TRATADO DE ONCOLOGÍA

Tomo II

Editores

Hernán Cortés-Funes
Ramon Colomer Bosch

Co-Editores

Emilio Alba Conejo
Eduardo Díaz-Rubio
Manuel González Barón
Vicente Guillem Porta
Josep Tabernero Caturla

Coordinador científico

José M. Trigo Pérez



PUBLICACIONES PERMANYER
www.permanyer.com

© 2009 P. Permanyer

Mallorca, 310 - 08037 Barcelona
Tel.: 93 207 59 20 Fax: 93 457 66 42
www.permanyer.com

ISBN colección: 978-84-92620-16-6
ISBN Tomo II: 978-84-92620-18-0
Dep. Legal: B-9.118/2009
Ref.: 166AG071

Impreso en papel totalmente libre de cloro
Impresión: Comgrafic

Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)

Reservados todos los derechos:
Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo.
La información que se facilita y las opiniones manifestadas no han implicado que los editores llevasen a cabo ningún tipo de verificación de los resultados, conclusiones y opiniones.

Nota de los autores:
Se ha puesto un especial cuidado para confirmar la precisión de la información presentada y para describir la práctica clínica generalmente aceptada. Sin embargo, los autores, editores y la editorial no se hacen responsables de los errores, omisiones o de cualquier consecuencia derivada de la aplicación de la información contenida en este Tratado. La aplicación de la información en una determinada situación es total responsabilidad del oncólogo médico.
En este libro se exponen pautas de manejo, dosis y efectos secundarios de diversos fármacos. Los autores, editores y la editorial han procurado que todos ellos estén de acuerdo con la práctica actual. No obstante, debido a la investigación en marcha, los cambios de las autoridades reguladoras y el constante flujo de información relacionado con los fármacos y sus efectos secundarios, el lector deberá consultar la información proporcionada por los laboratorios farmacéuticos en la ficha técnica de cada producto y atenerse al estado actual de los conocimientos en esta área.

Agradecimientos:
Los editores desean agradecer la inestimable colaboración de Amgen Oncología, que ha contribuido a la edición de esta obra.
Nuestro más sincero agradecimiento.

Autores

Jesús Alarcón Company
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Son Dureta
Palma de Mallorca

Enrique de Álava Casado
Programa de Patología Molecular
Centro de Investigación del Cáncer-IBMCC
Universidad de Salamanca/CSIC
Salamanca

Emilio Alba Conejo
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico Universitario
Virgen de la Victoria
Málaga

Santiago Albiol Rodríguez
Servicio de Oncología
Clínica Quirón
Barcelona

Julia Alcaide García
Servicio de Oncología Médica
Hospital Regional Universitario Carlos Haya
Málaga

Lorenzo Alonso Carrión
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Virgen de la Victoria
Málaga

Román Amador Huélamo
Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Universitario La Fe
Valencia

Raquel Andrés Conejero
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa
Zaragoza

Jorge Aparicio Urtasún
Servicio de Oncología Médica
Institut Català d'Oncologia (ICO)
L'Hospitalet de Llobregat

Alberto Arcediano del Amo
Sección de Oncología Médica
Hospital Universitario de Guadalajara
Guadalajara

Miguel Ángel Arráez Sánchez
Servicio de Neurocirugía (MAA)
Hospital Regional Universitario Carlos Haya
Málaga

Virginia Arrazubi Arrula
Servicio de Oncología Médica
Institut Català d'Oncologia (ICO)
L'Hospitalet de Llobregat

Elvira del Barco Morillo
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario de Salamanca
Salamanca

Laura Basterretxea Badiola
Servicio de Oncología Médica
Hospital Donostia
San Sebastián

Joaquim Bellmunt i Molins
Servicio de Oncología
Hospital Universitario del Mar
Barcelona

Manuel Benavides Orgaz
Sección de Oncología Médica (MB)
Hospital Regional Universitario Carlos Haya
Málaga

Alfonso Berrocal Jaime
Servicio de Oncología Médica
Hospital General de Valencia
Valencia

Pedro Pablo Berros Fombella
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Central de Asturias
Oviedo

Sebastiano Biondo Aglio
Cirugía General y Digestiva
Hospital Universitario de Bellvitge
Universidad de Barcelona
L'Hospitalet de Llobregat

Ana Blasco Cordellat
Servicio de Oncología Médica
Hospital General Universitario de Valencia
Valencia

Miguel Ángel Cabrera Suárez
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario
Nuestra Señora de Candelaria
Santa Cruz de Tenerife

Julia Calzas Rodríguez
Servicio de Oncología Médica
Hospital de Fuenlabrada
Madrid

Àngels Camins Simón
Instituto de Diagnóstico por la Imagen
Hospital Duran i Reynals
L'Hospitalet de Llobregat

José María del Campo Fornis
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Vall d'Hebron
Barcelona

Carlos Camps Herrero
Servicio de Oncología Médica
Hospital General Universitario de Valencia
Valencia

Juan Carulla Torrent
Unidad de Gestión Clínica Integral
Oncológica
Hospital Mateu Orfila
Mahón

Javier Cassinello Espinosa
Sección de Oncología Médica
Hospital Universitario de Guadalajara
Guadalajara

Susana Cedrés Pérez
Servicio de Oncología Médica
Hospital de la Vall d'Hebron
Barcelona

Manuel Cobo Dols
Servicio de Oncología Médica
Hospital Regional Universitario Carlos Haya
Málaga

Antonio Colmenarejo Rubio
Servicio de Oncología Médica
Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla
Madrid

Ramon Colomer Bosch
Centro Oncológico
MD Anderson Internacional España
Madrid

Manuel Constenla Figueiras
Servicio de Oncología Médica
Complejo Hospitalario de Pontevedra
Hospital Provincial
Pontevedra

Fabiola Cortés-Funes Urquijo
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario 12 de Octubre
Madrid

Juan Jesús Cruz Hernández
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario de Salamanca
Salamanca

Elsa Dalmau Portulas
Servicio de Oncología
Corporació Sanitària Parc Taulí
Sabadell

Juan Ramón Delgado Pérez
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Virgen de las Nieves
Granada

José Ángel Díaz Pérez
Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital Clínico San Carlos
Madrid

Eduardo Díaz-Rubio
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico Universitario San Carlos
Madrid

Francisco Javier Dorta Delgado
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario
Nuestra Señora de Candelaria
Santa Cruz de Tenerife

María José Echarri González
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario 12 de Octubre
Madrid

Emilio Esteban González
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Central de Asturias
Oviedo

Isabel Fernández-Rañada Shaw
Sección de Oncología Médica
Hospital Universitario de Guadalajara
Guadalajara

Emilio Fonseca Sánchez
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario de Salamanca
Salamanca

Joan Carles Galcerán
Servicio de Oncología
Hospital Universitario del Mar
Barcelona

Ramon Galiana Santamaría
Servicio de Oncología Radioterápica
Institut Català d'Oncologia (ICO)
L'Hospitalet de Llobregat

Francisco Ramón García Arroyo
Servicio de Oncología Médica
Complejo Hospitalario de Pontevedra
Hospital Provincial
Pontevedra

Ignacio García Escobar
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario 12 de Octubre
Madrid

Xavier García del Muro
Unidad Funcional de Tumores Óseos y Sarcomas
Servicio de Oncología Médica
Institut Català d'Oncologia (ICO)
Hospital Universitario de Bellvitge
L'Hospitalet de Llobregat

Rocío García Carbonero
Servicio de Oncología Médica
Hospital Virgen del Rocío
Sevilla

José Luis García López
Servicio de Oncología Médica
Hospital Ramón y Cajal
Madrid

José Ángel García Saenz
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico San Carlos
Madrid

Anhara García Valverde
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario 12 de Octubre
Madrid

Pere Gascón Vilaplana
Servicio de Oncología Médica
Institut Clínic de Malalties
Hemato-Oncològiques (ICMHO)
Hospital Clínic
Barcelona

José Ramón Germà Lluch
Servicio Oncología Médica
Institut Català d'Oncologia (ICO)
L'Hospitalet de Llobregat

Miguel Gil Gil
Servicio de Oncología Médica
Hospital Duran i Reynals
Institut Català d'Oncologia (ICO)
L'Hospitalet de Llobregat

Mireia Gil Raga
Servicio de Oncología Médica
Hospital General Universitario de Valencia
Valencia

José Gómez Codina
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario La Fe
Valencia

César Gómez Raposo
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario La Paz
Madrid

Manuel González Barón
Director de la Cátedra de Oncología Médica
y Medicina Paliativa
Universidad Autónoma de Madrid
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario La Paz
Madrid

Encarnación González Flores
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Virgen de las Nieves
Granada

José Luis González Larriba
Hospital Clínico San Carlos
Universidad Complutense
Madrid

Vicente Guillem Porta
Servicio de Oncología Médica
Institut Valencià d'Oncologia (IVO)
Valencia

Alfonso Gúrpide Ayerra
Departamento de Oncología Médica
Clínica Universitaria de Navarra
Pamplona

Vanesa Gutiérrez Calderón
Servicio de Oncología Médica
Hospital Regional Universitario Carlos Haya
Málaga

Marta Hernández García
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario 12 de Octubre
Madrid

Ricardo Hitt Sabag
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario 12 de Octubre
Madrid

Dolores Isla Casado
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico Lozano Blesa
Zaragoza

Lara Iglesias Docampo
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario 12 de Octubre
Madrid

Laura Jiménez Colomo
Unidad Funcional de Tumores Óseos
y Sarcomas
Servicio de Oncología Médica
Institut Català d'Oncologia (ICO)
Hospital Universitario de Bellvitge
L'Hospitalet de Llobregat

Paula Jiménez Fonseca
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Central de Asturias
Oviedo

Ángel Jiménez Lacave
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Central de Asturias
Oviedo

José Miguel Jurado García
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria
Málaga

Julio Lambea Sorrosal
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Lozano Blesa
Zaragoza

Daniel Lalchandani Lalchandani
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario
Nuestra Señora de Candelaria
Santa Cruz de Tenerife

Pilar Lianes Barragán
Servicio de Oncología Médica
Hospital de Mataró
Mataró

Beatriz Llorente Ayala
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Central de Asturias
Oviedo

Ana López Alonso
Sección de Oncología Médica
Hospital Universitario de Guadalajara
Guadalajara

José María López Picazo
Departamento de Oncología Médica
Clínica Universitaria de Navarra
Pamplona

José Manuel López Vega
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
Santander

María Luque Cabal
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Central de Asturias
Oviedo

Manel Mañós Pujol
Servicio de Otorrinolaringología
Hospital Universitario de Bellvitge
Universidad de Barcelona
L'Hospitalet de Llobregat

Javier Martín Broto
Servicio de Oncología Médica
Comité de Tumores Músculo-Esqueléticos
(COTMES) y Grupo de Investigación
Translacional en Linfomas y Sarcomas
Hospital Universitario Son Dureta
Palma de Mallorca

Alejandro Martínez Bueno
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínic, ICMHO, IDIBAPS
Barcelona

M.ª José Martínez Ortiz
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario de Elche
Elche

Susana Martínez Peralta
Servicio de Oncología Médica
Hospital de Mataró
Mataró

Joan Maurel Santasusana
Servicio de Oncología Médica
Institut d'Investigacions Biomèdiques
August Pi i Sunyer (IDIBAPS) CIBER HEPAD
Universidad de Barcelona
Hospital Clínic
Barcelona

José Ignacio Mayordomo Cámara
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa
Zaragoza

Ana Medina Colmenero
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Virgen de la Victoria
Málaga

Begoña Mellado González
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínic, ICMHO, IDIBAPS
Barcelona

Pedro Carlos Menéndez Fernández
Unidad de Oncología Médica
Hospital Nuestra Señora de América
Madrid

Ricard Mesía Nin
Servicio de Oncología Médica
Institut Català d'Oncologia (ICO)
L'Hospitalet de Llobregat

Esther Millastre Bocos
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Lozano Blesa
Zaragoza

Fernando Moreno Antón
Servicio de Oncología Médica
Hospital de Fuenlabrada
Zaragoza

Pilar Mut Sanchís
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Son Dureta
Palma de Mallorca

José Antonio Narváez García
Unidad Funcional de Tumores Óseos y Sarcomas
Servicio de Radiodiagnóstico
Institut Català d'Oncologia (ICO)
Hospital Universitario de Bellvitge
L'Hospitalet de Llobregat

Almudena Narváez Arróspide
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario 12 de Octubre
Madrid

Miquel Nogué Aliguer
Servicio de Oncología Médica
Hospital General de Vic
Vic

David Olmos Hidalgo
Royal Marsden Hospital
Sutton, Surrey, UK

Miguel Pastor Borgoñón
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario La Fe
Valencia

Sergio Peralta Muñoz
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Vall d'Hebron
Barcelona

Antonia Perelló Martorell
Servicio de Oncología Médica
Comité de Tumores Músculo-Esqueléticos
(COTMES) y Grupo de Investigación
Translacional en Linfomas y Sarcomas
Hospital Universitario Son Dureta
Palma de Mallorca

José Manuel Pérez García
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Vall d'Hebron
Barcelona

José Luis Pérez Gracia
Departamento de Oncología Médica
Clínica Universitaria de Navarra
Pamplona

Pedro Pérez Segura
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico San Carlos
Madrid

Álvaro Pinto Marín
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario La Paz
Madrid

Josep Manuel Piera Pibernat
Servicio de Oncología Médica
Hospital Donostia
San Sebastián

Josep Maria Piulats Rodríguez
Servicio de Oncología Médica
Institut Català d'Oncologia (ICO)
L'Hospitalet de Llobregat

Vanesa Pons Sanz
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario de Elche
Elche

Federico Portabella Blavia
Unidad Funcional de Tumores Óseos
y Sarcomas
Servicio de Cirugía Ortopédica
y Traumatología
Institut Català d'Oncologia (ICO)
Hospital Universitario de Bellvitge
L'Hospitalet de Llobregat

Aleix Prat Aparicio
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Vall d'Hebron
Barcelona

Ricardo Prat Acín
Servicio de Neurocirugía
Hospital Universitario La Fe
Valencia

Javier Puente Vázquez
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico San Carlos
Madrid

Amaia Ramírez de Olano
Servicio de Oncología
Clínica Quirón
Barcelona

Rafael Ramos Asensio
Servicio de Anatomía Patológica
Comité de Tumores Músculo-Esqueléticos
(COTMES)
Hospital Universitario Son Dureta
Palma de Mallorca

Jordi Remon Masip
Servicio de Oncología Médica
Hospital de Mataró
Mataró

Gaspar Reynés Muntaner
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario La Fe
Valencia

M.ª José Ribal Caparrós
Servicio de Urología
Hospital Clínic
Barcelona

José Manuel Rico Pérez
Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Universitario Virgen de la Victoria
Málaga

Julio Rifà Ferrer
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Son Dureta
Palma de Mallorca

Álvaro Rodríguez Lescure
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario de Elche
Elche

Analia Rodríguez
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario 12 de Octubre
Madrid

César Augusto Rodríguez Sánchez
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario de Salamanca
Salamanca

Antonio Rueda Domínguez
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico Universitario
Virgen de la Victoria
Málaga

Manuel Ruiz-Echarri Rueda
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa
Zaragoza

Maribel Sáez Medina
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Virgen de la Victoria
Málaga

Eugeni Saigí Grau
Servicio de Oncología
Corporació Sanitària Parc Taulí
Sabadell

Ramón Salazar Soler
Servicio de Oncología Médica
Institut Català d'Oncologia (ICO)
L'Hospitalet de Llobregat

Laura Salgado Boquete
Servicio de Oncología Médica
Complejo Hospitalario de Pontevedra
Hospital Provincial
Pontevedra

Miguel Sánchez Parra
Servicio de Oncología Médica
Hospital Donostia
San Sebastián

Miquel Àngel Seguí Palmer
Servicio de Oncología
Corporació Sanitària Parc Taulí
Sabadell

Juan Sepúlveda Sánchez
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario 12 de Octubre
Madrid

María Isabel Sevilla García
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico Universitario
Virgen de la Victoria
Málaga

Josep Tabernero Caturla
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Vall d'Hebron
Barcelona

Óscar Tendero Gómez
Servicio de Cirugía Ortopédica
Sección de Patología Tumoral
Comité de Tumores Músculo-Esqueléticos
(COTMES)
Hospital Universitario Son Dureta
Palma de Mallorca

Alexandre Teulé Vega
Servicio de Oncología Médica
Institut Català d'Oncologia (ICO)
L'Hospitalet de Llobregat

Esperanza Torres Sánchez
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico Universitario Virgen
de la Victoria
Málaga

Alejandro Tres Sánchez
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Lozano Blesa
Zaragoza

José Manuel Trigo Pérez
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Virgen de la Victoria
Málaga

Javier Valdivia Bautista
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Virgen de las Nieves
Granada

Ruth Vera García
Servicio de Oncología
Hospital de Navarra
Pamplona

Eugenia Verger Fransoy
Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Clínic
Barcelona

Noemí Villanueva Palicio
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Central de Asturias
Oviedo

Ricardo Yaya Tur
Servicio de Oncología Médica
Institut Valencià d'Oncologia (IVO)
Valencia

Abreviaturas

5'-dFCR 5'-desoxi-5-fluorocitidina
5'-dFUR 5'-desoxi-5-fluorouridina
5-FdUMP 5-fluoro-desoxiuridina-monofosfato
5-FU 5-fluorouracilo
5-FUMP 5-fluoro-uridina-monofosfato
5-HIAA 5-hidroxiindolacético
5-HT3 5-hidroxitriptamina
5-HTP 5-hydroxi-L-triptófano

A adrenalina
AAH hiperplasia atípica adenomatosa
AAP amputación abdominoperineal
AAS ácido acetilsalicílico
ABA alimentación básica adaptada
ABCSG *Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group*
ABV adriamicina, bleomicina y vincristina
ABVD adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina
AC doxorrubicina (adriamicina) y ciclofosfamida
ACE adriamicina, ciclofosfamida y etopósido
ACIP *Advisory Committee on Immunization Practices*
AcMo anticuerpo monoclonal
ACOSOG *American College of Surgeons Oncology Group*
ACP *American College of Phisicians*
ACR *American College of Radiology*
ACS *American Cancer Society*
ACTH tumores productores de hormona adrenocorticotropa
ADA adenosina desaminasa
ADCC *antibody dependent cellular cytotoxicity*
ADH hormona antidiurética
ADN ácido desoxirribonucleico
ADOC doxorrubicina, cisplatino, vincristina y ciclofosfamida
ADT antidepresivos tricíclicos
AEM Agencia Española del Medicamento
AEMPS Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios
AFP α-fetoproteína
AG adriamicina y gemcitabina
AGA *American Gastroenterology Association*
AGAT alkylguanina-ADN-alkyltransferasa
AGC células glandulares atípicas
AIC amino-imidazol-carboxiamida
AINE antiinflamatorios no esteroideos
AIS factor inductor de anemia
AJCC *American Joint Committee on Cancer*
ALK *anaplasic lymphoma kinase*
ALPI *Adjuvant Lung Project Italy*
AM acetato de megestrol
AMA *American Medical Association*
ANCA anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos
ANF factor atrial natriurético
ANNA-1 *antineuronal nuclear autoantibodies-1 associated*
ANP péptido natriurético atrial
AO anticonceptivos orales
AOCTG *Advanced Ovarian Cancer Trialist Group*
AP1 *activator protein 1*
APC *adenomatous polyposis coli*
APCR anemia pura de células rojas
APVP años potenciales de vida perdidos
Ara-C arabinósido de citosina
ARN ácido ribonucleico
ARNi interferencia de ARN
ARS secuencia de replicación autónoma
ASA Sociedad Americana de Anestesiología
ASC *atypical squamous cells*
ASCO *American Society of Clinical Oncology*
ASC-US *atypical squamous cell of undetermined significance*
ASH Sociedad Americana de Hematología
ATAC *arimidex tamoxifen alone or in combination*
ATG globulina antitimocítica
ATM *ataxia telangiectasia mutated*
ATP *adenosine triphosphate*
AUA *American Urological Association*
AUC área bajo la curva
AVAC años de vida ajustados por calidad
AVI adriamicina, etopósido e ifosfamida
AZT azidotimidina

B2M β_2-microglobulina
BAC bloqueo androgénico combinado
BAO *basal acid output*
BAPEN *British Association from Parenteral and Enteral Nutrition*
BCD bleomicina, ciclofosfamida y dactinomicina
BCG bacilo Calmette-Guérin
BCIRG *Breast Cancer International Research Group*
BCNU carmustina
BCQ cuestionario de quimioterapia de cáncer de mama
BCR receptor de células B
BCRP *Breast Cancer Resistance Protein*
BDI inventario de depresión de Beck
BEAM BCNU, etopósido, arabinósido de citosina y melfalán
BEP bleomicina, etopósido y cisplatino
BER *base excision repair*
BEST *Breast Cancer Erythropoietin Trial*
bFGF *basic fibroblast growth factor*
BGC biopsia del ganglio centinela
BHD síndrome de Birt-Hogg-Dube
BIRADS *Breast Imaging and Reporting and Database System*
BLM bleomicina
BLOT *Bimodality Lung Oncology Team*
BLT *Big Lung Trial*
BMC *British Medical Council*
BMP bleomicina, metotrexato y cisplatino
BNCO bronconeumopatía crónica obstructiva
BNP péptido natriurético cerebral
BOLD bleomicina, vincristina, lomustina y DTIC
BOP bleomicina, vincristina y cisplatino
BPI cuestionario breve de dolor de Winconsin
BrdU bromodesoxiuridina
BSC *best supportive care*
BSGC biopsia selectiva del ganglio centinela
BSI breve inventario de síntomas
BV bleomicina y vincristina

CA4P combretastatina A4 fosfato
CAEPO cuestionario de afrontamiento del estrés para pacientes oncológicos
CAF ciclofosfamida, doxorrubicina y 5-FU
CAFZ goserelina
CAFZT goserelina y tamoxifeno
CAIX anhidrasa carbónica IX
CALGB *Cancer and Acute Leukemia Group B*
CALLA antígeno de la leucemia linfoblástica aguda
CARES sistema de evaluación de rehabilitación en cáncer
CAT carcinomas anaplásicos del tiroides
CAV ciclofosfamida, vincristina y adriamicina
CBDCA carboplatino
CCA carcinoma de la corteza adrenal
CCC cáncer de cabeza y cuello
CCG *Children's Cancer Group*
CCHNP cáncer hereditario no polipósico
CCNU lomustina
CCR cáncer colorrectal
CCSG *Children's Cancer Study Group*
CDA citidina desaminasa
CdA clorodesoxiadenosina

CDDP cisplatino
CDI carcinoma ductal infiltrante
CDIS carcinoma ductal *in situ*
Cdk *cyclin dependent kinase*
CDT carcinomas diferenciados del tiroides
CEA *carcinogen embrionary antigen*
CECC carcinoma epidermoide/escamoso de cabeza y cuello
CEIC Comité Ético de Investigación Clínica
CEP progenitores endoteliales circulantes
CERA *continuous erythropoietin receptor activator*
CESS *Cooperative Ewing Sarcoma Studies*
CF cisplatino y 5-FU
CFOT citrato de fentanilo oral transmucosa
CgA cromogranina A
CGH hibridación genómica comparada
CGRP péptido relacionado con el gen de la calcitonina
CHC carcinoma hepatocelular
chk 1 *checkpoint* cinasa 1
CHO *chinese hamster ovary*
CIBMTR *Center for International Blood and Marrow Transplant Research*
CID coagulación intravascular diseminada
CIE-O Clasificación Internacional de Enfermedades en la versión para Oncología
CIN *cervical intraepithelial neoplasia*
CIS carcinoma *in situ*
CISCA cisplatino, ciclofosfamida y adriamicina
CISH *chromogenic in situ hybridization*
CK citoqueratinas
CLI carcinoma lobulillar infiltrante
CLIP *Cancer of the Liver Italian Program*
CLIS carcinoma lobulillar *in situ*
CMF ciclofosfamida, metotrexato y 5-FU
CMI carcinoma inflamatorio de mama
CMLA cáncer de mama localmente avanzado
CMNI carcinoma de mama no inflamatorio
CMOH cáncer de mama y ovario hereditario
CMP cáncer microcítico de pulmón
CMT cáncer medular de tiroides
CMV citomegalovirus
CMyV cisplatino, metotrexato y vinblastina
CNMP cáncer no microcítico de pulmón
CNTF factor neutrofílico ciliar
COD cáncer de origen desconocido
COMS *Collaborative Ocular Melanoma Study Group*
CP cáncer de pulmón
CPCNP carcinoma de pulmón de célula no pequeña
CPCP cáncer de pulmón de células pequeñas
CPHR cáncer de próstata hormonorresistente
CPHS cáncer de próstata hormonosensible
CPR colangiorresonancia
CPRE colangiografía retrógrada endoscópica
CPRM colangiopancreatorresonancia magnética nuclear
CR cáncer de recto
CRO organizaciones de investigación por contrato
CSF *colony-stimulating factors*
CTC *common toxicity criteria*
CTCAE *common toxicity criteria adverse events*
CTCL leucemia cutánea de células T
CTH colangiografía transparietohepática
CTP colangiografía transhepática percutánea
CTV *clinical target volume*
CTVA cirugía por toracoscopia videoasistida
CTZ *chemoreceptor trigger zone*
CVAMP ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina y metilprednisolona
CVP ciclofosfamida, vincristina y prednisona
CVRS calidad de vida relacionada con la salud

DA disposiciones anticipadas
DAI desfibrilador automático
DaL daunorrubicina liposomal
DAS escala de ajuste diádico
DBO dosis biológica óptima
DC docetaxel y cisplatino
DCb docetaxel y carboplatino
DCC *deleted in colon carcinoma*
DCF docetaxel, cisplatino y 5-FU
DCK desoxicitidina cinasa
DCP degeneración cerebelosa paraneoplásica
DEC dominio extracelular
DeCOG Grupo Cooperativo de Oncología Dermatológica Alemán
DES dietilestilbestrol
DFSP dermatofibrosarcoma *protuberans*
DGF y PS C Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios
DGGE electroforesis desnaturalizante por gradientes
DHA ácido docosahexaenoico
DHAP dexametasona, citarabina y cisplatino
DHEA dihidroepiandrosterona
DHPLC cromatografía líquida de alta prestación
DHT dihidrotestosterona
DI dolor irruptivo
DL doxorrubicina liposomal
DLP doxorrubicina liposomal pegilada
DMSO dimetilsulfóxido
DMT dosis máxima tolerada
DP derrame pericárdico
DPD dihidropirimidina deshidrogenasa
DR *death receptor*
DRR radiografías digitales reconstruidas
DTH hipersensibilidad de tipo retardado
DTIC dacarbazina
dTTP desoxitimidina trifosfato

EAP etopósido, adriamicina y cisplatino
EBCTCG *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*
EC epirrubicina y ciclofosfamida
EC I ensayos clínicos fase I
ECA ensayos controlados aleatorizados
ECCA ensayo clínico controlado aleatorizado
ECF epirrubicina, cisplatino y 5-FU
ECL enterocromafín-*like*
ECOG *Eastern Cooperative Oncology Group*
ECP enfermedades de cadenas pesadas
ED exactitud diagnóstica
EDP etopósido, doxorrubicina y cisplatino
EE enfermedad estable
EEG electroencefalograma
EEx enfermedad extendida
EOI *European Osteosarcoma Intergroup*
EGF *epidermal growth factor*
EGFR *epidermal growth factor receptor*
EGG electrocardiograma
EH enfermedad de Hodgkin
EL enfermedad limitada
ELA esclerosis lateral amiotrófica
ELF etopósido, leucovorin y 5-FU
EMA *epithelial membrane antigen*
EMEA *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*
ENE enolasa neuronal específica
eNOS sintetasa del óxido nítrico
ENSAT *European Network for the Study of Adrenal Tumors*
EORTC *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*
EP etopósido y cisplatino
EPA ácido eicosapentaenoico
EPI epirrubicina
EPIC Investigación Europea Prospectiva sobre Cáncer y Nutrición
EPID sistemas de imagen portal
EPIyC etopósido, prednisolona, ifosfamida y cisplatino/carboplatino
EPO eritropoyetina
EPOR receptor de eritropoyetina
ERA exceso de riesgo absoluto
ERCC1 *excision repair cross-complementation group 1*
ERCP colangiopancreatografía retrógrada endoscópica
ERK *extracellular signal-regulated protein kinase*
ESHAP etopósido, metilprednisolona, citarabina y cisplatino
ESMO Sociedad Europea de Oncología Médica
ESPAC-1 *European Study Group for Pancreatic Cancer 1*
ESPEN Sociedad Europea para la Nutrición Clínica y el Metabolismo

ETE enfermedad tromboembólica
ETG enfermedad trofoblástica gestacional
ETM escisión total del mesorrecto
ETT tumores trofoblásticos epitelioides
EVA escala visual analógica
EVH enfermedad venooclusiva hepática

FAC 5-FU, doxorrubicina y ciclofosfamida
FAK cinasa de adhesión focal
FAM adriamicina, mitomicina y 5-FU
FAP *familial adenomatous polyposis*
FAr-ATP fluoro-arabinósido-furanosil-adenosina trifosfato
FASG *French Adjuvant Study Group*
FCH factores de crecimiento hematopoyéticos
FDA *Food and Drug Administration*
FDG fluorodesoxiglucosa
FEC 5-FU, epirrubicina y ciclofosfamida
FEV fracción de eyección ventricular
FGF *fibroblast growth factor*
FGFR *fibroblast growth factor receptor*
FH fumarato hidratasa
FHIF-1 factor inhibidor de HIF-1
FHIT tríada histidina frágil
FIGF factor de crecimiento inducido por c-fos
FIGO Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia
FISH *fluorescent in situ hybridization*
FLIC índice de vida funcional-cáncer
FLP 5-FU/leucovorin y cisplatino
FMC formación médica continuada
FMTC carcinoma medular de tiroides familiar
FP factores de pronóstico
FT factor tisular
FTO tegafur
FTra farnesil transferasa
FU fluorouracilo

GABA *γ-aminobutyric acid*
GBM glioblastoma
GC ganglio centinela
GCG Grupo de Cáncer Ginecológico
GCIG Intergrupo de Cáncer Ginecológico
G-CSF *granulocyte colony-stimulating factor*
GDNF factor neurotrófico derivado de las células gliales
GECP-SLCG Grupo Español de Investigación de Cáncer de Pulmón
GEICAM Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama
GEICO Grupo Español de Investigación en Cáncer de Ovario
GEIS Grupo Español de Investigación en Sarcoma
GENOM Grupo Español de Neurooncología Médica
GETNE Grupo Español de Tumores Neuroendocrinos
GFAP *glial fibrillary acidic protein*
GH hormona del crecimiento
GHRH péptido liberador de hormona del crecimiento
GHSG *German Hodgkin's Study Group*
GICOG Grupo Cooperativo Internacional para la Oncología Ginecológica
GIMENA *Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto*
GIST tumores del estroma gastrointestinal
GITSG *Gastrointestinal Tumor Study Group*
GK Gamma Knife
GM-CSF factores estimuladores de colonias granulocíticas-macrofágicas
GMSI gammapatía monoclonal de significado incierto
GOG *Gynecologic Oncology Group*
GOTEL Grupo Oncológico para el Tratamiento de las Enfermedades Linfoides
GPC guías de práctica clínica
GRF factor de liberación de hormona de crecimiento
GTCSG *German Testicular Cancer Study Group*
GTP guanosina trifosfato
GTV *gross tumor volume*

H/RS células de Hodgkin y de Reed-Sternberg
HADS escala de depresión y ansiedad hospitalaria
HAHA *human anti-human antibody*
HAI arteria hepática
HAM aplicador de Harrison-Anderson-Mick

Hb hemoglobina
HBPM heparinas de bajo peso molecular
HCG *human chorionic gonadotropin*
HCL tricoleucemia
HDA hemorragia digestiva alta
HDB hemorragia digestiva baja
HD-MTX metotrexato a dosis altas
HD-MVAC altas dosis metotrexato, vinblastina, adriamicina y cisplatino
HDO hospital de día oncológico
HDOM hospital de día de oncología médica
HDR *high dose rate*
HEPA *high-efficiency particulate air*
HER *human epidermal receptor*
HFM histiocitoma fibroso maligno
HFT *hepatocyte growth factor*
HGF/SF *hepatocyte growth factor/scatter factor*
HH vía Hedgehog
HIF factores de transcripción inducidos por hipoxia
HLA hiperplasia lobulillar atípica
HLRCC leiomiomatosis hereditaria y cáncer de células renales
HP *Helicobacter pylori*
HPC hepatocarcinoma
HPL lactógeno placentario humano
HPRCC carcinoma renal papilar familiar
HPV *human papilomavirus*
HR *hazard ratio*
HSIL *high-grade squamous intraepithelial lesions*
HSP90 *heat shock protein* 90
HTLV-I linfotrópico T humano tipo I
HU hidroxiurea

IA inhibidores de la aromatasa
IALT *International Adjuvant Lung Cancer Collaborative Group Trial*
IAPP polipéptido amiloide insular
IARC *International Agency for Research on Cancer*
IASLC Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón
IASP *International Association for the Study of Pain*
IATG *International Antimicrobial Therapy Group*
IBCSG *International Breast Cancer Study Group*
IC insuficiencia cardíaca
ICAM-1 molécula de adhesión intercelular 1
ICE ifosfamida, carboplatino y etopósido
ICON *International Collaborative Ovarian Neoplasm*
ICPR Comisión Internacional de Protección Radiológica
ICRU *International Commission on Radiation Units and Measurements*
ID intensidad de dosis
IDEAL *Iressa Dose Evaluation in Advanced Lung Cancer*
IDO indoleamina 2,3-dioxigenasa
IDSA *Infectious Disease Society of America*
IE ifosfamida y etopósido
IECA inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
IESS-1 *Intergroup Ewing Sarcoma Study*
IFL irinotecan, 5-fluorouracilo y leucovorin
IFM *Intergroupe Francophone du Myélome*
IFN interferón
IFRT Guía para el diseño de la irradiación sobre campos afectados
IGCCCG *International Germ Cell Cancer Collaborative Group*
IGF factor de crecimiento derivado de insulina
IGF-I *insulin-like growth factor I*
IGF-IR receptor del factor de crecimiento tipo insulina
IGHV genes variables del *locus* de la cadena pesada
IGRT RT guiada por imagen
IHP infusión hepática aislada
IHQ inmunohistoquímica
IL interleucina
IL-2R interleucina 2 recombinante
ILE intervalo libre de enfermedad
ILP intervalo libre de progresión
IM índice de Maruyama
IMC índice de masa corporal
IMRT *intensity modulated radiation therapy*
IORT RT intraoperatoria

IP instrucciones previas
IPI Índice Pronóstico Internacional
IRM imagen por resonancia magnética
IRMA ensayos inmunorradiométricos
IRSG *Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group*
ITK inhibidores tirosina cinasa
ITP ifosfamida paclitaxel cisplatino
IVO Instituto Valenciano de Oncología

JRSGC *Japan Research Society for Gastric Cancer*

KGF *keratinocyte growth factor*
KTP potasio-titanio-fosfato

L1CAM *L1 cell adhesion molecule*
LAC *laparoscopic assisted colectomy*
LAM leucemias agudas mieloides
LARP linfadenectomía retroperitoneal
LCNEC carcinoma de células grandes neuroendocrino
LCR líquido cefalorraquídeo
LDH lactato deshidrogenasa
LDR *low dose rate*
LEEP *loop electrosurgical excision procedure*
LEMS *Lambert-Eaton myasthenic syndrome*
LET transferencia de energía lineal
LEV levamisol
LF linfoma folicular
LFA-3 antígeno leucocitario funcional 3
LH linfoma de Hodgkin
LHCM LH de celularidad mixta
LHDL LH y depleción linfocítica
LHEN LH clásico que engloba a los tipos de esclerosis nodular
LHPLN LH de predominio linfocítico nodular
LH-RH *luteinizing hormone releasing hormone*
LHRL LH clásico rico en linfocitos
LIBC *lost in inflammatory breast cancer*
LIF factor inhibidor de la leucemia
LLA leucemia linfoblástica aguda
LLC leucemia linfocítica crónica
LLG leucemia de linfocitos granulares
LMA leucemia mieloide aguda
LMC leucemia mieloide crónica
LMF factor movilizador de lípidos
LMP proteína latente de membrana
LMS leiomiosarcoma
LNH linfomas no hodgkinianos
LOH *loss of heterozygosity*
LPL leucemia prolinfocítica
LPL lipoproteína lipasa
LSIL *low grade squamous intraepithelial lesions*
LV leucovorin

MAC escala de ajuste mental al cáncer
MAGIC *British MRC Adjuvant Gastric Cancer Infusional Chemotherapy*
MANE evaluación de náuseas y emesis de Morrow
MAPK *mitogen-activated protein kinases*
MASCC *Multinational Association of Supportive Care in Cancer*
MAT macrófagos asociados al tumor
MBE medicina basada en la evidencia
MBL linfocitosis B monoclonal
MC metástasis cerebrales
MCL linfoma de células del manto
MEK *mitogen extracellular kinase*
MEL melfalán y trasplante
MEN *multiple endocrine neoplasia*
MESNA 2-mercapto-etano-sulfonato-sódico
MG miastenia *gravis*
MGSS *Martínez-Gimeno Scoring System*
MGUS gammapatía monoclonal de origen desconocido
MHC molécula del complejo de histocompatibilidad
MIBG metayodobenzilguanidina
MINDACT *Microarray In Node-negative Disease may Avoid Chemotherapy Trial*
MIP *macrophage inflammatory protein*
MK-869 aprepitant
MM mieloma múltiple
MMP metaloproteinasas de matriz
MMR *mismatch repair system*
MNA *mini-nutritional assessment*
MNA SF *mini-nutritional assessment short form*
MO melanoma ocular
MOPP mostaza nitrogenada (mecloretamina), vincristina, procarbazina y prednisona
MP melfalán y prednisona
MPA acetato de medroxiprogesterona
MPEG metoxipolietilenglicol
MPF *maturation promoting factor*
MPM mesotelioma pleural maligno
MPQ cuestionario de dolor de McGill
MPT esquema melfalán y prednisona más talidomida
MRD enfermedad mínima residual
MSI inestabilidad de microsatélites
MSKCC *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*
MST *Malnutrition Screening Tool*
MSTS *Musculoskeletal Tumor Society*
MTD dosis máxima tolerada
MTIC metil-imidazol-carboxiamida
mTOR *mammalian target of rapamicin*
MTX metotrexato
MUST *Malnutrition Universal Screening Tool*
M-VAC metotrexato, vinblastina, adriamicina y cisplatino
MZF1 *human myeloid zinc finger 1*
MZL linfoma de la zona marginal

NA noradrenalina
NAD nicotin-adenina-dinucleótido
NCCAM Centro Nacional de Medicina Complementaria y Alternativa
NCCN *National Comprehensive Cancer Network*
NCCTG *North Central Cancer Treatment Group*
NCI *National Cancer Institute*
NCIC *National Cancer Institute of Canada*
NCIC-CTG *National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study*
nCR *near complete response*
Nd:YAG neodimio: itrio-aluminio-garnet
NE neuroendocrino
NEP neumonectomía extrapleural
NER *nucleotide excision repair*
NF neurofibromatosis
NFkB factor transcripcional nuclear κ B
NHS *Nurses' Health Study*
NICE *National Institute for Clinical Excellence*
NIH *National Institutes of Health*
NK-1 neurocinina 1
NNT número de pacientes que es necesario tratar
NOCOVA Grupo Nórdico de Cáncer de Ovario
NP nefrectomía parcial
NPC prevención nutricional del cáncer
NPCP *National Prostatic Cancer Project*
NPL prevención nutricional laparoscópica
NPS *Neuropathic Pain Scale*
NR nefrectomía radical
NRL nefrectomía radical laparoscópica
NRP neuropilina
NRS *Nutrition Risk Screening*
NSABP *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*
NSE enolasa neuroespecífica
NSGO *Nordic Society of Gynecologic Oncology*
NSLCCG *Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group*
NTCP probabilidad de complicaciones en tejidos normales
NWTSG *National Wilms' Tumor Study Group*

OBE oncología basada en la evidencia
OMS Organización Mundial de la Salud
ONCOPAZ Grupo Cooperativo de Investigación Oncológica
OPH osteoartropatía hipertrófica
OR *odds ratio*
OR oncología radioterápica
ORC complejo de reconocimiento de origen
ORL otorrinolaringológica
OS sarcomas óseos

PAAF punciones con aspiración mediante aguja fina
PAC cisplatino, doxorrubicina, ciclofosfamida
PAF poliposis adenomatosa familiar
PBMC *peripheral blood mononuclear cells*
PBP proteína básica de placenta
PCA *patient controlled analgesia*
PCF paclitaxel + cisplatino + 5-fluorouracilo
PCR *polymerase chain reaction*
PDGF factor de crecimiento derivado de las plaquetas
PDGFR receptores del factor de crecimiento plaquetario
PDGFRA receptor para el factor derivado de plaquetas
PE cisplatino, etopósido
PEG PE asociado a gemcitabina
PELF cisplatino, epirrubicina, leucovorin, 5-FU
PET tomografía por emisión de positrones
PETACC *Pan European Trials in Adjuvant Colon Cancer*
PF cisplatino con fluorouracilo
P-gp glucoproteína de permeabilidad
PHD2 enzima con actividad prolil hidroxilasa
PI3K fosfatidilinositol 3'cinasa
PICC accesos venosos subcutáneos implantables
PIF factor inductor de proteólisis
PIN neoplasia intraepitelial prostática
PKC proteína cinasa C
PLAP fosfatasa alcalina placentaria
PlGF factor de crecimiento placentario
PLL leucemia prolinfocítica
PNET *primitive neuroectodermal tumors*
PNT procedimientos normalizados de trabajo
POG *Pediatric Oncology Group*
POMB-ACE cisplatino, vincristina, metotrexato y bleomicina/actinomicina-D, ciclofosfamida y etopósido
POMS perfil de estados de humor
PORT radioterapia postoperatoria en cáncer de pulmón
PORTEC *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinom*
PP péptido P
pRb proteína del retinoblastoma
pRC respuesta completa patológica
PRCA anemia pura de células rojas
PRL prolactina
PS *performance status*
PSA *prostate specific antigen*
PSAD densidad de PSA
PSADT tiempo de duplicación de PSA
PSAEE PSA específico para la edad
PSAL fracción libre del PSA
PSAMOMA Grupo Español de Investigación en Cáncer Ginecológico
PSAV velocidad de PSA
PSTT tumores trofoblásticos de asiento placentario
PTCH proteína de membrana *patched*
PTC-PRN cáncer familiar de tiroides - neoplasia papilar renal
PTH hormona paratiroidea
PTHrP *parathyroid hormone-related protein*
PTK 787 valatinib
PTLL enfermedad linfoproliferativa postrasplante
PTP fosfatasa tirosina proteína
PTT púrpura trombocitopénica trombótica
PTV *planning target volume*
PVA alcohol polivinílico
PVB cisplatino, vinblastina, bleomicina
PVC *polyvinyl chloride*

QAD quimioterapia a altas dosis
QET quimioembolización transarterial
QN quimioterapia neoadyuvante
QT quimioterapia
QT-RT quimiorradioterapia

RA riesgo acumulado
RAB resección anterior baja
RANKL *receptor activator for nuclear factor κ B ligand*
RAR receptor ácido retinoico
Rb retinoblastoma
RBE eficacia biológica relativa
RBP albúmina, transferrina, prealbúmina y/o proteína transportadora del retinol
RC respuesta o remisión completa
RCBP registros de cáncer de base poblacional
RCC respuesta completa clínica
RCp respuesta completa patológica
RE receptor de estrógenos
RECIST *response evaluation criteria in solid tumors*
REN reparación por escisión de nucleótidos
RER retículo endoplásmico rugoso
RET *REarranged during Transfection*
RFLP polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción
RGE reflujo gastroesofágico
RH receptores hormonales
RIO RT intraoperatoria
RM resonancia magnética nuclear
RMP resistencia a multifármacos asociada con proteínas
RO respuestas objetivas
RP respuesta o remisión parcial
RPA *recursive partitioning analysis*
RPg receptores de progesterona
RR riesgo relativo
RRE riesgo relativo estandardizado
RRM1 ribonucleótido reductasa M1
RSC radiografía simple de columna
RSV virus del sarcoma de Roux
RT radioterapia
RTH radioterapia holocraneal
RTK receptores tirosina cinasa
RTOG *Radiation Therapy Oncology Group*
RT-PCR *reverse transcription-polymerase chain reaction*
RTU resección transuretral
RU radiación ultravioleta
RVI radiología vascular e intervencionista

SCF *stem cell factor*
SCM síndrome de compresión medular
SDF/CXCL-1 *stromal cell-derived factor 1*
SDHB succinato deshidrogenasa B
SDS escala de síntomas de malestar
SE sarcoma de Ewing
SEA sedación en la agonía
SECPAL Sociedad Española de Cuidados Paliativos
SED sistema endocrino difuso
SEER *surveillance, epidemiology and end results*
SEI Sistema de Estadificación Internacional
SELECT Estudio de Prevención con Vitamina C y Selenio
SEOM Sociedad Española de Oncología Médica
SERD bloqueadores selectivos del receptor estrogénico
SERM moduladores selectivos del receptor de estrógenos
SG supervivencia global
SGO *Society of Gynecologic Oncologist*
SHH *sonic hedgehog*
SHI síndrome de hipertensión intracraneal
SHU síndrome hemolítico-urémico
SIADH síndrome de secreción inadecuada de ADH
SIBI Sociedad Internacional de Bioética
SIC-CEIC Sistema Informático de Conexión de los CEIC
SIL *squamous intraepithelial lesion*
SIP perfil de síntomas de enfermedad
SIPA1 *signal-induced proliferation-associated gene 1*
SIR *standardized incidence ratio*
SK sarcoma de Kaposi
SL *second look*
SLE supervivencia libre de enfermedad
SLL linfoma linfocítico de célula pequeña
SLP supervivencia libre de progresión
SLR supervivencia libre de recidiva
SLT síndrome de lisis tumoral
SM supervivencia media
SMD síndrome mielodisplásico
SMO proteína de membrana *smoothened*
SNC sistema nervioso central
SND síndrome del nevus displásico
SNOMED *Systematized Nomenclature of Medicine*
SNP sistema nervioso periférico
SOGUG Grupo Español para el Estudio del Cáncer Urológico
SOH sangre oculta en heces

SOLTI Grupo Español de Estudio, Tratamiento y Otras Estrategias Experimentales en Tumores Sólidos
SOP síndrome de ovarios poliquísticos
SP-A apoproteína A del surfactante
SPARC *satraplatin and prednisona against refractory cancer*
SPB sarcomas de partes blandas
SPECT *single photon emission CT*
SPN síndromes paraneoplásicos
SRE sistema reticuloendotelial
SS sarcoma sinovial
SSCP estudio de polimorfismos conformacionales
SSG *Scandinavian Sarcoma Grooup*
STAI E-R inventario de ansiedad estado-rasgo
START *standard treatment against restricted treatment*
STIR *short time inversion recovery*
STZ estreptozocina
SU5416 semaxinib
SVCS síndrome de vena cava superior
SWOG *Southwest Oncology Group*
SZE síndrome de Zollinger-Ellison

TAB tejido adiposo blanco
TABLE *Takeda Adjuvant Breast Cancer Study with Leuprorelin Acetate*
TAC taxotere, adriamicina y ciclofosfamida
TAD ácido ascórbico y dexametasona
TAE tasa ajustada por la edad
TAG triacilgliceroles
TAMO trasplante autólogo de médula ósea
TAP tiempo a la progresión
TARGA tratamiento antirretroviral de gran actividad
TC tomografía axial computarizada
TCA terapias complementarias y alternativas
Tcf-Lef *T cell factor-linfoid enhancer factor*
TCG tumor de células gigantes
TCH Taxol, carboplatino, Herceptin
TCP *tumor control probability*
TCR receptor de la célula T
TdT transferasa desoxinucleotidil terminal
TEGEP tumores endocrinos gastroenteropancreáticos
TEM transición epitelio-mesénquima
TFE tumores de la familia de Ewing
TFS tumor fibroso solitario
TFSE tumores de la familia del SE
TGF *transforming growth factors*
TGNS tumores germinales no seminomatosos
TGO tumores germinales de ovario
TGT tumores germinales de testículo
THC tetrahidrocannabinol
THP tetrahidropalmatina
TIBC capacidad total de fijación de hierro
TIMP-1 inhibidor tisular de la metaloproteinasa 1
TIMP-3 inhibidor tisular de metaloproteinasa 3
TIP paclitaxel, ifosfamida y cisplatino
TK *tyrosine kinase*
TKI *tyrosine kinase inhibitors*
TLD toxicidad limitante de dosis
TME transición mesénquima-epitelio
TMVNP tumores malignos de vaina de nervio periférico
TMX tamoxifeno
TNE tumores neuroendocrinos
TNF factor de necrosis tumoral
TNP TNE de los islotes pancreáticos
TNT neurturina
TOD tumores de origen desconocido
TP taponamiento cardíaco
tPA activador tisular del plasminógeno
TPF docetaxel + cisplatino + 5-fluorouracilo
TPO tiroperoxidasa
TRAP fosfatasa ácida resistente al tartrato
TS timidilato sintetasa
TSEB radioterapia/haz de electrones a toda la piel
TSH hormona estimulante del tiroides
TSP trombospondina
TTCC Grupo Español de Tratamiento de Tumores de Cabeza y Cuello
TTD Grupo de Tratamiento de los Tumores Digestivos
TTF factor de transcripción tiroidea
TTP tiempo a la progresión
TTPA plasminógeno tipo tisular
TTT termoterapia transpapilar
TV testamentos vitales

UCI unidad de cuidados intensivos
UFT *ftorafur-uracilo*
UGE unión gastroesofágica
UHD unidades de domiciliación hospitalaria
UICC Unión Internacional Contra el Cáncer
UKCCSG *United Kingdom Children's Cancer Study Group*
uPA plasminógeno tipo urocinasa
uPAR receptor de plasminógeno tipo urocinasa
URR *upstream regulatory region*
USPSTF *US Preventive Services Task Force*
UV radiacion ultravioleta
UVB radiación ultravioleta B

VA voluntades anticipadas
VAC vincristina, actinomicina-D y ciclofosfamida
VACD ciclofosfamida
VACURG *Veteran Administration Cooperative Urological Research Group*
VAD vincristina/adriamicina/dexametasona
VAID ifosfamida
VAIN neoplasia intraepitealial vaginal
VATS videotoracoscopia
VBM vincristina, bleomicina y metotrexato
VBMCP vincristina, carmustina, melfalán, ciclofosfamida y prednisona
VC vinorelbina y cisplatino
VEB virus Epstein-Barr
VEGF *vascular endotelial growth factor*
VEGFR *vascular endotelial growth factor receptor*
VHB virus hepatitis B
VHH virus herpes humano
VHL Von Hippel-Lindau
VHS virus herpes simple
VHSK virus herpes asociado al SK
VIN neoplasia intraepitelial vulvar
VIP *vasoactive intestinal polypeptide*
VLP *virus-like particle*
VM vida media
VMP bortezomib en combinación con melfalán y prednisona
VPF factor de permeabilidad vascular
VPH virus papiloma humano
VPN valor predictivo negativo
VPP valor predictivo positivo
VRE enterococos resistentes a vancomicina
VRF factor relacionado con VEGF
VRP proteína relacionada con VEGF
VSG-PG valoración subjetiva global generada por el paciente

WDHA *Watery Diarrea, Hypokalemic, and Achlorhydric*
WHEL *Women's Healthy Eating and Living*
WHI *Woman's Health Initiative*
WINS *Women's Intervention Nutrition Study*

ZEBRA *Zoladex Early Breast Cancer Research Association*
ZGQ zona gatillo quimiorreceptora
ZIPP *Zoladex in Premenopausal Patients*

Índice

TOMO I

Prólogo XXVII

Parte 1. Fundamentos básicos y clínicos del cáncer

Sección A. La oncología médica
Hernán Cortés-Funes Castro-Escalada

1. La oncología médica: objetivos, logros y futuro 3
Hernán Cortés-Funes Castro-Escalada

Sección B. Etiología y bases moleculares del cáncer
Emilio Alba Conejo

2. Etiología del cáncer y carcinogénesis 15
José Luis Fírvida Pérez, Mercedes Salgado Fernández y María Eva Pérez López

3. Dieta y cáncer de mama 31
Ramon Colomer Bosch, Gemma Viñas Villadó, Pedro Robledo Sáenz, Rut Porta Balanyà y Lucía González Cortijo

4. Ciclo celular: interacción con los factores de crecimiento 43
Jesús García-Foncillas López, Eva Bandrés Elizalde, Natalia Ramírez Huerto y Beatriz Honorato Cía

5. Mecanismos de invasión, metástasis y angiogénesis 85
José Lozano Castro y Emilio Alba Conejo

Sección C. Diagnóstico y estadificación
Vicente Guillem Porta

6. Metodología diagnóstica
   - 6.1. Diagnóstico clínico en el paciente oncológico 105
   Miguel Ángel Climent Durán
     - 6.1.1. Radiología vascular e intervencionista en oncología 113
     Gonzalo Garzón Moll, Ignacio Acitores Suz, Fernando Ibáñez Carrillo y Arturo Álvarez Luque
     - 6.1.2. PET y PET/TC en el diagnóstico oncológico 125
     Luis Miguel Martín Curto, Mónica Coronado Poggio y Juan Coya Viña
   - 6.2. Diagnóstico histopatológico y molecular del cáncer 141
   Federico Rojo Todo, Joan Albanell Mestres, Josep Maria Corominas Torres y Sergio Serrano Figueras

7. Estadificación y estudio de extensión en el cáncer 161
Ana M.ª Jaén Morago, M.ª del Rosario Dueñas García, Alfonso Sánchez Muñoz y Pedro Sánchez Rovira

Sección D. Principios del tratamiento oncológico
Josep Tabernero Caturla

8. Tratamiento quirúrgico del cáncer 171
Esteban Martín Antona, Andrés Sánchez Pernaute y Antonio José Torres García

9. Radioterapia oncológica: principios, técnicas y resultados actuales 183
Carmen González San Segundo, Francisco Javier Serrano Andreu y Felipe A. Calvo Manuel

10. Tratamiento sistémico del cáncer
10.1. Bases farmacológicas del tratamiento antineoplásico 201
César Picó Navarro
10.2. Quimioterapia antineoplásica. 219
Jesús García Mata, Andrés García-Palomo Pérez y Jesús García Gómez
10.3. Tratamiento hormonal del cáncer. 261
César Augusto Rodríguez Sánchez

11. Tratamientos de soporte a la quimioterapia
11.1. Factores de crecimiento hematopoyético
11.1.1. Factores estimulantes de la eritropoyesis 277
Álvaro Pinto Marín y Manuel González Barón
11.1.2. Papel del G-CSF en la recuperación hematológica. 291
Juan Sepúlveda Sánchez, María José Echarri González y Luis Paz-Ares Rodríguez
11.2. Tratamiento antiemético 301
M.ª Teresa Quintanar Verdúguez, José Ignacio Chacón López-Muñiz y Pilar Zamora Auñón

12. Planificación integral del tratamiento: tratamiento multidisciplinario 317
Teresa Macarulla Mercadé, Francisco Javier Ramos Pascual y Josep Tabernero Caturla

Sección E. Otras áreas de actuación oncológica
Eduardo Díaz-Rubio

13. Epidemiología del cáncer humano. 327
Josep Maria Borràs Andrés, Francesc Xavier Bosch José y Carlos Alberto González Svatetz

14. Prevención y diagnóstico precoz 343
José Expósito Hernández, Encarnación Benítez Rodríguez y José Francisco García Gutiérrez

15. Consejo genético y cáncer hereditario 361
Joan Brunet i Vidal, Pedro Pérez-Segura y Judith Balmaña Gelpi

16. Análisis estadístico en oncología 377
Víctor Moreno Aguado

17. Registro de tumores 387
Ángel Izquierdo Font y Rafael Marcos Gragera

18. El ensayo clínico en oncología 397
José Manuel Trigo Pérez

19. Hospital de día oncológico. 417
Ana M.ª Casas Fernández de Tejerina y Daniel Almenar Cubells

20. Enfermería oncológica 443
Josefa M.ª Pérez Lianes, Isabel Subirós Ansoalde y Julia Figueras Alsina

21. Relaciones con las autoridades sanitarias 449
Esther Mahillo Ramos

22. Bioética y cáncer 457
José Lizón Giner

23. Oncología basada en la evidencia 477
Xavier Bonfill i Cosp y Jordi Pardo i Pardo

Sección F. Nuevas dianas terapéuticas
Hernán Cortés-Funes Castro-Escalada

24. Receptores de factores de crecimiento y vías de transmisión de señales intracelulares como dianas terapéuticas 493
Antonio Jimeno Largo

25. Farmacodinámica, medida de la actividad biológica. Oncofarmacogenómica 511
Joan Albanell Mestres, Clara Compàs Moya y Federico Rojo Todo

26. Inhibidores de tirosina quinasa: selección de pacientes y situación actual 529
Iván Díaz Padilla y Luis Paz-Ares Rodríguez

27. Anticuerpos monoclonales contra EGFR y HER-2: presente y futuro 549
Fernando Rivera Herrero, M.ª Eugenia Vega Villegas y Almudena García Castaño

28. Receptores de factores de crecimiento vascular como nuevas dianas terapéuticas 577
Enrique Casado Sáenz, Jorge Barriuso Feijoo y Cristóbal Belda Iniesta

29. Combinación de agentes y fármacos multidiana 593
David Olmos Hidalgo y José Manuel Trigo Pérez

Parte 2. Estudio y tratamiento de los procesos tumorales

Sección G. Cáncer de pulmón, mediastino y mesotelioma
Hernán Cortés-Funes Castro-Escalada

30. Cáncer de pulmón no microcítico
30.1. Carcinoma no microcítico de pulmón: aspectos generales 605
Javier de Castro Carpeño, Cristóbal Belda Iniesta y Manuel González Barón
30.2. Tratamiento. Estadios I y II y tratamiento adyuvante 631
Enriqueta Felip Font y Susana Cedrés Pérez
30.3. Cáncer de pulmón no microcítico: estadios IIIA y IIIB 637
José Manuel Trigo Pérez, Maribel Sáez Medina y Cristina Quero Blanco
30.4. Estadio avanzado y metastásico 649
Vicente Alberola Candel y Óscar Juan Vidal

31. Carcinoma microcítico de pulmón 661
Pilar Garrido López, Mercedes Murcia Simón y Elena López Miranda

32. Nuevas orientaciones terapéuticas en cáncer de pulmón 679
Rafael Rosell Costa, Rosario García Campelo y Enriqueta Felip Font

33. **Tumores mediastínicos y mesotelioma pleural** 689
Daniel Castellano Gauna, Iván Díaz Padilla, Juan Sepúlveda Sánchez, Luis Paz-Ares Rodríguez y Hernán Cortés-Funes Castro-Escalada

Sección H. Cáncer gastrointestinal
Eduardo Díaz-Rubio

34. **Cáncer de colon y recto**
34.1. Cáncer de colon 711
M.ª Auxiliadora Gómez España, M.ª José Méndez Vidal y Enrique Aranda Aguilar
34.2. Cáncer de recto 755
Jaime Feliú Batllé, Enrique Casado Sáenz y Cristóbal Belda Iniesta
34.3. Estrategia terapéutica de las metástasis hepáticas 773
Albert Abad Esteve, José Luis Manzano Mozo y Laura Layos Romero

35. **Cáncer gástrico** 781
Pilar García Alfonso, Cristina Grávalos Castro y José María Tellado Rodríguez

36. **Cáncer de esófago** 795
Carlos Jara Sánchez, Nuria Rodríguez Salas, Juan Carlos Cámara Vicario y Rut Villafañe Turienzo

37. **Cáncer de páncreas exocrino** 823
Javier Gallego Plazas y Alfredo Carrato Mena

38. **Hepatocarcinoma y tumores de vía biliar** 847
Laura Villalobos León, Beatriz García Paredes y Javier Sastre Valera

Sección I. Cáncer de mama
Emilio Alba Conejo

39. **Introducción y epidemiología del cáncer de mama** 887
Eva M. Ciruelos Gil y Luis Manso Sánchez

40. **Cáncer de mama. Historia natural** 897
Nuria Ribelles Entrena, Antonia Márquez Aragonés y Emilio Alba Conejo

41. **Diagnóstico y estadificación del cáncer de mama** 921
Manuel Ruiz Borrego, Miguel Ángel Japón Rodríguez y José Manuel de León Carrillo

42. **Tratamiento local del cáncer de mama** 931
Laura García Estévez, Manuel Marcos Fernández e Isabel Calvo Plaza

43. **Tratamiento adyuvante del cáncer de mama** 947
Javier Puente Vázquez y Miguel Martín Jiménez

44. **Carcinoma inflamatorio de mama** 963
Begoña Bermejo de las Heras y Ana Lluch Hernández

45. **Manejo del cáncer metastásico**
45.1. Cáncer de mama metastásico: tratamiento hormonal 973
Agustí Barnadas Molins, Mireia Margelí Vila y Gemma Carrera Domènech
45.2. Tratamiento sistémico no endocrino del cáncer de mama diseminado . . . 985
Antonio Llombart Cussac y Diego Márquez Medina

Sección J. Cáncer ginecológico
Vicente Guillem Porta

46. Cáncer epitelial de ovario **999**
Belén Ojeda González, Raquel Marsé Fabregat y David Páez López-Bravo

47. Cáncer de endometrio **1041**
César Mendiola Fernández, Alfonso Sánchez Muñoz y Jesús Jiménez López

48. Cáncer de cérvix **1069**
Antonio González Martín, Natalia Carballo González, Javier Medina Martínez y Eva Guerra Alía

49. Cáncer de vulva y vagina **1103**
Andrés Redondo Sánchez, Beatriz Castelo Fernández y César Gómez Raposo

50. Enfermedad trofoblástica gestacional **1119**
Antonio Casado Herráez, José Antonio Vidart Aragón y Javier Puente Vázquez

Índice analítico **1135**

TOMO II

Sección K. Cáncer genitourinario
Vicente Guillem Porta

51. Cáncer de próstata **3**
Javier Cassinello Espinosa, Alberto Arcediano del Amo, José Manuel Rico Pérez, Lorenzo Alonso Carrión, Isabel Fernández-Rañada Shaw y Ana López Alonso

52. Carcinoma renal **53**
Begoña Mellado González, Alejandro Martínez Bueno y M.ª José Ribal Caparrós

53. Cáncer de vejiga **75**
Joaquim Bellmunt i Molins, Santiago Albiol Rodríguez y Amaia Ramírez de Olano

54. Cáncer de pene **89**
Joan Carles Galcerán y Joaquim Bellmunt i Molins

Sección L. Tumores germinales
Vicente Guillem Porta

55. Tumores germinales gonadales **99**
José Ramón Germà Lluch, Jorge Aparicio Urtasún y Josep Maria Piulats Rodríguez

56. Tumores germinales extragonadales **137**
Miguel Sánchez Parra, Laura Basterretxea Badiola y Josep Manuel Piera Pibernat

Sección M. Cáncer de cabeza y cuello
Manuel González Barón

57. Cáncer de cabeza y cuello: generalidades **155**
Juan Jesús Cruz Hernández, Emilio Fonseca Sánchez, César Augusto Rodríguez Sánchez y Elvira del Barco Morillo

58. Cáncer de laringe **169**
Antonio Colmenarejo Rubio, Pedro Carlos Menéndez Fernández y José Luis García López

59. Cáncer de cavidad oral, orofaringe e hipofaringe **191**
Dolores Isla Casado, Raquel Andrés Conejero y Julio Lambea Sorrosal

60. Carcinoma de nasofaringe **209**
Ricard Mesía Nin, Manel Mañós Pujol y Ramon Galiana Santamaría

61. Tumores de cabeza y cuello de otras localizaciones **227**
José María del Campo Fornis, Susana Cedrés Pérez, Sergio Peralta Muñoz y Aleix Prat Aparicio

62. Tumores de cabeza y cuello: enfermedad recurrente/metastásica **251**
Marta Hernández García, María José Echarri González y Ricardo Hitt Sabag

Sección N. Sarcomas
Ramon Colomer Bosch

63. Sarcomas de partes blandas **273**
Javier Martín Broto, Antonia Perelló Martorell, Joan Maurel Santasusana, Rafael Ramos Asensio y Óscar Tendero Gómez

64. Tumores óseos y neuroectodérmicos del adulto **309**
Xavier García del Muro, Federico Portabella Blavia, Laura Jiménez Colomo, José Antonio Narváez García y Enrique de Álava Casado

65. Tumores del estroma gastrointestinal **353**
Esperanza Torres Sánchez y María Isabel Sevilla García

66. Sarcoma de Kaposi **361**
Miquel Nogué Aliguer

Sección O. Melanoma
Manuel González Barón

67. Melanoma maligno **371**
José Ignacio Mayordomo Cámara, Raquel Andrés Conejero y Manuel Ruiz-Echarri Rueda

68. Melanoma ocular **411**
José Luis González Larriba, Javier Puente Vázquez y José Ángel García Saenz

Sección P. Tumores endocrinos
Ramon Colomer Bosch

69. Cáncer de tiroides **421**
Lara Iglesias Docampo, Juan Sepúlveda Sánchez, Ignacio García Escobar y Analía Rodríguez

70. Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos **433**
Alexandre Teulé Vega, Virginia Arrazubi Arrula, Sebastiano Biondo Aglio y Ramón Salazar Soler

71. Carcinoma de la glándula suprarrenal **469**
Julia Calzas Rodríguez

72. Carcinoma de paratiroides, feocromocitoma, neoplasia endocrina múltiple **481**
María Isabel Sevilla García, José Ángel Díaz Pérez y Ana Medina Colmenero

Sección Q. Sistema nervioso central
Ramon Colomer Bosch

73. Sistema nervioso central: tumores cerebrales **497**
Manuel Benavides Orgaz, Miguel Gil Gil, Miguel Ángel Arráez Sánchez, Alfonso Berrocal Jaime, Àngels Camins Simón y Eugenia Verger Fransoy

74. Tumores espinales **569**
Gaspar Reynés Muntaner, Román Amador Huélamo y Ricardo Prat Acín

Sección R. Linfomas, mieloma y otras hemopatías malignas
Emilio Alba Conejo

75. Linfomas no hodgkinianos **589**
José Gómez Codina y Miguel Pastor Borgoñón

76. Linfoma de Hodgkin **615**
Antonio Rueda Domínguez, David Olmos Hidalgo y José Miguel Jurado García

77. Mieloma múltiple **645**
Francisco Ramón García Arroyo, Laura Salgado Boquete y Manuel Constenla Figueras

78. Síndromes linfoproliferativos crónicos **675**
Pere Gascón Vilaplana

Sección S. Cáncer metastásico de primario desconocido
José Manuel López Vega

79. Cáncer de origen desconocido **713**
Maribel Sáez Medina y José Manuel Trigo Pérez

Parte 3. Situaciones clínicas especiales

Sección T. Diagnóstico y tratamiento del cáncer metastásico
Josep Tabernero Caturla

80. Metástasis en cerebro, pulmón, hígado, hueso y fracturas óseas patológicas **731**
Álvaro Rodríguez Lescure, M.ª José Martínez Ortiz y Vanesa Pons Sanz

81. Síndromes paraneoplásicos **783**
Alejandro Tres Sánchez, Julio Lambea Sorrosal y Esther Millastre Bocos

82. Situaciones difíciles en oncología **807**
Pedro Pérez Segura, José Ángel García Saenz y Javier Puente Vázquez

Sección U. Efectos secundarios del tratamiento
Eduardo Díaz-Rubio

83. Efectos secundarios de los tratamientos sistémicos, toxicidad hematológica, digestiva, alopecia, cardiovascular

83.1. Toxicidad hematológica **819**
Emilio Esteban González y María Luque Cabal

83.2. Toxicidad digestiva **829**
Emilio Esteban González y Noemí Villanueva Palicio

83.3. Alopecia **843**
Emilio Esteban González y Pedro Pablo Berros Fombella

83.4. Toxicidad cardiovascular **847**
Emilio Esteban González y Beatriz Llorente Ayala

84. Toxicidad local de la quimioterapia **859**
Paula Jiménez Fonseca, María Luque Cabal y Ángel Jiménez Lacave

85. Segundos cánceres primarios **871**
Julio Rifà Ferrer, Antonia Perelló Martorell, Jesús Alarcón Company y Pilar Mut Sanchís

Sección V. Urgencias
Josep Tabernero Caturla

86. Infecciones en el paciente con cáncer **887**
Rocío García Carbonero

87. Urgencias cardiovasculares **907**
Daniel Lalchandani Lalchandani, Miguel Ángel Cabrera Suárez y Francisco Javier Dorta Delgado

88. Urgencias metabólicas **917**
Ruth Vera García

89. Urgencias neurológicas **931**
Ricardo Yaya Tur y Vicente Guillem Porta

90. Urgencias respiratorias oncológicas **941**
Manuel Cobo Dols, Julia Alcaide García y Vanesa Gutiérrez Calderón

91. Urgencias urológicas en oncología **949**
José Luis Pérez Gracia, José María López Picazo y Alfonso Gúrpide Ayerra

92. Urgencias digestivas **957**
Juan Ramón Delgado Pérez, Encarnación González Flores y Javier Valdivia Bautista

Sección W. Tratamiento de soporte y otras situaciones clínicas
Manuel González Barón

93. Cuidados continuos en oncología **969**
Carlos Camps Herrero, Mireia Gil Raga y Ana Blasco Cordellat

94. Tratamiento del dolor **985**
Juan Carulla Torrent, Sergio Peralta Muñoz y José Manuel Pérez García

95. Estado nutricional y enfermedad neoplásica **1015**
Miquel Àngel Seguí Palmer, Elsa Dalmau Portulas y Eugeni Saigí Grau

96. Terapias complementarias y alternativas en pacientes con cáncer **1041**
Pilar Lianes Barragán, Susana Martínez Peralta y Jordi Remon Masip

97. Psicooncología **1059**
Fabiola Cortés-Funes Urquijo, Almudena Narváez Arróspide y Anhara García Valverde

98. Comunicación con el paciente **1073**
Manuel González Barón, César Gómez Raposo y Álvaro Pinto Marín

99. El paciente con enfermedad terminal **1087**
Manuel González Barón, César Gómez Raposo y Álvaro Pinto Marín

Índice analítico **1103**

Parte 2

Estudio y tratamiento de los procesos tumorales *(continuación)*

Sección K
Cáncer genitourinario

Vicente Guillem Porta

Capítulo 51

Cáncer de próstata
Javier Cassinello Espinosa, Alberto Arcediano del Amo, José Manuel Rico Pérez, Lorenzo Alonso Carrión, Isabel Fernández-Rañada Shaw y Ana López Alonso

Capítulo 52

Carcinoma renal
Begoña Mellado González, Alejandro Martínez Bueno y M.ª José Ribal Caparrós

Capítulo 53

Cáncer de vejiga
Joaquim Bellmunt i Molins, Santiago Albiol Rodríguez y Amaia Ramírez de Olano

Capítulo 54

Cáncer de pene
Joan Carles Galcerán y Joaquim Bellmunt i Molins

Cáncer de próstata

Javier Cassinello Espinosa, Alberto Arcediano del Amo, José Manuel Rico Pérez, Lorenzo Alonso Carrión, Isabel Fernández-Rañada Shaw y Ana López Alonso

EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA

El cáncer de próstata es el cáncer más comúnmente diagnosticado en el sexo masculino y representa la segunda causa de muerte por cáncer[1]. La prevalencia del cáncer de próstata aumenta con la edad, y con el incremento en la expectativa de vida de la población, la incidencia de esta enfermedad aumentará en consecuencia. Estudios autópsicos demuestran que entre un 15-30% de los hombres mayores de 50 años presentan evidencias histológicas de cáncer de próstata[2]. La presencia del cáncer histológico o latente aumenta con la edad, por lo que, hacia los 80 años de edad, el porcentaje aumenta hasta el 60-70%[1,2]. A diferencia de lo que sucede con el cáncer de próstata histológico, la prevalencia específica para cada grupo de edad del cáncer de próstata clínicamente evidente varía según el área geográfica. Así, Watherhoude, et al. hallaron diferencias en la tasa de incidencia de hasta 25 veces entre varones japoneses y negros americanos residentes en San Francisco[3]. Estos datos sugieren que, aunque la tasa de iniciación del cáncer de próstata pueda ser igual en todas las partes del mundo, existen diferencias importantes en la tasa de progresión hacia el cáncer de próstata clínicamente evidente.

Factores genéticos

El cáncer de próstata resulta de una compleja interacción de factores hereditarios, exposición ambiental, y mutaciones somáticas. Estudios basados en la base de datos de la población de Utah demuestran que el cáncer de próstata parece ser, de entre los cánceres comunes, el de más implicación «familiar». Estudios epidemiológicos demuestran la importancia del componente hereditario, siendo el riesgo de cáncer de próstata, en familiares de primer grado de pacientes con cáncer de próstata, de dos a tres veces superior. Carter, et al., en estudios de segregación de 691 familias con cáncer de próstata, demostraron que el cáncer de próstata en un subgrupo de estas familias era explicable como una transmisión de un gen raro autosómico transmitido por herencia mendeliana. Este raro marcador genético parece tener un alto grado de penetración (88%) a la edad de 85 años, tanto en portadores homocigotos como heterocigotos. Esta situación ocurría en el 9% de todos los cánceres de próstata, y una alta proporción de estos casos ocurría en varones jóvenes[4,5]. Aunque se han descrito diversos genes potenciales (BRCA/1, mutaciones a nivel del gen del receptor androgénico con la existencia de las secuencias repetitivas CAG), está por identificar el gen del cáncer de próstata familiar.

Además, es probable que existan cambios genéticos sutiles involucrados en el desarrollo y progresión del cáncer de próstata. Entre éstos, están los genes que pueden afectar a los niveles hormonales o modular el impacto de las hormonas. Son ejemplos las variaciones poblacionales del receptor androgénico y de los genes de la 5-α-reductasa. Asimismo, pueden ser importantes las variaciones en los genes que modulan el impacto de los factores ambientales en la función celular.

Se han reconocido cambios somáticos que tienen lugar durante el desarrollo y evolución del cáncer prostático, siendo las alteraciones en los segmentos cromosómicos 8, 10 y 16 y las alteraciones en la *p53* y en el RB-1 los más reconocidos.

No obstante, no se han descrito oncogenes que se hayan asociado al proceso de iniciación del cáncer de próstata.

Dentro de los genes supresores conocidos, el RB-1 puede desempeñar un papel en el cáncer de próstata al constatarse experimentalmente que la transfección de la forma natural del RB-1 en la línea de cáncer prostático DU145 da como resultado la pérdida de tumorigenicidad[6]. Aunque no está clara su importancia clínica, un número significativo de cánceres de próstata primarios han demostrado al menos una pérdida parcial de la función RB-1. Los efectos del RB-1 se consideran tardíos.

Diferentes estudios han analizado la tasa de mutaciones de *p53* en el cáncer de próstata, llegando a la conclusión de que estas mutaciones no constituyen un evento inicial[7,8].

Utilizando marcadores específicos de ADN que nos detecten pérdidas genéticas (microsatélites) se han identificado diversas zonas potencialmente importantes para la transformación maligna. Así, Vocke, et al. han localizado un *locus* en el brazo corto del cromosoma 8 (8p12-21). Un 80% de los tumores (de 99 pacientes) mostraron esta pérdida[9]. Estos autores no observaron correlación alguna entre el grado y el estadio con esta deleción, sugiriendo que los cambios identificados ocurrían de una manera precoz en el proceso de malignización. Otro *locus* igualmente interesante ha sido localizado en el cromosoma 10 y se le ha denominado PAC-1 *(prostate adenocarcinoma-1)*[10].

Estudios iniciales utilizando sondas específicas para el cromosoma 10, así como técnicas de hibridación *in situ,* identificaron 2 *locus,* uno en el 10p definiendo un gen implicado en la génesis del cáncer de próstata, y otro en 10q que se asoció a progresión en estadios avanzados[11]. Se están evaluando dos nuevos *locus:* uno en el cromosoma 16 y otro en el cromosoma 7. Alteraciones a nivel de 17q31.1 se han asociado a progresión tumoral y metástasis.

Factores endógenos

Edad

La prevalencia del cáncer de próstata tanto del tipo histológico (latente) como del tipo clínico aumentan con la edad, pero a una velocidad mucho más rápida que otros tipos de cáncer. Los factores que contribuyen a este incremento desproporcionado son por el momento desconocidos.

Raza

Las diferencias en prevalencia del cáncer de próstata clínico en africanos, individuos de hábito caucásico y descendientes asiáticos son realmente llamativas. Aunque puede deberse a factores ambientales, es probable que contribuyan factores endógenos.

Ross, et al. demostraron que los pacientes jóvenes afroamericanos tenían niveles de testosterona sérica un 15% superiores a sus equivalentes blancos, y que ello podía explicar de forma suficiente el riesgo aumentado de cáncer de próstata en los varones afroamericanos[12]. En un estudio relacionado comparando americanos y japoneses del mismo grupo de investigadores, hallaron que los hombres americanos tenían niveles de globulina unida a hormonas sexuales (SHBG) más elevados que los japoneses[13]. Además, tanto los afroamericanos como los blancos de EE.UU. tienen niveles elevados de 3-α, 17-β glucurónido de androstenediol y glucurónido de androsterona. Estos dos andrógenos son índices de la actividad 5-α-reductasa, la enzima que convierte la testosterona en su metabolito activo dihidrotestosterona (DHT). Dado que la DHT es la responsable de la actividad mitótica de la próstata, los niveles bajos de enzima pueden contribuir a la baja incidencia de cáncer de próstata clínico observado en los japoneses.

Hormonas

El tratamiento a corto plazo de ratones con carcinógenos químicos produce una baja incidencia (5-15%) de cáncer de próstata, sin embargo,

la administración ulterior crónica de testosterona después del carcinógeno induce una alta incidencia de carcinomas. A pesar de los datos en animales, el papel de las hormonas sexuales en el hombre es desconocido, aunque existen evidencias de su papel (p. ej. el cáncer de próstata es raro en pacientes deprivados de hormonas como los eunucos). Además, la respuesta a la castración en los cánceres de próstata es otra evidencia. Es probable que factores hormonales intrínsecos (ritmo circadiano, metabolismo) o extrínsecos (dieta y entorno ambiental) desempeñen algún papel.

Factores ambientales

Factores dietéticos

Se han estudiado tres componentes principales de la dieta: las grasas de la dieta, la vitamina A y los β-carotenos. Los mecanismos por los cuales se ha postulado que la grasa de la dieta podría afectar al desarrollo del cáncer de próstata es a través de alterar el patrón de producción de hormonas sexuales y de alterar los niveles de andrógenos en suero y tejido. Otro posible mecanismo involucrado es la estimulación de prostaglandinas por ácidos grasos poliinsaturados, que interconectan de forma autocrina con polipéptidos relacionados con el factor de crecimiento epidérmico[14].

Un estudio en 2.440 individuos mayores de 50 años observó un bajo nivel medio basal de vitamina A en aquellos que posteriormente desarrollaron cáncer de próstata. Otros estudios, sin embargo, no han hallado relación alguna[15,16]. Existen datos controvertidos sobre el papel de los retinoides séricos en el cáncer de próstata, y en general podría decirse que los riesgos reales asociados a la dieta no están claramente definidos. En general, los datos apoyan la idea de que una dieta rica en fibra y de bajo contenido en grasas puede tener efectos protectores sobre el desarrollo del cáncer de próstata.

Otros factores ambientales

No se ha establecido aún relación alguna entre el riesgo de desarrollar cáncer de próstata y el tabaco, el estado socioeconómico, actividad laboral, fármacos, agentes infecciosos, comportamiento sexual y actividad física y masa corporal. Tampoco existen evidencias definitivas de que la vasectomía aumente el riesgo de desarrollar cáncer de próstata. Un estudio español comunicó una alta incidencia de cáncer de próstata en Salamanca, con sugerencias de que el cadmio era el factor de riesgo implicado[17]. Esta asociación se ha visto apoyada por los hallazgos del estudio poblacional de Utah, en el que el cadmio se asoció a un discreto incremento del riesgo relativo de cáncer de próstata, en especial en asociación a variedades agresivas[18].

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Características macroscópicas

El cáncer de próstata es pobre en expresión macroscópica. De forma clásica, se considera que suele adquirir coloración amarillenta y dureza al tacto debido a la desmoplasia que induce en el estroma. Hay otras situaciones patológicas que pueden producir estas alteraciones, por lo que el patólogo examina cualquier área distinta de tejido en las piezas de prostatectomía y en los fragmentos o *chips* de resección transuretral (RTU).

En el modelo estructural propuesto por McNeal[19] la próstata presenta cuatro diferentes zonas topográficas con buena definición ecográfica y anatomopatológica (Fig. 1). Ninguna de las zonas glandulares está exenta de poder desarrollar el proceso degenerativo, pero su afectación es variable. En la zona periférica se desarrollan el 75% de los cánceres de próstata, y, dada su localización anatómica, son los más accesibles al tacto rectal. La proximidad al ápex de parte de estos tumores y la ausencia de bandas colágenas en esta zona trapezoidal permiten la extensión extracapsular. En la zona central se desarrolla el 10% de los cánceres. Los acinis son mayores que en la zona periférica y son frecuentes los fenómenos de atrofia glandular. La débil separación de la zona periférica permite la extensión local desde esta última. El punto donde penetran los conductos eyaculadores no presenta cápsula prostática,

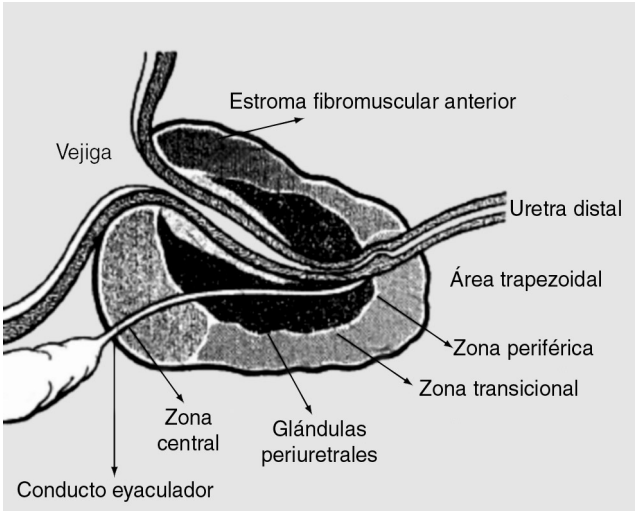


Figura 1. Zonas topográficas de la próstata.

y tanto los cánceres de la zona central como los extendidos desde la zona periférica tienen una probabilidad de extensión extracapsular por este tejido laxo. La zona transicional se encuentra separada de la zona central y periférica por una cápsula fibromuscular con depósitos calcificados de cuerpos amiláceos, presenta un marcado aumento de volumen con el desarrollo de la hiperplasia benigna. En esta zona se localiza el 15% de los cánceres prostáticos. La resistencia de su cápsula hace menos frecuente la extensión a las otras zonas, y esto explica la posibilidad de mayores volúmenes tumorales con elevaciones séricas de marcadores y tacto rectal normal. Puede ser diagnosticado de manera incidental en el transcurso de cirugía de hiperplasia benigna de próstata o por biopsia dirigida tras la persistencia de marcadores elevados y una primera biopsia negativa. La multifocalidad en el cáncer de próstata ocurre tanto en los tumores originados en la zona periférica (86%) como en la zona de transición (81%), y pueden ser multifocales en ambas zonas a la vez. La mayoría de las veces no tiene trascendencia clínica, pero en ocasiones, junto a grandes nódulos palpables, hay nódulos no detectables clínicamente pero que son los que pueden infiltrar la cápsula[20]. La pieza de prostatectomía radical se fija durante 24-48 h y a continuación se tiñe con tinta china. Se procede a su sección siguiendo un plano perpendicular al plano posterior cada 2-3 mm. Se incluyen cortes del ápex y cuello vesical así como vesículas seminales y ganglios linfáticos. Los fragmentos obtenidos por RTU pueden incluirse en su totalidad o sólo parcialmente siguiendo criterios establecidos de coste-beneficio en la detección de cáncer incidental[21].

Características microscópicas

Existen signos de malignidad detectables a pequeño aumento como son los agregados de microglándulas, la pérdida de la distribución en racimo presente en las zonas glandulares sanas, la rigidez del contorno de las glándulas y la monoestratificación por pérdida de las células basales. Estas alteraciones, magnificadas a gran aumento, ponen de manifiesto unos criterios de malignidad, como son la presencia de aposición de glándulas sin estroma intermedio *back-to-back,* la irregularidad de los contornos nucleares, los nucléolos de gran tamaño con tendencia a ser excéntricos y hasta múltiples, la secreción de moco ácido, la presencia de cristaloides intraluminales de Holmes sin relación con los cuerpos amiláceos y la evidencia de infiltración. Todos estos criterios son orientativos, y, a excepción de la invasión estromal, ninguno aisladamente es suficiente para establecer el diagnóstico de malignidad[22].

En la actualidad, dos entidades histológicas suscitan controversias acerca de su naturaleza como lesiones precursoras de cáncer de próstata. La hiperplasia atípica adenomatosa (AAH-adenosis) es considerada por algunos autores como una forma evolutiva de la hiperplasia microglandular y predecesora del adenocarcinoma bien diferenciado, presente sobre todo en la zona de transición[23]. Existen controversias acerca de su relación con el cáncer, pero, al tratarse de una lesión incidental, que por su definición se encuentra mayoritariamente en el tejido resecado o extirpado de una hipertrofia prostática, su hallazgo no requiere ulteriores actitudes agresivas. La creciente realización de biopsias dirigidas a la zona de transición ha ocasionado una mayor incidencia de esta le-

sión en pacientes con sospecha clínica de carcinoma, no existiendo consenso en la actualidad sobre la estrategia posterior. La neoplasia intraepitelial prostática (PIN) corresponde a cambios del epitelio de los ductos y glándulas mayores de la zona periférica[24]. Se ha correlacionado con el cáncer de próstata clínico y se han demostrado una serie de cambios en el fenotipo, la expresión del ADN y de los organizadores nucleolares que la sitúan como una forma intermedia entre la próstata normal y el cáncer. Los hallazgos clínicos de asociación y contigüidad entre el PIN y el cáncer de próstata de la zona periférica recomiendan considerar esta lesión como precursora del cáncer invasor. El consenso es el de considerar el PIN de alto grado como una lesión de núcleos más prominentes, contornos algo irregulares y refuerzo de la membrana nuclear. Puede observarse un desarrollo proliferativo intraluminal tan exuberante que plantee el diagnóstico diferencial con el carcinoma intraductal. La pérdida progresiva de células basales facilita la extensión estromal y la invasión. La recomendación actual de todos los autores ante un PIN de alto grado en la biopsia por punción es la consideración de una nueva biopsia.

El cáncer de próstata ha recibido numerosas clasificaciones debido a su heterogeneidad morfológica y las limitaciones para establecer una correlación entre los hallazgos histológicos y la evolución clínica. En la literatura destacan el sistema de Broders, que correlaciona el aspecto microscópico y el porcentaje de diferenciación glandular; el método adoptado por la OMS, descrito por Mostofi en 1975, atendiendo a la atipia nuclear; el método del NPCP *(National Prostatic Cancer Project),* descrito por Gaeta en 1981, que conjuga el patrón glandular con la atipia nuclear, y el método del *MD Anderson,* descrito por Brawn, et al. en 1982, considerado bastante reproducible según el porcentaje del tumor que forma glándulas. Sin embargo, el más extendido es el método propuesto por la VACURG *(Veteran Administration Cooperative Urological Research Group),* cuya última revisión de Gleason data de 1990, que valora el grado de diferenciación nuclear y el patrón de crecimiento en el estroma prostático[25]. De acuerdo con estos principios se obtienen cinco patrones, con una escala de puntuación de 1-5. Debido a la mezcla de patrones se considera el sumatorio o *score* de los dos tipos principales presentes en el tumor, agrupándose los *scores* en bien (2-3-4), moderadamente (5-6-7) y mal diferenciado (8-9-10). La propuesta más reciente es la de considerar el *score* 7 de mal pronóstico, con lo que sólo existirían dos grupos, el 2-6 y 7-10.

Variantes anatomopatológicas

Aunque al referirnos al cáncer de próstata en el 90% de los casos se trata de un adenocarcinoma acinar, existen otras variantes histológicas con implicaciones clínicas:

- Adenocarcinoma ductal: los originados en los ductos más próximos a la uretra son de aspecto columnar y los más profundos de morfología cribiforme. Se consideran de menor hormonosensibilidad.
- Adenocarcinoma mucinoso: caracterizado por la secreción de moco extracelular (lagos de moco) en más del 25% del volumen tumoral y con expresión celular de antígeno prostático específico (PSA) y PAP. Su comportamiento biológico se considera agresivo.
- Carcinoma endometrioide: es un carcinoma papilar de grandes ductos o parauretral, que se expresa con frecuencia con hematuria debido a su masa endouretral. Se considera proveniente de las células prostáticas que recubren el utrículo, por lo que no es de origen mülleriano como inicialmente se supuso. Es inicialmente hormonosensible, aunque de comportamiento local agresivo.
- Carcinoma neuroendocrino: para catalogar un carcinoma como neuroendocrino debe tener un importante porcentaje de dicho componente, pues se ha encontrado esta diferenciación hasta en el 47% de las piezas de prostatectomía. Estas células se creen procedentes de las *stem cells* más que de la cresta neural, lo que explicaría la expresión simultánea de PSA y marcadores neuroendocrinos. Su presentación comprende desde los carcinomas de células pequeñas hasta el carcinoide. Se ha relacionado con la hormonorresistencia.

– Carcinoma de células en anillo de sello: al menos el 50% de la población celular ha de ser de este tipo. Infrecuente, muy agresivo y con tendencia a las metástasis ganglionares.
– Carcinoma transicional: surge de los ductos parauretrales o de la metaplasia de las células basales, lo que justifica la presencia de necrosis central. No expresa PSA ni PAP. Morfológicamente tiene las mismas características que un carcinoma de urotelio, con el que debe hacerse el diagnóstico diferencial.
– Otras formas infrecuentes: han sido descritas formas de carcinoma escamoso, leiomiosarcomas y afectación metastásica por linfomas, cáncer de pulmón y melanoma.
– Los cambios histológicos inducidos por la terapéutica neoadyuvante varían en función de la modalidad, y afectan tanto al carcinoma como a la próstata no neoplásica. Tras la radioterapia (RT) se produce una reducción del tamaño del órgano sin disminución del número de glándulas. Ocasionalmente se demuestra atrofia quística, metaplasia escamosa y atipias nucleares con conservación de la arquitectura glandular y persistencia de las células basales.

Tras el tratamiento hormonal se produce también una reducción del tamaño glandular a expensas de una atrofia de las células secretoras, metaplasia escamosa e hiperplasia de células basales. En el adenocarcinoma se induce un aumento de la apoptosis (92%) con aumento del tejido estromal.

BIOLOGÍA

Biología molecular

En la aparición del cáncer de próstata se producen cambios que se solapan en el tiempo y que afectan a nivel genético y molecular, implicados en el desarrollo de las primeras lesiones, tan sólo parcialmente conocidos, que en última instancia permiten al cáncer escapar de los mecanismos de control del huésped y llevan a la progresión tumoral. En el caso del cáncer de próstata se han identificado alteraciones citogenéticas que afectan predominantemente al cromosoma Y y pérdidas alélicas, que afectan sobre todo a los cromosomas 8p, 10q, 16q, 18q y 17p. Si bien existe una secuencia de cambios iniciales, es posible que estas alteraciones se amplifiquen en pasos posteriores o se produzcan otras distintas que permitan la aparición de un determinado fenotipo responsable de la progresión de la enfermedad. Ha sido demostrada la mutación puntual del protooncogén *K-ras* en los tumores latentes y en *H-ras* en los clínicos, aunque es infrecuente. Existen evidencias que sugieren que la sobreexpresión de c-sis puede llevar a la transformación maligna, y se ha demostrado una correlación entre el polimorfismo de los fragmentos de restricción de L-myc y la presencia de ganglios positivos. Recientemente se ha observado que la expresión de la proteína Bcl-2 se asocia con la transición a la androgenorresistencia. Aunque la mutación del gen *p53* no parece muy común, ha sido encontrada en estadios avanzados y en tumores anaplásicos. Su falta de detección en el PIN sugiere que aparece en un paso posterior a carcinoma invasor. El 60% de los cánceres metastásicos demuestran deleciones del 16q, que alberga el *locus* del gen de la E-cadherina, molécula de superficie que media en la interacción celular y en la adhesión. Su pérdida se relaciona con un potencial invasivo y es predictor de metástasis. Estas alteraciones soportan la teoría de que se produce una cascada de acontecimientos genéticos, de difícil estudio en el cáncer de próstata debido a la gran heterogeneidad del tejido y a su bajo índice mitótico, en el desarrollo de diferentes clones celulares con implicaciones evolutivas en la enfermedad[26].

Antígeno prostático específico

Desde la purificación en 1979 por Wang, et al. del PSA[27], se ha convertido en el marcador tumoral más útil en el diagnóstico y monitorización del cáncer de próstata. Se trata de una glucoproteína de cadena única con un peso molecular que oscila entre 26-34 kD, formada por 237 aminoácidos. El gen codificador se localiza en el brazo largo del

cromosoma 19 y consta de 6 kb con cinco exones. En su proximidad se encuentra el gen codificador de la calicreína 1 (proteína hK1) y de la kalicreína glandular prostática (proteína hK2), lo que justificaría una importante homología en sus secuencias de bases. La síntesis de PSA se realiza en el retículo endoplasmático rugoso de las células del epitelio glandular, almacenándose en vesículas citoplasmáticas. Se secreta como precursor inactivo con un total de 261 aminoácidos, produciéndose la lisis de los 24 aminoácidos del extremo aminoterminal y dando lugar a la forma madura, enzimáticamente activa[28]. Liberada por exocitosis a la luz glandular, pasa al plasma seminal. La unión covalente de la serina en posición 186 a las proteínas seminogelina I y II induce la licuefacción del coágulo seminal, mejorando la motilidad de los espermatozoides[29]. La barrera que limita el paso del PSA desde el epitelio glandular a la sangre está formada por la polaridad de la propia célula epitelial, las células basales de los acinos prostáticos, la membrana basal, el estroma prostático, la membrana basal capilar y el endotelio. La alteración de esta barrera comporta una elevación de las concentraciones plasmáticas de PSA. Cualquier instrumentación diagnóstica o terapéutica, el tacto rectal vigoroso, la eyaculación, la prostatitis, el infarto prostático, la hipertrofia benigna de próstata y el cáncer de próstata son situaciones bien documentadas de elevación del PSA sérico. La vida media del PSA ha sido estimada entre 2,2-3,2 días mediante modelos de regresión lineal en pacientes prostatectomizados, por lo que se recomienda la determinación de PSA previa a cualquier instrumentación o, de haberse producido ésta, diferirla al menos 1 semana. La cantidad de PSA sintetizado por las células prostáticas es variable según la enfermedad. Las células prostáticas normales e hiperplásicas tienen mayor capacidad de síntesis de PSA que las células cancerosas, y en éstas la producción es mayor en las mejor diferenciadas. Stamey, et al. estiman en 0,3 ng/ml el incremento sérico de PSA por cada gramo de tejido benigno, y de 3,5 ng/ml por cada gramo de cáncer[30]. La mayor celularidad en el cáncer de próstata, y los fenómenos de neovascularización, permeación capilar e invasión estromal explican la mayor concentración sérica de PSA, aunque cada célula tumoral presente menor capacidad de síntesis. Una vez el PSA en la sangre, se han descrito tres formas moleculares, dos de ellas formando complejos con inhibidores de las proteasas y otra libre. La unión del PSA con la α_1-antiquimiotripsina oculta uno de los epítopos, dejando al menos dos para ser detectados por anticuerpos monoclonales, siendo posible su detección en el suero. La fracción unida a la α_2-macroglobulina supone una conformación estérica que oculta todos sus determinantes antigénicos, lo que impide su detección. La tercera forma, denominada fracción libre del PSA (PSAL), oscila entre el 4-50% del total del PSA sérico, y se le supone nula actividad catalítica.

Existe un interés creciente en la potencial utilidad del PSA para detectar precozmente a los pacientes portadores de la neoplasia. Actualmente, se considera que una concentración superior a 10 ng/ml es altamente sugestiva de cáncer, y más con un tacto rectal sospechoso. Por el contrario, con una concentración inferior a 4 ng/ml, la probabilidad de cáncer es mínima, sobre todo con un tacto normal. Sin embargo, existe un alto grado de solapamiento en las concentraciones de PSA correspondientes a pacientes con hipertrofia benigna de próstata y con cáncer organoconfinado, en el rango de PSA entre 4,1-10 ng/ml[31]. Para resolver este problema, en un intento de mejorar la especificidad y reducir el número de biopsias prostáticas negativas, se han introducido en la práctica clínica nuevas fórmulas basadas en parámetros dinámicos derivados de la determinación del PSA.

La densidad de PSA (PSAD) descrita por Benson, et al. en 1992 se define como el cociente entre la concentración sérica de PSA y el volumen prostático determinado por ecografía transrectal. Inicialmente se fijó en 0,15 el corte para discriminar entre enfermedad benigna y cáncer[32]. Sobre 3.494 pacientes sometidos a *screening* de cáncer de próstata y realizada la biopsia con PSA entre 4,1-10 ng/ml, tacto rectal normal y PSAD superior a 0,15, Seaman encontró, con una tasa de detección de cáncer del 15%, una PSAD de 0,28 en los pacientes con cáncer de próstata y 0,19 para los pacientes con biopsia negativa. Sin embargo, aunque los resultados de

otros grupos son dispares, Catalona, et al. cifran en 13% el porcentaje de cánceres con PSAD inferior a 0,15, y siguiendo este criterio se reduciría el 75% de biopsias innecesarias, pero dejando sin diagnóstico hasta el 48% de los cánceres localizados[33].

Desarrollado por Carter, et al. el concepto de velocidad de PSA (PSAV) se define como el incremento en la concentración de PSA en relación con el tiempo[34]. Este parámetro tiene interés en el seguimiento de pacientes a quienes no se ha detectado el cáncer tras una primera evaluación y entran en un programa de seguimiento periódico. Incrementos superiores a 0,75 ng/ml/año o superiores al 20% de la concentración basal parecen sugestivos de cáncer de próstata. Se han de tener en cuenta las probables oscilaciones séricas y la falta de estandarización actual acerca del número y periodicidad en las determinaciones.

Oesterling desarrolló en 1993 el concepto de rango de PSA específico para la edad (PSAEE) al observar que la concentración de PSA aumenta con la edad y que los rangos de normalidad debían ser modificados teniendo en cuenta el aumento del volumen prostático[35]. Por estudios de regresión lineal se estableció un aumento del 3,2%/año. Los rangos de referencia se estimaron entre 0,0-2,5 ng/ml entre 40-49 años, 0,0-3,5 ng/ml entre 50-59 años, 0,0-4,5 ng/ml entre 60-69 años y 0,0-6,5 años entre 70-79 años. Para este autor, la PSAEE permite un aumento en el diagnóstico de cáncer entre los más jóvenes, en quienes el diagnóstico precoz podría comportar un mayor beneficio. Sin embargo, Meshreff, comparando la eficacia de PSAD y PSAEE en una serie de 2.429 pacientes, concluye que, para valores inferiores a 10 ng/ml, la PSAD es el criterio más eficaz para indicar la biopsia sistemática[36].

Christensson, et al. han analizado las proporciones entre PSA libre y PSA ligado a la α_1-antiquimiotripsina, observando que la relación PSA libre/PSA total fue de 0,16 para los pacientes con cáncer y 0,28 para los pacientes con biopsia negativa[37]. La mayor proporción de PSA ligado en los pacientes con cáncer es posible que sea debido a la producción a nivel local de α_1-antiquimiotripsina. Actualmente, con una relación PSA libre/PSA total del 25% es posible detectar el 91% de los cánceres con un ahorro del 26% de biopsias. Faltan datos concluyentes acerca de qué método es más eficaz para aumentar la especificidad del PSA, manteniendo al menos una sensibilidad diagnóstica del 90%. Parece que el ahorro de la ecografía transrectal hace que el porcentaje de PSA libre sea más eficiente, aunque queda por resolver el punto de corte óptimo[38].

CLÍNICA

El cáncer de próstata puede presentarse como cáncer latente, oculto o clínico. En la actualidad existe un número creciente de diagnósticos de cánceres latentes, basados en esquemas de diagnóstico precoz. Las series históricas con diagnósticos realizados sólo por el tacto rectal no ofrecen tasas significativas de tumores organoconfinados. En este sentido, aunque no está demostrada la rentabilidad del *screening* poblacional masivo, el empleo de esquemas basados en la determinación sérica de PSA y el tacto rectal permite avanzar la fecha del diagnóstico en la historia natural de la enfermedad. No está demostrado si estas formas de cáncer evolucionarán siempre hacia la progresión o si supondrán una disminución en las expectativas de vida. No obstante, dada la baja expresividad clínica de las formas iniciales, más de la mitad de los diagnósticos se realizan aun en estadios avanzados. El diagnóstico de cáncer oculto es revelado en la mayoría de las ocasiones por la presencia de metástasis óseas. El síndrome tóxico y los síndromes paraneoplásicos no son formas frecuentes de presentación, aunque en la evaluación global de los mismos debe incluirse un despistaje mediante tacto rectal y PSA. No existe sintomatología local específica de cáncer de próstata. La historia clínica se debe centrar en la presencia de síndromes prostáticos de instauración rápida, predominantemente irritativos, aunque es posible la sintomatología obstructiva, estranguria por infiltración capsular o dolor pélvico. La retención aguda de orina, la hematuria y el dolor cólico renoureteral pueden formar parte de la primera manifestación clínica del proceso.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del cáncer de próstata está basado en la historia clínica, el tacto rectal, la determinación de PSA y el examen histológico, que junto a los métodos de imagen permiten valorar la extensión.

El tacto rectal es una exploración de gran sensibilidad diagnóstica, pero de escasa especificidad. Puede palparse un nódulo duro, una superficie uniformemente indurada o áreas de irregularidad. La determinación del PSA sérico en combinación con el tacto rectal constituyen los primeros pasos en el diagnóstico del cáncer de próstata, en un intento de realizar una detección precoz, en estadios organoconfinados con intención de terapéutica radical curativa. No parece aportar información adicional en la estrategia diagnóstica la realización sistemática de la ecografía transrectal en pacientes con PSA y tacto rectal normal.

La probabilidad de un individuo de padecer cáncer de próstata aumenta conforme aumenta el valor del PSA sérico, y se duplica al asociarse un tacto rectal sospechoso. Así, la ACS *(American Cancer Society),* la AUA *(American Urological Association)* y el ACR *(American College of Radiology)* recomiendan la determinación anual de PSA en mayores de 50 años y en mayores de 40 años con historia de cáncer de próstata familiar y en individuos de raza negra. Tras estos datos se establece un índice de sospecha que justifica la realización de la ecografía transrectal con biopsia por sextantes.

La ecografía transrectal con sonda multiplano permite obtener cortes sagitales, frontales oblicuos e intermedios a los planos de referencia a la búsqueda de zonas hipoecoicas (70%), sobre todo en la próstata periférica. Las lesiones inferiores a 5 mm son de difícil identificación. Se ha propuesto el estudio mediante Doppler, ya que las lesiones totalmente avasculares tienen pocas posibilidades de corresponder a cáncer. La biopsia transrectal se realiza, previa profilaxis antibiótica, generalmente con aguja de 18 G, por sextantes con biopsia adicional de zonas hipoecoicas. Las vesículas seminales pueden ser incluidas en función de los diversos protocolos o del grado de sospecha de su afectación, aunque no parece necesario si las biopsias prostáticas basales son negativas. Es posible tanto la volumetría de la glándula para la obtención del PSAD como del tumor. La rotura capsular puede manifestarse por la pérdida de contorno de la glándula. La invasión es rara en los tumores de volumen inferior a 0,46 cm^3, frecuente pero poco penetrante entre 0,46-1,4 cm^3, y constante y profunda en mayores de 1,4 cm^3. La invasión puede afectar a las vesículas seminales, observándose una dilatación unilateral o asimetrías. Un signo fiable es la abertura o borramiento del ángulo vesiculoprostático, signo específico de ausencia de infiltración seminal aunque exista hiposeñal en la secuencia T2 de la resonancia magnética (RM)[39]. Sin embargo, la técnica más sensible de afectación capsular parece ser la RM con bobina endorrectal. El estudio mediante tomografía computarizada (TC) no aporta información adicional en el estadiaje del tumor primario, realizándose en la actualidad para la detección de adenomegalias en las cadenas linfáticas obturatrices e ilíacas internas, y no siendo valorables de un tamaño inferior a 1,5 cm. Se ha propuesto obviar la exploración en pacientes con estadios clínicos bajos, tumores bien diferenciados y con PSA inferior a 20 ng/ml[40]. Se encuentran en fase de evaluación técnicas de imagen con anticuerpos monoclonales marcados frente al PSA de membrana (ProstaScint®) y la tomografía por emisión de positrones (PET), que parecen ofrecer una mayor sensibilidad en el diagnóstico de la afectación ganglionar. La afectación a distancia es predominantemente ósea en forma de enfermedad osteoblástica (90%), y el diagnóstico se ha realizado tradicionalmente mediante la gammagrafía con compuestos tecneciados. Permite tanto el diagnóstico como la valoración de la extensión, que ha sido considerado factor pronóstico. La existencia de metástasis óseas en pacientes con PSA inferior a 10 ng/ml y ausencia de sintomatología es infrecuente, por lo que no se considera necesaria su realización[41]. Aunque la RM de columna ha permitido, en algunas series, detectar un mayor número de focos metastásicos, actualmente se reserva para el estudio de casos no concluyentes.

Tabla 1. Clasificación TNM (1997)

Estadio local	
Cáncer incidental	
Tx	No puede evaluarse el tumor primario
T0	No hay evidencia de tumor
T1	Tumor no palpable ni visible por imagen, clínicamente inaparente
T1a	Hallazgo histológico incidental en ≤ 5% del tejido resecado
T1b	Hallazgo histológico incidental en > 5% del tejido resecado
T1c	Tumor diagnosticado en biopsia por punción por elevación de PSA
Cáncer organoconfinado	
T2	Tumor en la glándula prostática (incluido afectación capsular sin afectación de grasa periprostática)
T2a	Afectación de un solo lóbulo
T2b	Afectación de ambos lóbulos
Cáncer localmente avanzado	
T3	Tumor extendido a través de la cápsula
T3a	Extensión extracapsular uni o bilateral
T3b	Invasión de la(s) vesícula(s) seminal(es)
Cáncer localmente invasor	
T4	Invasión de estructuras vecinas como cuello vesical, esfínter externo, recto, músculos elevadores y/o fijación a pelvis
Afectación ganglionar regional	
Nx	Situación ganglionar no evaluable
N0	No metástasis en ganglios regionales
N1	Metástasis ganglionar regional
Enfermedad metastásica	
Mx	Situación a distancia no evaluable
M0	No evidencia de metástasis
M1	Metástasis a distancia
M1a	Ganglios linfáticos no regionales
M1b	Metástasis óseas
M1c	Otras localizaciones

ESTADIAJE

Tras el estudio de extensión la clasificación actualmente más empleada es la TNM adoptada por la UICC[42] (Tabla 1). Para el estadiaje patológico se considera obligado la realización de la prostatovesiculectomía radical y linfadenectomía, refiriéndose como pT. En caso contrario, el estadiaje es clínico, siendo obligado, como mínimo, el tacto rectal y la confirmación histológica. La primera estación ganglionar afectada es la obturatriz, siendo considerados además ganglios regionales los localizados por debajo de la bifurcación ilíaca común. Cuando hay más de una localización considerando se toma en consideración el estadio más avanzado.

A pesar de los avances diagnósticos, la falta de correlación entre el estadio clínico y el estudio anatomopatológico es importante. Existe un infraestadiaje cercano al 40% en el global de las series analizadas en la literatura. La concentración de PSA como único parámetro no es suficiente para predecir el estadio, pero puede verse significativamente incrementada considerando el grado histológico y el tacto rectal. La asociación de las tres variables ha permitido la creación de nomogramas que muestran la probabilidad de un determinado estadio patológico y pueden servir de ayuda en la toma de decisiones terapéuticas. Algunos autores han obtenido resultados en la predicción del estadio patológico final analizando el porcentaje de PSA libre y con los hallazgos de RT-PCR para PSA en sangre periférica, aunque ambos métodos deben ser considerados actualmente en evaluación.

Son considerados factores clásicos de mal pronóstico un PSA elevado, concentraciones elevadas de fosfatasa alcalina total, anemia en el momento del diagnóstico, concentraciones bajas de testosterona sérica, hipoalbuminemia, grado de Gleason superior a 7, tumor voluminoso al tacto rectal, presencia de metástasis ganglionares y más de seis zonas hipercaptantes en la gammagrafía ósea o afectación apendicular en la misma.

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO

En la actualidad, las posibilidades de tratamiento del cáncer de próstata son más numerosas que nunca. Los ensayos aleatorizados son escasos, por lo que no hay datos que permitan inferir la

superioridad de alguna de las opciones disponibles en términos de eficacia o calidad de vida. Su elección depende de las preferencias del paciente y del clínico así como de su disponibilidad. La decisión terapéutica debería basarse en los resultados publicados de cada enfoque en términos de control tumoral y toxicidad, en la expectativa de vida del paciente en función de su edad y enfermedades concomitantes, así como de sus prioridades (calidad de vida *vs* riesgo de progresión tumoral).

Observación. Vigilancia activa

Hasta la fecha sólo se ha publicado un estudio que compara prostatectomía radical y observación, entendiendo como tal la omisión de cualquier tratamiento inicial a excepción de resección transuretral en caso de clínica obstructiva urinaria y la aplicación de tratamiento meramente paliativo en caso de progresión. Tras una mediana de seguimiento de 8,2 años, la cirugía mejoró la supervivencia global (SG) (73 *vs* 68%) y la mortalidad específica por cáncer (9,6 *vs* 14,9%) a los 10 años, así como las tasas de metástasis a distancia y progresión local. A cambio, el grupo sometido a cirugía presentó mayor frecuencia de disfunción urinaria (49 *vs* 21%) y sexual (80 *vs* 45%) sin que se detectasen diferencias significativas en la función intestinal, ansiedad o calidad de vida[43]. La ganancia en supervivencia quedó restringida a los pacientes de menos de 65 años, y el número de pacientes tratados para evitar una muerte fue de 20. Es una serie antigua en la que sólo el 12% de los pacientes tenían cánceres en estadio T1c, que suponen la mitad de los casos en las series modernas, por lo que se considera que el número de pacientes a tratar para evitar una muerte es notablemente mayor en nuestros días. Los resultados de los ensayos clínicos abiertos en el Reino Unido y EE.UU. que comparan prostatectomía, RT y observación en poblaciones con cánceres detectados en función del PSA, arrojarán más luz sobre el particular.

Este estudio sugiere la existencia de dos poblaciones de pacientes con tumores prostáticos localizados. La primera, en función de la edad avanzada con escasa esperanza de vida, progresión tumoral lenta, presencia de comorbilidades o causas competitivas de muerte, no precisaría tratamiento. La segunda estaría constituida por aquellos pacientes en quienes la progresión tumoral puede comprometer su supervivencia y/o calidad de vida. El concepto «vigilancia activa» pretende discriminar ambas mediante un plan proactivo que incluye la realización seriada de exploración física, determinación de PSA y repetición de biopsia a tiempos prefijados de modo que el tratamiento activo sólo se ofrecería a aquellos pacientes considerados «en riesgo de progresión». Teniendo en cuenta que la mayoría de los pacientes con tumores de riesgo bajo e intermedio no «precisan» tratamiento en los primeros 10 años de seguimiento, permitiría reducir el coste y los efectos secundarios derivados de su «sobretratamiento». La monitorización activa permitiría, al menos en términos teóricos, minimizar el riesgo de progresión tumoral incontrolada que podría redundar en tratamientos más agresivos y/o menos eficaces, así como el estrés asociado a la percepción de la falta de cuidados sobre una enfermedad maligna.

Carter presenta 81 pacientes (52-73 años) con tumores no palpables (T1c), baja carga tumoral (densidad de PSA < 0,15 ng/ml/cc) y ausencia de factores adversos en la biopsia transrectal (Gleason > 6, tres o más agujas positivas, afectación de más del 50% de una aguja). Los pacientes fueron sometidos a tacto rectal y determinación de PSA semestralmente, así como biopsia transrectal ecodirigida anual. En caso de progresión (Gleason > 6, tres o más agujas positivas o afectación de más del 50% de un cilindro) se procedió a prostatectomía o RT. Tras un seguimiento mediano de 23 meses, 56 pacientes (69%) permanecían dentro del programa de vigilancia, 13 habían sido sometidos a prostatectomía y 12 a RT externa. Ninguno de los pacientes tratados presentó signos de progresión bioquímica en el último control. Progresaron el 56% de los pacientes con biopsias repetidamente positivas frente al 2% de los que al menos una fue negativa[44]. Aunque el seguimiento es corto los autores consideran que se trata de una estrategia que podría ser segura en pacientes de edad avanzada y tumores de alta probabilidad de albergar una baja carga tumoral según los hallazgos patológicos y la densidad de PSA.

La serie prospectiva del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* incluye a 88 pacientes (44-79 años) con tumores precoces (estadios T1-2, Gleason < 8)[45]. El programa de seguimiento consta de tacto rectal y determinación de PSA trimestralmente durante el primer año, y con frecuencia semestral a continuación. Se practicó nueva biopsia transrectal a los 6 meses o en caso de exploración o cinética de PSA sugestiva de progresión. En caso de progresión patológica (patrón de Gleason 4-5, más de cuatro cilindros positivos o biopsia positiva en nódulo de nueva aparición) o bioquímica (ascenso de PSA > 0,75 ng/ml/año) se realizó tratamiento diferido. Tras una mediana de seguimiento de 44 meses, la supervivencia libre de progresión (SLP) fue del 67% a los 5 años. Fueron tratados 31 pacientes (17 por progresión y 14 por ansiedad sin evidencia de progresión), de modo que la probabilidad de permanecer sin tratamiento 5 años después de la inclusión en el programa fue del 58%. Sólo uno de los trece irradiados sufrió progresión bioquímica.

La Universidad de Toronto incluyó a 299 pacientes en un ensayo fase II prospectivo[46]. Los pacientes de menos de 70 años debían tener tumores localizados (T1-2a) con Gleason 2-6 y PSA inferior a 10 ng/ml, mientras que en los mayores de esa edad se aceptaban valores de PSA de hasta 15 ng/ml y Gleason 7. Se consideró como criterio de progresión el aumento de Gleason hasta 8 o un tiempo de duplicación de PSA (PSADT) inferior a los 2 años. Posteriormente la política de salida del programa de vigilancia se relajó para incluir PSADT inferior a 3 años y Gleason 7. Adicionalmente, los pacientes podían optar a recibir tratamiento en cualquier momento. Se practicó tacto rectal y determinación de PSA trimestral durante los primeros 2 años, y semestral a continuación. Se programó una primera biopsia al año, y con una frecuencia trianual a continuación hasta alcanzar los 80 años. Tras una mediana de seguimiento de 64 meses, el 34% de los pacientes abandonaron el programa de vigilancia por progresión bioquímica rápida (15%), progresión clínica (3%), progresión histológica (4%) o preferencia del paciente (12%). La SG y la supervivencia específica a los 8 años fue del 85 y 99,2%, respectivamente. Sólo dos pacientes han fallecido como consecuencia de su cáncer de próstata. Ambos correspondieron a pacientes con PSADT inferior a 2 años. En una publicación posterior comunican que el 58% de los pacientes prostatectomizados por presentar PSADT inferior a 2 años presentaron estadios pT3 o pN+ que habían perdido gran parte de sus opciones de curación[47]. Se desconoce si el PSADT inferior a 3 años permitirá afrontar el tratamiento de rescate en estadios curables.

La vigilancia activa con tratamiento selectivo diferido basado en la cinética de PSA o en los resultados de las biopsias seriadas puede ser un punto medio razonable entre el tratamiento indiscriminado (con posibilidad de sobretratamiento en la enfermedad indolente) y la observación con tratamiento meramente paliativo en caso de progresión (que supone un infratratamiento de los tumores agresivos). El ensayo prospectivo aleatorizado START *(Standard Treatment Against Restricted Treatment)* incluye a pacientes de bajo riesgo y se admite tratamiento de rescate con cirugía, RT externa o braquiterapia según la preferencia del paciente. A la espera de sus resultados, la vigilancia activa puede mantener a más del 50% de los pacientes con tumores localizados de bajo riesgo sin tratamiento activo sin aparente decremento pronóstico. No obstante, se ha de tener en cuenta que se trata de series ultraseleccionadas con seguimiento corto y que los criterios de progresión no han sido validados (el desarrollo de metástasis o muerte debida a cáncer de próstata son los dos únicos criterios indiscutibles de progresión). La terapia diferida puede ser una alternativa aceptable en términos de seguridad en pacientes debidamente informados con tumores de bajo riesgo (T1-2a, Gleason 2-6, PSA < 10 ng/ml). En caso de pacientes menores de 60 años se debería restringir a los pacientes con enfermedad de bajo riesgo y criterios de enfermedad indolente (< 3 cilindros afectos con afectación de < 50% de cada uno de ellos). Finalmente, se ha de tener en cuenta que se desconoce la secuencia óptima de seguimiento y los criterios para recomendar tratamiento activo.

La clasificación de Partin predice tanto el riesgo de progresión en caso de observación como el de recurrencia en caso de tratamiento local (quirúrgico o radiante):

– Bajo riesgo: PSA < 10 ng/ml, Gleason < 7, y estadio T1-T2a.
– Riesgo intermedio: 20 ng/ml < PSA > 10 ng/ml o Gleason 7 o estadio T2 b.
– Alto riesgo: PSA > 20 ng/ml; Gleason 8-10 o estadio T2c-T3.

Prostatectomía

La prostatectomía radical es el estándar con el que se ha de comparar cualquier tratamiento radical del cáncer de próstata localizado de riesgo bajo o intermedio. El candidato ideal es un varón con esperanza de vida superior a 10 años diagnosticado de un tumor localizado sin factores de riesgo de enfermedad no confinada a la glándula según los distintos nomogramas publicados[48-50]. Estos nomogramas permiten obtener información pronóstica previa a la cirugía que evita la realización de linfadenectomía en pacientes con bajo riesgo de albergar micrometástasis pélvicas.

El abordaje retropúbico es el más extendido y puede considerarse el estándar, ya que ha reducido la mortalidad específica por cáncer frente a la observación en un ensayo aleatorizado[43]. La supervivencia específica a los 10 años varía entre el 86-97%[51,52]. Las aportaciones de Walsh acerca de la manipulación del plexo venoso dorsal, los plexos neurovasculares y el suelo pélvico han permitido mejoras sustanciales en aspectos tan importantes como la frecuencia de márgenes quirúrgicos positivos, incontinencia, complicaciones hemorrágicas y preservación de la función eréctil[53,54]. Las tasas de colostomía y embolismo pulmonar son inferiores al 1%. La estenosis uretral o la incontinencia aparecen en menos del 10% de los pacientes. El desarrollo de disfunción eréctil depende de la potencia previa, edad, estadio tumoral y de la preservación de las estructuras neurovasculares, lo que explica la variabilidad de su incidencia en la literatura. Una rigidez adecuada para la consecución del coito puede obtenerse hasta en el 68% de los pacientes sometidos a técnicas de preservación neurovascular bilateral, y en el 14-40% de aquellos cuya conservación es unilateral.

La vía perineal ofrece mayor riesgo de impotencia y menor de sangrado, ya que no se accede al complejo venoso dorsal del pene. La desventaja que supone la imposibilidad de la realización de linfadenectomía es de escasa relevancia desde la introducción de los nomogramas predictivos basados en los niveles de PSA, Gleason y estadio clínico que obvian la necesidad de su práctica en un gran número de pacientes[55-58]. Está contraindicada en: próstatas de gran tamaño, cirugía prostática previa por vía abdominal, hemorroides voluminosas o alteraciones no reversibles de la hemostasia. La tasa de complicaciones es similar a la de la vía retropúbica[59-61]. La impotencia aparece entre el 23-91% de los pacientes y la incontinencia entre el 4-15%. No se han detectado diferencias significativas en la frecuencia de márgenes positivos, aunque sí en su localización (más frecuentes en cuello vesical y cara prostática anterior). La mala definición anatómica del ápex sería la responsable del mayor índice de márgenes positivos a dicho nivel en el abordaje retropúbico[62-64]. No se han llevado a cabo estudios comparativos, pero la supervivencia específica es similar a la de la vía retropúbica (90% a los 10 años)[65].

El acceso laparoscópico, puro o en su variante robotizada, ha demostrado beneficios en términos de convalecencia postoperatoria (sangrado, necesidades transfusionales, dolor y duración del sondaje uretral)[66]. Dada su reciente implantación y lo prolongado de la historia natural del cáncer de próstata localizado, no se dispone aún de datos maduros acerca de progresión bioquímica o supervivencia. La tasa de márgenes positivos es similar a la de la cirugía abierta, si bien su localización parece diferente, siendo los laterales los más comprometidos[59]. A pesar de las ventajas derivadas de la magnificación e iluminación de las imágenes laparoscópicas, la cirugía laparoscópica exige al cirujano la adquisición de nuevas perspectivas anatómicas y habilidades en la coordinación ojo-mano, así como prescindir del tacto propio de la cirugía convencional. Por ello, su implantación precisa de una curva de aprendizaje de hasta 60 procedimientos[67]. La ayuda robotizada aspira a reducir esta curva disminuyendo aún más la morbilidad del procedimiento a cambio de un aumento del coste económico[68]. Algunas series co-

municican disminución en la duración de la cirugía y de la hospitalización, de las necesidades transfusionales y menor tasa de conversión a cirugía abierta[69,70]. Otras no hallan diferencia alguna[71]. No hay evidencias de que el enfoque laparoscópico mejore la continencia o la función eréctil[72,73].

Hormonoterapia neoadyuvante

El tratamiento neoadyuvante con agonistas de LHRH, antiandrógenos o ambos durante los 3 meses previos a la prostatectomía ha sido evaluado en tres ensayos prospectivos aleatorizados que incluyeron a pacientes con estadios clínicos T1, T2 y T3, si bien la mayoría de los pacientes correspondieron a estadios T2. A pesar de que la deprivación androgénica se asoció a una disminución estadísticamente significativa de la frecuencia de márgenes positivos, no hubo ningún impacto sobre las tasas de progresión bioquímica o supervivencia[74-76]. El tratamiento hormonal neoadyuvante no ha de usarse fuera de un estudio controlado en la actualidad.

Hormonoterapia adyuvante

El estudio más grande de hormonoterapia adyuvante es el *Early Prostate Cancer Programme,* que incluye a 3.292 pacientes con estadios T1b-4 N0 (el 73% correspondió a T1-2). Se utilizó bicalutamida adyuvante durante 2 años o placebo además de la terapia estándar: prostatectomía (80% de los casos) o RT. Tras un seguimiento mediano de 7,7 años hubo diferencias estadísticamente significativas en términos de progresión bioquímica (32 *vs* 38%), sin diferencia alguna en términos de mortalidad específica por cáncer o SG[77]. A la espera de los resultados con un mayor seguimiento, no hay lugar para la monoterapia con bicalutamida después de prostatectomía en tumores organoconfinados.

Radioterapia adyuvante

Hasta un tercio de los pacientes sometidos a prostatectomía por tumores juzgados como organoconfinados presentan márgenes quirúrgicos positivos, afectación capsular o de vesículas seminales tras el examen anatomopalógico del espécimen quirúrgico. El 50% de ellos presentará progresión bioquímica que ha sido relacionada con el riesgo de recurrencia, progresión y muerte[78-82]. Las evidencias procedentes de series retrospectivas de que la adición de RT al lecho prostático ofrece buenas cifras de control bioquímico con escasa toxicidad ha llevado a la realización de múltiples ensayos aleatorizados para evaluar el papel de la RT adyuvante en pacientes con márgenes positivos o estadios pT3. Hasta el momento han sido publicados tres[83-85] (Tabla 2).

En todos ellos, la irradiación adyuvante del lecho prostático se asoció a una disminución en la tasa de recurrencia bioquímica y de progresión clínica que no se reflejó en la supervivencia específica por cáncer. El beneficio parece extenderse tanto a los pacientes con estadios patológicos T3 como a los pacientes con márgenes positivos, aunque la magnitud del mismo parece mayor en estos últimos[86]. De hecho, entre los pacientes (n = 552) incluidos en el EORTC 2291, cuya anatomía patológica fue revisada por un solo patólogo, el beneficio quedó restringido a los pacientes con márgenes positivos[87].

Si bien estos datos podrían apoyar la recomendación de RT adyuvante en caso de hallazgos patológicos de riesgo para la recidiva local, ha de tenerse en cuenta que el 50 y 30% de los pacientes sometidos a observación permanecen libres de progresión bioquímica a los 5 y 10 años de la cirugía, respectivamente. Por otra parte, con el seguimiento actual, no se ha demostrado diferencia alguna en supervivencia, si bien el hipotético efecto del tratamiento adyuvante podría verse oscurecido por el hecho de que entre el 50-75% de los pacientes del grupo de control que mostraron progresión bioquímica fueron sometidos a tratamiento de rescate (RT en su gran mayoría) en ausencia de progresión clínica. Por ello, la RT adyuvante se comparó con rescate diferido en caso de fracaso bioquímico y una verdadera política de «esperar y ver». La cuestión del momento óptimo de la irradiación de estos pacientes (inmediata, en caso de ascenso de PSA o tras progresión clínica documentada) permanece abierta.

Tabla 2. RT adyuvante posprostatectomía. Ensayos aleatorizados publicados			
	EORTC 2291[83]	**SWOG 8794[84]**	**ARO 96-02[85]**
N	1005	425	385
Seguimiento	5 años	10,6 años	5 años
Progresión bioquímica	Observación: 44,2% RT: 21%	Observación: 65,1% RT: 36%	Observación: 46% RT: 28%
Supervivencia	Observación: 93,1% RT: 92%	Observación: 60,7% RT: 66,8%	

Braquiterapia

El implante de fuentes radiactivas (yodo-131 o paladio-103) en el interior de la glándula prostática resulta en un intenso gradiente de dosis que minimiza la dosis en los tejidos periprostáticos y la morbilidad crónica (rectal, fundamentalmente). Este hecho constituye la base racional de su uso en el tratamiento de los tumores con bajo potencial metastásico y de afectación periprostática. Como en todos los tratamientos locales, es particularmente importante proceder a una adecuada selección de pacientes, excluyendo los de alto riesgo de padecer enfermedad extraprostática. La inclusión de tumores con estadio T2b o niveles de PSA sérico de 10-15 ng/ml o puntuación de Gleason 7 (4 + 3) obliga a la realización de una RM prostática para maximizar las posibilidades de descartar extensión extracapsular. Habitualmente se utiliza el acceso transperineal guiado por ecografía transrectal bajo anestesia general o espinal. El arco púbico puede comprometer el implante en la porción anterolateral de la próstata cuando ésta sobrepasa los 50 cc. La puntuación de la escala internacional de síntomas prostáticos es un importante predictor de desarrollo de retención urinaria aguda: 2, 10 y 30% para puntuaciones inferiores a 10, 11-20 y 20, por lo que está contraindicada en puntuaciones superiores a 20[88].

La radiación puede ser liberada mediante implantes permanentes de baja tasa o sistemas de alta tasa en los cuales las fuentes se depositan por espacios cortos de tiempo en el interior de catéteres o agujas previamente insertadas, vía transperineal, en el interior de la próstata. Un sistema informático calcula el tiempo de permanencia de la fuente en el interior de los vectores que se retiran al finalizar el procedimiento sin que quede ningún material radiactivo en el interior de la glándula prostática.

La braquiterapia está contraindicada en pacientes con próstatas muy voluminosas (> 60 cc), antecedente de resección transuretral en los 6 meses previos, infiltración de cuello vesical, síntomas obstructivos urinarios marcados, interferencia del arco púbico, distancia ecográfica recto-próstata inferior a 5 mm, contraindicación anestésica o imposibilidad de posición de litotomía[89].

Braquiterapia de baja tasa de dosis

La SLP bioquímica y la mortalidad por cáncer a los 10-15 años en los pacientes con tumores localizados y factores pronósticos de bajo riesgo son comparables a las de la prostatectomía o de la RT externa (Tabla 3) .

D'Amico compara 1.872 pacientes con tumores localizados tratados con cirugía, RT externa o braquiterapia. El control bioquímico fue idéntico en los pacientes con tumores de bajo riesgo. En los tumores de riesgo intermedio o alto, los resultados de la braquiterapia fueron significativamente peores[97]. Beyer llega a conclusiones similares comparando a pacientes con tumores T1 y T2 tratados con braquiterapia (n = 695) o RT externa (n = 1.527). No encuentra diferencias en progresión bioquímica en

Tabla 3. Control bioquímico en pacientes con tumores localizados de bajo riesgo sometidos a braquiterapia

Autor	N	Isótopo	Control bioquímico	Seguimiento mediano
Potters, et al.[90]	733	I-125/P-103	81%	12 años
Stone, et al.[91]	171	I-125	78%	10 años
Blasko, et al.[92]	230	Pd-103	83,5%	9 años
Radge, et al.[93]	441	I-125	76%	13 años
Beyer, et al.[94]	551	I-125	75%	10 años
Zelefsky, et al.[95]	2.693	I-125/P-103	96%	6 años
Martin, et al.[96]	396	I-125	88,5%	12 años

los pacientes con tumores de bajo grado, pero la RT externa fue mejor en los tumores con puntuación de Gleason 8-10[98]. Por el contrario, una serie retrospectiva de 2.991 pacientes tratados con cirugía, braquiterapia o RT externa no halla diferencia alguna en control bioquímico a los 5-7 años en ninguno de los grupos de riesgo siempre que la dosis administrada con RT externa sea superior a 72 Gy[99]. Potters tampoco detecta diferencias en SG para ninguno de los tres tratamientos en tumores T1 y T2[100]. Por último, una revisión sistemática de 16 series publicadas demuestra que la eficacia de la braquiterapia es comparable a la de la prostatectomía radical en pacientes con tumores localizados de bajo riesgo (estadio clínico T1-T2, Gleason < 7 y PSA < 10 ng/ml)[101].

El riesgo de incontinencia es inferior al 1% y suele asociarse a la práctica de resecciones transuretrales desobstructivas[102]. La retención aguda aparece entre el 3-15% de los pacientes, siendo la presencia de un IPSS superior a 15 el principal factor de riesgo. Entre el 3-4% de los pacientes precisa de dilatación o resección transuretral por estenosis uretral. Ambas deben evitarse en los 12 meses ulteriores al implante para minimizar el riesgo de incontinencia. Los síntomas vesicales irritativos son más frecuentes que tras cirugía o RT externa. El riesgo de disfunción eréctil varía entre el 25-50% de los pacientes y la mayoría de ellos presentan buena respuesta al tratamiento con sildenafilo[103-105]. Puede aparecer dolor durante la eyaculación y disminución del eyaculado. Las tasas de rectorragia comunicadas oscilan entre el 2-7%[106,107]. Aunque los efectos secundarios parecen presentar un perfil diferenciado de los de la prostatectomía radical, su puntuación en una escala de función física no parece mostrar diferencias en los 24 meses postratamiento[108].

Braquiterapia de alta tasa de dosis

Se han comunicado cifras de SLP bioquímica a los 3 años de hasta el 98% en tumores localizados de bajo riesgo. El seguimiento es corto, por lo que la monoterapia con braquiterapia de alta tasa debe considerarse como experimental en la actualidad[109-111].

Las series publicadas en combinación con RT externa son muy heterogéneas en cuanto a características técnicas, dosis total, número de fracciones, uso de terapia hormonal y seguimiento. Todo ello dificulta la interpretación de sus resultados (Tabla 4)[112-116]. La supervivencia específica por cáncer es excelente en todas ellas, aunque el control bioquímico empeora en los grupos con factores pronósticos desfavorables.

El único ensayo aleatorizado publicado incluye 105 pacientes con tumores localmente avanzados (T2-T3) no metastásicos. Compara RT externa exclusiva (66 Gy en 33 fracciones) con un solo implante de Ir-192 (35 Gy) precedido de RT externa (40 Gy en 20 fracciones). Tras un seguimiento

Tabla 4. Braquiterapia de alta tasa de dosis en combinación con RT externa

Autor	N	f-u (m)	Estadio	HT	SLEB	Sesp	SG
Galalae[112]	611	60	T1-3	177 29%	Total: 77% BR: 96% RI: 88% RA: 69%	96% 100% 99% 95%	85% 88% 86% 85%
Galalae[113]	214	48	T1-3	70%	Total: 82% BR: 92% RI: 87% RA: 56%	97% 100% 100% 97%	89% 94% 92% 89%
Deger[114]	230	40	T1-3	NC	NC	98%	93%
Syed[115]	200	30	T1-3	36%	Total: 97%	NC	NC
LeHanconnernas[116]	50	86	T1-3	8%	NC	92%	84%

f-u (m): seguimiento mediano en meses; HT: tratamiento hormonal (porcentaje del total); SLEB: supervivencia libre de progresión bioquímica. Sesp: supervivencia específica por cáncer.

mediano de 8,2 años, hubo diferencias estadísticamente significativas en tasas de progresión bioquímica y clínica[117]. Este estudio constituye la máxima evidencia acerca de su papel actual en el manejo del cáncer de próstata, que es la asociación a la RT externa en la enfermedad localizada de alto riesgo o localmente avanzada. No obstante, el grupo control no recibió el estándar de tratamiento actual de la enfermedad localmente avanzada, ya que la dosis fue insuficiente y no se asoció tratamiento hormonal. Se desconoce, por lo tanto, el efecto de la suplementación con braquiterapia de alta tasa de dosis en pacientes tratados con RT externa a dosis altas (78 Gy) y/o sometidos a deprivación androgénica simultánea. Kestin[118] lleva a cabo un ensayo controlado no aleatorizado que incluye a 322 pacientes tratados con RT externa exclusiva o sometidos a una sobreimpresión con braquiterapia de alta tasa sin manipulación hormonal alguna. Tras una mediana de seguimiento de 3 años, hubo diferencias significativas en progresión clínica y SG a favor del grupo de tratamiento combinado. No obstante, los pacientes del grupo experimental eran más jóvenes y recibieron irradiación pélvica, mientras que en los pacientes tratados con RT externa exclusiva sólo se irradió el volumen prostático. Es una forma segura de escalada de dosis y, a la espera de nuevos ensayos clínicos, su asociación a la RT externa es una opción para los pacientes con tumores de alto riesgo sin contraindicaciones para la realización del implante.

Radioterapia externa

Es un tratamiento potencialmente curativo para los tumores localizados de próstata. La RT «convencional», a dosis de 65-70 Gy, ofrece cifras excelentes de control y supervivencia en pacientes con enfermedad localizada comparables a los de la prostatectomía radical. No obstante, las tasas de fracaso bioquímico (29, 46 y 80% para estadios T1, T2 y T3, respectivamente) indican que se trata de dosis insuficientes, al menos para la enfermedad localmente avanzada[119,120].

Las mejoras tecnológicas de los equipos de RT han permitido aumentar la eficiencia en la liberación de dosis con vistas a mejorar el control local. Las técnicas conformadas tridimensionales permiten integrar imágenes anatómicas en el proceso de planificación, de manera que se mejora la adaptación de la dosis al volumen prostático disminuyendo la exposición de los tejidos sanos a las radiaciones ionizantes. El desarrollo de la RT con haces de intensidad modulada y de los sistemas de planificación inversa ha supuesto un paso adi-

cional en la optimización del índice terapéutico del tratamiento con haces de radiación externa[121,122]. Finalmente, la mejora en la delimitación de la posición de la próstata en cada fracción de tratamiento mediante el uso de ultrasonografía[123,124], marcadores fiduciales[125] o imágenes de TC[126-128] han promovido el desarrollo de la RT guiada por la imagen, cuyo máximo exponente actual viene dado por el desarrollo de equipos que integran, en la misma estructura, sistemas de TC y unidades de tratamiento.

La primera consecuencia clínica de la implementación de las técnicas reseñadas ha sido el diseño de estudios prospectivos de «escalada de dosis» en los que se explora la tesis de que el aumento de la dosis prostática se traduce en un incremento de las tasas de control bioquímico y, eventualmente, de supervivencia. Todo ello sin incremento (o incluso disminución) de la toxicidad tardía derivada de la irradiación de órganos críticos. Hasta el momento se han publicado los datos correspondientes a cinco de ellos (Tabla 5)[129-133]. Todos corresponden a pacientes tratados con RT conformada tridimensional, aunque el ensayo del MGH incluyó protones en parte del tratamiento experimental. Incluyen poblaciones heterogéneas en términos de factores de riesgo, dosis, definición de progresión bioquímica o uso neoadyuvante de terapias hormonales. El MRC RT01 y el MGH hallan diferencias significativas en términos de progresión bioquímica para todos los grupos de riesgo, mientras que el MDACC 9301 y el NKI 98-1830 restringen ese beneficio a los pacientes con PSA superior a 10 ng/ml y de riesgo alto-intermedio, respectivamente. Aunque en la mayoría de ellos hubo menos muertes por cáncer de próstata en los pacientes tratados con dosis altas, la presencia de muertes por causas competitivas oscureció cualquier efecto sobre la SG.

El 40% de los pacientes tratados con dosis altas desarrolla proctitis rádica, caracterizada por tenesmo y aumento de la frecuencia de la defecación, mientras que los síntomas urinarios agudos tales como urgencia miccional, polaquiuria o disuria ocurren en un tercio de los pacientes[134,135]. Síntomas crónicos gastrointestinales (urgencia o hematoquezia) aparecen en un 20% de los pacientes tratados a dosis altas, frente al 10% en caso de dosis bajas (66-70 Gy)[136-138]. No obstante, la minimización de la dosis rectal mediante el uso de haces muy conformados aproxima el riesgo de toxicidad rectal al de las dosis bajas. La toxicidad urinaria aguda y crónica, sin embargo, no depende de la dosis. La tasa de incontinencia urinaria es inferior al 1%[139]. Un tercio de los pacientes sufren disfunción eréctil, cuyo riesgo se dobla cuando los cuerpos esponjosos reciben dosis altas, por lo que se recomienda su protección en los pacientes previamente potentes[140].

Hasta el momento no hay evidencia de beneficios adicionales de la administración de dosis superiores a 78-79 Gy. El uso de haces de intensidad modulada (IMRT) permite alcanzar dosis superiores a 81 Gy, pero el control tumoral es similar a las de las series en las que se administran 72 Gy o más[141]. Sí parece asociarse a una reducción en toxicidad aguda, crónica con mejoras en calidad de vida, habiéndose comunicado incidencias de toxicidad crónica moderada-grave a los 3 años del 4%[142].

Tratamiento combinado radioterapia-hormonoterapia en el cáncer de próstata localizado

El término «cáncer de próstata localizado» hace referencia, de forma exclusiva, a la extensión local de la enfermedad tras la evaluación clínica o con técnicas de imagen sin tener en cuenta el significado pronóstico de la puntuación de Gleason o los niveles de PSA al diagnóstico. Ambos discriminan poblaciones distintas en términos de control bioquímico y supervivencia. Si bien los datos publicados sugieren que la escalada de dosis mejora el control bioquímico en todos los grupos de riesgo, su uso no elimina el impacto pronóstico del Gleason o del PSA. La actividad de la manipulación hormonal en la enfermedad diseminada ha llevado a explorar el papel del bloqueo androgénico asociado a la RT en la enfermedad localizada con factores de mal pronóstico.

Se han publicado dos ensayos que comparan hormonoterapia de corta duración asociada a RT con RT exclusiva en la enfermedad localizada de riesgo intermedio. En ambos se administraron dosis

Tabla 5. Ensayos aleatorizados de escalada de dosis

	MRC RT01[129]	MDACC 9301[130]	MGH[131]	NKI[132]	RMH[133]
N	843	301	393	669	126
Estadio	T1b-T3a PSA < 50	T1b-T3a	T1b-T2b PSA < 15	T1b-T3 PSA < 60	T1b-T3b
Experimental	74 Gy	78 Gy	79,2 Gy	78 Gy	74 Gy
Control	64Gy	70 Gy	70,2 Gy	68 Gy	64 Gy
Seguimiento	63 meses	104 meses	66 meses	51 meses	60 meses
SLEB	Ex: 71% Co: 60%	Ex: 78% Co: 50%	Ex: 80,4% Co: 61,4%	Ex: 64% Co: 54%	Ex: 71% Co: 59%
SG		Ex: 78% Co: 79%	Ex: 97% Co: 96%	Ex: 83% Co: 82%	

SLEB: supervivencia libre de enfermedad bioquímica; SG: supervivencia global. Ex: brazo experimental. Co: brazo control.

convencionales (64-70 Gy). D'Amico incluye a pacientes de riesgo intermedio y alto (PSA > 10 ng/ml o Gleason > 6)[143]. La adición de 6 meses de bloqueo androgénico completo (iniciado 2 meses antes del tratamiento radiante) mejoró la SG a los 5 años (88 *vs* 78%; p = 0,04). Laverdiere incluye a pacientes con enfermedad localizada y localmente avanzada[144]. Compara RT exclusiva, 3 meses de bloqueo androgénico completo neoadyuvante y 3 meses de tratamiento neoadyuvante seguido de 6 meses de adyuvancia. El beneficio de la manipulación hormonal quedó restringido a la SLP bioquímica sin diferencias entre 3-10 meses. Un tercer estudio se centra en la duración del bloqueo androgénico completo neoadyuvante (3 *vs* 8 meses) e incluye a pacientes con tumores de riesgo bajo, intermedio y alto. El tratamiento hormonal disminuyó la tasa de fracasos sin beneficios en el tratamiento prolongado[145]. Cabe la crítica de que en ninguno de los estudios se administró RT a dosis altas y, por lo tanto, se desconoce el papel de la hormonoterapia en la escalada de dosis. No obstante, también es cierto que ninguno de los ensayos de escalada de dosis ha demostrado aumento de la SG que sí ha sido conseguido con 6 meses de deprivación androgénica completa en el estudio de D'Amico. A pesar de la heterogeneidad de los datos, puede considerarse que la escalada de dosis es crítica en los tumores con bajo riesgo de enfermedad micrometastásica, mientras que la manipulación hormonal de corta duración podría alterar la historia natural de la enfermedad micrometastásica en los tumores de riesgo intermedio-alto y debe ser considerada como una opción en su manejo clínico.

Tumores localizados de alto riesgo también fueron incluidos junto a tumores avanzados en el ensayo clínico EORTC-22863[146]. La adición de 36 meses de tratamiento con goserelina iniciado el primer día del curso de RT aumentó la SG a los 5 años con respecto a la RT exclusiva a dosis convencionales (78 *vs* 62%; p = 0,002). La publicación de este estudio estableció la manipulación hormonal prolongada asociada a RT externa como el tratamiento estándar de los tumores localmente avanzados y localizados de alto riesgo (Gleason 8-10). Estos últimos también figuran en el ensayo de D'Amico, en el que 6 meses de tratamiento también mejoró la supervivencia. Del análisis de ambos se infiere que los tumores localizados de alto riesgo deben ser sometidos a algún tipo de manipulación hormonal. La duración óptima de la misma (6 *vs* > 24 meses) puede ser objeto de debate, y la recomendación final ha de basarse en una cuidadosa evaluación de los beneficios frente a la influencia de la duración de la castración en la calidad de vida del paciente.

Tratamiento del cáncer de próstata localmente avanzado

Como norma general, el tratamiento local exclusivo (quirúrgico o radiante) es subóptimo para los tumores localmente avanzados y localizados de alto riesgo (Gleason 8-10 o PSA > 20 ng/ml). Es igualmente cierto que, salvo contraindicación, la mayoría de los pacientes son sometidos a algún tratamiento local, de modo que el abordaje más extendido es la combinación de tratamiento local y sistémico. No se han llevado a cabo estudios comparativos entre cirugía y RT, por lo que, al igual que en el caso de la enfermedad localizada, hay lugar para la controversia en cuanto al enfoque terapéutico ideal.

Prostatectomía

La prostatectomía radical no es considerada, en general, un buen tratamiento para el cáncer de próstata localmente avanzado debido al riesgo de resección incompleta y de enfermedad micrometastásica. Algunas series ofrecen tasas de supervivencia específica por cáncer y libre de enfermedad a los 15 años del 80 y 67%, respectivamente, aunque el control bioquímico sólo se mantiene en el 38% de los pacientes[147]. Estos resultados han de ser tomados con cautela, ya que se trata de series retrospectivas muy seleccionadas (se excluyen pacientes con márgenes positivos, que no alcanzan nadir de PSA poscirugía y los que reciben tratamiento adyuvante o de rescate en los meses posteriores a la cirugía). Los autores sugieren que podría considerarse en pacientes con puntuación de Gleason inferior a 8 y niveles de PSA inferior a 10 ng/ml.

El papel de la hormonoterapia neoadyuvante en los 3 meses previos a la prostatectomía ha sido explorado en ocho ensayos prospectivos aleatorizados. La mayoría de los pacientes incluidos corresponden a estadios T1 y T2, pero también están representados los tumores T3. Se han usado antiandrógenos, agonistas de LH-RH, orquiectomía y bloqueo androgénico completo. En siete de ellos, el tratamiento hormonal redujo significativamente la frecuencia de márgenes quirúrgicos positivos, enfermedad no confinada a la glándula y micrometástasis pélvicas. No se han demostrado diferencias en control bioquímico o supervivencia[74-76,148-152]. La ampliación del tratamiento neoadyuvante a 6-8 meses sólo aumenta la tasa de tumores confinados a la glándula prostática[153-155]. Por todo ello, la manipulación hormonal previa a la cirugía no tiene lugar fuera de un ensayo clínico.

El valor de la hormonoterapia adyuvante ha sido objeto de tres ensayos aleatorizados. Ni el tratamiento indefinido con flutamida[156] ni la bicalutamida durante 2 años[157] mejoraron la SG, aunque sí la supervivencia libre de enfermedad y de progresión en los estadios T3 y T4. La única circunstancia en la que se ha derivado un incremento de la SG de la manipulación hormonal es la presencia de micrometástasis ganglionares pélvicas tras la prostatectomía radical, por lo que, hoy por hoy, es la única indicación clara de hormonoterapia tras prostatectomía[158].

La disminución de las tasas de progresión bioquímica y fracaso local tras la adición de RT postoperatoria en tumores pT3 y R+ recientemente publicada podría llevar a plantear la prostatectomía radical seguida de RT externa como alternativa a la combinación de RT y hormonoterapia en los tumores localmente avanzados[83-85]. Antes de su traslado a la práctica clínica ha de tenerse en cuenta que en dichos ensayos se incluyeron pacientes en los que el diagnóstico de estadio T3 se llevó a cabo tras la cirugía y no con anterioridad a ésta, que no se mejoró las SG (a diferencia de la asociación de RT y hormonoterapia) y que el beneficio en control bioquímico parece más relevante o incluso restringido a los pacientes con márgenes positivos[86,87] (véase RT adyuvante en la enfermedad localizada).

Radioterapia

Los resultados del tratamiento de las neoplasias localmente avanzadas con RT externa exclusiva son, como los de cualquier monoterapia local, poco satisfactorios. La SG y libre de progresión bioquímica a los 10 años es inferior al 45 y 33%, respectivamente[120,159].

Tabla 6. Tratamiento hormonal neoadyuvante ± simultáneo

	RTOG 86-10[160]	Crook[145]	Laverdiere[161]	TTROG 96-01[162]
N	471	378	161	818
f-u (m)	80 a	44	60	71
Estadio	T2-T4 N0-1	T1c-T4	T2-T3	T2b-T4 N0
Brazos	RT RT (HT) + HNA (2 M)	HNA (3 meses) + RT HNA (8 meses) + RT	RT HNA (3 meses) + RT	RT HNA (3 meses) + RT (HT) HNA (6 meses) + RT (HT)
SLEB	10% (8 años) 24% p < 0,0001	61% (5 años) 62%	42% (7 años) 66% p = 0,009	38% (5 años) 52% p = 0,002 56%
Sesp	23% (8 años) 33% p = 0,05	NC	NC	91% (5 años) 92% 94%
SG	44% (8 años) 53% p = 0,1	85% (5 años) 88%	NC	NC

f-u (m): seguimiento mediano en meses; RT: radioterapia externa exclusiva; RT (HT): radioterapia y hormonoterapia simultánea; HNA: hormonoterapia neoadyuvante; SLEB: supervivencia libre de progresión bioquímica; Sesp: supervivencia específica por cáncer de próstata; SG: supervivencia global; NC: no consta.

Las ventajas en supervivencia de la asociación de tratamiento hormonal a la irradiación ha sido ampliamente establecida por múltiples ensayos clínicos aleatorizados, hasta el punto de constituir el estándar actual de manejo de los tumores localmente avanzados. En todos se administraron dosis «convencionales» de RT. En la mayoría, el tratamiento hormonal se administró de forma neoadyuvante y/o simultáneo a la irradiación, seguido de tratamiento adyuvante en un gran número de ellos. Sólo en uno se testó el tratamiento adyuvante exclusivo.

Se han llevado a cabo cuatro ensayos clínicos aleatorizados encaminados a dilucidar el efecto del tratamiento hormonal neoadyuvante ± simultáneo a la RT (Tabla 6)[145,160-162]. La duración del tratamiento neoadyuvante osciló entre 2-8 meses y se asoció de forma generalizada a una disminución en la tasa de progresión bioquímica. En ninguno de ellos hubo ventajas en cuanto a SG, a excepción del subgrupo de tumores con puntuación de Gleason 2-6 del RTOG 86-10 (70 *vs* 52%; p = 0,015). No hay evidencia de que la neoadyuvancia de más de 3 meses arroje algún beneficio clínico. Disminuyó la mortalidad específica por cáncer de próstata y la progresión bioquímica en el TTROG 96-01, pero no en el de Laverdiere.

Tres estudios comparan el tratamiento hormonal adyuvante a la RT externa en los tumores prostáticos localmente avanzados (Tabla 7)[146,163,164]. Los ensayos de la EORTC y la RTOG usaron goserelina (durante 3 años, iniciándose el primer día del tratamiento radiante y de forma indefinida, iniciada a partir de la última semana del mismo, respectivamente). El EPCP añade tratamiento con bicalutamida durante 2-5 años. En todos, la adición de tratamiento hormonal mejoró las cifras de SG merced a una drástica disminución tanto de las recidivas locales como de la diseminación a distancia y la progresión bioquímica. En el RTOG 85-31 la mejora de la supervivencia se restringió a los Gleason 8-10.

La determinación de la duración y el momento óptimo de la manipulación hormonal son los objetivos de los estudios de Laverdiere y el TTROG 96-01. A pesar de la heterogeneidad entre ambos, sugieren ausencia de beneficio del tratamiento neoadyuvante prolongado y ciertas ventajas de la coincidencia en el tiempo del tratamiento hormonal. Dos ensayos han sido recientemente pu-

Tabla 7. Tratamiento hormonal adyuvante a la RT

	EORTC 22863[146]	RTOG 85-31[163]	EPCP[164]
N	415	977	1.370
f-u (m)	66	91	89
Estadio	T3-4 N0, T1-2 (WHO III)	cT3 T1-2 N+ pT3 (R+, vvss)	T1-4 N0-1
Brazos	RT RT (HT) + HTA	RT RT + HTA	RT RT (HT) + HTA
SLEB	45% (5 años) 76% p = 0,0001	9% (5 años) 31% p = 0,0002	HR: 0,41 p = 0,001
Sesp	79% (5 años) 94% p = 0,0001	16% (10 años) 22% p = NS	–
SG	62% (5 años) 78% p = 0,0002	39% (10 años) 49% p = 0,002	HR: 0,65 p = 0,03

f-u: seguimiento mediano en meses; RT: radioterapia externa exclusiva; RT (HT): radioterapia y hormonoterapia simultánea; HTA: hormonoterapia adyuvante (años); SLEB: supervivencia libre de progresión bioquímica; Sesp: supervivencia específica por cáncer de próstata; SG: supervivencia global.

blicados; el mayor de ellos (RTOG 92-02) incluye a 1.554 pacientes T2c-4 PSA inferior a 150 ng/ml. Todos son sometidos a deprivación androgénica completa 2 meses antes y durante la RT. El brazo experimental recibe 2 años de tratamiento adyuvante con goserelina. Con 5,8 años de seguimiento, el tratamiento prolongado redujo el fallo local y la diseminación a distancia, aumentando la supervivencia específica por cáncer (87 *vs* 81%). La SG no mejoró en la población general (49 *vs* 50%), pero sí lo hizo en el subgrupo de pacientes con Gleason 8-10 (81 *vs* 71% a los 5 años)[165,166].

El EORTC 22961 sí demuestra un beneficio en términos de SG a favor de los tratamientos prolongados en 970 pacientes (T1-T2, N1-N2 o T2c-T4 N0-2). Tras una mediana de seguimiento de 5,2 años, la SG (85 *vs* 81%) y libre de progresión bioquímica (78 *vs* 59%) fueron superiores en los pacientes sometidos a 3 años de tratamiento simultáneo y adyuvante frente al mismo esquema de 6 meses de duración[167].

La combinación RT externa y hormonoterapia es el estándar actual de manejo de la enfermedad localmente avanzada. La hormonoterapia neoadyuvante no ha sido nunca comparada con el tratamiento simultáneo, por lo que ambas son aceptables. En caso de optarse por la primera no parece haber ventajas de iniciar la manipulación más de 2 meses antes del tratamiento radiante. En cuanto a la duración total, parece aconsejable completar al menos 2 años de tratamiento, especialmente en los tumores con puntuación de Gleason 8-10, ya que tratamientos de menor duración no parecen afectar a la historia natural de la enfermedad micrometastásica. En pacientes con tumor de Gleason inferior a 8 en los que el impacto en la calidad de vida asociado a la manipulación hormonal se presuma relevante, pueden considerarse tratamientos de menor duración (4-6 meses), dado que el beneficio de la manipulación hormonal prolongada no está claramente establecido en términos de SG en este subgrupo.

La braquiterapia asociada a RT externa es un método seguro de escalada de dosis en la enfermedad avanzada. Los dos estudios comparativos realizados (uno de ellos aleatorizado) demuestran mejoría en las tasas de progresión bioquímica a favor de la combinación de tratamientos sin influencia en la supervivencia[117,118]. En ambos el brazo control recibió dosis insuficientes de RT

según los estándares actuales y no se asoció a manipulación hormonal alguna. Se desconoce, por ende, el papel de la sobreimpresión con braquiterapia de alta dosis en asociación al tratamiento hormonal. A la espera de nuevos ensayos clínicos aleatorizados, la combinación de braquiterapia de alta tasa, RT externa y deprivación androgénica es una opción para los pacientes con tumores T3 sin contraindicaciones para la realización del implante.

Tratamiento del cáncer de próstata con metástasis linfáticas (N+)

La migración de estadio derivada de la generalización del uso del PSA ha hecho que disminuya el número de pacientes con diagnóstico clínico de metástasis ganglionares. La escasez de estudios prospectivos hace difícil la definición del manejo ideal de esta población entre la que no escasean los largos supervivientes.

Del análisis de las series retrospectivas publicadas se desprende que los pacientes con ganglios positivos no se benefician de la prostatectomía radical. La supervivencia libre de enfermedad (incluida la progresión bioquímica) a los 5 y 10 años oscila entre el 19-31 y el 7-10%, a pesar de que la SG a los 5 años supera el 70%[168,169]. Se ha postulado su valor preventivo de progresiones locales sintomáticas aunque su incidencia no difiere de la de los pacientes tratados con RT u hormonoterapia[170,171].

La adición de hormonoterapia parece mejorar los resultados de la cirugía. La serie de la Clínica Mayo presenta menos fracasos locales, metástasis a distancia y mortalidad por cáncer sin impacto en la SG[172]. El único ensayo clínico prospectivo aleatorizado que comparó prostatectomía radical con o sin hormonoterapia adyuvante en pacientes N+ demostró beneficio de la adición de hormonoterapia en términos de SG a los 10 años (72 *vs* 49%)[158]. Tasas de SG a los 10 años superiores al 50% permiten sostener la superioridad del tratamiento combinado sobre la cirugía exclusiva.

El tratamiento hormonal exclusivo no ha sido comparado con tratamientos combinados. La SG a los 5 años es comparable a la de la combinación cirugía-hormonoterapia, pero las cifras se hacen claramente inferiores a los 10 años (< 50%)[173,174]. Ello, unido a la mayor incidencia de progresión local (69%), que frecuentemente requieren resección transuretral, sienta la base racional de la necesidad de añadir alguna medida local a la hormonoterapia[111].

La RT externa exclusiva ofrece tasas de supervivencia similares a las de la cirugía (65 y 30% a los 5 y 10 años)[175,176]. El único ensayo aleatorizado realizado comparó RT exclusiva frente a manipulación hormonal, demostrando un aumento de la supervivencia en el brazo de RT[177]. Como crítica, se ha de tener en cuenta que el tratamiento hormonal no fue inmediato, sino diferido, en el momento de la progresión.

Al igual que en el caso de la cirugía, parecen derivarse claros beneficios de la adición de hormonoterapia al tratamiento radiante. La serie de MDACC[178] comunica tasas de SG del 92 y 67% a los 5 y 10 años, lo cual supone una ventaja del 7 y 15% con respecto a los pacientes sometidos a tratamiento hormonal en el mismo centro, y cifras similares a los tratados con la combinación de cirugía y hormonoterapia. El único ensayo aleatorizado finalizado hubo de ser suspendido prematuramente por la ventaja en SG derivada de la adición de orquiectomía a RT externa en pacientes con metástasis ganglionares demostradas mediante linfadenectomía[179]. Desafortunadamente, el estudio no incluía un brazo con hormonoterapia exclusiva. Pacientes N+ también fueron incluidos en el ensayo de hormonoterapia adyuvante indefinida RTOG 85-31, observándose una mejoría en la progresión bioquímica a los 5 años a favor del tratamiento combinado (54 *vs* 10%)[163]. Desafortunadamente, el ensayo RTOG 96-08, que comparaba RT con RT asociada a hormonoterapia, ha sido cerrado por bajo reclutamiento.

Como conclusión, la combinación de tratamiento hormonal (indefinido o de larga duración) y local ofrece mejores cifras de SG que cualquier forma de monoterapia (hormonoterapia, RT o cirugía). El componente local del tratamiento disminuye la progresión local y su impacto en la calidad de vida del paciente así como la necesidad de tratamientos locales paliativos diferidos.

Manejo de la elevación asintomática de PSA tras tratamiento primario

Entre el 20-50% de los pacientes sometidos a tratamiento local sobre un tumor prostático localizado experimentarán una elevación de los niveles séricos de PSA sin otra evidencia clínica de enfermedad[92,95,180]. La mediana de tiempo hasta la aparición de metástasis es de 7-8 años[181,182]. Una minoría de ellos presenta un fallo local exclusivo que, al menos desde un punto de vista teórico, podría ser curado mediante tratamiento local de rescate. No obstante, ha de tenerse en cuenta que la naturaleza retrospectiva de los datos disponibles hace imposible discernir si el tratamiento precoz en ausencia de recidiva clínicamente detectable mejora el pronóstico sobre la observación con tratamiento diferido en el momento de la recidiva clínica. Los ensayos prospectivos en marcha permitirán aclarar algunas de las cuestiones al respecto. Lo prolongado de la historia natural del fallo bioquímico obliga a tener en cuenta la edad y la esperanza de vida del paciente a la hora de la recomendación clínica.

Dado que la morbilidad de cualquier tratamiento de rescate puede ser significativa, es esencial la identificación de los sujetos con mayores probabilidades de albergar una recidiva local exclusiva y beneficiarse del tratamiento local de rescate. Incluye a pacientes con tumores localizados de bajo riesgo en el momento del tratamiento primario (T1-T2a, PSA < 10 ng/ml, Gleason 2-6)[183,184], velocidad de aumento de PSA inferior a 2 ng/ml/año en el año previo al mismo[185,186], prolongado tiempo de latencia (1-3 años) entre el tratamiento inicial y la progresión química, así como ascenso lento de los niveles de PSA tras la progresión definida en función del tiempo de doblaje de PSA (PSA-DT > 8-12 meses)[181,182,187]. No se ha de olvidar que estos factores también caracterizan a poblaciones de muy lenta progresión en los que, sobre todo, en caso de esperanza de vida inferior a 10 años, la mortalidad por cáncer de próstata es anecdótica, incluso en ausencia de cualquier tratamiento de rescate.

Por el contrario, los pacientes que no cumplen los requisitos reseñados presentan un riesgo alto de sufrir enfermedad micrometastásica. Las opciones de tratamiento se limitan a la observación o la manipulación hormonal.

Las opciones de tratamiento local de rescate dependen de la modalidad de tratamiento primario realizado (cirugía *vs* RT).

La elevación de los niveles séricos de PSA por encima de 0,2 ng/ml tras prostatectomía es considerada como recurrencia bioquímica[188]. Las pruebas de imagen habituales (TC, RM, PET) presentan una baja sensibilidad en la detección de la recurrencia local. Aunque la toma de biopsias de la fosa prostática puede ser positiva en un 50% de los casos, no modifica el pronóstico en caso de RT de rescate, por lo que no se recomiendan de forma rutinaria[189,190]. La irradiación de la fosa prostática a dosis de 64 Gy es el tratamiento de rescate local más frecuente en los pacientes que cumplen los requisitos señalados anteriormente[191]. El valor de PSA previo a la irradiación también parece tener un importante valor pronóstico, de modo que la SLP es mayor conforme menor es el valor de PSA. No se ha establecido un punto de corte óptimo. Valores superiores a 2 ng/ml parecen asociarse a bajas cifras de control bioquímico, por lo que no se recomienda la irradiación por encima de los mismos[192,193].

Es controvertido si hay diferencias significativas en pacientes con niveles superiores o inferiores a 1 ng/ml[194,195]. Una selección adecuada de pacientes permite obtener cifras de control bioquímico a los 5 años de alrededor del 60%. La toxicidad crónica grave es infrecuente. Menos del 5% de los pacientes desarrollan incontinencia urinaria, hematuria, sangrado rectal o incontinencia rectal[196]. Aproximadamente, un 30% de los pacientes previamente potentes presentan disfunción eréctil[197].

En 1997 la ASTRO definió el fallo bioquímico post-RT como la aparición de tres incrementos consecutivos en los niveles séricos de PSA tras la consecución del nadir. Ante las deficiencias de esta definición en su aplicación a los pacientes tratados con braquiterapia o manipulación hormonal asociada, una segunda conferencia de consenso celebrada en 2006 ha propuesto una nueva definición en la que se precisa un incremento superior a 2 ng/ml sobre el nadir[198,199]. Las posibilidades de rescate local tras RT incluyen prostatectomía, braquiterapia y crioterapia. Las series publicadas incluyen pacientes muy seleccionados tratados en centros de excelencia, y en total suman entre 300-500 pacientes para

cada procedimiento. Dada la toxicidad, se recomienda extremar las medidas para confirmar la naturaleza local de la enfermedad, descartando la diseminación ósea. Son necesarias una resonancia pélvica y una gammagrafía ósea negativa así como una biopsia prostática positiva.

Además de los factores pronósticos generales, el paciente ideal debe presentar PSA inferior a 10 ng/ml y Gleason inferior a 7 antes del tratamiento de rescate. Las tasas de control bioquímico y SG a los 5 años son del 40-60 y 75%, respectivamente. La mortalidad es excepcional (0,2%) y la morbilidad crónica significativa. Las tasa de incontinencia son mayores tras prostatectomía o crioterapia (40%) que tras braquiterapia (6%), aunque esta última se asocia a tasas de toxicidad genitourinaria grado III-IV del 17%. Uno de cada cinco pacientes presenta estenosis uretral[200,201].

Independientemente de la naturaleza del tratamiento primario, la única opción de tratamiento para los pacientes con factores de riesgo de enfermedad sistémica subclínica es la deprivación androgénica. No hay estudios aleatorizados publicados que comparen la hormonoterapia inmediata y la indefinida. Las series retrospectivas publicadas sugieren que la mayoría de los pacientes pueden ser sometidos a observación. Faria no observa diferencias en mortalidad por cáncer de próstata entre ambos grupos tras fallo bioquímico post-RT[202]. Pinover, por su parte, no halla diferencias en la tasa de metástasis a distancia cuando el PSA-DT es superior a 1 año[203]. El ascenso muy acelerado de PSA (PSA-DT 3-6 meses) ha sido propuesto como criterio para la intervención hormonal ante el alto riesgo de progresión metastásica precoz (75% a los 2 años) que puede debutar con fracturas patológicas o compresión medular, así como de muerte relacionada con el cáncer que acontece una media de 6 años después del fallo bioquímico[204-206].

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA DISEMINADO

Cáncer de próstata hormonosensible

La dependencia hormonal del cáncer de próstata fue descubierta por Huggins y Hodges en 1941[207] y, en la actualidad, la hormonoterapia sigue siendo la modalidad terapéutica instaurada en más del 70% de los pacientes con esta neoplasia, ya sea como maniobra de tratamiento inicial en el cáncer de próstata avanzado o después del fracaso de otras terapias como la prostatectomía radical o la RT. La orquiectomía bilateral fue considerada como el tratamiento estándar a partir de 1967, cuando los estudios de la VACURG[208] demostraron una tasa de respuestas del 70%, similar a la observada con dietilestilbestrol (DES), pero exenta de la no despreciable tasa de mortalidad cardiovascular inducida por los estrógenos. En los últimos años se han producido avances significativos en el terreno de la farmacología con la aparición de dos grupos de fármacos: uno los análogos de los factores liberadores de la hormona luteinizante (LH-RH, *luteinizing hormone releasing hormone*), que permiten una castración química similar a la orquiectomía bilateral en términos de supresión de la testosterona sérica, mejoría sintomática, duración de la respuesta clínica y supervivencia[209], siendo actualmente posible su administración trimestral mediante preparados de liberación prolongada; y otro segundo grupo de fármacos constituido por los antiandrógenos puros, que permiten un bloqueo exclusivo de los receptores androgénicos y están exentos de la acción progestágena de los antiandrógenos esteroideos[210].

Las últimas recomendaciones sobre el tratamiento hormonal del cáncer de próstata se publicaron en 2004 por la Sociedad Americana de Oncología Clínica[211] y se actualizaron en 2007[212].

Castración química frente a orquiectomía

La acción terapéutica de la castración, ya sea quirúrgica o médica, queda fuera de duda para el tratamiento del cáncer de próstata hormonosensible (CPHS). Las comparaciones sólo se han realizado entre castración quirúrgica, por una parte, y placebo; y DES y análogos de la LH-RH, por otra, mostrando resultados comparables de las tres últimas con respecto a la primera[213-216]. El diagnóstico de pacientes en edad más temprana en la práctica médica habitual, debido a la extensión a la población de la determinación del

PSA, hace que la castración quirúrgica quede en realidad en un segundo plano y limitada a un grupo de pacientes de edad avanzada, siendo la utilización de agonistas LH-RH una alternativa más frecuente en la práctica clínica habitual. Resumiendo los datos de la Guía de la Sociedad Americana de Oncología Clínica, tanto la orquiectomía bilateral como la castración médica con un agonista LH-RH son los tratamientos iniciales recomendados para el cáncer de próstata diseminado.

¿Añaden algún beneficio los antiandrógenos a los agonistas LH-RH?

En 1982, Labrie, et al.[217], para explicar el «escape» o progresión de la enfermedad tras respuesta a la maniobra de deprivación androgénica testicular, sugieren la hipótesis de la hipersensibilidad androgénica de determinados clones de células tumorales que continuarían su proliferación estimulados por los andrógenos de origen suprarrenal. Éstos representan tan sólo el 5% de la testosterona sérica, pero serían suficientes para mantener el 70% de la dihidrotestosterona intracelular, verdadero andrógeno activo, con elevada afinidad por el receptor androgénico, una vez actúa la 5-α-reductasa a nivel citoplasmático. De aquí surge el concepto de hacer una maniobra que denominamos bloqueo androgénico combinado (BAC) (habitualmente se le denomina también completo, aunque fisiopatológicamente debe conocerse como combinado), y que consiste en la asociación de un antiandrógeno puro y castración quirúrgica o médica. Los datos procedentes de dos metaanálisis de la literatura[218,219], un metaanálisis de pacientes individuales[220], un ensayo clínico aleatorizado[221] y un análisis de decisión (modelo de Markov)[222] indican que la combinación parece conferir un pequeño pero significativo efecto sobre la SG en relación con la orquiectomía o sobre la monoterapia con LH-RH, que cuantificado está situado en los 7 meses, con una mejoría relativa de la mediana de supervivencia del 25%[223], pero este efecto se evidencia sólo a partir de los 5 años de seguimiento y a costa de toxicidad añadida, fundamentalmente gastrointestinal, hepática y anemia, por lo que en la práctica deben sopesarse los datos a favor y en contra individualizando para cada paciente.

Además, sólo los antiandrógenos no esteroideos estarían indicados, ya que este escaso beneficio no se ha demostrado con los antiandrógenos esteroideos[224,225].

Recientemente, nueva evidencia, aunque igual de controvertida, se ha añadido a este tema con la inclusión de un estudio con metodología no frecuente conocido como método Delta[226], y un análisis interino de un ensayo clínico aleatorizado[227] con 205 pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado o metastásico que reciben análogos de LH-RH, se aleatorizan a bicalutamida 80 mg/día (dosis estándar en Japón) o placebo, con reducción de progresión de la enfermedad en el grupo combinado (HR: 0,46 [IC 95%: 0,25-0,84], p = 0,011), pero con un seguimiento aún corto para valorar SG.

¿Son igual de eficaces los antiandrógenos solos que otros tratamientos?

Los antiandrógenos no esteroideos han demostrado una supervivencia equivalente a la orquiectomía como monoterapia[212], con menor toxicidad en cuanto a mantenimiento de actividad física y preservación de la libido[228]. Los antiandrógenos esteroideos tienen peor resultado en cuanto a tiempo de progresión comparados con los agonistas LH-RH.

La recomendación de la Sociedad Americana de Oncología Clínica es que la indicación de un antiandrógeno no esteroideo como monoterapia puede ser discutida con el paciente.

¿Hay algún papel para el tratamiento adyuvante tras castración quirúrgica?

Para contestar a esta pregunta disponemos de los resultados de un estudio aleatorizado[229], en el que 1.371 pacientes con cáncer metastásico fueron sometidos a orquiectomía bilateral y aleatori-

zados 690 a flutamida, 250 mg/día, y 681 a placebo. Un grupo de 283 pacientes tenían enfermedad mínima, definida por la presencia de metástasis en pelvis ósea o esqueleto axial y en ganglios linfáticos. En 1.088 pacientes la enfermedad se consideró extensa al tener metástasis óseas y en tejidos blandos viscerales. El análisis en pacientes con enfermedad extensa demostró que el intervalo de tiempo hasta la progresión fue 21 meses en el grupo tratado con flutamida y 18 meses cuando se administró placebo. La supervivencia específica fue 31 y 30 meses, respectivamente. En pacientes con enfermedad mínima el intervalo de tiempo hasta la progresión fue de 49 y 36 meses y la supervivencia de 52 y 51 meses, respectivamente. Las diferencias observadas respecto al intervalo libre hasta la progresión y supervivencia no fueron estadísticamente significativas. Sin embargo, la tasa de efectos secundarios fue significativamente superior en el grupo de pacientes tratados con flutamida frente a placebo. Este amplio estudio viene a confirmar que el añadir un antiandrógeno tras una castración quirúrgica no aporta beneficios sustanciales y produce un incremento en el número de efectos secundarios.

Tratamiento inmediato frente a tratamiento diferido

Las bases racionales para plantear el no iniciar el tratamiento hormonal hasta la aparición de síntomas o una «progresión» de la enfermedad (lo que se denomina tratamiento diferido) se asientan en la disminución de toxicidad del tratamiento, mientras que las del inicio temprano se sustentan en controlar la enfermedad e impedir complicaciones como fracturas, compresión medular o hipercalcemia.

El concepto del tratamiento diferido en el cáncer de próstata avanzado asintomático fue proporcionado por los primeros estudios VACURG[230]. Estos estudios demostraron que la mortalidad por cáncer de próstata era tan sólo del 41%, sin existir diferencias entre la mortalidad global detectada en pacientes sometidos a tratamiento con DES frente a placebo. No obstante, también se demostró la elevada tasa de mortalidad cardiovascular secundaria a este tipo de hormonoterapia. Un estudio multicéntrico, llevado a cabo entre 1985-1993, con actualización posterior en 1997 y coordinado por el *Medical Research Council,* comparó los efectos de la hormonoterapia inmediata frente a la diferida (orquiectomía o análogos LH-RH) en un grupo de 938 pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado o con enfermedad metastásica asintomática[231]. El 85% de los pacientes asignados al grupo de hormonoterapia diferida precisaron el inicio del tratamiento durante el periodo de seguimiento, el 50% de los que tenían enfermedad metastásica lo hicieron durante los primeros 9 meses, y durante los primeros 27 meses cuando el carcinoma estaba localmente avanzado. Las complicaciones mayores fueron más frecuentes en el grupo asignado a tratamiento diferido. En conjunto, en el grupo de pacientes sometidos a tratamiento inmediato aparecieron el 37% de las complicaciones mayores, frente al 63% cuando el tratamiento fue diferido. La SG específica fue significativamente superior en el grupo asignado a tratamiento inmediato. Sin embargo, hay que destacar que en este estudio el 6% de los pacientes asignados al grupo de tratamiento diferido no recibieron hormonoterapia.

Posteriores estudios[232-234] han tratado de dilucidar este tema, pero incluyendo en cada uno de ellos diferentes poblaciones de pacientes, uniendo cánceres localmente avanzados con enfermedad metastásica y sin tener en cuenta la dinámica tumoral medida en términos de tiempo de duplicación de PSA. En general y como resumen, se observa una reducción relativa en el riesgo de muerte por cáncer de próstata de alrededor del 17% para el inicio temprano del tratamiento, pero sin demostrarse beneficio en la SG[213], aunque la actualización 2007 de la Sociedad Americana de Oncología Clínica no hace recomendaciones definitivas a este respecto.

Bloqueo hormonal intermitente

Las bases experimentales del bloqueo androgénico intermitente fueron establecidas por Bruchovsky

y Akakura[235,236] en el modelo del carcinoma mamario de Shionogi, androgenodependiente, similar en su biología al carcinoma prostático. Estos autores observaron que la progresión de clones celulares androgenoindependientes se producía a los 50 días en un medio de supresión androgénica permanente, mientras que la supresión androgénica cíclica permitía alargar el periodo de androgenodependencia a 150 días. Gleave, et al.[237], en cultivo de líneas celulares LNCap, también observaron un periodo tres veces superior hasta el desarrollo de androgenoindependencia en medio de supresión androgénica intermitente. Se postula, como consecuencia de estos estudios, que la transformación de los clones celulares androgenodependientes en androgenoindependientes podría ser consecuencia del cese de su crecimiento en el tumor primario. Además, también se postula que la activación de ciertos genes reprimidos por andrógenos producirían factores de crecimiento con acción autocrina y paracrina que estimularían la multiplicación de las *stem cells*. En las series limitadas de pacientes sometidos a tratamiento intermitente[237-239] se demuestra que este tipo de supresión androgénica podría ser una alternativa válida a la supresión androgénica continuada, siendo el beneficio más importante la mejoría en la calidad de vida. También un estudio de 68 pacientes, pero con corto seguimiento, obtuvo un significativo menor tiempo de androgenoindependencia para el grupo tratado de forma intermitente[240].

Bloqueo hormonal «triple»

El triple bloqueo androgénico se refiere al uso concomitante de castración médica o quirúrgica, un antiandrógeno y finasteride, este último un inhibidor de la 5-α-reductasa. La inhibición de la 5-α-reductasa mediante finasteride produciría una reducción sustancial en la síntesis de dihidrotestosterona, y, consecutivamente, la acción competitiva del antiandrógeno sería más eficaz. Labrie, et al.[241] demostraron una acción sinérgica de ambas sustancias en la inhibición del crecimiento de la próstata ventral en ratones y en la reducción de los niveles de expresión del ARN mensajero de una proteína que liga andrógenos prostáticos, PBP-C3 ARNm. Fleshner, et al.[242] también demostraron, en otro modelo experimental, que la asociación de finasteride y flutamida permitía una reducción en el peso de la próstata y vesículas seminales similar al observado con la asociación de un análogo de la LH-RH y flutamida. Brufsky, et al.[243] observaron, en 20 pacientes tratados inicialmente con flutamida, una reducción del 87% en la concentración basal de PSA, que se incrementó hasta el 94% tras la asociación de finasteride. En este estudio, el 82% de los pacientes mantuvieron la potencia sexual durante el tratamiento con flutamida y 55% al asociar finasteride. Aunque las bases preclínicas son interesantes, este enfoque aún no se ha demostrado una aplicación práctica.

Estas nuevas modalidades de bloqueo androgénico representan alternativas, actualmente en fase experimental, y su beneficio potencial debe ser evaluado mediante ensayos clínicos aleatorizados en términos de eficacia clínica y calidad de vida.

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA HORMONORREFRACTARIO

Introducción

El tratamiento inicial para el cáncer de próstata avanzado es la supresión androgénica mediante la castración quirúrgica o química con análogos de LHRH. Con este tratamiento se consigue el control de la enfermedad hasta en el 85% de los pacientes, se alcanza una mediana de SLP de 12-18 meses y se obtiene una mediana de SG de 24-30 meses.

Lamentablemente, la práctica totalidad de los pacientes experimentarán un aumento del PSA y del tamaño de las lesiones tumorales, indicando una progresión al tratamiento antiandrogénico (es obligado demostrar que la testosterona del paciente se encuentra a niveles de castración para demostrar la resistencia a dicho tratamiento). Todavía pueden intentarse otras medidas hormonales como la retirada de los antiandrógenos periféricos[244] con o sin el empleo de otros agentes hormonales como esteroides, progestágenos, o ketoconazol: estas

medidas pueden inducir algunas respuestas de corta duración (no superiores a los 6 meses), tras las que la enfermedad será definitivamente hormonorresistente. En esta situación, ya de hormonoinsensibilidad completa, el único tratamiento sistémico actualmente útil es la quimioterapia (QT).

Valor de la quimioterapia en la era pretaxanos

Una revisión de Yagoda, et al., publicada en 1993, mostraba el escaso papel que ejercía la QT disponible entonces sobre el cáncer de próstata hormonorresistente (CPHR): la tasa de respuestas objetivas era inferior al 9% y no existía impacto alguno en la supervivencia ni valor paliativo conocido[245].

Además de por la ausencia de agentes quimioterápicos verdaderamente útiles, otras causas que explicaban esta supuesta ineficacia eran los diferentes criterios de inclusión en los estudios con QT y, lo que es más importante, los diferentes criterios de medición de respuesta: sólo se consideraba respuesta «real» a la disminución objetiva de lesiones bidimensionales, difícil de definir en las metástasis óseas, sin tener en cuenta las respuestas bioquímicas de PSA como criterio subrogado. Así, durante años, el cáncer de próstata fue considerado por urólogos y oncólogos una enfermedad quimiorresistente, por lo que, tras la aparición de resistencia hormonal, los pacientes sólo recibían cuidados de apoyo.

Sin embargo, con la publicación a mediados de la década de 1990 de dos estudios aleatorizados que comparaban la administración de corticoides con o sin mitoxantrona en cáncer de próstata avanzado hormonorresistente, se empezó a vislumbrar un cambio en el paradigma terapéutico. Estos dos estudios demostraron por vez primera la posible utilidad de la QT en el CPHR.

El primer estudio fue publicado por Tannock, et al. en 1996[246], y demostró que la combinación de mitoxantrona y prednisona aumentaba de forma significativa la tasa de respuesta de PSA (39 *vs* 16%) y, principalmente, la tasa de paliación de síntomas con respecto a prednisona sola (38 *vs* 22%; p = 0,025), además de mejorar la calidad de vida de los pacientes. A su vez, el estudio del CALGB publicado posteriormente[247] también mostró una mayor tasa de respuesta de PSA (38 *vs* 22%) y un aumento del tiempo a progresión (3,7 *vs* 2,2 meses) en los pacientes tratados con mitoxantrona. Ninguno de estos estudios logró aumentar la supervivencia.

Con los resultados citados, la FDA aprobó la combinación de mitoxantrona-prednisona (MP) para el tratamiento del cáncer de próstata hormonorresistente. Fue ésta la primera aprobación de un agente quimioterápico para esta enfermedad. A pesar de este importante hecho, todavía no se disponía en aquel momento de ningún fármaco que demostrara modificar la historia natural del CPHR. En la tabla 8 se muestran los dos esquemas de la combinación de MP.

Quimioterapia basada en taxanos en el cáncer de próstata hormonorresistente

Los taxanos pertenecen a una familia de fármacos desarrollados en la década de 1990, derivados del tejo, cuyo mecanismo de acción principal es su unión a la tubulina y la interferencia con la despolimerización de los microtúbulos, impidiendo, así, la completa división celular. Esto hace que la célula quede bloqueada en fase G2/M durante la mitosis y que no se divida. La mayoría de los estudios realizados, tanto a nivel preclínico como clínico, presentan a docetaxel como el fármaco más activo[248]. La tabla 9 muestra la actividad de docetaxel (D) y paclitaxel (P) en monoterapia en CPHR.

Docetaxel induce muerte celular apoptótica por mecanismos independientes de *p53*. Su actividad antiblástica es doble: por una parte, inhibe la despolimerización microtubular, como antes se ha descrito, y, por otra, se ha observado que contrarresta la expresión de los genes *bcl-2* y *bcl-X*. Bcl-2 es una proteína antiapoptótica que se encuentra sobreexpresada en el cáncer de próstata en función del estadio y del Gleason, y que también se ha asociado a hormonorresistencia. Se postula que la inhibición de la función de *bcl-2*

Tabla 8. Esquemas de la combinación de MP en el CPHR		
Régimen	**Referencia**	**Dosis/programa**
Mitoxantrona + corticosteroide	Tannock I, 1996	Mitoxantrona 12 mg/m²/3 semanas
		Prednisona 10 mg/día
	Kantoff P, 1999	Mitoxantrona 14 mg/m²/3 semanas
		Hidrocortisona 40 mg/día

Tabla 9. Actividad de docetaxel (D) y paclitaxel (P) en monoterapia en CPHR				
Autor (Ref)	**Esquema**	**N**	**TR PSA 50%**	**S mediana (meses)**
Docetaxel				
Friedland, 1999[6]	D 75 mg/m²/21 días	21	38	ND
Picus, 1999[7]	D 75 mg/m²/21 días	35	46	12
Berry, 2001[8]	D 36 mg/m²/semana × 6/8	60	41	9,4
Beer, 2001[9]	D 36 mg/m²/semana × 6/8	25	46	9,75
Paclitaxel				
Roth, 1993	P 135-170 mg/m² 24 h/21 días	23	4,3	9
Trivedi, 2000	P 150 mg/m² 1 h/semana	18	39	13,5

N: número; TR: tasa de respuesta; S: supervivencia; PSA: antígeno prostático específico; D: docetaxel; P: paclitaxel.

induce la apoptosis de la célula del cáncer de próstata. Los taxanos inactivan dicha proteína induciendo su fosforilación. Docetaxel tiene una capacidad de fosforilar *bcl-2* 100 veces mayor que paclitaxel en líneas celulares de cáncer de próstata LNCaP y PC-3. Por otra parte, se ha demostrado en estudios celulares que docetaxel se une de forma preferente a la β-tubulina, induciendo el ensamblaje de microtúbulos en ausencia de trifosfato de guanosina y otras proteínas cofactores. En la literatura se recogen estudios con docetaxel en monoterapia con una dosificación semanal o trisemanal, y en asociación con estramustina.

Docetaxel en monoterapia

La administración de paclitaxel o de docetaxel como agentes únicos ha demostrado tasas significativas de respuesta en el PSA en pacientes con cáncer de próstata, tanto en administración semanal como trisemanal.

Los ensayos que exploraron la utilización de docetaxel en pauta trisemanal a dosis de 75 mg/m² objetivaron unos resultados prometedores: la tasa de respuesta por PSA fue del 46%, y la mediana de supervivencia alcanzó los 12 meses La administración semanal ha sido también evaluada en tres ensayos fase II que incluían una totalidad de 116 pacientes con CPHR, a dosis de 35-40 mg/m². La tasa de respuestas por PSA osciló entre el 34-64%, con medianas de supervivencia similares[249-254].

Docetaxel en combinación con estramustina

Aunque docetaxel es activo como agente único, la sinergia de actuación que presenta con es-

Tabla 10. Resultados de algunos estudios fase II de docetaxel (D) en asociación con estramustina

Autor (Ref)	Esquema	N	Resp (%)	Med SV (meses)
Docetaxel cada 21 días				
Petrylak, 2000[12]	D 70 mg/m²/21 días E 280 mg × 3/días 1-5	35	74; 57 (PSA 50; RO)	22
Savarese, 2001[13]	D 70 mg/m²/21 días E 10 mg/kg/día días 1-5	46	68; 50 (PSA 50; RO)	20
Sinibaldi, 2002[14]	D 70 mg/m²/21 días E 280 mg/6 h × 5 dosis	42	45; 25 (PSA 50; RO)	13,5
Docetaxel semanal				
Copur, 2001[15]	D 35 mg/m² días 2 y 8/21días E días 1-3 (420 × 4; 280 × 5)	30	76; 58 (PSA 50; RO)	12
Moyano, 2003[16]	D 36 mg/m² días 2-8-15/28 días E días 1-3 (280 × 3/día)	18	81; 20 (PSA 50; RO)	NA
Natale, 1999[17]	E días 1-4 + D × 6/8 semana E días 1-3 + D × 2/3 semana¡	18	78; 67 (PSA 50; RO)	NA

N: número; TR: tasa de respuesta; SV med: supervivencia mediana; PSA: antígeno prostático específico; RO: respuesta objetiva; E: estramustina; D: docetaxel.

tramustina hace que la combinación sea todavía más activa. Se han publicado diversos estudios[255-260] fase I y fase II de docetaxel en pautas semanales, trisemanales y asociados a fosfato de estramustina. El fundamento de la combinación es la obtención de una mayor inhibición de la función microtubular al utilizar fármacos que se unen a objetivos proteicos diferentes pero complementarios dentro del sistema microtubular. La tabla 10 describe los esquemas y resultados de la asociación de docetaxel con estramustina.

En combinación, la dosis recomendada de docetaxel administrado cada 3 semanas es de 60-70 mg/m². Las tasas de respuesta fueron superiores al 50% (descenso del PSA > 50%). En el estudio de Petrylak la mediana de supervivencia alcanzó los 22 meses, superior a la supervivencia habitual en estos pacientes[255].

Docetaxel administrado semanalmente produce una menor incidencia de leucopenia pero mayor incidencia de astenia. La administración de docetaxel y paclitaxel semanal en combinación con estramustina es similar a la obtenida con pautas trisemanales, como indican los resultados de los estudios publicados hasta la fecha.

Estudio fase II aleatorizado docetaxel-prednisona frente a mitoxantrona-prednisona

La actividad de la combinación de docetaxel con estramustina condujo a la realización de estudios comparativos aleatorizados frente a la pauta estándar de mitoxantrona/prednisona, con la intención de comparar las respuestas obtenidas y conocer el impacto de ambos esquemas sobre la evolución de los pacientes.

Oudard, et al.[261] compararon en su estudio fase II aleatorizado dos regímenes de docetaxel, semanal (43 pacientes) y trisemanal (41 pacientes), asociados a estramustina y prednisona, con el esquema de Tannock de mitoxantrona asociado a prednisona (39 pacientes). Los dos brazos de docetaxel fueron superiores en respuestas de PSA, duración de la respuesta, mejoría del dolor, SLP y SG, al esquema de mitoxantrona, y con diferencias estadísticamente significativas. Éste fue el primer estudio aleatorizado que mostró un aumento de supervivencia con QT basada en docetaxel en el CPHR. Los resultados de este estudio motivaron la puesta en marcha de los grandes estudios fase III con docetaxel que comentaremos a continuación.

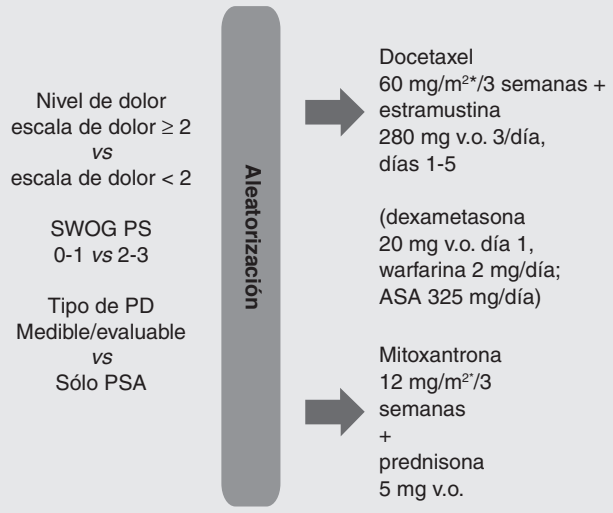


Figura 2. Esquema del estudio fase III aleatorizado del *Southwest Oncology Group* que compara docetaxel con estramustina frente a mitoxantrona con prednisona. *Las dosis de docetaxel y mitoxantrona podrían incrementarse a 70 y 14 mg/m², respectivamente, si ningún grado de III-IV de toxicidad tras un ciclo.

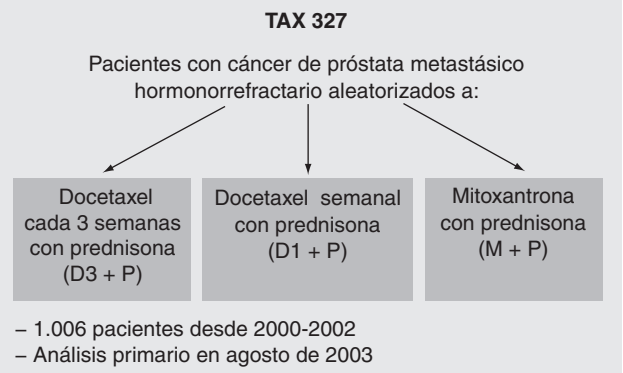


Figura 3. Esquema del estudio fase III aleatorizado TAX 327 que compara dos esquemas de docetaxel con prednisona frente a mitoxantrona con prednisona.

Quimioterapia de primera línea en el cáncer de próstata hormonorresistente basada en docetaxel: estudios fase III

En 2004 se comunicaron los resultados de los dos grandes estudios fase III con docetaxel en cáncer de próstata hormonorresistente que demostraron un beneficio en supervivencia frente al esquema, estándar entonces, MP, por lo que docetaxel pasó a ser el agente de elección en el tratamiento en primera línea del CPHR.

En el primer estudio, el *Southwest Oncology Group* (SWOG) estudio 9916[262] (Fig. 2), se comparó docetaxel-estramustina con MP en pacientes con CPHR. Se incluyeron 770 pacientes que fueron aleatorizados a mitoxantrona 12 mg/m² y prednisona 5 mg 2/día frente a docetaxel 60 mg/m² el día 2, y estramustina 280 mg/m² 3/día los días 1-5, ambos esquemas repetidos cada 21 días. La mediana de supervivencia fue significativamente superior en la rama de docetaxel, con una reducción del riesgo de muerte del 20% (HR: 0,8; IC 95%: 0,67-0,97) y un aumento de la mediana de supervivencia (17,5 *vs* 15,6 meses; p = 0,01). También fueron significativamente mejores la tasa de respuesta de PSA (50 *vs* 27%) y la mediana de tiempo a progresión (6 *vs* 3 meses). La rama de docetaxel-estramustina presentó mayor incidencia de fiebre neutropénica, eventos cardiovasculares grado III-IV (14,5 *vs* 6,7%; p = 0,001), náuseas y vómitos grado III-IV (20 *vs* 5,1%; p = 0,001), trastornos metabólicos y toxicidad neurológica. Los autores concluyen que la combinación docetaxel-estramustina debería ser considerada un tratamiento de referencia para pacientes con CPHR.

En el segundo estudio, el TAX 327, presentado por Tannock (Fig. 3)[263], se comparó mitoxantrona 12 mg/m²/3 semanas y prednisona 5 mg 2/día continuo, con prednisona 5 mg 2/día continuo acompañados de docetaxel 30 mg/m²/6 semanas, semanal, durante 5 semanas, o docetaxel 75 mg/m²/3 semanas. Los 1.006 pacientes incluidos fueron estratificados por el nivel de dolor y el estado general. El esquema de docetaxel cada 3 semanas demostró una ventaja estadísticamente significativa en la mediana de supervivencia (18,9 *vs* 16,4

meses; p = 0,009; HR: 0,76), una mejoría significativa en el control de dolor (35 *vs* 22%; p = 0,01), una superior tasa de respuesta de PSA (45 *vs* 32%; p = 0,0005) y un aumento de la calidad de vida (22 *vs* 13%; p = 0,009). El esquema semanal mostró una tendencia a aumentar la SG sin alcanzar significación estadística (mediana de supervivencia 17,3 meses; p = 0,3). La tasa de neutropenia grado III-IV fue superior en la rama de docetaxel cada 3 semanas frente a mitoxantrona (32 *vs* 22%), aunque sin aumento de la tasa de fiebre neutropénica. Estos resultados se han confirmado en todas las actualizaciones sucesivas que se han realizado del estudio, la última en 2007.

Por otra parte, los análisis detallados de supervivencia por subgrupos muestran que el beneficio de docetaxel cada 3 semanas frente al brazo de mitoxantrona se extiende a todos los subgrupos de población dentro del estudio, independientemente de la existencia o ausencia de dolor, la edad y el *performance status* (PS) de los pacientes[264].

En concreto, la supervivencia, respecto al brazo de mitoxantrona, era mayor en pacientes con dolor (supervivencia con docetaxel cada 3 semanas de 15,5 *vs* 13,0 meses en el brazo de mitoxantrona; HR: 0,82), sin dolor (223 *vs* 20 meses; HR: 0,74), en pacientes menores de 65 años (19,2 *vs* 14,8 meses; HR: 0,69), en los mayores de 65 años (18,8 *vs* 17,1 meses; HR: 0,82), en los mayores de 75 años (17,3 *vs* 12,6 meses; HR: 0,73), en los pacientes con índice de Karnofsky (IK) inferior a 70% (12,7 *vs* 10,9 meses; HR: 0,62), y en aquellos cuyo IK era superior a 80% (19,6 *vs* 17,1 meses; HR: 0,79).

Es decir, los autores del estudio TAX 327 concluyen que el beneficio en la SG obtenido con docetaxel cada 3 semanas no se limita a subgrupos definidos por la presencia o ausencia de dolor, por la edad o por la situación funcional. Todo parece indicar que la mayoría de los pacientes con cáncer de próstata hormonorrefractario podrán beneficiarse de un tratamiento quimioterápico basado en docetaxel. De forma adicional, los dos brazos con docetaxel aportan una mejoría en la calidad de vida en la población global de estudio frente a la obtenida con mitoxantrona. Es también interesante señalar que las respuestas de PSA se correlacionaban con la mejoría del dolor y con la mejoría en la calidad de vida.

Los resultados de los estudios SWOG 9916 y TAX 327 consagran incontestablemente a docetaxel como el primer agente quimioterápico que consigue aumentar la supervivencia de los pacientes con CPHR; este importante logro permite apoyar la hipótesis de que la QT puede cambiar, realmente, la historia natural de esta enfermedad. El esquema de administración trisemanal en asociación con prednisona es menos tóxico que la combinación docetaxel-estramustina, por lo que docetaxel cada 3 semanas con prednisona es el esquema recomendado en primera línea para el tratamiento de los pacientes hormonorresistentes.

De forma adicional, los dos brazos de docetaxel aportan una mejoría en la calidad de vida de la población global de estudio frente a la obtenida con mitoxantrona.

Tal y como se ha comentado, se investigó también la asociación entre la presencia de dolor o respuesta de la calidad de vida con la supervivencia y la respuesta del PSA; se constató una asociación entre respuesta de dolor y calidad de vida con la respuesta del PSA. Así, los pacientes con respuesta de dolor presentaron una tasa de respuesta de PSA del 52,4% frente a una respuesta del PSA del 28,3% en aquellos que no mejoraron del dolor (p < 0,001). De la misma forma, los pacientes con respuesta de calidad de vida presentaron una mejor tasa de respuesta de PSA frente a los que no tuvieron respuesta de calidad de vida (56,5 *vs* 37,5%; p < 0,001). Por lo tanto, la respuesta del dolor resultó ser un factor predictor independiente de supervivencia en ausencia de respuesta en PSA (p = 0,003).

Actualmente, el tratamiento con docetaxel en primera línea del CPHR se ha posicionado como estándar de actuación, gracias al aumento de supervivencia demostrado elegantemente en estos estudios fase III.

Estos buenos resultados abren vías de investigación sobre el papel de la QT en todas las etapas del cáncer de próstata, presentándose hasta el momento docetaxel como el único fármaco capaz de modificar la historia natural de la enfermedad.

Quedan, es cierto, pendientes aún numerosas cuestiones por resolver en los próximos años; a saber: el momento exacto de inicio del tratamiento, cuánto tiempo mantenerlo, si existe la posibi-

lidad de parar y retratar, etc.; los futuros estudios publicados en la literatura serán capaces de responder a estos interrogantes.

Por el momento lo que podemos afirmar es que: 1) se recomienda administrar docetaxel en pacientes sintomáticos o con enfermedad progresiva. Es probable, por el contrario, que las dudas más importantes emerjan ante pacientes mayores con CPHR asintomáticos o de lenta evolución de enfermedad; en estos casos puede ser razonable demorar el tratamiento hasta comprobar signos de progresión de la enfermedad; no olvidemos, sin embargo, que, según las últimas actualizaciones del estudio TAX 327, el tratamiento con docetaxel beneficia también a los pacientes asintomáticos; 2) la duración del tratamiento con docetaxel no está establecida, pero fue de 12 ciclos en el estudio SWOG y de 30 semanas en el estudio TAX 327, por lo que se establece empíricamente esta duración como de referencia, y 3) parece también útil retratar de nuevo a los pacientes con docetaxel cuando se produzca la recaía tras la suspensión del mismo si ha transcurrido un suficiente tiempo desde la suspensión del tratamiento. Dicho de otra forma y como ya veremos más adelante, cabe ofertar al paciente docetaxel en segunda línea tras haber obtenido respuesta con él en primera línea.

Combinaciones de docetaxel con otros agentes en primera línea

Desde que docetaxel es el tratamiento estándar del CPHR se han ensayado diversas combinaciones con dicho fármaco, con objeto de mejorar la tasa de respuestas y la supervivencia. Así, se han evaluado, entre otros: vinorelbina, capecitabina, mitoxantrona, calcitriol, talidomida, carboplatino, exisulind, bevacizumab, bortezomib y dietilestilbestrol.

Docetaxel/vinorelbina

En un estudio fase II realizado por Di Lorenzo, et al. en 19 pacientes, se observó beneficio clínico en un 42% de los casos, así como mejoría en el PS y disminución del dolor. Además, se comunicó una tasa de respuestas objetivas del 32% y un descenso igual o superior al 50% del PSA sérico en un 47% de los pacientes[265]. En otro trabajo del mismo grupo con 38 pacientes evaluables, la combinación de docetaxel 25 mg/m^2/semana con vinorelbina 10 mg/m^2/semana por vía endovenosa, los días 1, 8 y 15 cada 28 días, consiguió un 50% de respuestas por criterio de PSA, y reducción de las puntuaciones en escalas de dolor y de las necesidades de analgésicos en un 47% de los enfermos[266].

Por último, en un ensayo fase II aleatorizado comparando la combinación docetaxel/vinorelbina con docetaxel/estramustina en 64 pacientes con CPHR, se demostró similar tasa de respuestas y supervivencia para ambas ramas, con menor toxicidad para docetaxel/vinorelbina[267].

Docetaxel/capecitabina

Un estudio fase II de Kolodziej, et al., realizado en 77 pacientes tratados con docetaxel (60 mg/m^2, día 1 ev.) con capecitabina (1.000 mg/m^2/12 h/21 días v.o. durante 14 días), comunicó una tasa de respuestas de PSA del 41%, con una SG a 1 año del 66% y una mediana de supervivencia de 16,2 meses[268]. La toxicidad de la combinación fue aceptable: 50% de neutropenia grado III-IV y 17% de síndrome mano-pie grado III-IV como efectos adversos más relevantes.

Docetaxel/mitoxantrona

Esta combinación se ha mostrado activa en un estudio fase II con 97 pacientes, que documentó reducción del PSA en el 71% de los mismos[269].

Docetaxel/estramustina + carboplatino o exisulind o bevacizumab

El CALGB ha llevado a cabo tres estudios fase II asociando un nuevo agente a la combinación

de docetaxel y estramustina. El primero de ellos añadió carboplatino sin observar diferencias significativas en tasa de respuestas ni en supervivencia con respecto a docetaxel/estramustina[270]. El segundo asoció exisulind, un derivado de sulindaco con propiedades antineoplásicas. Con este triplete se observó un 10% de tromboembolismos, sin mejoría en tasa de respuestas ni en supervivencia[271], lo que desaconseja el empleo de exisulind en este contexto. El tercer estudio añadió bevacizumab, y se describirá más adelante en este capítulo sobre nuevos fármacos «diana» en el CPHR.

Otras combinaciones con docetaxel

Mellado, et al.[272] evaluaron la asociación de docetaxel/estramustina/celecoxib en un ensayo fase II con 33 pacientes, demostrando eficacia clínica con una aceptable toxicidad. La tasa de respuestas globales fue del 27%, y se observó descenso del PSA igual o superior al 50% en un 70% de los enfermos.

En un pequeño estudio fase II con 11 pacientes se ha testado la combinación docetaxel/dietilestilbestrol, con un 82% de respuestas y sólo dos casos de toxicidad grado III-IV[273].

Las nuevas combinaciones de docetaxel con nuevos fármacos «diana»: calcitriol, talidomida, bevacizumab y bortezomib, se describirán posteriormente en el presente capítulo.

Actividad de otros agentes quimioterápicos en el cáncer de próstata hormonorresistente

Otros fármacos distintos a docetaxel han mostrado ser activos en primera o segunda línea en el CPHR.

Mitoxantrona

Como ya se comentó al inicio del capítulo, la combinación de mitoxantrona y prednisona disminuía el PSA de forma significativa, con mejoría del dolor con respecto al tratamiento con prednisona sola. Además, este estudio no sólo demostró mejoría del dolor, sino también de la calidad de vida. Posteriormente se confirmaron estos datos en otro estudio del grupo CALGB, en el que también se describió una disminución del PSA y mayor reducción del dolor en el grupo de tratamiento con mitoxantrona. Sin embargo, y aunque en ninguno de los dos estudios se demostró un beneficio en la SG, el efecto paliativo de la combinación fue suficiente para que la FDA aprobara el uso de esta QT en el cáncer de próstata metastásico hormonorrefractario.

Un tercer estudio en el que también se demuestra la efectividad de este fármaco es el publicado por Berry et al.[274], que compara mitoxantrona asociado a prednisona frente a prednisona sola en pacientes asintomáticos. La conclusión tras 21,8 meses de seguimiento mediano es que los enfermos asintomáticos tratados con QT presentan una tasa de respuesta de PSA y de tiempo a fallo de tratamiento más prolongado. Sin embargo, y como ocurre en los estudios descritos anteriormente, no se consigue demostrar una mayor supervivencia.

En 1999 se publicó una actualización del estudio canadiense con los datos de calidad de vida, en el que el tratamiento con mitoxantrona y prednisona puntuaba más en las esferas de alivio del dolor, actividad física, estreñimiento y estado de ánimo[275]. Los pacientes que más se beneficiaron en cuanto a calidad de vida fueron los pacientes que, tras ser inicialmente aleatorizados a recibir la combinación, continuaban con ese tratamiento durante un periodo prolongado. Y ese beneficio se mantenía tras 18 semanas tras la aleatorización, aunque en ese momento el número de pacientes que seguía en tratamiento era aproximadamente la mitad. El único efecto perjudicial del tratamiento combinado era una mayor preocupación por la alopecia y la aparición de disgeusia ocasional en algunos pacientes. También se evidenció una mejoría en calidad de vida en el grupo de pacientes aleatorizados a prednisona y que luego habían recibido mitoxantrona tras la progresión, aunque la mejoría conseguida fue en menor número de aspectos clínicos.

Posteriormente, tras publicarse los resultados del estudio TAX 327 con docetaxel en primera línea, éste pasó a ser el tratamiento estándar y mitoxantrona pasó a emplearse tras el fallo a docetaxel. En un estudio con 68 pacientes con cáncer de próstata hormonorresistente se evaluó la actividad de dos secuencias: docetaxel seguido de mitoxantrona y mitoxantrona seguido de docetaxel[276]. En segunda línea el tratamiento con docetaxel produjo un mayor descenso del PSA, pero eso no se tradujo en una mayor supervivencia; en ambos casos el tratamiento en segunda línea produjo mayores efectos secundarios que obligaron en muchos casos a retrasar o reducir dosis o incluso a interrumpir el tratamiento.

Aunque la mayoría de pacientes reciben QT de primera línea con docetaxel, no podemos olvidar que la combinación MP es un buen esquema de tratamiento paliativo según los estudios ya descritos. Si este esquema se utiliza en segunda línea tras docetaxel las respuestas serán muy inferiores a las obtenidas como tratamiento de primera línea, aunque no se dispone de datos relativos a su valor paliativo en este contexto.

Recordemos que mitoxantrona fue el primer quimioterápico aprobado para el tratamiento del cáncer de próstata hormonorrefractario debido a que obtiene, en combinación con hidrocortisona o prednisona, respuestas en el PSA en torno al 35-40%, y que ejerce, además, un buen efecto paliativo en los pacientes.

Vinorelbina

Es un alcaloide semisintético de la vinca que ha demostrado en estudios fase II disminución del PSA y mejoría del dolor[277]. En un estudio fase III en el CPHR, la combinación de vinorelbina e hidrocortisona en primera línea frente a hidrocortisona sola[278] ha obtenido mayor beneficio clínico, mayor tasa de respuesta de PSA y mayor tiempo hasta progresión, pero sin aumento de la supervivencia. Es posible que vinorelbina sea uno de los fármacos de elección en pacientes que hayan progresado a docetaxel considerando su, en general, buena tolerancia y su actual disponibilidad por vía oral. Se precisan más estudios para conocer el valor real de vinorelbina en combinación con docetaxel, mitoxantrona u otros fármacos en el CPHR.

Por otra parte, no se dispone de datos sólidos sobre su actividad en segunda línea tras progresión a docetaxel. Únicamente, en un estudio fase II se comparó docetaxel semanal con vinorelbina semanal: docetaxel produjo una tasa de respuestas significativamente superior (67 *vs* 18%; p = 0,02) y vinorelbina un riesgo relativo doble para la progresión que docetaxel (HR: 2,05)[279].

Ciclofosfamida

Ha sido estudiada en el CPHR, tanto en esquemas intermitentes como en combinación con otros agentes, y tanto por vía oral como endovenosa. Actualmente despierta interés su uso «metronómico», es decir, a dosis bajas prolongadas. Se han publicado estudios que muestran que la combinación de 50 mg/día de ciclofosfamida con dosis bajas (1 mg/día) de dexametasona es activa en pacientes con cáncer de próstata hormonorresistente[280]. La utilidad del empleo metronómico de la QT parece residir en la inhibición de la angiogénesis tumoral. La ciclofosfamida oral en monoterapia o en combinación con otros fármacos como vincristina y un glucocorticoide ha demostrado actividad en primera línea con una toxicidad mínima. En la actualidad, y puesto que hay esquemas más eficaces, se utiliza en segunda y sucesivas líneas[281].

Estramustina, etopósido y vinblastina

El etopósido puede ser un fármaco útil y bien tolerado, aunque generalmente se ha evaluado en combinación con estramustina, lo que añade toxicidad. En varios estudios fase II se ha demostrado con esta combinación elevadas tasas de respuesta de PSA (45-80%) y de respuestas objetivas (40-50%), con medianas de SG superiores a 12 meses[282].

El fosfato de estramustina es un conjugado de mostaza nitrogenada y fosfato de estradiol, que

actúa mediante la inhibición de los microtúbulos. Por este motivo tiene acción sinérgica con los alcaloides de la vinca y con los taxanos, que actúan a nivel de la tubulina. Como agente único tiene una limitada actividad en el cáncer de próstata, pero en combinación con QT obtiene importantes tasas de respuesta, con actividades que en algunos casos superan el 50-60%. Existe una sinergia entre el fosfato de estramustina y los alcaloides de la vinca, los taxanos y el etopósido. Como agente único no se recomienda utilizar estramustina debido a su actividad impredecible y a sus conocidos efectos adversos, entre los que destaca la aparición de fenómenos tromboembólicos. Para intentar disminuir la frecuencia de estas complicaciones se han propuesto dos estrategias: disminuir la dosis con menor tiempo de administración y administrar conjuntamente con ácido acetilsalicílico o dicumarínicos de manera profiláctica.

La sinergia entre estramustina y otros agentes quimioterápicos ha sido demostrada en un estudio fase III que mostró que la combinación de vinblastina con fosfato de estramustina era superior a vinblastina sola en respuestas (25,2 *vs* 3,2%), SLP (3,7 *vs* 2,2 meses) y SG (12,5 *vs* 9,4 meses)[283]. A su vez, la combinación de etopósido y estramustina, en estudios fase II, ha mostrado ser activa en respuestas de PSA (45-80%) y en respuestas objetivas (40-60%), incluso con medianas de SG superiores a los 12 meses[284,285]. No se dispone de estudios fase III que confirmen estos resultados.

Carboplatino

Hacia la mitad de la década de 1990, los resultados de varios ensayos con escaso número de pacientes sugerían un efecto paliativo del carboplatino, con disminuciones del PSA similares a otros agentes usados habitualmente en segunda línea, como mitoxantrona y vinorelbina[286]. En los últimos 7 años, al menos seis ensayos clínicos con un total de 272 pacientes añadían carboplatino a estramustina o a un taxano con altas tasas de respuesta. Sin embargo, todavía no se ha contestado a la pregunta de si mejora la SLP o la SG.

En un estudio fase II se evaluó la combinación de docetaxel con carboplatino en pacientes que habían progresado a docetaxel en monoterapia[287], demostrando actividad clínica, con un 18% de los pacientes con disminución del 50% en los niveles de PSA, respuestas objetivas en el 14% y beneficio clínico en el 47% de los pacientes.

Satraplatino

Satraplatino es un nuevo derivado oral de platino con actividad en cáncer de próstata hormonorresistente. En 2004 se publicaron los resultados de un estudio fase III de la EORTC en primera línea que enfrentaba la combinación de satraplatino-prednisona frente a prednisona en monoterapia[288]. Aunque el estudio fue cerrado precozmente al conocerse los resultados de los dos estudios de docetaxel en primera línea, el análisis de los 50 pacientes incluidos mostró datos favorables a la combinación en tasa de respuesta de PSA (33,3 *vs* 8,7%; p = 0,046) y, principalmente, en SLP (5,2 *vs* 2,5 meses; p = 0,023; HR: 0,5; IC 95%: 0,28-0,92), que fue estadísticamente significativa a pesar del pequeño número de pacientes. En el momento actual se está llevando a cabo un estudio fase III similar (SPARC, *Satraplatin and Prednisona Against Refractory Cancer*) en segunda línea de QT que ha completado recientemente su reclutamiento (n = 950); los resultados preliminares de este estudio se han presentado recientemente en ASCO 2007 y han demostrado la superioridad significativa del brazo de satraplatino en SLP con una reducción del 40% en el riesgo de progresión en el brazo de satraplatino frente al brazo control (p < 0,00001). En el momento de escribir este artículo no se conocían los resultados definitivos de SG[289].

Epotilonas: ixabepilona y patupilona

Las epotilonas son agentes citotóxicos con un mecanismo de acción similar a los taxanos, ya que producen inhibición de los microtúbulos, interrupción de la mitosis y apoptosis en la transi-

ción de las fases G2/M del ciclo celular. Dos epotilonas, ixabepilona (BMS-247550) y patupilona (EPO906), están siendo actualmente evaluadas en ensayos fase II en CPHR.

Ixabepilona (BM-247550) es una epotilona que en diversos estudios fase II en primera línea, en monoterapia o en combinación con estramustina, ha obtenido respuestas en el PSA del 39 y 69%, y una mediana de SLP de entre 6-5,2 meses. En el estudio fase II del SWOG S0111, realizado por Hussain, et al., se empleó ixabepilona en monoterapia (40 mg/m^2/21 días ev.) en 42 pacientes con CPHR y se obtuvo un 33% de respuestas de PSA (72% de ellas con descenso superior al 80% de PSA), aunque el tratamiento fue suspendido por toxicidad en 13 pacientes, con 7% de neutropenias grado IV[290]. Los principales efectos adversos fueron neutropenia y neuropatía periférica, siendo esta última grado III en el 17% de pacientes en uno de los estudios. El otro estudio era un fase II aleatorizado con 92 pacientes con CPHR en el que se evaluó el tratamiento con ixabepilona sola o en asociación con estramustina, encontrando un 69% de respuestas de PSA con la combinación frente a un 44% con ixabepilona como agente único. El tiempo hasta la progresión fue similar en ambas ramas (141 *vs* 145 días)[291].

Recientemente se han comunicado en forma de *abstract* los resultados de un estudio fase II aleatorizado (n = 82) que comparó ixabepilona con MP en segunda línea de pacientes con CPHR. No hubo diferencias en la tasa de respuesta de PSA, 20% con MP (IC 95%: 9-35%) y 17% con ixabepilona (IC 95%: 9-32%). También fue similar la SG (13 meses con MP y 12,5 meses con ixabepilona)[292]. Otro estudio, el ECOG 3803, evalúa actualmente el empleo de ixabepilona en esquema de administración semanal en pacientes con CPHR que han progresado a QT previa. Finalmente, hay datos preliminares de que la combinación ixabepilona/mitoxantrona puede ser razonablemente bien tolerada y posiblemente activa en segunda o tercera línea de CPHR, por lo que futuros estudios explorarán dicha asociación.

Patupilona (EPO906) fue estudiada en un ensayo fase II en 37 pacientes con CPHR previamente tratados; se observó un 22% de respuestas de PSA. La toxicidad más frecuente fue la gastrointestinal, documentándose también un único caso de neuropatía leve[293].

Sabarrubicina

Es una nueva antraciclina sintética cuya eficacia y seguridad está siendo evaluada actualmente en CPHR. En un estudio fase II realizado con sabarrubicina (80 mg/m^2/21 días ev.) en 37 pacientes, se encontraron un 26,5% de respuestas de PSA y un 29,4% de estabilizaciones de la enfermedad. La SG fue de 18,7 meses, comparable con los regímenes que contienen taxanos. Se observó neutropenia grado III-IV en el 64% de los pacientes y cuatro enfermos experimentaron cardiotoxicidad grado III-IV[294].

Segundas líneas de quimioterapia en el cáncer de próstata hormonorresistente

Tras la progresión a la primera línea con docetaxel-prednisona no hay una segunda línea de QT que se considere estándar. Es posible emplear alguno de los fármacos distintos a docetaxel ya comentados, de preferencia mitoxantrona (esquema de Tannock) o vinorelbina y ciclofosfamida para los pacientes más mayores. De hecho, la segunda línea *de facto* es el esquema de mitoxantrona con prednisona, dado que es el brazo comparador con el que se enfrentó la asociación docetaxel/prednisona y docetaxel/estramustina en los dos grandes estudios fase III ya comentados. Sin duda, la elección de un fármaco u otro como segunda línea será, por ahora, una decisión empírica que habrá que tomar considerando las características particulares de cada paciente.

Retratamiento con taxanos

Actualmente el tratamiento estándar en primera línea del CPHR es docetaxel en esquema trisemanal. Cuando un paciente progresa a este tra-

tamiento, en algunos casos se puede volver a administrar el mismo medicamento. Si la respuesta inicial fue buena y el intervalo libre de progresión ha sido largo, se puede pensar, de manera razonable, en el retratamiento con taxanos. En el estudio ASCENT, que comparaba calcitriol y docetaxel con placebo y docetaxel, se suspendía el tratamiento en algunos pacientes al alcanzar una respuesta del PSA del 50% para reiniciarlo cuando había una progresión clínica o de PSA. Después de reiniciar el tratamiento, el 50% de los pacientes alcanzó una respuesta en el PSA del 50%, y el 35% obtuvo una estabilización de más de 12 semanas[295]. De hecho, existen ya varias experiencias publicadas con docetaxel en pacientes que han progresado a docetaxel: en un estudio con 25 pacientes progresados a docetaxel se empleó este mismo fármaco a bajas dosis; el objetivo era el descenso del PSA superior al 50%: se consiguió una respuesta de PSA en el 72% con una duración de 5,8 meses (rango: 3-10)[296].

NUEVOS FÁRMACOS «DIANA» EN CÁNCER DE PRÓSTATA

Los fármacos «diana» más prometedores en el tratamiento del cáncer de próstata y su mecanismo de acción biológica se resumen en la tabla 11.

Reguladores de la diferenciación celular

El calcitriol (1,25-dihidroxicolecalciferol o vitamina D_3), el metabolito más activo de la vitamina D, ha mostrado actividad antitumoral en modelos preclínicos, al inhibir la proliferación celular, la angiogénesis y el desarrollo de metástasis. Además, se ha descrito que su acción es sinérgica con la QT (taxanos, compuestos de platino y mitoxantrona).

En un estudio fase II que evaluó la combinación de docetaxel semanal con altas dosis de calcitriol en 37 pacientes con CPHR, los investigadores encontraron una tasa de respuestas de PSA del 81%[297].

Un ensayo fase II aleatorizado, recientemente publicado, comparó docetaxel (36 mg/m^2/semana, días 1, 8 y 15 cada 28 días) + calcitriol (45 µg v.o. 1 día antes de docetaxel) con docetaxel + placebo en 250 pacientes con CPHR[295]. Las tasas de respuesta por PSA fueron del 63% en la rama de calcitriol y del 52% en la rama de placebo (p = 0,07). No hubo diferencias en tiempo a la progresión (objetivo primario del estudio), pero se observó un aumento de supervivencia significativo en el brazo de calcitriol (mediana 24,5 *vs* 16,4 meses; HR: 0,67; p = 0,04). Esto ha motivado la apertura de un estudio fase III comparando docetaxel semanal/calcitriol con docetaxel en monoterapia cada 3 semanas.

Antiangiogénicos

Los antiangiogénicos, que actúan inhibiendo el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos al impedir el crecimiento de las células endoteliales y bloquear activadores de la angiogénesis como el factor de crecimiento vasculoendotelial (VEGF), pueden ser también activos en CPHR. Los dos inhibidores de angiogénesis más estudiados en cáncer de próstata son talidomida y bevacizumab.

Talidomida

Es un fármaco que inhibe la angiogénesis al impedir selectivamente la biosíntesis de factor de necrosis tumoral α, una citocina involucrada en el proceso de formación de nuevos vasos sanguíneos. Como agente único consigue aproximadamente un 15% de respuestas por PSA en CPHR. A dosis altas, la tasa de respuestas es algo mayor, pero también aumenta la toxicidad, especialmente la neuropatía. En un estudio fase II publicado por Dahut, et al., 75 pacientes con CPHR se aleatorizaron a recibir docetaxel semanal en monoterapia (30 mg/m^2 días 1, 8 y 15 cada 28 días) o docetaxel + talidomida (200 mg/día)[298]. Se objetivó mayor tasa de respuestas de PSA (53 *vs* 37%), mayor SLP (5,9 *vs* 3,7 meses) y un aumento de la SG a 18 meses (68 *vs* 43%) con la combinación

Tabla 11. Nuevos fármacos «diana» con actividad en cáncer de próstata

Mecanismo de acción biológico	Agente terapéutico
Diferenciación celular	Calcitriol (vitamina D3)
Antiangiogénicos	Talidomida Bevacizumab
Inhibidores del receptor de endotelina	Atrasentán
Inhibidores del proteasoma	Bortezomib
Proapoptóticos (oligonucleótidos anti-Bcl-2)	Oblimersén
Inhibidores de receptores de factores de crecimiento: – Inhibidores de EGFR – Inhibidores de PDGFR y VEGFR – Vía de Akt	Gefitinib, trastuzumab Imatinib, sunitinib, sorafenib Análogos de rapamicina
Anticuerpos monoclonales	MLN501
Inmunoterapia: – Vacunas – Estimulación colonias granulocito-macrófago	Sipuleucel-T GVAX PSA Carbohidratos TRICOM GM-CSF

docetaxel/talidomida, aunque estos resultados no llegaron a alcanzar significación estadística. Además, se constató una elevada tasa de eventos tromboembólicos (12 en 43 pacientes), por lo que los investigadores decidieron añadir heparinas de bajo peso molecular profilácticas por vía subcutánea. Tras instaurarse dicha práctica no se observaron nuevos episodios tromboembólicos durante el estudio.

Otro trabajo fase II comparó docetaxel + talidomida con docetaxel en monoterapia, encontrando una mayor SG para la rama de combinación (25,9 *vs* 14,7 meses; p = 0,04)[299]. Se necesitan nuevos ensayos fase III para determinar si la talidomida tiene una actividad relevante, independiente de docetaxel, en cáncer de próstata. Uno de estos estudios, que compara talidomida con placebo en cáncer de próstata no metastásico, está ya en marcha.

Bevacizumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el VEGF. El CALGB ha investigado bevacizumab combinado con docetaxel y estramustina en un estudio fase II, observando un aumento de la tasa de respuestas y de la mediana de supervivencia en comparación con las series históricas del CALGB de pacientes tratados con docetaxel/estramustina[300]. Esto ha motivado la apertura de un ensayo fase III comparando docetaxel + bevacizumab con docetaxel como agente único en CPHR.

Antagonistas del receptor de endotelina

Las endotelinas son péptidos secretados por las células vasculares endoteliales y diversas células del organismo. La principal isoforma, la endotelina 1, actúa como mediadora del crecimiento celular, incluyendo el de las células de cáncer de próstata. Además, promueve la neovascularización (de forma sinérgica con VEGF) e interviene en la remodelación ósea estimulando el crecimiento osteoblástico a través del receptor de endotelina A (uno de los dos receptores de endotelina), que se expresa en múltiples tumores.

Atrasentán es un nuevo antagonista del receptor de endotelina A, que ha mostrado actividad en

CPHR. La dosis habitual es de 10 mg/día. En dos ensayos aleatorizados controlados con placebo[301,302], que incluyeron a 1.097 pacientes con CPHR metastásico, se observó una tendencia al aumento del tiempo a la progresión con atrasentán, aunque sin alcanzar significación estadística. Sin embargo, en un metaanálisis que analizaba los resultados conjuntos de ambos estudios[303], se comunicó un aumento de aproximadamente el 20% en el tiempo a la progresión a favor de atrasentán con respecto a placebo (p = 0,013), un retraso en el tiempo hasta la aparición de dolor óseo (192 *vs* 142 días; p = 0,031) y una disminución en la incidencia de dolor óseo. Los principales efectos adversos relacionados con atrasentán fueron rinitis, edema periférico y cefalea. Hay nuevos estudios en marcha que evalúan la utilidad de atrasentán, tanto en monoterapia como en combinación, para el CPHR; el SWOG tiene previsto un fase III que compara docetaxel/atrasentán con docetaxel en monoterapia.

Inhibidores del proteasoma

En las células eucariotas el proteasoma 26S desempeña un papel fundamental en la degradación de diferentes proteínas dañadas, incluyendo factores de transcripción y proteínas involucradas en la apoptosis.

Bortezomib es un inhibidor específico del proteasoma, que ha demostrado actividad antitumoral significativa en diversas líneas celulares. En un estudio abierto fase I/II se evaluó la combinación de docetaxel con dosis altas y bajas de bortezomib, documentándose un 36% de respuestas por PSA en el grupo de dosis altas (1,6 mg/m^2) y un 23% en el grupo de dosis bajas (1,3 mg/m^2), con mayor frecuencia de neuropatía igual o superior a grado III para las dosis altas[304].

Oligonucleótidos antisentido (anti-Bcl-2)

Los oligonucleótidos antisentido como oblimersén (G3139) inhiben la expresión de Bcl-2 al ligarse complementariamente al ARN de Bcl-2, actuando así como proapoptóticos. Los estudios fase I, tanto en monoterapia como en combinación con taxanos, han manifestado la seguridad de oblimersén, y los estudios fase II en CPHR han mostrado datos de actividad. Aunque estaba prevista la realización de ensayos fase III de oblimersén en combinación con docetaxel, los resultados de un reciente fase II aleatorizado en 111 pacientes de CPHR comparando oblimersén (7 mg/kg/día, días 1-7) + docetaxel (75 mg/m^2, día 1) con docetaxel (75 mg/m^2, día 1), no han demostrado una mejoría en la tasa de respuestas por PSA con la adición de oblimersén (37% para la combinación *vs* 46% para docetaxel en monoterapia)[305].

Inhibidores de receptores de factores de crecimiento

Se ha demostrado que diversos factores de crecimiento autocrinos y paracrinos pueden intervenir en el desarrollo y la progresión del cáncer de próstata a través de sus acciones sobre los receptores de factores de crecimiento. Consecuentemente, se están investigando agentes que actúan sobre el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), sobre el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR) y sobre la vía de Akt.

Inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico

El EGFR se encuentra frecuentemente expresado en las células de cáncer de próstata (40-80%), sobre todo en tumores pobremente diferenciados y cuando el tumor se hace hormonorresistente. El bloqueo de EGFR podría traducirse en una inhibición del crecimiento tumoral.

Gefitinib es un potente inhibidor de la tirosina cinasa de EGFR. Sin embargo, en un reciente estudio fase II publicado por Canil, et al., utilizando gefitinib como agente único en CPHR, no se han observado respuestas objetivas ni descensos de PSA[306].

Trastuzumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra EGFR-2, no ha mostrado tampoco actividad clínica relevante en cáncer de próstata[307].

Inhibidores de tirosina cinasa: receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas, receptor del factor de crecimiento vasculoendotelial

Imatinib, un inhibidor de tirosina cinasa de BCR-ABL, C-Kit y PDGFR, también ha sido estudiado en cáncer de próstata. En un trabajo fase II de Rao, et al. usando imatinib en monoterapia para pacientes con progresión por PSA tras tratamiento local, sólo se observó estabilización del PSA en nueve de 16 pacientes evaluables, sin documentarse respuestas objetivas[308].

Sunitinib, que inhibe PDGFR, C-Kit y VEGFR, ha mostrado actividad en modelos preclínicos de cáncer de próstata, por lo que será evaluado en futuros ensayos clínicos.

Sorafenib es un inhibidor de multicinasas implicadas en la proliferación y la angiogénesis tumoral (RAF, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR-B, Kit, FLT-3 y RET). A dosis de 400 mg/12 h vía oral ha sido testado en un estudio de 22 pacientes con CPHR[309]. El 60% de los enfermos había recibido QT previa; de 17 pacientes evaluables para respuesta, 10 progresaron sólo por criterio de PSA, sin progresión clínica ni radiológica, dos de ellos con mejoría importante de las lesiones óseas en el CT a pesar del aumento de PSA. La tolerancia al fármaco fue buena, siendo los principales efectos secundarios: hipertensión, síndrome mano-pie, astenia, anorexia, *rash* cutáneo y diarrea. Se continúa estudiando la posible utilidad de sorafenib en CPHR.

Inhibidores de la vías Akt

Un componente importante de la vía Akt es mTOR, una proteína cinasa serina-treonina que desempeña un papel central en el control del crecimiento y la proliferación celular. La actividad de Akt-mTOR está aumentada en tumores con PTEN mutado o inactivado, lo que frecuentemente ocurre en cáncer de próstata. La actividad de Akt-mTOR puede ser inhibida por rapamicina, un producto natural usado principalmente como inmunosupresor. Actualmente se está investigando la utilidad clínica de los análogos de rapamicina tanto en cáncer de próstata como en otros tumores.

Anticuerpos monoclonales

El MLN501 (o J501) es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el PSA de membrana situado en la superficie de las células prostáticas, tanto malignas como benignas. En un ensayo fase I con Ytrio-90 unido a MLN501 en 29 pacientes con CPHR, se observó buena tolerancia, siendo la trombopenia la toxicidad limitante de dosis; se encontraron respuestas objetivas y descenso del PSA en dos pacientes[310]. Actualmente, hay estudios fase II en marcha con MLN501, que están reclutando pacientes con CPHR.

Vacunas

En los últimos años se han hecho grandes progresos en el desarrollo de la inmunoterapia activa en el cáncer de próstata. El fundamento básico del tratamiento con vacunas es sensibilizar al sistema inmune para que pueda reconocer antígenos tumorales específicos, con la consiguiente producción de anticuerpos que destruyan los antígenos tumorales.

Sipuleucel-T (APC8015)

Es un producto celular autólogo que consiste en células dendríticas del paciente que han sido activadas con una versión recombinante de fosfatasa ácida prostática. En un estudio fase III realizado en 127 pacientes con CPHR[311], los enfermos fueron aleatorizados a recibir sipuleucel-T o placebo cada 2 semanas (días 0, 14 y 28). Se observó

una tendencia hacia el aumento del tiempo a la progresión (objetivo primario del estudio) en la rama de sipuleucel-T, aunque sin alcanzar significación estadística (p = 0,052). Además, se objetivó un aumento de la mediana de supervivencia estadísticamente significativo a favor de sipuleucel-T (25,9 *vs* 21,4 meses; p = 0,01), con un 34% de pacientes vivos a 36 meses en el brazo de sipuleucel-T comparado con un 11% en el brazo de placebo. El sipuleucel-T se toleró bien, siendo los principales efectos secundarios fiebre y escalofríos grado I-II.

GVAX (vacuna Genesys)

Esta vacuna está compuesta de una línea celular de cáncer de próstata androgenosensible, que ha sido modificada genéticamente para secretar factor estimulante de colonias granulocito-macrófago (GM-CSF). Los resultados de un reciente estudio fase II de escalada de dosis con GVAX en 80 pacientes con CPHR evidenciaron escasos descensos del PSA, a pesar de observarse respuesta inmune en la mayoría de los enfermos. En el grupo de dosis altas de GVAX, se objetivó disminución del PSA en seis de 19 pacientes (32%), detectándose anticuerpos específicos de la vacuna en el 87% de los casos[312]. Actualmente está en marcha un estudio fase III de GVAX comparado con docetaxel en CPHR.

Vacuna basada en PSA

Se basa en el empleo de vectores virales que transportan la información genética del gen del PSA. En un ensayo fase II aleatorizado del grupo ECOG con 64 pacientes que experimentaron progresión bioquímica tras tratamiento local, se observó que el 45% mostraba estabilización del PSA mantenida a los 19 meses[313].

Vacunas basadas en carbohidratos

En un reciente ensayo fase I, pacientes con recidiva bioquímica de cáncer de próstata recibieron una vacuna compuesta por una estructura de carbohidratos relacionada con la mucina (MUC-1) de la superficie celular. La vacuna fue segura, indujo respuesta humoral específica y se observó enlentecimiento de la progresión del PSA en algunos pacientes[314].

Otras vacunas

Se encuentran también en investigación vacunas basadas en moléculas coestimuladoras de la inmunidad como B7-1, la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y el antígeno leucocitario funcional 3 (LFA-3), con objeto de optimizar la presentación de antígenos a los linfocitos T citotóxicos. En un estudio fase I de Di Paola, et al. se ha demostrado la seguridad de una vacuna viral basada en B7-1, ICAM-1 y LFA-3 denominada TRICOM[315].

Factor estimulante de colonias granulocito-macrófago

El GM-CSF parece tener propiedades inmunoestimuladoras más allá de su efecto proliferativo sobre las células mieloides, incluyendo la activación de las células dendríticas. Esto sugiere que puede tener un papel en la estimulación de la respuesta inmune del organismo a las vacunas. En estudios fase II con GM-CSF se han documentado respuestas del PSA en un pequeño porcentaje de pacientes[316]. En un ensayo fase II combinando ketoconazol con GM-CSF, se encontró que ambos fármacos eran bien tolerados y que producían descenso del PSA superior al 50% en el 69% de los 35 pacientes evaluables para respuesta. El principal efecto adverso fue la astenia[317]. Son necesarios más estudios para precisar el papel real de este fármaco en el CPHR.

BIBLIOGRAFÍA

1. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics. CA Cancer J Clin. 1996;65:5.
2. Pienta KJ, Esper PS. Risk factors for prostate cancer. Ann Intern Med. 1993;118:793.

3. Watherhouse J, Muir C, Shanmugaratnam K, et al. Cancer incidence in five continents. En: Cancer incidence. Publication 42, vol 6. Lyon: International Agency for Research in Cancer; 1982.
4. Carter BS, Steinberg GD, Beaty TH, Childs B, Walsh PC. Familial risk factors for prostate cancer. Cancer Surv. 1991;11:5.
5. Carter BS, Steinberg GD, Beaty TH, Childs B, Walsh PC. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. Proc Natl Acad Sci USA. 1992;89:3567.
6. Bookstein R, Shew JR, Chen PL, et al. Suppression of tumorigenicity of human prostate carcinoma cells by replacing a mutated RB gene. Science. 1990;247:712.
7. Eastman J, Stapleton A, Gousse A, et al. Association of *p53* mutations and prostate cancer. Clin Cancer Res. 1995;1:1111.
8. Ittmann M, Wieczorek R, Heller P, et al. Alterations in the *p53* and MDM-2 genes are infrequent in clinically localized stage B prostate adenocarcinomas. Am J Path. 1994;145:287.
9. Vocke C, Pozzatti R, Bostwick D, Florence C, et al. Analysis of 99 microdissected prostate carcinomas reveals a high frequency of allelic loss of chromosome 8p12-21. Cancer Res. 1996;56:2411.
10. Sánchez Y, Lovell M, Marín M, et al. Tumor suppression and apoptosis of human prostate carcinoma mediated by a genetic locus within human chromosome 10pter-q11. Proc Nat Acad Sci USA. 1996;93:2551.
11. Trybus T, Burgers A, Wojno K, et al. Distinct areas of allelic loss on chromosomal regions 10p and 10q in human prostate cancer. Cancer Res. 1996;56:2263.
12. Ross RK, Bernstein L, Judd H, Hanisch R, Pike M, Henderson B. Serum testosterone levels in healthy young black and white men. J Natl Cancer Inst. 1986;76:45.
13. Ross RK, Bernstein L, Lobo RA, et al. 5-α-reductase activity and risk of prostate cancer among Japanese and US white and black males. Lancet. 1992;339:887.
14. McKeehan WL. Growth factor receptors and prostate cell growth. Cancer Surv. 1991;11:165.
15. Reichman ME, Hayes RB, Ziegler RG, et al. Serum vitamin A and subsequent development of prostate cancer in the first national health and nutrition examination survey epidemiologic follow-up study. Cancer Res. 1990;50:2311.
16. Bravo MP, Castellanos E, Del Rey Calero J. Dietary factors and prostate cancer. Urol Int. 1991;46:163.
17. García Sánchez A, Antona JF, Urrutia M. Geochemical prospection of cadmium in a high incidence area of prostate cancer, Sierra de Gata, Salamanca, Spain. Sci Total Environ. 1992;116:243.
18. Elghany NA, Schumacher MC, Slatlery ML, West DL, Lee JS. Occupation, cadmium exposure and prostate cancer. Epidemiology. 1990;1:107.
19. McNeal JE. Regional morphology and pathology of the prostate. Am J Clin Pathol. 1968;49:437.
20. McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS. Zonal distribution of prostatic carcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. Am J Surg Pathol. 1988;12:897.
21. Newman AJ, Graham MA, Carlton CE. Incidental carcinoma of the prostate at the time of transurethral resection: importance of evaluating every chip. J Urol. 1982;128:948.
22. Kovi J. Microscopic differential diagnosis of acinar adenocarcinoma of prostate. Ann. Parte I. Eds Sommers Editorial Appleton Century Grofts, 1985.
23. Gleason DF. Atypical hyperplasia, benign hyperplasia and well differentiated adenocarcinoma of the prostate. Am J Surg Pathol. 1985;9(Suppl):53.
24. McNeal JE, Bostwick DG. Intraductal dysplasia: a premalignant lesion of the prostate. Hum Pathol. 1986;17:64.
25. Gleason DF. Histological grading of prostatic carcinoma. En: Botswick DG, ed. Pathology of the prostate. Nueva York: Churchill-Livingstone; 1990. p. 83.
26. Botswick DG. Molecular biology of prostatic intraepithelial neoplasia. Eur Urol. 1996;30:145.
27. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP. Purification of a human prostate specific antigen. Invest Urol. 1979;17:159.
28. Christensson A, Laurell CB, Lilja H. Enzimatic activity of prostate specific and its reaction with extracellular serine proteinase inhibitors. Eur J Biochem. 1990;194:755.
29. Lilja H. A kallikrein-like serine protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. J Clin Invest. 1985; 76:1899.
30. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine VA. Prostate specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. N Engl J Med. 1993;317:909.
31. Partin AW, Oesterling JE. The clinical usefulness of prostate specific antigen: update 1994. J Urol. 1994;152:1358.
32. Benson MC, Wang LS, Olsson CA, McMahom DJ, Cooner WH. The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. J Urol. 1992;147:817.
33. Catalona WJ, Richie JP, De Kernion JB, et al. Comparison of prostate specific antigen concentration vs. prostate specific density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristics curves. J Urol. 1994;152:2031.
34. Carter MK, Beatie J, Werner MH, Vessella RL, Perston SD, Lange PH. Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen. Results of second year. J Urol. 1993;150:106.
35. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chu TM, et al. Serum prostate specific antigen in a community based population of healthy men. Stablishment of range specific reference ranges. JAMA. 1993;270:860.
36. Meshref AW, Bazinet M, Trudel C, et al. Role of prostate specific antigen density after applying age specific prostate specific antigen reference ranges. Urology. 1995;45:972.
37. Christensson A, Björk T, Nilsson O, et al. Serum prostate specific antigen complexed to α_1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. J Urol. 1995;150:100.
38. Morote J, Raventós C, Lorente JA, et al. Comparison of percent free prostate specific antigen and prostate specific antigen density as methods to enhance prostate specific antigen specificity in early prostate cancer detection in men with normal rectal examination and prostate specific antigen between 4.1 and 10 ng/ml. J Urol. 1997;158:502.
39. Sanders RC, Hamper UM, Dahnert WF. Update on prostatic ultrasound. Urol Radiol. 1987;9:110.
40. Ruckle HC, Klee GG, Oesterling JE. Prostate specific antigen: concepts for staging prostate cancer and monitoring response to therapy. Mayo Clin Proc. 1994;69:69.
41. Lee CT, Oesterling JE. Using prostate specific antigen to eliminate the staging radionuclide bone scan. Urol Clin North Am. 1997;24:389.
42. Sobin LH, Wittekind CH, eds. TNM Classification of malignant tumours. 5.ª ed. Nueva York: Wiley-Liss; 1997. p. 170.
43. Hill-Axelson A, Horlmberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy vs. watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med. 2005;352:1977-84.
44. Carter HB, Walsh PC, Landis P, et al. Expectant management of non-palpable prostate cancer with curative intent: preliminary results. J Urol. 2002;167:1231-4.
45. Patel MI, De Concini DT, López-Corona E, et al. An analysis of men with clinically localized prostate cancer who deferred definitive therapy. J Urol. 2004;171:1520-4.
46. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: for whom? J Clin Oncol. 2005;23:8165-9.
47. Klotz L. Active surveillance with selective delayed intervention for favorable risk prostate cancer. Urol Oncol. 2006;24:46-50.
48. Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, et al. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. Urology. 2007;69: 1095-101.
49. Ohori M, Kattan MW, Koh H, et al. Predicting the presence and side of extracapsular extension: a nomogram for staging prostate cancer. J Urol. 2004;171:1844-9.
50. Aleman M, Karakiewicz PI, Kupelian P, et al. Age and PSA predict likelihood of organ-confined disease in men presenting with PSA less than 10 ng/ml: implications for screening. Urology. 2003;62:70-4.
51. Morton RA, Steiner MS, Walsh PC. Cancer control following anatomical radical prostatectomy: an interim report. J Urol. 1991; 145:1197-200.
52. Zincke H, Oesterling JE, Blute ML, et al. Long term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. J Urol. 1994;152:1850-7.
53. Myers RP. Male urethral sphinteric anatomy and radical prostatectomy. Urol Clin North Am. 1991;18:211-27.
54. Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. Prostate. 1983;4:473-85.
55. Frazier HA, Robertson JE, Paulson DF. Radical prostatectomy: the pros and cons of the perineal vs. retropubic approach. J Urol. 1992;147:888-90.
56. Weldon VE, Tavel FR. Potency-sparing radical perineal prostatectomy: anatomy, surgical technique and initial results. J Urol. 1988;140:559-62.

57. Weiss JP, Schlecker BA, Wein AJ, et al. Preservation of periprostatic autonomic nerves during total perineal prostatectomy by intrafascial dissection. Urology. 1985;26:160-3.
58. Brehmer B, Borchers H, Kirschner-Herrmans R, et al. Perioperative morbidity of the extended radical perineal prostatectomy. Eur Urol. 2001;40:139-43.
59. Haab F, Boccon-Gibod L, Delmas V, et al. Perineal vs. retropubic prostatectomy for T1, T2 prostate cancer. Br J Urol. 1994;74:626-9.
60. Sullivan LD, Weir MJ, Kinahan JF, et al. A comparison of the relative merits of radical perineal and retropubic prostatectomy. BJU Int. 2000;85:95-100.
61. Lance RS, Friedrichs PA, Kane C, et al. A comparison of radical retropubic with perineal prostatectomy for localized prostate cancer within the Uniformed Services Urology Research Group. BJU Int. 2001;87:61-5.
62. Thrasher JB, Paulson DF. Reappraisal of radical perineal prostatectomy. Eur Urol. 1992;22:1-8.
63. Boccon-Gibod L, Ravery V, Vordos D, et al. Radical prostatectomy for prostate cancer: the perineal approach increases the risk of surgically induced positive margins and capsular incisions. J Urol. 1998;160:1383-5.
64. Salomon L, Anastasiadis AG, Levrel O, et al. Location of positive surgical margins after retropubic, perineal and laparoscopic radical prostatectomy for organ-confined prostate cancer. Urology. 2003;61:386-90.
65. Iselin CE, Robertson JE, Paulson DF. Radical perineal prostatectomy: oncological outcome during a 20-year period. J Urol. 1999; 161:163-8.
66. Trabulsi EJ, Guillonneau B. Laparoscopic radical prostatectomy. J Urol. 2005;173:1072-9.
67. Guillonneau B, Rozet F, Barret E, et al. Laparoscopic radical prostatectomy: assessment after 240 procedures. Urol Clin North Am. 2001;28:189-202.
68. Lotan Y, Cadeddu JA, Gettman MT. The new economics of radical prostatectomy: cost comparison of open, laparoscopic and robot assisted techniques. J Urol. 2004;172:1431-5.
69. Menon M, Shrivastava A, Tewari A. Laparoscopic radical prostatectomy: conventional and robotic. Urology. 2005;66:101-4.
70. Joseph JV, Vicente I, Madeb R, et al. Robot assisted vs. pure laparoscopic radical prostatectomy: are there any differences? BJU Int. 2005;96:39-42.
71. Rozet F, Jaffe J, Braud G. A direct comparison of robotic assisted vs. pure laparoscopic radical prostatectomy: a single institution experience. J Urol. 2007;178:478-82.
72. Menon M, Shrivastava A, Tewari A, et al. Laparoscopic and robot assisted radical prostatectomy: establishment of a structured program and preliminary analysis of outcomes. J Urol. 2002;168:945-9.
73. Ahlering TE, Woo D, Eichel L, et al. Robot-assisted vs. open radical prostatectomy: a comparison of one surgeon's outcomes. Urology. 2004;63:819-22.
74. Schulmann CC, Debruyne FM, Forster G, et al. 4-year follow-up results of a European prospective randomized study on neoadjuvant hormonal therapy prior to radical prostatectomy in T2-3N0M0 prostate cancer. European Study Group on Neoadjuvant Treatment of Prostate Cancer. Eur Urol. 2000;38:706-13.
75. Soloway MS, Pareek K, Sharifi R, et al. Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in cT2bNxM0 prostate cancer: 5-years-results. J Urol. 2002;167:112-6.
76. Klotz LH, Goldenberg SL, Jewett MA, et al. Long-term follow-up of a randomized trial of 0 vs. 3 months of neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy. J Urol. 2003;170:791-4.
77. McLeod DG, See WA, Klimberg I, et al. The bicalutamide 150 mg early prostate cancer program: findings of the North American trial at 7.7-year median follow-up. J Urol. 2006;176:75-80.
78. Ward JF, Zincke H, Bergstralh EJ, et al. The impact of surgical approach (nerve bundle preservation vs. wide local excision) on surgical margins and biochemical recurrence following radical prostatectomy. J Urol. 2004;172:1328-32.
79. Bott SR, Freeman AA, Stenning S, et al. Radical prostatectomy: pathology findings in 1001 cases compared with other major series and over time. BJU Int. 2005;95:34-9.
80. Epstein JI, Carmichael MJ, Pizov G, et al. Influence of capsular penetration on progression following radical prostatectomy: a study of 196 cases with long-term follow-up. J Urol. 1993; 150:135-41.
81. Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, et al. Postoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. J Clin Oncol. 2005;23:7005-12.
82. Stephenson AJ, Ahariat SF, Zelefsky MJ, et al. Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. JAMA. 2004;291:1325-32.
83. Bolla M, Popell H, Collette L, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). Lancet. 2005;366:572-8.
84. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo G, et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. JAMA. 2006;296:2329-35.
85. Wiegel T, Bottke D, Willich N, et al. Phase III results of adjuvant radiotherapy (RT) vs. ait-and-see (WS) in patients with pT3 prostate cancer following radical prostatectomy (RP) (ARO 96-02/AUO AP 09/95). J Clin Oncol. 2007;25(Suppl):18.
86. Collette L, Van Poppel H, Bolla M, et al. Patients at high risk of progression after radical prostatectomy: do they all benefit from immediate postoperative irradiation? (EORTC trial 22911). Eur J Cancer. 2005;41:2662-72.
87. Van der Kwast TH, Bolla M, Van Poppel H, et al. Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22911. J Clin Oncol. 2007;25:4178-86.
88. Merrick GS, Buttler WM, Wallner KE, et al. Minimizing prostate brachytherapy-related morbidity. Urology. 2003;62:786-92.
89. Kovács G, Pötter R, Loch T, et al. GEC/ESTRO-EAU recommendations on temporary brachytherapy using stepping sources for localised prostate cancer. Radiother Oncol. 2005;74:137-48.
90. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA. 1998;280:969.
91. Beyer DC, Brachman DG. Failure free survival following brachytherapy alone for prostate cancer: comparison with external beam therapy. Radiother Oncol. 2000;57:263-7.
92. Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy < 72 Gy, external beam radiotherapy ≥ 72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;58:25-33.
93. Potters L, Klein E, Kattan M, et al. Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation. Radiother Oncol. 2004; 71:29-33.
94. Crook J, Lukka H, Klotz L, et al. Systematic overview of the evidence for brachytherapy in clinically localized prostate cancer. CMAJ. 2001;164:975.
95. Buron C, Le Vu B, Cosset JM, et al. Brachytherapy vs. prostatectomy in localized prostate cancer: results of a French multicenter prospective medico-economic study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007;48:111-7.
96. Stock RG, Kao J, Stone NN. Penile erectile function after permanent radioactive seed implantation for prostate cancer. J Urol. 2001; 165:436-9.
97. Merrick GS, Butler WM, Gallbreath RW, et al. Erectile function after permanent prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002;52:893-902.
98. Potrees L, Torre T, Fearn PA, et al. Potency after permanent prostate brachytherapy for localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001;50:1235-42.
99. Wallner K, Roy J, Harrison L. Tumor control and morbidity following transperineal iodine 125 implantation for stage T1/T2 prostatic carcinoma. J Clin Oncol. 1996:14:449-53.
100. Gelblum DY, Potters L. Rectal complications associated with transperineal interstitial brachytherapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;48:119-24.
101. Downs TM, Sadetsky N, Pasta DJ, et al. Health related quality of life patterns in patients treated with interstitial prostate brachytherapy for localized prostate cancer. J Urol. 2003;170:1822-7.
102. Grills IS, Martínez AA, Hollander M, et al. High-dose rate brachytherapy as prostate cancer monotherapy reduces toxicity compared to low-dose rate palladium seeds. J Urol. 2004;171:1098-104.
103. Yoshioka Y, Nose T, Yoshida K, et al. High-dose rate brachytherapy as monotherapy for localized prostate cancer: a retrospective analysis with special focus on tolerance and chronic toxicity. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003;56:213-20.
104. Martin T, Baltas D, Kurek R, et al. 3-D conformal HDR brachytherapy as monotherapy for localized prostate cancer: a pilot study. Strahlenther Onkol. 2004;180:225-32.
105. Sathya JR, Davis IR, Julian JA, et al. Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy alone in

node negative locally advanced cancer of the prostate. J Clin Oncol. 2005;23:1192-9.
106. Kestin LL, Martínez AA, Stromberg JS, et al. Matched-pair analysis of conformal high-dose rate brachytherapy boost vs. external-beam radiation therapy alone for locally advanced prostate cancer. J Clin Oncol. 2000;18:2869-80.
107. Hancock S, Cox R, Bagshaw M. Prostate specific antigen after radiotherapy for prostate cancer: a re-evaluation of long term biochemical control and the kinetics of recurrence in patients treated at Stanford University. J Urol. 1995;154:1412-7.
108. Zietman A, Coen J, Dallow K, Shipley W. The treatment of prostate cancer by conventional radiation therapy: an analysis of long-term outcome. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995;32:287-92.
109. Bucci MK, Bevan A, Roach M III. Advances in radiation therapy: conventional to 3D, to IMRT, to 4D, and beyond. CA Cancer J Clin. 2005;55:117-34.
110. Intensity Modulated Radiation Therapy Collaborative Working Group. Intensity-modulated radiotherapy: current status and issues of interest. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001;51:880-914.
111. Trichter F, Ennis RD. Prostate localization using transabdominal ultrasound imaging. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003;56:1225-33.
112. Langen KM, Pouliot J, Anezinos C, et al. Evaluation of ultrasound based prostate localization for image-guided radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003;57:635-44.
113. Pouliot J, Aubin M, Langen KM, et al. (Non)-migration of radiopaque markers used for online localization of the prostate with an electronic portal imaging device. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003;56:862-6.
114. Wong JR, Grimm L, Uematsu M, et al. Image-guided radiotherapy for prostate cancer by CT-linear accelerator combination: prostate movements and dosimetric considerations. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;61:561-9.
115. Pouliot J, Bani-Hashemi A, Chen J, et al. Low-dose megavoltage cone-beam CT for radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;61:552-60.
116. Letourneau D, Martínez AA, Lockman D, et al. Assessment of residual error for online cone-beam CT-guided treatment of prostate cancer patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005; 62:1239-46.
117. Beckendorf V, Guerif S, Le Prise E, et al. The GETUG 70 Gy vs. 80 Gy randomized trial for localized prostate cancer: feasibility and acute toxicity. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;60:1056-65.
118. Ryu JK, Winter K, Michalski JM, et al. Interim report of toxicity from 3D conformal radiation therapy (3D-CRT) for prostate cancer on 3DOG/RTOG 9406, level III (79.2 Gy). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002;54:1036-46.
119. 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.
120. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the MD Anderson phase III randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002;53:1097-105.
121. Bey P, Carrie C, Beckendorf V, et al. Dose escalation with 3D-CRT in prostate cancer: French study of dose escalation with conformal 3D radiotherapy in prostate cancer: preliminary results. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;48:513-7.
122. Liu M, Pickles T, Berthelet E, et al. Urinary incontinence in prostate cancer patients treated with external beam radiotherapy. Radiother Oncol. 2005;74:197-201.
123. Roach M, Winter K, Michalski JM, et al. Penile bulb dose and impotence after three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer on RTOG 9406: findings from a prospective, multi-institutional, phase I/II dose-escalation study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;60:1351-6.
124. Xia P, Pickett B, Vigneault E, et al. Forward of inversely planned segmental multileaf colimator IMRT and sequential tomotherapy to treat multiple dominant intraprostatic lesions of prostate cancer to 90 Gy. Int J Radiat Oncol Biol. Phys. 2001;51:244-54.
125. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, et al. High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002;53(5):1111-6.
126. 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.
127. Laverdiere J, Gómez JL, Cusan L, et al. Beneficial effect of combination hormonal therapy administered prior and following external beam radiation therapy in localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997;37:247-52.
128. Crook J, Ludgate C, Malone S, et al. Report of a multicenter Canadian phase III randomized trial of 3 months vs. 8 months neoadjuvant androgen deprivation before standard-dose radiotherapy for clinically localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol. Phys. 2004;60:15-23.
129. Bolla M, Collette L, Blank L, et al. Long-terms 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.
130. Ward JF, Slezak JM, Blute ML, et al. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. BJU Int. 2005;95:751-6.
131. Labrie F, Cusan L, Gómez JL, et al. Neoadjuvant hormonal therapy: the Canadian experience. Urology. 1997;49:56-64.
132. Van Poppel H, De Ridder D, Elgamal AA, et al. Neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy decreases the number of positive surgical margins in stage T2 prostate cancer: interim results of a prospective randomized trial. The Belgian Uro-Oncological Study Group. J Urol. 1995;154:429-34.
133. Aus G, Abrahamsson PA, Ahlgren G, et al. Three-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: a 7-year follow-up of a randomized controlled trial. BJU Int. 2002;90:561-6.
134. Dalkin BL, Ahmann FR, Tagle R, et al. Randomised study of neoadjuvant testicular androgen ablation therapy before radical prostatectomy in men with clinically localized prostate cancer. J Urol. 1996;155:1357-60.
135. Prezioso D, Lotti T, Polito M, et al. Neoadjuvant hormone treatment with leuprolide acetate depot 3.75 mg and cyproterone acetate, before radical prostatectomy: a randomized study. Urol Int. 2004;72:189-95.
136. Van der Kwast TH, Tetu B, Candas B, et al. Prolonged neoadjuvant combined androgen blockade leads to a further reduction of prostatic volume: three vs. six months of endocrine therapy. Urology. 1999;53:523-9.
137. Gleave ME, Goldenberg SL, Chin JL, et al. Randomized comparative study of 3 vs. 8-months neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: biochemical and pathological effects. J Urol. 2001;1666:500-6.
138. Selli C, Montironi R, Bono A, et al. Effects of complete androgen blockade for 12 and 24 weeks on the pathological stage and resection margin status of prostate cancer. J Clin Pathol. 2002; 55:508-13.
139. Wirth MP, Weissbach L, Marx FJ, et al. Flutamide as adjuvant treatment vs. observation after radical prostatectomy for locally advanced limph node-negative prostate cancer. Eur Urol. 2004; 45:267-70.
140. McLeod DJ, Iversen P, See WB, et al. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs. standard care alone for prostate cancer. BJU Int. 2005;97:247-54.
141. Messing EM, Manola J, Yao J, et al. Immediate vs. deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. Lancet Oncol. 2006;7:472-9.
142. Kuban DA, El-Mahdi AM, Schellhammer PF. Prostate-specific antigen for pretreatment prediction and post-treatment evaluation of outcome after definitive irradiation for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995;32:307.
143. Hanks GE, Pajak TF, Porter A, et al. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. J Clin Oncol. 2003:21:3972.
144. Hanks GE, Bae K, Porter AT, et al. Ten year follow-up of RTOG 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;66(Suppl):13.
145. Bolla M, Van Tienhoven G, De Reijke TM, et al. Concomitant and adjuvant androgen deprivation (ADT) with external beam irradiation (RT) for locally advanced prostate cancer: 6 months vs. 3 years ADT: results of the randomized EORTC phase III trial 22961. J Clin Oncol. 2007;25(Suppl):238.
146. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, et al. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1000 consecutives patients. J Urol. 2002; 167:528-34.
147. Han MH, Partin AW, Pound CR, et al. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomical radi-

cal retropubic prostatectomy: the 15-year John Hopkins experience. Urol Clin North Am. 2001;28:555-65.
148. Cheng CW, Bergstrahl S, Zincke H. Stage D1 prostate cancer. Cancer. 1993;71:996-1004.
149. Frohmuller HGW, Theiss M, Manseck A, et al. Survival and quality of life of patients with Stage D1 prostate cancer. Radical prostatectomy plus androgen deprivation vs. androgen deprivation alone. Eur Urol. 1995;27:202-6.
150. Zincke H, Bergstralh EJ, Larson-Keller JJ, et al. Stage D1 prostate cancer treated by radical prostatectomy and adjuvant hormonal treatment. Evidence for favorable survival in patients with DNA diploid tumors. Cancer. 1992;70:311-23.
151. Aus G, Nordenskjold K, Robinson D, et al. Prognostic factors and survival in node-positive (D1) prostate cancer: a prospective study based on date from a Swedish population-based cohort. Eur Urol. 2003;43:627-31.
152. Schroeder FH, Kurth KH, Fossa SD, et al. Early vs. delayed endocrine treatment in pN1-3 M0 prostate cancer without local treatment of the primary tumor: results of EORTC 30846: a phase II study. J Urol. 2004;172:923-7.
153. Gervasi LA, Mata J, Easly JD, et al. The prognostic role of lymph nodal metastases in prostate cancer. J Urol. 1989;142:332-6.
154. Hanks GE, Buzyldowsky J, Sause WT, et al. Ten-year outcomes for pathologic node-positive patients treated in RTOG 75-06. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998;40:765-8.
155. Paulson DF, Cline WA, Koefoot RW, et al. Extended field radiation therapy vs. delayed hormonal therapy in node positive prostatic adenocarcinoma. J Urol. 1982;127:935-45.
156. Zagars GK, Pollack A, Eschenbach AC. Addition of radiation therapy to androgen ablation improves outcome for subclinically node-positive prostate cancer. Urology. 2001;58:233-9.
157. Granfors T, Modig H, Damber JE, et al. Combined orchiectomy and external radiotherapy vs. radiotherapy alone for non-metastatic prostate cancer with or without pelvic lymph node involvement: a prospective randomized study. J Urol. 1998; 159:2030-4.
158. Shipley WU, Thames HD, Sandler HM, et al. Radiation therapy for clinically localized for prostate cancer: a multi-institutional pooled analysis. JAMA. 1999;281:1598-604.
159. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. JAMA. 1999;281:1591-7.
160. Zagars GK, Pollack A. Kinetics of serum prostate-specific antigen after external beam radiation for clinically localized prostate cancer. Radiother Oncol. 1997;44:213-21.
161. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Pretreatment nomogram for prostate-specific antigen recurrent alter radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. J Clin Oncol. 1999;17:168-72.
162. Kattan MW, Zelefsky MJ, Kupelian PA, et al. Pretreatment nomogram that predicts 5-year probability of metastasis following three-dimensional conformal radiation therapy for localized prostate cancer. J Clin Oncol. 2003;21:4568-71.
163. D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, et al. Preoperative PSA velocity and risk of death from prostate cancer alter radical prostatectomy. N Engl J Med. 2004;351:125-35.
164. D'Amico AV, Renshaw AA, Sussman B, et al. Pretreatment PSA velocity and risk of death from prostate cancer following external beam radiation therapy. JAMA. 2005;294:440-7.
165. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence alter radical prostatectomy. JAMA. 2005;294:433-9.
166. Freedland SJ, Sutter ME, Dorey F, et al. Defining the ideal cutpoint for determining PSA recurrent after radical prostatectomy. Prostate-specific antigen. Urology. 2003;61:365-9.
167. Saleem MD, Sanders H, Abu El-Nasser M, et al. Factors predicting cancer detection in biopsy in detecting prostatic fossa recurrences following radical prostatectomy. Urology. 1998;51: 283-6.
168. Koppie TM, Grossfeld GD, Nudell DM, et al. Is anastomotic biopsy necessary before radiotherapy after radical prostatectomy? J Urol. 2001;166:111-5.
169. Cox J, Gallagher M, Hammond E, et al. Consensus statements on radiation therapy of prostate cancer: guidelines for prostate rebiopsy after radiation and for radiation therapy with rising prostate-specific antigen levels and radical prostatectomy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. J Clin Oncol. 1999;17:1155-9.
170. Garg MK, Tekyi-Mensah S, Bolton S, et al. Impact of post-prostatectomy prostate-specific antigen nadir on outcomes following salvage radiotherapy. Urology. 1998;51:998-1002.
171. Leventis AK, Shariat SF, Catan MW, et al. Prediction of response to salvage radiation therapy in patients with prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. J Clin Oncol. 2001;1030-9.
172. MacDonald OK, Schild SE, Vora SA, et al. Radiotherapy for men with isolated increase in serum prostate specific antigen alter radical prostatectomy. J Urol. 2003;170:1833-7.
173. Pisansky TM, Kozelsky TF, Myers RP, et al. Radiotherapy for isolated serum prostate specific antigen elevation after prostatectomy for prostate cancer. J Urol. 2000;163:845-50.
174. Edgren M, Lennernas B, Haggman M, et al. Postoperative radiotherapy alter prostatectomy can be associated with severe side effects. Anticancer Res. 2001;21:2231-5.
175. Formenti SC, Lieskovsky G, Skinner D, et al. Update on impact of moderate dose of adjuvant radiation on urinary continence and sexual potency in prostate cancer patients with nerve-sparing prostatectomy. Urology. 2000;56:453-8.
176. ASTRO. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997; 37:1035-41.
177. Roach M III, Hanks G, Thames H Jr, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;65:965-74.
178. Nguyen PL, D'Amico AV, Lee AK, et al. Patient selection, cancer control, and complications after salvage local therapy for post-radiation prostate-specific antigen failure: a systematic review of the literature. Cancer. 2007;110:1417-28.
179. Dudderige T, Payne H, Emberton M. An algorithm for managing the failure of external beam radiotherapy in prostate cancer. BJU Int. 2007;100:518-27.
180. Faria SL, Mahmud S, Souhami L, et al. No immediate treatment after biochemical failure in patients with prostate cancer treated by external beam radiotherapy. Urology. 2006;67:142-6.
181. Pinover WH, Horwitz EM, Hanlon AL, et al. Validation of a treatment policy for patients with prostate specific antigen failure after three-dimensional conformal prostate radiation therapy. Cancer. 2003;97:1127-33.
182. Parker CC, Dearnaley DP. The management of PSA failure alter radical radiotherapy for localized prostate cancer. Radiother Oncol. 1998;49:103-10.
183. D'Amico AV, Moul J, Carroll PR, et al. Surrogate end point for prostate cancer specific mortality in patients with non-metastatic hormone refractory prostate cancer. J Urol. 2005;173:1572-6.
184. D'Amico AV, Moul J, Carroll PR, et al. Surrogate endpoint for prostate cancer specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. J Natl Cancer Inst. 2003;95:1376-83.
185. Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, et al. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. J Urol. 2005;173:1562-6.
186. Stone NN, Stock RG, Unger P. Intermediate term biochemical-free progression and local control following 125iodine brachytherapy for prostate cancer. J Urol. 2005;173:803-7.
187. Blasko JC, Grima PD, Sylvester JE, et al. Palladium-103 brachytherapy for prostate carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000; 46:839-50.
188. Radge H, Grado GL, Nadir BS. Brachytherapy for clinically localized prostate cancer: thirteen-year disease-free survival of 769 consecutive prostate cancer patients treated with permanent implants alone. Arch Esp Urol. 2001;54:739-47.
189. Beyer DC, Thomas T, Hilbe J, et al. Relative influence of Gleason store and pretreatment PSA in predicting survival following brachytherapy for prostate cancer. Brachytherapy. 2003;2:77-84.
190. Zelefsky MJ, Kubab DA, Levy LB, et al. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007; 67:327-33.
191. Martin AG, Roy J, Beaulieu L, et al. Permanent prostate implant using high activity seeds and inverse planning with fast simulated annealing algorithm: a 12-year Canadian experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007;67:334-41.
192. Galalae RM, Martínez AA, Mate T, et al. Long-term outcome by risk factors using conformal high-dose rate brachytherapy (HDR-BT) boost with or without neoadjuvant androgen suppression for

localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004; 58:1048-55.
193. Strom L, Oedersen D, Mercke C, et al. Long-term outcome of high-dose rate brachytherapy in radiotherapy of localized prostate cancer. Radiother Oncol. 2005;74:157-61.
194. Deger S, Boehmer D, Turk I, et al. High-dose brachytherapy of localized prostate cancer. Eur Urol. 2002;41:420-6.
195. Nisar Syed AM, Puthawala A, Sharma A, et al. High-dose rate brachytherapy in the treatment of carcinoma of the prostate. Cancer Control. 2001;8:511-21.
196. Lennernas B, Holmang S, Hedelin H. High-dose rate brachytherapy of prostatic adenocarcinoma in combination with external beam radiotherapy: a long-term follow-up of the first 50 patients at one center. Strahlenther Onkol. 2002;178:537-41.
197. Dearnaley D, Sydes MR, Graham JD, et al. Escalated-dose vs. standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2007;8:475-87.
198. Kuban DH, Tucker SL, Dong L, et al. Long-term results of the MD Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008;70(1):67-74.
199. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, et al. Comparison of conventional-dose vs. high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. JAMA. 2005;294:1233-9.
200. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper P, et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch Multicenter Randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. J Clin Oncol. 2006;24:1990-6.
201. Dearnaley D, Hall E, Lawrence D, et al. Phase III pilot study of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: PSA control and side effects. Br J Cancer. 2005;92:488-98.
202. 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.
203. Laverdiere J, Nabid A, De Bedoya LD, et al. The efficacy and sequencing of a short course of androgen suppression on freedom from biochemical failure when administered with radiation therapy for T2-T3 prostate cancer. J Urol. 2004;171:1137-40.
204. Denham JW, Steigler A, Lambs DS, et al. Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced cancer: results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2005;6:841-50.
205. 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.
206. See WA, Tyrrel CJ. The addition of bicalutamide 150 mg to radiotherapy significantly improves overall survival in men with locally advanced prostate cancer. J Cancer Res Clin Oncol. 2006;132 Suppl 1:7-16.
207. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostate cancer. The effect of castration of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. Cancer Res. 1941;1:293-7.
208. Veterans Administration Cooperative Urological Group. Treatment and survival of patients with cancer of the prostate. Surg Gynecol Obstet. 1967;124:1001-17.
209. Turkes AO, Peeling WB, Griffith H. Treatment of patients with advanced cancer of prostate. Phase III trial, zoladex against castration: a study of the British Prostate Group. J Steroid Biochem. 1987;27:543-9.
210. Neri R, Kassem N. Biological and clinical properties of antiandrogens. Prog Cancer Res Ther. 1984;31:507-18.
211. Loblaw DA, Mendelson DS, Talcott JA, et al. American Society of Clinical Oncology Recommendations for the Initial Hormonal Management of Androgen-Sensitive Metastatic, Recurrent, or Progressive Prostate Cancer. J Clin Oncol. 2004;22:2927-41.
212. Loblaw DA, Virgo KS, Nam R, et al. Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2007 Update of an American Society of Clinical Oncology Practice Guideline. J Clin Oncol. 2007;25:1596-605.
213. Robinson MR, Smith PH, Richards B, et al. The final analysis of the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Co-Operative Group phase III clinical trial (protocol 30805) comparing orchidectomy, orchidectomy plus cyproterone acetate and low-dose stilbestrol in the management of metastatic carcinoma of the prostate. Eur Urol. 1995;28:273-83.
214. Byar DP. Proceedings: the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group's studies of cancer of the prostate. Cancer. 1973;32:1126-30.
215. Byar DP, Corle DK. Hormone therapy for prostate cancer: results of the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group studies. NCI Monogr. 1988;165-70.
216. Seidenfeld J, Damson DJ, Hasselblad V, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2000; 132: 566-77.
217. Labrie F, Dupont A, Belanger A, et al. New hormonal therapy in prostate carcinoma: combined treatment with an LH-RH agonist and antiandrogen. Clin Invest Med. 1982;5:267-75.
218. Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, et al. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. Cancer. 2002;95:361-76.
219. Schmitt B, Wilt TJ, Schellhammer PF. Combined androgen blockade with non-steroidal antiandrogens for advanced prostate cancer: a systematic review. Urology. 2001;57:727-32.
220. Prostate Cancer Trialist' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Lancet. 2000;355:1491-8.
221. Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED, et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 1998;339:1036-42.
222. Bayoumi AM, Brown AD, Garber AM. Cost-effectiveness of androgen suppression therapies in advanced prostate cancer. J Natl Cancer Inst. 2000;92:1731-9.
223. Schellhammer PF. Combined androgen blockade for the treatment of metastatic cancer of the prostate. Urology. 1996;47:622-8.
224. Prostate Cancer Trialist Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of 22 randomised trials with 3283 deaths in 5710 patients. Lancet. 1995; 346:265-9.
225. Caubet JF, Tosteson TD, Dong EW, et al. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: a meta-analysis of published randomized controlled trials using non-steroidal antiandrogens. Urology. 1997;49:71-8.
226. Klotz L, Schellhammer P, Carroll K. A reassessment of the role of combined androgen blockade for advanced prostate cancer. BJU Int. 2004;93:1177-82.
227. Akaza H, Yamaguchi A, Matsuda T, et al. Superior anti-tumor efficacy of bicalutamide 80 mg in combination with a luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist vs. LHRH agonist monotherapy as first-line treatment for advanced prostate cancer: interim results of a randomized study in Japanese patients. Jpn J Clin Oncol. 2004;34:20-8.
228. Reese DM. Choice of hormonal therapy for prostate cancer. Lancet. 2000;355:1474-5.
229. Crawford D, Eisenberger M, McLeod DG, Wilding G, Wi M, Blumestein BA. Comparison of bilateral orchidectomy with or without flutamide for the treatment of patients with stage D2 adenocarcinoma of the prostate: results of NCI Intergroup Study 0105 (SWOG and ECOG). J Urol. (A 1331) 1997;157(Suppl):336.
230. Veterans Administration Cooperative Urological Group. Treatment and survival of patients with cancer of the prostate. Surg Gynecol Obstet. 1967;124:1001-17.
231. The Medical Research Council Prostate Working Party Investigators Group: immediate vs. deferred treatment for advanced prostatic cancer. Br J Urol. 1997;79:235-46.
232. Wilt T, Nair B, MacDonald R, et al. Early vs. deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. The Cochrane Library. 2003;1(4). Oxford, Update Software.
233. Studer UE, Hauri D, Hanselmann S, et al. Immediate vs. deferred hormonal treatment for patients with prostate cancer who are not suitable for curative local treatment: results of the randomized trial SAKK 08/88. J Clin Oncol. 2004;22:4109-18.
234. Studer UE, Whelan P, Albrecht W, et al. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent. J Clin Oncol. 2006; 24:1868-76.
235. Bruchovsky N, Rennie PS, Goldman AJ, Goldenberg SL, To M, Lawson D. Effects of androgen withdrawal on the stem cell composition of the Shionogi carcinoma. Cancer Res. 1990;50:2275-82.
236. Akakura K, Bruchowsky N, Goldenberg SL, Rennie PS, Buckley AR, Sullivan LD. Effects of intermittent androgen suppression on an-

drogen dependent tumors: apoptosis and serum prostate specific antigen. Cancer. 1993;71:2782-90.
237. Goldenberg SL, Bruchovsky N, Gleave ME, Sullivan LD, Akakura K. Intermittent androgen suppression in the treatment of prostate cancer: a preliminary report. Urology. 1995;45:839-44.
238. Klotz LH, Herr WW, Morse MJ, Whitmore WK. Intermittent endocrine therapy for advanced prostate cancer. Cancer. 1986; 58:2546-50.
239. Higano CS, Ellis W, Russell K, Lange PH. Intermittent androgen suppression with leuprolide and flutamide for prostate cancer: a pilot study. Urology. 1996;48:800-4.
240. De Leval J, Boca P, Yousef E, et al. Intermittent vs. continuous total androgen blockade in the treatment of patients with advanced hormone-naive prostate cancer: results of a prospective randomized multicenter trial. Clin Prostate Cancer. 2002;1:163-71.
241. Labrie CL, Trudel CT, Martel C, Couêt J, Labrie F. Combination of an antiandrogen and a 5-α-reductase inhibitor: a further step towards total androgen blockade? Endocrinology. 1991; 129:566-8.
242. Fleshner EN, Trachtenberg J. Sequential androgen blockade: a biological study in the inhibition of prostatic growth. J Urol. 1992;148:1928-31.
243. Brufsky A, Fontaine-Rothe P, Berlane K, et al. Finasteride and flutamide as potency-sparing androgen-ablative therapy for advanced adenocarcinoma of the prostate. Urology. 1997;49:913-9.
244. Small EJ, Halabi S, Dawson N, et al. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgen-independent prostate cancer patients: a phase III trial (CALGB 9583). J Clin Oncol. 2004;22:1025-33.
245. Yagoda A, Petrilak D. Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone resistant prostate cancer. Cancer. 1993;71:1098-109.
246. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative endpoints. J Clin Oncol. 1996;14:1756-64.
247. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the Cancer and Leukemia Group B 9182 Study. J Clin Oncol. 1999;17:2506-13.
248. Gligorov J, Lotz, JP. Preclinical pharmacology of the taxanes: implications of the differences. Oncologist. 2004;9 Suppl 2:16-23.
249. Friedland D, Cohen J, Miller R, et al. A phase II trial of docetaxel in hormone-refractory prostate cancer: correlation of antitumor effect to phosphorylation of Bcl-2. Semin Oncol. 1999;26:19-23.
250. Picus J, Schultz M. Docetaxel as monotherapy in the treatment of hormone-refractory prostate cancer: preliminary results. Semin Oncol. 1999;26:14-8.
251. Berry W, Dakhil S, Gregurich MA, Asmar L. Phase II trial of single-agent weekly docetaxel in hormone-refractory, symptomatic, metastatic carcinoma of the prostate. Semin Oncol. 2001;28:8.
252. Beer TM, Pierce WC, Lowe BA, Henner WD. Phase II study of weekly docetaxel in symptomatic androgen-independent prostate cancer. Ann Oncol. 2001;12:1273.
253. Gravis G, Bladou F, Salem N, et al. Weekly administration of docetaxel for symptomatic metastatic hormone-refractory prostate carcinoma. Cancer. 2003;98:1627.
254. Ferrero JM, Foa C, Thezenas S, et al. A weekly schedule of docetaxel for metastatic hormone-refractory prostatic cancer. Oncology. 2004;66:281.
255. Petrylak DP, MacArthur RB, O'Connor J, et al. Phase I trial of docetaxel with estramustine in androgen-independent prostate cancer. J Clin Oncol. 1999;17:958-67.
256. Savarese D, Halabi S, Hars H, et al. Phase II study of docetaxel, estramustine and low-dose hydrocortisone in men with hormone-refractory prostate cancer: a final report of CALGB 9780. Cancer and Leukemia Group B. J Clin Oncol. 2001;19:2509-16.
257. Sinibaldi V, Carducci M, Moore-Cooper S, et al. A phase II study evaluating docetaxel and one day of estramustine phosphate in patients with hormone-refractory prostate cancer: update preliminary analysis. Proc Am Soc Clin Oncol. 2000;19[abstract 1361].
258. Copur MS, Taratolo SR, Hauke R, et al. Weekly estramustine, taxotere and dexamethasone in patients with hormone-refractory prostate cancer. Proc Am Soc Clin Oncol. 2000;19:347[abstract].
259. Moyano AJ, González-Martín A, Fernández E, et al. Weekly docetaxel and a short course of estramustine phosphate with subcutaneous heparin low molecular weight in hormone-resistant prostate cancer (HRPR): an active regimen without thrombosis related events. Proc Am Soc Clin Oncol. 2003[abstract 1751].
260. Natale R, Zaretsy S. Phase I/II trial of estramustine and taxotere in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. Proc Am Soc Clin Oncol. 1999[abstract 1343].
261. Oudard S, Peuzeboc P, Dourthe LM, et al. Phase II randomized trial of docetaxel, estramustine and prednisone-two schedules vs. mitoxantrone and prednisone in patients with hormone-refractory prostate cancer. Proc Am Soc Clin Oncol. 2002;21[abstract 706].
262. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med. 2004;351:1513-20.
263. Tannock IF, DeWit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med. 2004;351:1502-12.
264. DeWit R, Eisenberger MA, Tannock IF, et al. A multicenter phase III comparison of docetaxel + prednisone and mitoxantrone + prednisone in patients with androgen-independent prostate cancer: secondary analysis of survival in patients subgroups. Ann Oncol. 2004;15 Suppl 3[abstract 441N].
265. Di Lorenzo G, Pizza C, Autorino R, et al. Weekly docetaxel and vinorelbine (VIN-DOX) as first-line treatment in patients with hormone-refractory prostate cancer. Eur Urol. 2004;46:712-6.
266. Di Lorenzo G, Autorino R, Perdona S, et al. Docetaxel, vinorelbine, and zoledronic acid as first-line treatment in patients with hormone-refractory prostate cancer: a phase II study. Eur Urol. 2007;52:1020-7.
267. Hahn NM, Marsh S, Fisher W, et al. Hoosier Oncology Group randomized phase II study of docetaxel, vinorelbine, and estramustine in combination in hormone-refractory prostate cancer with pharmacogenetic survival analysis. Clin Cancer Res. 2006;12:6094-9.
268. Kolodziej MA, Neubauer MA, Rousey SR, et al. Phase II trial of docetaxel/capecitabine in hormone-refractory prostate cancer. Clin Genitourin Cancer. 2006;5(2):155-61.
269. Heidenreich A, Ohlman CH, Engelmann UH. Docetaxel (DOC) and mitoxantrone (MIT) in the management of hormone-refractory prostate cancer (HRPCA). Proc Am Soc Clin Oncol. 2005[abstract 276].
270. Oh W, Halabi S, Kelly WK, et al. A phase II study of estramustine, docetaxel, and carboplatin with granulocyte-colony-stimulating factor support in patients with hormone-refractory prostate carcinoma: Cancer and Leukemia Group B 99813. Cancer. 2003;98:2592-8.
271. Dawson NA, Halabi S, Biggs DD, Kelly WK, Small E. A phase II study of estramustine (E), docetaxel (D), and exisulind in hormone-refractory prostate cancer (HRPC): toxicity results of CALGB 90004. ASCO Prostate Cancer Symposium; 2005; Orlando (FL) [abstract 289].
272. Mellado B, Font A, Carles J, et al. A phase II study of weekly docetaxel (T), estramustine (E), and celecoxib (C) in patients with hormone-refractory prostate cancer (HRPC). Proc Am Soc Clin Oncol. 2005[abstract 4725].
273. Montgomery B, Lin D, Ryan C, Garzotto M, Beer TM. Diethylstilbestrol and docetaxel: a phase II study in patients with metastatic androgen-independent prostate cancer. ASCO Prostate Cancer Symposium; 2005; Orlando (FL) [abstract 283].
274. Berry W, Dakhil S, Modiano M, et al. Phase III study of mitoxantrone plus low-dose prednisone vs. low-dose prednisone alone in patients with asymptomatic hormone-refractory prostate cancer. J Urol. 2002;168:2439-43.
275. Osoba D, Tannock IF, Ernst DS, Neville AJ. Health-related quality of life in men with metastatic prostate cancer treated with prednisone alone or mitoxantrone and prednisone. J Clin Oncol. 1999;17:1654-63.
276. Michels J, Montemurro T, Murray N, et al. First- and second-line chemotherapy with docetaxel or mitoxantrone in patients with hormone-refractory prostate cancer: does sequence matter? Cancer. 2006;106(5):1041-6.
277. Berry W, Eisenberger M. Achieving treatment goals for hormone-refractory prostate cancer with chemotherapy. The Oncologist. 2005;10:30-9.
278. Abratt RP, Brune D, Dimopoulos MA, et al. Randomised phase III study of intravenous vinorelbine plus hormone therapy vs. hormone therapy alone in hormone-refractory prostate cancer. Ann Oncol. 2004;15(11):1613-21.
279. Tomek S, Elandt K, Horak P, et al. A prospective, open-label, randomized phase II trial of weekly docetaxel vs. weekly vinorelbine as first-line chemotherapy in patients with androgen-independent prostate cancer. J Clin Oncol. 2005;23(Suppl):422.
280. Glode M, Barqawi A, Crighton F, et al. Metronomic therapy with cyclophosphamide and dexamethasone for prostate carcinoma. Cancer. 2003;998:1643-8.

281. Berthold DR, Stemberg CN, Tannock IF. Management of advanced prostate cancer after first-line chemotherapy. J Clin Oncol. 2005; 23(32):8247-52.
282. Pienta KJ, Redman B, Hussain M, et al. Phase II evaluation of oral estramustine and oral etoposide in hormone-refractory adenocarcinoma of the prostate. J Clin Oncol. 1994;12:2005-12.
283. Hudes G, Ross E, Roth B, et al. Improved survival for patients with hormone-refractory prostate cancer receiving estramustine-based antimicrotubule therapy: final report of a Hoosier Oncology Group and Fox Chase Network phase III trial comparing vinblastine and vinblastine plus oral estramustine phosphate. Proc Am Soc Clin Oncol. 2002[abstract 704].
284. Dimopoulos MA, Panopoulos C, Bamia C, et al. Oral estramustine and oral etoposide for hormone-refractory prostate cancer. Urology. 1997;50:754-8.
285. Pienta KJ, Redman B, Bandeoar R, et al. Phase II trial of oral estramustine and oral etoposide in hormone-refractory prostate cancer. Urology. 1997;50:401-6.
286. Oh WK, Tay MH, Huang J. Is there a role for platinum chemotherapy in the treatment of patients with hormone-refractory prostate cancer? Cancer. 2007;1(109):477-86.
287. Oh WK, Jacobus S, Ross R, et al. A phase II trial of docetaxel plus carboplatin in hormone-refractory prostate cancer (HRPC) patients who have progressed after prior docetaxel chemotherapy. ASCO Prostate Cancer Symposium; 2007 [abstract 238].
288. Sternberg CN, Whelan P, Hetherington J, et al. Phase III of satraplatin, an oral platinum, plus prednisone vs. prednisone alone in patients with hormone-refractory prostate cancer. Oncology. 2005; 68(1):2-9.
289. Sternberg CN, Petrylack F, Witjes F, et al. Satraplatin demonstrates significant clinical benefits for the treatment of patients with HRPC: results of a randomised phase III trial. Proc Am Soc Clin Oncol. 2007[abstract 5019].
290. Hussain M, Faulkner J, Vaishampayan U, et al. A phase II trial of epothilone-B analogue BMS-247550 (NSC #710428) administered every 21 days in patients with hormone-refractory prostate cancer: Southwest Oncology Group Study S011. Proc Am Soc Clin Oncol. 2004[abstract 4510].
291. Galsky MD, Small EJ, Oh K, et al. Multiinstitutional randomized phase II trial of the epothilone B analog ixabepilone (BMS-247550) with or without estramustine phosphate in patients with progressive castrate metastatic prostate cancer. J Clin Oncol. 2005; 23:1439-46.
292. Lin M, Rosenberg JE, Weinberg VK, et al. Clinical outcome of taxane-resistant hormone-refractory prostate cancer (HRPC) patients (pts) treated with subsequent chemotherapy (ixabepilone) or mitoxantrone/prednisone. ASCO Prostate Annual Meeting Proceedings; 2006 [abstract 4558].
293. Hussain A, DiPaola RS, Baron AD, et al. A phase IIa trial of weekly EPO906 in patients with hormone-refractory prostate cancer (HRPC). Proc Am Soc Clin Oncol. 2004[abstract 4563].
294. Friedler W, Tcher N, Bloch J, et al. A study from the EORTC new drug development group: open label phase II study of sabarubicin (MEN-10755) in patients with progressive hormone-refractory prostate cancer. Eur J Cancer. 2006;42:200-4.
295. Beer TM, Ryan CW, Venner PM, et al. Double-blinded randomized study of high-dose calcitriol plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel in androgen-independent prostate cancer: a report from ASCENT investigators. J Clin Oncol. 2007;25:669-74.
296. Ohlman CH, Azgar E, Engelmann U, et al. Second-line chemotherapy with docetaxel for prostate-specific antigen (PSA) relapse in men with hormone-refractory prostate cancer previously treated with docetaxel-based chemotherapy. Prostate Cancer Symposium; 2006 [abstract 248].
297. Beer TM, Eilers KM, Garzotto M, Egorin MJ, Lowe BA, Henner WD. Weekly high-dose calcitriol and docetaxel in metastatic androgen-independent prostate cancer. J Clin Oncol. 2003;21:123-8.
298. Dahut WL, Gulley JL, Arlen PM, et al. Randomized phase II trial of docetaxel plus thalidomide in androgen-independent prostate cancer. J Clin Oncol. 2004;22:2532-9.
299. Retter AS, Ando Y, Price DK, et al. Follow-up analysis of a randomized phase II study of docetaxel (D) and thalidomide (T) in androgen-independent prostate cancer (AIPC): updated survival data and stratification by CYP2C19 mutation status. ASCO Prostate Cancer Symposium [abstract 265].
300. Picus J, Halabi S, Rini B, et al. The use of bevacizumab (B) with docetaxel (D) and estramustine (E) in hormone-refractory prostate cancer (HRPC): initial results of CALGB 90006. Proc Am Soc Clin Oncol. 2003[abstract 1578].
301. Carducci MA, Padley RJ, Breul J, et al. Effect of endothelin-A receptor blockade with atrasentan on tumor progression in men with hormone-refractory prostate cancer: a randomized, phase II, placebo-controlled trial. J Clin Oncol. 2003;21:679-89.
302. Carducci M, Nelson JB, Saad F, et al. Effects of atrasentan on disease progression and biological markers in men with metastatic hormone-refractory prostate cancer: phase 3 study. Proc Am Soc Clin Oncol. 2004[abstract 4508].
303. Vogelzang NJ, Nelson JB, Schulman C, et al. Meta-analysis of clinical trials of atrasentan 10 mg in metastatic hormone-refractory prostate cancer. ASCO Prostate Cancer Symposium; 2005 [abstract 269].
304. Dreicer R, Petrylak D, Agus D, Weeb I, Roth B. Phase I/II study of bortezomib plus docetaxel in patients with advanced androgen-independent prostate cancer. Clin Cancer Res. 2007;13:1208-15.
305. Sternberg CN, Dumez H, Van Poppel H, et al. Multicenter randomized EORTC trial 30021 of docetaxel + oblimersen and docetaxel in patients (pts) with hormone-refractory prostate cancer (HRPC). ASCO Prostate Cancer Symposium; 2007 [abstract 144].
306. Canil CM, Moore MJ, Winquist E, et al. Randomized phase II study of two doses of gefitinib in hormone-refractory prostate cancer: a trial of the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group. J Clin Oncol. 2005;23:455-60.
307. Lara PN, Chee KG, Longmate J, et al. Trastuzumab plus docetaxel in HER-2/neu-positive prostate carcinoma: final results from the California Cancer Consortium Screening and Phase II Trial. Cancer. 2004;100:2125-31.
308. Rao K, Goodin S, Levitt MJ, et al. A phase II trial of imatinib mesylate in patients with prostate specific antigen progression after local therapy for prostate cancer. Prostate. 2005;62:115-22.
309. Wu S, Posadas E, Scripture C, et al. BAY43-9006 (sorafenib) can lead to improvement of bone lesions in metastatic androgen-independent prostate cancer despite rises in serum PSA levels. ASCO Prostate Cancer Symposium; 2006 [abstract 259].
310. Milowsky MI, Nanus DM, Kostakoglu L, Vallabhajosula S, Goldsmith SJ, Bander NH. Phase I trial of yttrium-90-labeled anti-prostate-specific membrane antigen monoclonal antibody J591 for androgen-independent prostate cancer. J Clin Oncol. 2004;22:2522-31.
311. Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS, et al. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone-refractory prostate cancer. J Clin Oncol. 2006;24:3089-94.
312. Small E, Higano C, Smith D, et al. A phase 2 study of an allogeneic GM-CSF gene-transduced prostate cancer cell line vaccine in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer (HRPC). ASCO Prostate Cancer Symposium; 2005 [abstract 280].
313. Kaufman HL, Wang W, Manola J, et al. Phase II randomized study of vaccine treatment of advanced prostate cancer (E7897): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol. 2004;22:2122-32.
314. Slovin SF, Ragupathi G, Musselli C, et al. Fully synthetic carbohydrate-based vaccines in biochemically relapsed prostate cancer: clinical trial results with α-N-acetylgalactosamine-O-serine/threonine conjugate vaccine. J Clin Oncol. 2003;21:4292-8.
315. Dipaola R, Plante M, Kaufman H. Phase I trial of Pox PSA vaccines (PROSTVAC(R)-VF) with B7-1, ICAM-1, and LFA-3 co-stimulatory molecules (TRICOM-trade mark) in patients with prostate cancer. J Transl Med. 2006;4:1.
316. Dreicer R, See WA, Klein EA. Phase II trial of GM-CSF in advanced prostate cancer. Invest New Drugs. 2001;19:261-5.
317. Lin AM, Ryan CJ, Rosenberg J, Ruttner L, Small EJ. A phase II trial of ketoconazole and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) for androgen-independent prostate cancer (AIPC). ASCO Prostate Cancer Symposium; 2006 [abstract 219].

Carcinoma renal

Begoña Mellado González, Alejandro Martínez Bueno y M.ª José Ribal Caparrós

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Epidemiología

El carcinoma renal corresponde al 3-4% del total de neoplasias y al 2% de muertes por cáncer. El tumor es más frecuente en varones, con una relación hombre-mujer de 1,5-3:1. La edad de aparición más frecuente se sitúa entre los 60-80 años. La incidencia del carcinoma renal varía según la zona geográfica, siendo mayor en zonas desarrolladas. En EE.UU. se estima que en 2007 se producirán 51.190 nuevos casos de carcinoma renal y 12.890 personas fallecerán a causa de esta enfermedad. En España, la incidencia anual por 100.000 habitantes se encuentra en 13,97 en varones y 4,83 en mujeres. Estos valores se encuentran por debajo de la media europea (14,72 en varones y 6,30 en mujeres, respectivamente). Según datos del Centro Nacional de Epidemiología, en 2004 se produjeron en España un total de 1.808 casos de muerte por carcinoma renal, con una tasa por 100.000 habitantes de 5,77 en hombres y 2,77 en mujeres.

La incidencia del carcinoma renal se ha incrementado en los últimos 30 años. Parte de este incremento se puede explicar por la generalización de las pruebas de imagen abdominales, que condicionan un elevado número de diagnósticos como hallazgo radiológico. En EE.UU. durante los años 70 los diagnósticos incidentales de carcinoma renal correspondían al 10%, mientras que en 1998 ya eran del 60%. La supervivencia global (SG) a 5 años del carcinoma renal en España oscila del 56% en varones al 61% en mujeres. Se ha observado un leve incremento en la supervivencia, a expensas sobre todo del diagnóstico de los tumores en estadios precoces[1].

Factores de riesgo

Se han descrito factores ambientales y clínicos asociados a una mayor aparición de tumores renales

Tabaco

Fumar incrementa el riesgo de padecer un carcinoma renal un 38% con respecto a las personas no fumadoras. El riesgo es mayor en varones fumadores (54%) que en mujeres fumadoras (22%). Además, existe una relación dosis dependiente, observándose aproximadamente el doble de riesgo en personas que fuman más de 20 cigarrillos diarios. Abandonar el hábito tabáquico reduce el riesgo de carcinoma renal, si bien no se alcanzan los valores de la población no fumadora.

Exposición laboral

La exposición a cadmio, asbesto y compuestos derivados del petróleo se ha asociado a un incremento del riesgo de padecer carcinoma renal. El contacto laboral con cadmio es, por sí

solo, un factor de riesgo de desarrollar carcinoma renal, si bien tiene un importante efecto sinérgico con el consumo de tabaco. La exposición a asbesto se ha descrito como factor de riesgo, aunque en un estudio no alcanza significación estadística cuado se corrige por sexo, edad y hábito tabáquico. El contacto con disolventes derivados del petróleo, sobre todo el tricloroetileno, se asocia a mayor riesgo de desarrollar cáncer renal. El tricloroetileno es un disolvente utilizado en la limpieza de metales, en pinturas y en correctores de escritura. Su asociación con carcinoma renal está bien establecida en diversos estudios. La relación entre el contacto laboral con gasolina y la aparición de cáncer renal ha dado resultados contradictorios.

Obesidad

La presencia de sobrepeso y de obesidad se asocia a la aparición de carcinoma renal, con un mayor riesgo en mujeres. El riesgo se incrementa aproximadamente en un 7% por cada 3 kg de sobrepeso.

Hipertensión arterial

La presencia de hipertensión arterial y de su tratamiento farmacológico se ha asociado a mayor riesgo de presentar carcinoma renal, sobre todo el uso de diuréticos. La mayoría de pacientes hipertensos se encontraban bajo tratamiento en el momento de realizar los estudios. Por ello, es muy difícil discernir cuál es el factor de riesgo real: la hipertensión o su tratamiento farmacológico.

Analgésicos

Existe relación entre el consumo crónico de altas dosis de fármacos analgésicos y la aparición de tumores renales, principalmente a nivel de pelvis renal. La asociación es mayor con fenacetina y aspirina.

Enfermedad quística renal adquirida

La enfermedad quística adquirida es una enfermedad que aparece en pacientes con insuficiencia renal crónica muy evolucionada, en general con requerimientos de hemodiálisis. Es el resultado de la presencia de múltiples lesiones cicatriciales en el parénquima renal. Los pacientes con enfermedad quística adquirida presentan un riesgo 30 veces superior de padecer carcinoma renal, siendo en la mitad de los casos multicéntrico.

Dieta

El hábito dietético parece tener relación con la aparición de tumores renales, pero los diferentes estudios realizados han mostrado resultados contradictorios. En general, parece que el consumo de frutas, verduras y pescado azul tiene efecto protector, mientras que los alimentos ricos en hidratos de carbono y carnes tienen efecto deletéreo.

Factores genéticos

El 4% de los tumores renales se asocian a un síndrome hereditario. La aparición suele ser a edades más tempranas, y con mayor probabilidad es bilateral o múltiple. Estos síndromes se acompañan de alteraciones características en otros órganos, lo que facilita su diagnóstico. Los síndromes asociados a neoplasia renal tienen mayoritariamente una herencia autosómica dominante (Tabla 1)[2-8].

Enfermedad de Von Hippel-Lindau

La enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL) es una enfermedad con una prevalencia de 1 caso/35.000 habitantes. Se asocia a angiomas en sistema nervioso central, presencia de lesiones quísticas en páncreas, riñones, suprarrenales y epidídimo y la aparición de neoplasias (tumor neuroendocrino pancreático, el cistoadenoma pan-

Tabla 1. Síndromes de carcinoma renal hereditario			
Síndrome	**Locus**	**Gen**	**Proteína**
VHL	3p25	*VHL*	pVHL
HPRCC	7q31	*c-met*	HGF
HLRCC	1q42-q44	*FH*	Fumarato hidratasa
BHD	17p11.2	*BHD*	Foliculina
Esclerosis tuberosa	9q34/16p13.3	*TSC1/TSC2*	Hamartina/tuberina
FPTC-PRN	1q21	Desconocido	Desconocido
Translocación 3p	3p14	*FHIT*	FHIT

creático, feocromocitoma, tumor de saco endolinfático del laberinto y el carcinoma renal de células claras). El 40% de pacientes diagnosticados de VHL serán diagnosticados de carcinoma renal de células claras a lo largo de su vida. Se asocia a alteraciones del gen de *VHL,* localizado en el cromosoma 3p25. A la mutación del gen de *VHL* en la línea germinal se añade la afectación del otro alelo, desarrollándose la neoplasia.

Carcinoma renal papilar familiar

Síndrome autosómico dominante caracterizado por la aparición de tumores renales papilares tipo I. Se asocia a ganancia de función del gen *c-met,* localizado en el brazo largo del cromosoma 7 (7q23). *c-met* codifica el receptor tirosina cinasa de HGF (factor de crecimiento de hepatocitos). La presencia de este síndrome también se asocia a cáncer de mama, páncreas, pulmón, estómago y cutáneos.

Síndrome de leiomiomatosis hereditaria y cáncer de células renales

También llamado síndrome de Reed. Presenta asociación de leiomiomas cutáneos y uterinos con la aparición de tumores renales papilares tipo II. El gen afectado es el de la fumarato hidratasa (FH), localizado en la región 1q42-q44. Esta enfermedad también se ha asociado con neoplasia mamaria y de vejiga urinaria.

Síndrome de Birt-Hogg-Dube

Enfermedad caracterizada por su afectación cutánea (fibrofoliculomas y acrocordones) asociada a quistes pulmonares con repercusión clínica en forma de hemotórax espontáneos. Los enfermos por el síndrome de Birt-Hogg-Dube presentan mayor riesgo de desarrollar neoplasias de colon y renales. Los tumores primarios de riñón son frecuentemente bilaterales y multicéntricos. Con mayor frecuencia se ha asociado a tumores cromófobos, papilares y oncocitomas, aunque también se asocia a tumores de células claras. La afectación genética se encuentra en la región 17p11.2, en el gen que codifica la foliculina. Esta proteína tiene capacidad reguladora sobre la proteína mTOR.

Esclerosis tuberosa

La esclerosis tuberosa es un síndrome neurocutáneo que se manifiesta de forma muy variable. Se asocia a los genes *TSC1* y *TSC2,* que codifican

para la hamartina y para la tuberina, respectivamente. A nivel renal lo más frecuente es la aparición de angiomiolipomas, de estirpe benigna. Asimismo, existe mayor riesgo de desarrollar cáncer renal, apareciendo en un 4% de pacientes diagnosticados de esclerosis tuberosa.

Miscelánea

Existen otras enfermedades hereditarias menos frecuentes que presentan asociación con la presencia de carcinoma renal. Se ha descrito una asociación entre los tumores papilares renales y tiroidales asociadas a alteraciones del cromosoma 1 (denominada como cáncer familiar de tiroides - neoplasia papilar renal (PTC-PRN). En algunas familias existe presencia de translocaciones somáticas a nivel del *locus* 3p14, en donde se codifica el gen de la tríada histidina frágil (FHIT). Las translocaciones se producen con mayor frecuencia con el *locus* 8q21, y se han relacionado con la aparición de carcinoma renal de células claras.

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

Presentación clínica

En la gran mayoría de los casos el carcinoma renal es asintomático, pudiendo presentar gran crecimiento en el retroperitoneo o diseminación metastásica hasta presentar síntomas. La tríada clásica, hematuria, dolor y masa lumbar, indica la presencia en general de enfermedad avanzada. Otros signos y síntomas frecuentes como forma de presentación son: anemia (29-88%) hipocroma secundaria a hemólisis o hematuria; síndrome constitucional (30%) y fiebre (20%). En un 7% de los casos se produce una alteración de la biología hepática de causa no metastásica (síndrome de Staiffer), que suele ser reversible tras nefrectomía y se asocia a mal pronóstico. El carcinoma renal se caracteriza por producir y liberar factores que producen efectos sistémicos, como poliglobulia (secundaria a producción de eritropoyetina), fiebre, caquexia, neuromiopatía, alteración de biología hepática, amiloidosis o hipercalcemia (por liberación de PTH-*like*).

Diagnóstico anatomopatológico

Aproximadamente, el 85% de los cánceres de células renales son adenocarcinomas, en su mayoría de origen tubular proximal (Tabla 2). El tipo histológico más frecuente es el carcinoma de células claras, que se caracteriza por presentar citoplasma vacuolado que contiene sustancias lipídicas. La variante sarcomatoide puede aparecer como forma de cualquiera de los subtipos histológicos, representa una desdiferenciación tumoral y se correlaciona con un curso clínico más agresivo y menor supervivencia. Otra variante rara y de curso muy agresivo es el carcinoma de los ductos colectores (tumor de Bellini). El carcinoma medular renal es un subgrupo del carcinoma de ductos colectores que es más frecuente en la raza negra y se asocia a una mayor agresividad. El tipo cromófobo, por otra parte, se caracteriza por presentar una evolución más lenta, una menor diseminación metastásica y una menor agresividad clínica. En cuanto al carcinoma papilar, el tipo 2 es más agresivo clínicamente que el tipo 1 y presenta una mayor expresión de la enzima topoisomerasa II.

El carcinoma de células claras esporádico se asocia, en la mayoría de los casos, a mutaciones del gen *VHL* en las células tumorales. Han sido descritas mutaciones en las otras formas histológicas, aunque se presentan con menor frecuencia (Tabla 2).

Los carcinomas renales se clasifican según el sistema de graduación de Furhman. Este sistema clasifica los tumores en grados, que van del I (bien diferenciado) al IV (indiferenciado), según la morfología del núcleo de las células tumorales (tamaño del núcleo y nucleolo, forma y contenido). Tumores más indiferenciados parecen asociarse a características clínicas de mayor agresividad y menor supervivencia, si bien este sistema no está del todo validado como factor pronóstico por su escasa reproducibilidad.

Diagnóstico por pruebas de imagen

La ecografía, tomografía axial computarizada (TC) o resonancia magnética nuclear (RM) son las exploraciones de elección para el diagnóstico y estadificación del carcinoma renal. La TC con contraste se considera la mejor exploración para definir una masa renal y el grado de afectación ganglionar. En caso de grandes tumores, con sospecha de afectación de vena cava inferior, la RM o la cavografía pueden ser útiles para delimitar la afectación venosa, que puede complementarse con la realización de una ecocardiografía transesofágica.

Tabla 2. Clasificación histológica del carcinoma renal esporádico

Tipo histológico	Frecuencia	Mutación
Células claras	75%	VHL
Carcinoma papilar tipo 1	5%	Met
Carcinoma papilar tipo 2	10%	FH
Cromófobo	5%	BHD
Oncocitoma (benigno)	5%	BHD

FH: fumarato hidratasa; BHD: Birt-Hogg-Dubé.

Estadificación

Existen dos grandes clasificaciones para estadificar el carcinoma renal: la clasificación de Robson, más sencilla y ampliamente utilizada, y la clasificación TNM, que representa una clasificación más precisa.

Clasificación de Robson

– Estadio I: carcinoma confinado al riñón.
– Estadio II: afectación cápsula de Gerota, sin sobrepasarla.
– Estadio IIIA: invasión de vena renal o vena cava inferior.
– Estadio IIIB: invasión de ganglios hilio renal.
– Estadio IV: extensión locorrogenional (a excepción de cápsula suprarrenal) y a distancia.

Clasificación TNM (American Joint Committee on Cancer)

Definiciones TNM
– Tumor primario (T):
  • TX: el tumor primario no puede evaluarse.
  • T0: no hay indicios de tumor primario.
  • T1: tumor de 7 cm o menos en su mayor dimensión, limitado al riñón.
  • T2: tumor mayor de 7 cm en su mayor dimensión, limitado al riñón.
  • T3: el tumor se extiende a las venas principales o invade la glándula suprarrenal o los tejidos perinéfricos, pero no más allá de la fascia de Gerota.
  • T3a: el tumor invade la glándula suprarrenal o los tejidos perinéfricos pero no más allá de la fascia de Gerota.
  • T3b: el tumor se extiende macroscópicamente a la vena o venas renales, o a la vena cava debajo del diafragma.
  • T3c: el tumor se extiende macroscópicamente a la vena o venas renales, o a la vena cava arriba del diafragma.
  • T4: el tumor invade más allá de la fascia de Gerota.
– Ganglios linfáticos regionales (N):
  • NX: los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados.
  • N0: no hay metástasis a ganglio linfático regional.
  • N1: metástasis a un solo ganglio linfático regional.
  • N2: metástasis a más de un ganglio linfático regional.

  Nota: la lateralidad no afecta a la clasificación N.
– Metástasis distante (M):
  • MX: la presencia de metástasis distante no puede ser evaluada.
  • M0: no hay metástasis distante.
  • M1: metástasis distante.

Grupos de la clasificación del AJCC

– Estadio I: T1, N0, M0.
– Estadio II: T2, N0, M0.
– Estadio III:
  • T1, N1, M0.
  • T2, N1, M0.
  • T3a, N0, M0.
  • T3a, N1, M0.
  • T3b, N0, M0.
  • T3b, N1, M0.
  • T3c, N0, M0.
  • T3c, N1, M0.
– Estadio IV:
  • T4, N0, M0.
  • T4, N1, M0.
  • Cualquier T, N2, M0.
  • Cualquier T, cualquier N, M1.

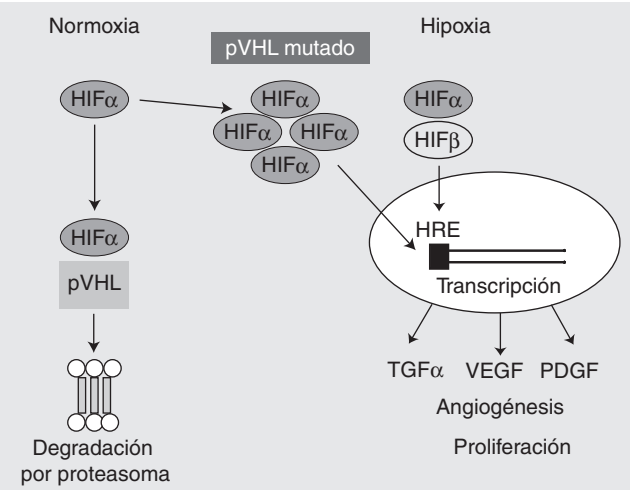


Figura 1. Relación entre PVHL y concentración de oxígeno.

BIOLOGÍA MOLECULAR DEL CARCINOMA RENAL ESPORÁDICO: PÉRDIDA DE FUNCIÓN DEL GEN DE *VHL* Y CARCINOGÉNESIS

Entre un 40-70% de los carcinomas renales tipo células claras tienen mutaciones o silenciación epigenética del gen *VHL*. Un elevado porcentaje de pacientes presenta una mutación puntual de un alelo y una deleción del segundo alelo de dicho gen. El gen *VHL* codifica una proteína (pVHL), con dos isoformas, ambas con actividad supresora de tumor. Su pérdida de función condiciona la activación de las vías de la hipoxia (Fig. 1).

La mayor parte de los genes regulados por la hipoxia están controlados por un factor de transcripción, denominado factor inducible por la hipoxia (HIF), que consta de dos subunidades α y β. HIF β es una proteína estable, mientras que HIF α es muy inestable en presencia de oxígeno. En condiciones de hipoxia HIF α forma heterodímeros con HIF β, lo que induce su unión a secuencias específicas de ADN y tiene como consecuencia la activación de la transcripción. En este proceso, la activación de HIF tiene como consecuencia la transcripción de genes cuyas correspondientes proteínas son importantes para la formación de vasos, como el factor de crecimiento vascular (VEGF), el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDFG) y el factor de crecimiento transformante α (TGF α), ligando del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). En tejido normal, el proceso de activación de estas vías constituye una respuesta adaptativa fisiológica a la situación de hipoxia. En condiciones de normoxia, el complejo pVHL poliubiquitiniza HIF α, que posteriormente es destruido por el proteasoma. En las células con función pVHL deficitaria, HIF α no se degrada en presencia de oxígeno, lo que lleva a una continua activación de HIF α y la hiperproducción de mARN inducibles por la hipoxia. Estas moléculas, VEGF, PDFG y TGF α, activan sus correspondientes receptores con actividad tirosina cinasa (VEGFR, PDGF-R y EGFR), lo que conlleva la estimulación de la proliferación celular y la angiogénesis. pVHL puede estar también implicado en otros procesos celulares independientes de HIF, como la matriz extracelular, estabilidad del citoesqueleto, ciclo celular, diferenciación y activación de NF-κB.

La actividad HIF también está regulada por factores de crecimiento o moléculas de adhesión. Por ejemplo, la activación de las vías de fosfatidilinositol 3'cinasa (PI3K), *mammalian target of rapamicin* (mTOR) o de Ras/Raf/MEK/*mitogen-activated protein kinase* (MAPK), tiene como consecuencia la activación de HIF.

VEGF-A, también conocido como VEGF o factor de permeabilidad vascular, es una citocina que tiene una importancia crítica en la angiogénesis normal y en la angiogénesis tumoral. VEGF es el factor proangiogénico más potente conocido hasta el momento. Es un miembro de la superfamilia de factores de crecimiento derivada de las plaquetas (PDGF), que incluye además VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E y el factor de crecimiento placentario (PGF). VEGF desempeña un papel importante en la generación y preservación de la vasculatura tumoral, división y migración de células endoteliales y supervivencia celular. VEGF ejerce su efecto biológico a través de la interacción de receptores transmembrana con actividad tirosina cinasa. El receptor del VEGF tipo 2 (VEGFR-2) es el principal mediador de los efectos angiogénicos de VEGF.

El PDGF-B es otro factor de crecimiento de respuesta a HIF. Promueve la supervivencia de los pericitos alrededor de los vasos sanguíneos y la estabilidad de los vasos. Estudios *in vivo* sugieren que para inhibir la formación de las células endoteliales maduras sería preciso la inhibición conjunta de VEFG y PDGF.

El TGF α es un factor de respuesta al HIF que se une al EGFR. La unión de TGF α y la activación de EGFR en las células del carcinoma renal actúa como una vía autrocrina de proliferación celular. EGFR está sobreexpresado aproximadamente en el 70% de carcinomas renales.

Otras vías reguladas por HIF y que podrían ser dianas terapéuticas en carcinoma renal con ciclina D1/Cdk; *c-met* (potencial diana en carcinoma papilar), metaloproteasas de matriz (MMP), en especial MMP1, MMP2 y MMP9, el receptor de tirosina cinasas *c-met* o CXCR4 y SDF-1, o eritropoyetina[2-11].

PRONÓSTICO

La supervivencia a los 5 años de los pacientes de carcinoma renal no se ha modificado de forma significativa en los últimos años. En pacientes con estadios I y II sometidos a nefrectomía, las tasas de supervivencia a los 5 años se sitúan entre el 95 y 80%, respectivamente. En estadio III este porcentaje disminuye a alrededor del 64%, y sólo un 23% de los pacientes con tumores T4 están vivos a los 5 años. Se considera que aproximadamente el 30% de carcinomas renales completamente resecados acaban desarrollando metástasis. En pacientes intervenidos, se han realizado varias aproximaciones para detectar factores que puedan predecir el mayor riesgo de recidiva. El estadio clínico, el grado de diferenciación histológica, el tipo histológico, la presencia de síntomas sistémicos, la necrosis tumoral o la hiperplaquetosis son factores que se han asociado con el pronóstico. Se han propuesto normogramas pronóstico en carcinoma renal localizado: el del MSKCC y publicado por Kattan, et al.; la fórmula matemática realizada en la Universidad California Los Ángeles (UCLA) denominada UISS y el SSIGN *score,* realizado a raíz de datos de pacientes de la Clínica Mayo (Tabla 3).

TRATAMIENTO

Tratamiento quirúrgico

En 1969, Robson, et al. publicaron una revisión retrospectiva de 88 pacientes sometidos a nefrectomía radical (NR) por carcinoma renal (CCR) con un resultado de SG a 5 años del 52%, que aumentaba al 66% en los pacientes con enfermedad localizada. Este artículo sentó las bases y principios para la realización de la nefrectomía radical incluyendo la ligadura precoz del hilio renal, la escisión de la cápsula de Gerota, la suprarrenalectomía y la linfadenectomía. Desde entonces la nefrectomía radical se mantiene como el tratamiento *gold standard* del cáncer renal. Series actuales describen una supervivencia a 5 años del CCR en pacientes sometidos a NR del 91, 74, 67 y 32% para los estadios T1-T4, respectivamente. No obstante, desde aquella primera publicación los principios de la cirugía oncológica renal han evolucionado hacia cirugías más conservadoras, evitando la suprarrenalectomía en determinados casos, cuestionamiento del papel de la linfadenectomía, minimización del abordaje quirúrgico e incluso técnicas ablativas.

Tabla 3. Factores pronósticos en carcinoma renal localizado

Nombre	Autores	Centro	Año	N.º pacientes	Variables
Nomograma Kattan	Kattan, et al.	MSKCC	2001	601	Sintomatología Histología Tamaño Clasificación pT
UISS	Zisman, et al.	UCLA	2002	661	PS-ECOG Grado histológico
SSIGN*	Leivobich, et al.	Mayo	2003	1671	Clasificación pT Clasificación pN Tamaño tumoral Grado nuclear Necrosis

*Únicamente tumores de células claras TNM.

Nefrectomía radical abierta o laparoscópica

La nefrectomía radical se considera el tratamiento de elección en el cáncer renal localizado o localmente avanzado[12]. Desde la primera descripción por Robson, aunque se mantienen los principios oncológicos, el abordaje ha variado hacia técnicas mínimamente invasivas como la cirugía laparoscópica.

En 1991, Clayman, et al. publicaron la primera nefrectomía radical laparoscópica (NRL), y desde entonces esta técnica se ha convertido en la técnica de elección para tumores de menos de 7 cm, sin invasión local, afectación venosa ni afectación ganglionar, y supone una alternativa eficaz y válida a la NR clásica. Los tres abordajes laparoscópicos disponibles hoy en día son la vía transabdominal, la retroperitoneoscopia y la mano asistida. Cada uno de ellos tiene ventajas e inconvenientes, pero en todos ellos el objetivo último es el de realizar una cirugía que preserve los principios oncológicos y segura, con una mínima morbilidad. La NRL ofrece como ventajas respecto a la técnica abierta una menor morbilidad postoperatoria, menor requerimiento analgésico, menor sangrado y tasa de transfusión, menor estancia hospitalaria, más rápida recuperación de la actividad cotidiana, y menor impacto cosmético para el paciente.

Actualmente, la NRL se considera tratamiento de elección para CCR estadio T1N0M0 no subsidiario de nefrectomía parcial. Varios grupos han publicado los resultados oncológicos a largo plazo y han demostrado que este abordaje ofrece los mismos resultados en cuanto a control de la enfermedad que la NR abierta, con una supervivencia libre de recurrencia a los 5 años del 92 y 91% y una supervivencia cáncer específica a 5 años del 98 y 92% para la NRL y la NRA, respectivamente. A medida que aumenta la experiencia, la cirugía laparoscópica se está considerando como alternativa terapéutica en casos inicialmente considerados como contraindicaciones relativas a la misma. Así, actualmente se presentan experiencias iniciales de cirugía laparoscópica en CCR estadio T2, con trombo en vena renal, con afectación local del psoas, en pacientes con enfermedad ganglionar poco voluminosa, en pacientes previamente intervenidos, en cirugía citorreductiva en pacientes metastásicos y en pacientes obesos. Se requerirá un largo seguimiento para consolidar la NRL en estos últimos supuestos. La NR abierta sigue considerándose técnica de elección para estadios avanzados (T2-T4), afectación de vena renal y vena cava inferior, afectación ganglionar o afectación perirrenal, y en aquellos casos T1N0M0 no subsidiarios de nefrectomía parcial y con contraindicación para la cirugía laparoscópica por enfermedad obstructiva crónica hiperbárica o ascitis, por ejemplo.

Nefrectomía parcial o cirugía renal conservadora

Las indicaciones para nefrectomía parcial (NP) son absolutas, relativas y electivas. Las indicaciones absolutas incluyen aquellas circunstancias en las que el paciente quedaría anéfrico tras la cirugía radical, bien por la presencia de tumor renal bilateral o por el asentamiento del tumor en un riñón único. Las indicaciones relativas incluyen aquellos pacientes con tumor renal unilateral y riñón funcionante contralateral pero con enfermedad asociada que pudiera comprometer en un futuro la función del riñón remanente. Finalmente, las indicaciones electivas de la cirugía parcial incluyen pacientes con tumor unilateral menor de 4 cm (estadio T1a) y riñón funcionante contralateral. La NP electiva ha demostrado, tras largo seguimiento, iguales resultados oncológicos que la NR, de tal forma que, tras 10 años de seguimiento, se ha podido comprobar una supervivencia cáncer específica a 5 y 10 años del 97,6% para los CCR estadio T1a, así como tampoco se han apreciado diferencias en la supervivencia cáncer específica ni en el desarrollo de metástasis entre pacientes afectos de CCR estadio T1b tratados con NR o NP. Es más, algunos autores han comparado el deterioro de la función renal en pacientes sometidos a NP o NR tras más de 10 años de seguimiento, pudiendo demostrar que el deterioro de la función renal es significativamente menor en aquellos pacientes sometidos a NP con riñón contralateral normal.

Actualmente, la cirugía parcial debería contemplarse como primera opción en tumores menores de 4 cm estadio T1aN0M0. Estos tumores serían subsidiarios, igualmente, de cirugía laparoscópica, estableciéndose la disyuntiva de ofrecer una cirugía parcial abierta o una cirugía radical laparoscópica. De entrada, no deberíamos desestimar la cirugía parcial por el beneficio del abordaje laparoscópico. Así, la cirugía parcial sería de elección en tumores inferiores a 4 cm y la NRL en tumores de 4-7 cm. No obstante, con la adquisición de experiencia, la NP laparoscópica (NPL) se ha añadido al arsenal terapéutico disponible para el cáncer renal. La NPL se halla actualmente en desarrollo y no existen series con suficiente seguimiento como para poder establecerse como alternativa válida a la NP abierta. La serie más larga es la de la *Cleveland Clinic,* donde de forma retrospectiva se ha comparado a 771 pacientes sometidos a NPL con 1.029 pacientes sometidos a NP abierta. La NPL se asoció a menor pérdida hemática, menor estancia hospitalaria y una tasa de complicaciones intraoperatorias similares a la NP abierta. No obstante, también demuestra mayor tiempo de isquemia caliente, aunque sin repercusión en la función renal a corto plazo, y mayor tasa de complicaciones postoperatorias, incluyendo la hemorragia en el postoperatorio inmediato.

Papel de la linfadenectomía

Aunque en la descripción inicial de Robson la NR incluía la resección de adenopatías hiliares, el verdadero papel de la linfadenectomía en el cáncer renal continúa siendo motivo de controversia. El único estudio aleatorizado fue llevado a cabo por la *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group* (EORTC), comparando la nefrectomía radical con o sin linfadenectomía en una población de pacientes afectos de carcinoma renal estadios T1-T3 N0M0[13]. En el estudio la prevalencia de afectación ganglionar fue muy baja, sólo del 3,3%, y no se apreció ninguna diferencia en cuanto a supervivencia o progresión entre ambos grupos tras 5 años de seguimiento. De esta forma, la linfadenectomía en el cáncer renal localizado parece suponer más una herramienta de estadiaje que una verdadera actitud terapéutica. No obstante, con un buen estadiaje por imagen preoperatorio, la presencia de afectación ganglionar en aquellos casos considerados negativos es muy baja, y es muy poco probable que el estadiaje mejore de forma significativa por realizar una linfadenectomía en el momento de la nefrectomía. Por otra parte, la afectación ganglionar es un factor de mal pronóstico, con una SG a 5 años, cuando existe, de sólo el 11-35%. El riesgo total de afectación ganglionar en el cáncer renal es del orden del 20%; no obstante, varía en función del tamaño tumoral, la afectación de la vena renal o la

presencia de metástasis. Así, en el CCR localizado la incidencia es sólo del 2-9%, mientras que aumenta hasta el 45% en pacientes metastásicos o con afectación de vena renal. Varios estudios retrospectivos demuestran que en caso de afectación ganglionar la realización de la linfadenectomía en el momento de la nefrectomía puede suponer alguna ventaja en cuanto a supervivencia; no obstante, ante la falta de estudios aleatorizados no puede realizarse una recomendación taxativa sobre el papel de la linfadenectomía en estos pacientes.

Necesidad de suprarrenalectomía

En un estudio retrospectivo de más de 800 pacientes sometidos a NR más suprarrenalectomía sólo se evidenció afectación adrenal en el 3,1% de los pacientes, y en esta serie, tras el análisis multivariante, un tamaño tumoral superior a 8 cm y la presencia de metástasis resultaron factores pronósticos independientes de afectación adrenal. Las técnicas de estadiaje actuales son lo suficientemente sensibles y específicas para determinar si existe afectación de la glándula suprarrenal. Por ello, en la actualidad, la suprarrenalectomía ipsilateral en el momento de la nefrectomía radical debe reservarse sólo para grandes tumores de polo superior, en los que la afectación adrenal por extensión local es más probable, ante la presencia de afectación adrenal detectada en el estadiaje preoperatorio y en aquellos casos en los que la conservación de la glándula suprarrenal pueda comprometer los márgenes quirúrgicos.

Tratamiento del tumor con trombo tumoral en vena renal y en cava inferior

La extensión del CCR a la vena renal aparece en un 16-33% de los casos, y a la vena cava inferior en un 4-13%. La definición del nivel proximal del trombo tumoral en la cava es crucial para determinar el abordaje quirúrgico. Los niveles se clasifican en cuatro estadios: nivel I, cuando el trombo no se extiende más de 2 cm del *ostium* de la vena renal; nivel II, cuando se extiende más de 2 cm pero sin sobrepasar las venas hepáticas; nivel III, cuando el trombo se extiende por encima de las hepáticas sin llegar a aurícul, y nivel IV, cuando alcanza esta última.

Se ha demostrado que pacientes con trombosis venosa tumoral pero sin enfermedad ganglionar o metástasis tienen buenos resultados oncológicos, por lo que son subsidiarios de medidas quirúrgicas agresivas con supervivencias libres de enfermedad a los 5 años entre 42-69% en caso de tumores sin afectación extrarrenal, según diferentes series. El nivel del trombo define la supervivencia, así, la afectación supradiafragmática empeora el pronóstico, de forma que la supervivencia a 3 años en este último caso es del 23%. La invasión tumoral de la pared de la vena cava aparece en un 20% de los casos con CCR y trombo en cava, y confiere un peor pronóstico[2]. Mejoras en la monitorización perioperatoria, en el manejo intraoperatorio y las técnicas de *bypass* vascular han permitido que progresivamente se puedan tratar quirúrgicamente trombos tumorales venosos de mayor dificultad. Aunque se empiezan a describir series que utilizan el abordaje laparoscópico para el tratamiento del CCR con trombo en vena renal (nivel I), actualmente la técnica quirúrgica para el CCR localmente avanzado con trombo en vena cava es la cirugía abierta con resección del trombo.

Técnicas ablativas

Son técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas que persiguen la destrucción *in situ* del tumor renal conservando el resto de parénquima renal sano. Actualmente se hallan en desarrollo y se consideran posibles opciones terapéuticas en pacientes seleccionados con masas renales pequeñas. Los potenciales beneficios de las técnicas ablativas son una menor morbilidad, una estancia hospitalaria más corta, una reincorporación precoz a la actividad normal, preservación de la función renal, menor coste, y la posibilidad de tratar a pacientes de alto riesgo quirúrgico. Dentro de estas técnicas encontramos la crioterapia, radiofrecuencia, HIFU,

termoterapia, láser intersticial y radiocirugía. La mayoría de ellas aún se consideran técnicas experimentales en el tratamiento del CCR. Aunque resultados a 3 años parecen indicar que la crioterapia podría ser considerada como alternativa válida en pacientes seleccionados de alto riesgo con masa renal pequeña, los datos aún no son suficientes para conocer su real eficacia oncológica. Serán necesarios estudios a más largo plazo para definir su papel en el tratamiento del CCR, así como la validación de las técnicas de seguimiento y monitorización tras estos tratamientos.

Cirugía en el cáncer renal metastásico: nefrectomía citorreductiva y metastasectomía

De todos los pacientes con CCR un 30-40% se presentan con metástasis en el momento del diagnóstico, y otro 30-50% con enfermedad localizada desarrollarán metástasis posteriormente a pesar del tratamiento quirúrgico inicial. En los pacientes que presentan CCR metastásico la nefrectomía paliativa puede considerarse para mejorar el dolor, controlar la hematuria o la sintomatología paraneoplásica, siempre y cuando otras técnicas paliativas como la embolización no sean posibles. No obstante, como terapia única no debiera considerarse en pacientes asintomáticos. En casos seleccionados la nefrectomía asociada a inmunoterapia tiene valor terapéutico en pacientes con enfermedad metastásica. Recientemente, el *Southwest Oncology Group* (SWOG) y la EORTC han presentado sendos ensayos prospectivos aleatorizados comparando la nefrectomía seguida de IFN α-2b o IFN α-2b en monoterapia en pacientes con diagnóstico histológico confirmado de CCR metastásico con masa renal quirúrgicamente extirpable y ECOG *performance status* de 0 o 1. Ambos ensayos demostraron una mayor supervivencia en los grupos aleatorizados a nefrectomía antes de la inmunoterapia 13,6 frente a 7,8 meses en los pacientes aleatorizados a inmunoterapia sola. Es más, este beneficio en la supervivencia se mantuvo en todas las estratificaciones, incluyendo *performance status,* lugar de las metástasis y enfermedad metastásica medible o no medible[14,15].

Finalmente, algunos estudios avalan que, también en casos seleccionados, la resección de metástasis únicas o limitadas puede tener impacto en la supervivencia, consiguiendo un aumento de la misma de más del 30% según diferentes series. Los mejores resultados se han obtenido si las metástasis son pulmonares, metacrónicas y con un largo periodo libre de enfermedad antes de su aparición y la resección completa. Resultados alentadores se han obtenido también con la resección de metástasis únicas hepáticas, adrenales, cerebrales y pancreáticas.

Cirugía de la recidiva local

La prevalencia de recidiva local en el CCR es del 1-14%. No se han demostrado alternativas terapéuticas válidas para el tratamiento de la misma, y la resección quirúrgica sigue considerándose el tratamiento de elección. En la serie retrospectiva más larga publicada de 1.737 pacientes afectos de CCR estadio T1-3N0M0 sometidos a nefrectomía radical, la incidencia de recidiva local aislada en el lecho quirúrgico fue del 1,8% tras 5 años de seguimiento. El tratamiento quirúrgico demostró un aumento significativo de la supervivencia a 5 años respecto al tratamiento inmunoterápico del 51 frente al 18%, respectivamente. Estudios posteriores han demostrado tasas de supervivencia del 40-45% tras resección de la recidiva local. De estos datos se deduce que un abordaje quirúrgico agresivo, a pesar de la posible morbimortalidad asociada al mismo, proporciona un mejor pronóstico clínico que el tratamiento conservador en los pacientes con recidiva local.

Tratamiento adyuvante

Se plantea en aquellos pacientes con tumores de riesgo elevado de recidiva, como los tumores T3 o T4, o con afectación ganglionar[16-20].

La administración de radioterapia sobre el lecho tumoral se estudió en los años 70 y 80, sin objetivarse mejoría en la supervivencia y sí importantes efectos secundarios. Posteriormente, con la aparición de las nuevas técnicas de irradiación se han publicado estudios exploratorios con un número de pacientes reducido. En uno de ellos se observó mayor SG en el brazo de radioterapia, pero este resultado se encuentra limitado por el escaso número de pacientes del estudio (40 totales, con 26 en el brazo de radioterapia).

La actividad de la inmunoterapia observada en la enfermedad metastásica ha llevado a ensayar esta estrategia terapéutica como tratamiento adyuvante a la cirugía. Estudios con IFN α, interleucina 2 (IL-2) o la combinación de ambos no ha demostrado ningún beneficio en el riesgo de recidiva o supervivencia de los pacientes.

La administración de vacunas antitumorales se ha investigado como estrategia terapéutica en adyuvancia. Un ensayo alemán aleatorizado fase III muestra por primera vez resultados positivos en adyuvancia. En este estudio, se incluyeron 558 pacientes nefrectomizados con estadios pT2-3bN0-3M0, administrándose placebo o la vacuna con lisados tumorales autólogos, cada 4 semanas, por un total de seis ciclos. El objetivo primario del estudio fue la supervivencia libre de enfermedad. De los 558 pacientes incluidos, únicamente se pudo tratar a 379 pacientes. Los resultados mostraron una mayor supervivencia libre de enfermedad en el grupo tratado respecto el grupo placebo (0,77 *vs* 0,68; p = 0,0204). Asimismo, se realizó un análisis de subgrupos, que mostró eficacia a expensas de los pacientes T3 (p = 0,039), sin obtener significación estadística en los pacientes T2 (p = 0,216). Este último estudio se encuentra limitado por las pérdidas del tamaño muestral, que condicionan que el grupo tratamiento y el grupo placebo no estén correctamente equilibrados. Además, no se aportan datos de SG en ninguno de los dos grupos. Por ello, los resultados obtenidos a favor de la vacuna tumoral deben tomarse con cautela[21]. En la actualidad están en marcha ensayos fase III de tratamiento adyuvante con agentes antidiana, como sorafenib y sunitinib.

Tratamiento de enfermedad metastásica

En los años 80 el tratamiento con inmunoterapia, con IFN α o IL-2 demostró una discreta actividad en el carcinoma renal metastásico, lo que llevó a que este tratamiento se considerara como el único tratamiento estándar hasta hace muy poco. En los últimos años se han producido importantes cambios en el conocimiento de la biología molecular del carcinoma renal (tal como se presenta en el apartado 3 del presente capítulo) y se han desarrollado tratamientos antidiana eficaces que han cambiado de forma importante las opciones terapéuticas de estos pacientes.

Por otra parte, el papel de la nefrectomía en el carcinoma renal metastásico, claramente establecido en asociación a inmunoterapia (tal como se revisa en el apartado de tratamiento quirúrgico), está por redefinir en pacientes tratados con terapias biológicas. Asimismo, en pacientes tratados con inmunoterapia, se han establecido una serie de factores pronósticos que permiten discriminar grupos de diferente evolución clínica (véase apartado Inmunoterapia); grupos que han de redefinirse, también, en el tratamiento con terapias biológicas. En el presente apartado se resumen los resultados de los diferentes estudios de tratamiento sistémico con inmunoterapia, terapias biológicas y quimioterapia en carcinoma renal estadio IV.

Inmunoterapia

Una pequeña proporción (1% o menor) de pacientes diagnosticados de neoplasia renal metastásica presenta una remisión completa en ausencia de tratamiento activo. Estas remisiones espontáneas parecen ser secundarias a un mecanismo inmunológico. Desde los años 80 se ha intentado inducir y potenciar la respuesta inmunitaria contra el tumor mediante la administración de citocinas, el uso de terapia celular o el trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas.

Inmunomodulación mediante citocinas

IFN α

Se sintetiza principalmente a nivel linfocitario como respuesta a la infección viral. El mecanismo exacto por el que el IFN tiene capacidad antitumoral es desconocido, pero se sabe que tiene capacidad de activar el sistema inmunitario innato, regular el ciclo celular e inhibir la angiogénesis. Las vías de administración comúnmente utilizadas son la intramuscular y la subcutánea. No se ha establecido que existan diferencias en cuanto a eficacia o respuestas según vía de administración, dosis administradas o uso de IFN α-2a o α-2b. Las reacciones adversas más frecuentes derivadas de la administración de IFN α son la aparición de un cuadro seudogripal, astenia y anorexia. También puede provocar toxicidad hematológica, hepática, neurológica y psiquiátrica (trastornos depresivos). Asimismo, favorece el desarrollo de procesos autoinmunes, como la aparición de tiroiditis.

El tratamiento del carcinoma renal con IFN α induce una tasa de respuestas global que oscila entre el 10-15% (un 2% de respuestas completas), con una duración mediana de 6-7 meses. En un estudio realizado por el *Medical Research Council,* los pacientes se aleatorizaban a recibir tratamiento con IFN α o a un brazo control con acetato de medroxiprogesterona. Los resultados obtenidos en 335 pacientes fueron que el tratamiento con IFN α obtenía una reducción de mortalidad del 28% (HR: 0,72; IC 95%: 0,55-0,94; p = 0,017) con respecto al brazo control.

The Cochrane Library realizó un metaanálisis de los ensayos clínicos publicados hasta diciembre de 2003. Se identificaron cuatro estudios con un total de 644 pacientes en los que el tratamiento con IFN α se comparaba con un brazo control sin citocinas. La tasa de respuestas era superior en los grupos de tratamiento con IFN α (OR: 7,61; IC 95%: 3,02-19,18). Además, el metaanálisis demuestra beneficio de la SG, en forma de reducción de la mortalidad a 1 año en el grupo tratado con IFN α (OR: 0,56; IC 95%: 0,40-0,77).

Se ha estudiado la combinación de IFN α con quimioterapia como vinblastina, 5-fluorouracilo (5-FU), capecitabina o doxorrubicina, con mayor toxicidad y sin beneficio clínico.

El ácido 13-cis-retinoico tiene actividad como inductor de la diferenciación celular, y se ha estudiado como fármaco antineoplásico. Su asociación con IFN α se ha evaluado en varios estudios fase II y III. En un estudio del MSKCC, se compararon 139 pacientes tratados con IFN α + ácido 13-cis-retinoico con 145 pacientes tratados únicamente con IFN α. La tasa de respuestas no presentaba diferencias significativas (p = 0,14), pero sí la duración de las mismas (33 meses en brazo IFN α + ácido 13-cis-retinoico *vs* 22 meses en brazo IFN α; p = 0,03). No existían diferencias en la supervivencia. Posteriormente, se publicó un estudio fase II/III realizado por el grupo EORTC que también comparaba IFN α junto con ácido 13-cis-retinoico con IFN α en monoterapia. Los resultados obtenidos en este estudio indican que la combinación de IFN α con ácido 13-cis-retinoico presentaba un mayor tiempo a la progresión (5,1 *vs* 3,4 meses; p = 0,008) y una mayor supervivencia (17,3 *vs* 13,2 meses; p = 0,048) respecto a la monoterapia. La toxicidad era mayor en el grupo de combinación, presentando sobre todo afectación cutánea y mucosa[22-25].

IL-2

Descubierta en 1976 como factor estimulador de linfocitos T, su mecanismo de acción es desconocido. No presenta acción directa alguna sobre la célula tumoral *in vitro* o *in vivo,* por lo que se supone que su actividad antitumoral es derivada de su efecto inmunológico. La IL-2 es capaz de inducir la proliferación y activación de las células *natural killer* (NK), de las células LAK (células asesinas activadas con linfocinas *in vitro*) y otras células citotóxicas. Asimismo, induce la síntesis de otras citocinas relacionadas con la aparición de la toxicidad derivada del tratamiento con IL-2.

La administración de IL-2 puede provocar efectos secundarios en forma de fiebre, escalofríos, anemia, plaquetopenia, hepatotoxicidad, neurotoxicidad y arritmias. La IL-2 provoca el síndrome de permeabilidad capilar, sobre todo cuando se administra a dosis altas. Se trata de un cuadro clínico

en el que se produce un traspaso hídrico desde los capilares al tejido intersticial. Esto provoca la aparición de edemas, hipotensión, *shock, distress* respiratorio, insuficiencia renal y cardiopatía isquémica. En su fisiopatología interviene la síntesis de óxido nítrico y la liberación de otras citocinas. La mortalidad referida en los primeros estudios era del 4-5% del total de pacientes. Por ello, es necesaria una selección cuidadosa de los enfermos y el desarrollo de protocolos de actuación que incluyan el tratamiento en unidades de cuidados intensivos, si fuera preciso. Con ello se ha logrado una reducción de la mortalidad al 1% o inferior.

Los primeros estudios realizados con IL-2 en los años 80 mostraron que podía tener actividad en el carcinoma renal de células claras. Esto contribuyó a la realización de múltiples ensayos clínicos, la mayoría fase I o II, sin presencia de brazo control.

En 1995, Fyfe, et al. publicaron los resultados combinados de siete ensayos fase II, con un total de 255 pacientes tratados con IL-2 a altas dosis. Los esquemas utilizados fueron los *bolus* a altas dosis (600.000-720.000 UI/kg/8 h ev. con un total de 14 dosis, iniciándose los días +1 y +15 de cada ciclo, repitiéndose los ciclos cada 8-12 semanas). Se obtuvo un 14% de respuestas con una mediana de duración de 20,3 meses: 12 pacientes presentaron respuesta completa (5%) y 24 presentaron respuesta parcial (9%). De los 24 pacientes con respuesta parcial, la mitad presentaron una reducción del tamaño tumoral superior al 90%. De las 12 respuestas completas, cuatro pacientes presentaron recidiva durante el seguimiento y ocho persistían libres de enfermedad (3,75% del total de pacientes). La mortalidad secundaria a la toxicidad del tratamiento fue del 4% (11 pacientes). La toxicidad más frecuente fue la anemia (99% de los pacientes, de los cuales 15% fueron grado III y 3% grado IV), seguida de la hipotensión (96%, 59% grado III y 15% grado IV).

En posteriores actualizaciones de este análisis (algunos pacientes tenían un seguimiento de pocos meses) se presenta una tasa de respuestas del 15%, 7% respuestas completas (17 pacientes) y 8% respuestas parciales (20 pacientes). La duración de respuesta mediana es de 54 meses, sin llegar a alcanzarse la progresión tras 80 meses de seguimiento en los pacientes con respuesta completa. Cuatro de los pacientes con respuesta parcial se han mantenido libres de enfermedad tras realizar una resección completa de la enfermedad residual.

La elevada toxicidad de la administración de IL-2 a altas dosis en *bolus* ha llevado a la búsqueda de otros esquemas alternativos. La infusión continua de IL-2 presentaba en los estudios fase I iniciales una tasa de respuestas semejante a la descrita con la administración en *bolus,* con una menor toxicidad. La administración de IL-2 inhalada, en monoterapia o en combinación con otros tratamientos sistémicos, se ha utilizado para el tratamiento de las metástasis pulmonares o mediastínicas del carcinoma renal. Los resultados obtenidos muestran una escasa toxicidad, por lo que no es necesario realizar una selección de pacientes con estado general óptimo para recibir el tratamiento (a diferencia de la IL-2 en *bolus*). Las tasas de respuestas son del 10-20%, si bien no se describen respuestas completas mantenidas. La IL-2 inhalada no ha sido estudiada en ensayos clínicos aleatorizados.

La administración de IL-2 por vía subcutánea a altas dosis y la administración endovenosa a bajas dosis se han estudiado como alternativas menos tóxicas al esquema endovenoso a altas dosis. En un ensayo aleatorizado[26] se comparó el esquema estándar (720.000 UI/kg/8 h ev.) con un esquema a bajas dosis (72.000 UI/kg/8 h ev.). Una vez iniciado el estudio se añadió un brazo con esquema de administración subcutánea (250.000 UI/kg/d, durante 5 días en la primera semana, posteriormente 125.000 UI/kg/d, durante 5 días en las semanas 2-6). Se aleatorizaron un total de 400 pacientes entre 1991-2001. Las tasas de respuesta de los diferentes brazos fueron de 21% (endovenoso altas dosis), 11% (endovenoso bajas dosis) y 10% (subcutáneo), con una diferencia significativa entre el brazo de altas dosis y subcutáneo ($p = 0,43$). La SG no mostró diferencias significativas en los tres grupos. La duración de la respuesta fue superior en los pacientes que recibieron IL-2 a altas dosis ($p = 0,04$). En ninguno de los brazos de tratamiento se produjeron muertes tóxicas. El esquema de administración subcutánea era el mejor tolerado de los tres. La administración endovenosa a bajas dosis presentaba menos even-

tos de hipotensión, neurotoxicidad y trombocitopenia respecto al tratamiento a altas dosis.

Combinación IFN α e IL-2

En 1993 se publicó un estudio fase II con dos brazos de tratamiento: IL-2 a dosis de 1,33 mg/m² (aproximado a 600.000 UI/kg) frente a IL-2 0,8 mg/m² asociado a IFN α 3 MUI/m². La SG fue equivalente en los dos grupos (15,5 monoterapia *vs* 16 meses de la combinación). Las tasas de respuesta fueron similares (17% IL-2 monoterapia *vs* 11% de la combinación). La duración de la respuesta fue superior en el grupo de monoterapia. El *Groupe Française d'Immunotherapie* publicó un estudio multicéntrico de 425 pacientes aleatorizados a recibir IL-2 infusión continua a dosis de 18 MUI/m²/d durante 5 días (dosis intermedia); IFN α a dosis de 18 MUI/m²/d 3/semana; o una combinación de IL-2 18 MUI/m²/d en infusión continua durante 5 días asociada a IFN α 6 MUI/m²/d 3/semana. No se objetivaron diferencias en la SG. El grupo que recibió la combinación de IL-2 e IFN α presentó mayor tasa de respuestas ($p < 0,01$) y mayor duración ($p = 0,01$) respecto los brazos de monoterapia. No existieron diferencias entre el brazo de IL-2 y el brazo de IFN α.

Atzpodien, et al. han estudiado la combinación de IL-2, IFN α y 5-FU en dos ensayos clínicos. En estos estudios el grupo control fue tamoxifeno, o IFN α asociada a vinblastina. En el primer estudio la combinación mostró aumento de la SG con respecto al brazo control (24 *vs* 13 meses; $p = 0,0325$)[28]. El segundo estudio tenía tres brazos de tratamiento: el brazo A (IL-2, IFN α y 5-FU), el brazo B (IL-2, IFN α, 5-FU y ácido 13-cis-retinoico) y el brazo C (IFN α y vinblastina). Tanto el brazo A como el B presentaron una SG significativamente superior al brazo C (25, 27 y 16 meses, respectivamente).

El esquema de IL-2 en *bolus* a altas dosis se comparó con la administración de IFN α e IL-2 por vía subcutánea. Los resultados mostraron mayor tasa de respuestas en el brazo de IL-2 a altas dosis (23,2 *vs* 9,9%; $p = 0,018$), si bien no existían diferencias significativas en cuanto a supervivencia (17,5 y 13 meses; $p = 0,24$).

Tras los diversos estudios realizados, la combinación de IL-2 e IFN α no muestra superioridad respecto al número de respuestas frente al esquema de IL-2 en *bolus* a dosis altas[26-30].

Factores pronósticos en pacientes tratados con citocinas

El tratamiento con citocinas ofrece un beneficio clínico discreto a expensas de una elevada toxicidad. Se considera que el beneficio del tratamiento con citocinas estaría limitado a los pacientes con histología tipo células claras y características de buen pronóstico.

Se han propuesto varios modelos pronósticos teniendo en cuenta la evolución clínica de los pacientes tratados con inmunoterapia (Tabla 4). El modelo pronóstico más utilizado es el realizado por Motzer, et al. en el MSKCC. En dicho modelo se identificaron cinco factores pronósticos independientes mediante el análisis de 670 pacientes tratados con 24 esquemas de tratamiento diferentes, que incluían quimioterapia, hormonoterapia o citocinas. Los factores pronósticos fueron: el índice de Karnofsky inferior al 80%, deshidrogenasa láctica (LDH) por encima de 1,5 veces el límite superior de la normalidad, hemoglobina inferior a los valores normales, calcio corregido superior a 10 mg/dl y ausencia de nefrectomía previa. La presencia de estos factores permitía realizar grupos de buen, intermedio o mal pronóstico. Posteriormente se publicó un modelo modificado, realizado tras el análisis de 463 pacientes tratados con IFN α. Este modelo mantiene los tres grupos y cuatro de los cinco factores pronósticos: la ausencia de nefrectomía se sustituye por un intervalo desde el diagnóstico al tratamiento con IFN α superior a 1 año. El *Groupe Française d'Immunotherapie* y el de Atzpodien proponen también modelos pronósticos a partir del análisis retrospectivo de pacientes con carcinoma renal metastásico tratados con citocinas[31-33].

La expresión tumoral de anhidrasa carbónica IX (CAIX) se ha identificado como marcador de respuesta a IL-2. CAIX está implicada en la proliferación celular en respuesta a la hipoxia y su

Tabla 4. Modelos pronósticos en carcinoma renal metastásico tratados con inmunoterapia

Autor	Criterios pronósticos	Grupos (supervivencia mediana)
Motzer, et al., 1999	Índice Karnofsky < 80% LDH 1,5 veces mayor al valor superior normal Hb < normalidad Calcio corregido > 10 mg/dl Ausencia de nefrectomía previa	0: buen pronóstico (20 meses) 1-2: pronóstico intermedio (10 meses) ≥ 3: mal pronóstico (4 meses)
Motzer, et al., 2002	Índice Karnofsky < 80% LDH 1,5 veces mayor al valor superior normal Hb < normalidad Calcio corregido > 10 mg/dl > 1 año desde el diagnóstico al inicio del tratamiento	0: buen pronóstico (30 meses) 1-2: pronóstico intermedio (14 meses) ≥ 3: mal pronóstico (5 meses)
Negrier, et al., 2002	PS ECOG > 0 Localizaciones metastásicas > 1 Signos biológicos inflamación Hb < normalidad > 1 año desde el diagnóstico al inicio del tratamiento	0-1: (42 meses) 2-3: (15 meses) 4-5: (6 meses)
Atzpodien, et al., 2003	Neutrófilos > 6.500 cel/mm^3 LDH > 220 UI/l PCR > 11 mg/dl Localizaciones metastásicas ≥ 3 Presencia metástasis óseas Intervalo desde diagnóstico a aparición de metástasis < 1 año	0-1: bajo riesgo (32 meses) 2-3: riesgo intermedio (18 meses) 4-5: alto riesgo (8 meses)

expresión está mediada por HIF α. La expresión elevada de CAIX se ha asociado a la respuesta a la IL-2 y a la supervivencia[34].

Vacunas y terapia celular

Los primeros estudios se realizaron con células LAK administradas junto a IL-2; aunque se demostró que la terapia con células LAK no aportaba beneficio terapéutico.

La administración autóloga de linfocitos CD8 obtenidos del infiltrado inflamatorio tumoral (células TIL) ha mostrado actividad antitumoral en algunos estudios. Por este motivo se realizó un estudio fase III en el que 178 pacientes se aleatorizaron a recibir tratamiento con IL-2 en régimen de infusión continua asociada a células TIL o placebo. El estudio mostró que no existían diferencias entre ambos grupos. Con la vacunación con células dendríticas se ha descrito la presencia de algunas respuestas clínicas al tratamiento[35].

Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

El trasplante de progenitores hematopoyéticos se ha propuesto como un tratamiento que podría mantener una respuesta inmunitaria continua contra el carcinoma renal. El objetivo del trasplante alogénico es provocar una respuesta injerto contra huésped que afecte a las células neoplásicas. En un primer estudio se trató a 19 pacientes

que habían progresado, como mínimo, a una línea de tratamiento. Siete pacientes presentaron una respuesta parcial (37% de los pacientes) y tres respuesta completa (16% de los pacientes). Dos de los pacientes tratados fallecieron por toxicidad relacionada con el trasplante (10,5%). En otro estudio, de los 284 pacientes identificados como candidatos a recibir trasplante de progenitores hematopoyéticos, únicamente se pudo realizar el tratamiento en 15. El resto de pacientes no presentaban donante HLA compatible, presentaron rápida progresión o rechazaron el tratamiento. Los autores del estudio analizaron los 12 primeros pacientes que recibieron tratamiento. La tasa de respuesta parcial fue del 33%, sin presentar ninguna respuesta completa. La mortalidad secundaria al tratamiento fue del 33% (cuatro pacientes). En resumen, el trasplante de progenitores hematopoyéticos ha sido valorado en estudios con tamaño muestral reducido. La tasa de respuestas en pacientes ya tratados es importante, pero todo ello es a expensas de un número inaceptable de muertes relacionadas con el tratamiento[36].

Tabla 5. Agentes antidiana en desarrollo en carcinoma renal (lista parcial)

Agente	Diana	Ensayos
Bevacizumab	VEGF	II, III
Erlotinib	EGFR	II
Gefitinib	EGFR	II
Semaxinib	VEGFR-1, VEGFR-2	II
Sorafenib	VEGFR-1, VEGFR-3, PDGFR FLT-3, c-Kit, CRAF, wtBRAF, V599E b BRAF	II, III
Sunitinib	VEGFR-2, PDGFR, FLT-3, c-Kit	II, III
Axitinib	VEGFR-1, VEGFR-2, PDGFR, c-Kit	II
Temsirolimus	mTOR	II, III

Tratamientos antidiana del carcinoma renal

Inhibición de la vía del factor de crecimiento vascular

VEGF tipo 2 (VEGFR-2) es el principal mediador de los efectos angiogénicos de VEGF. La vía del VEGF puede inhibirse mediante anticuerpos anti-VEGF, como bevacizumab o VEGF *Trap,* o mediante la inhibición de la actividad tirosina cinasa de VEGFR con pequeñas moléculas, como sorafenib o sunitinib, ambos aprobados para el tratamiento del carcinoma renal metastásico (Tabla 5). Existen, sin embargo, múltiples agentes antidiana en desarrollo clínico, que pueden modificar en breve el panorama terapéutico en esta entidad.

Bevacizumab

Es un anticuerpo humanizado anti-VEGF (rh-Mab-VEGF) que ejerce su mecanismo de acción a través de su unión a VEGF, lo que lo neutraliza e impide su unión a receptor transmembrana. Un estudio fase II aleatorizado, doble ciego, en pacientes con carcinoma renal metastásico en progresión a inmunoterapia o no candidatos a dicho tratamiento, demostró por primera vez el beneficio del tratamiento antiangiogénico en carcinoma renal. En este estudio, se compararon dos dosis de bevacizumab (3 y 10 mg/kg/2 semanas ev.) frente a placebo. Los pacientes que recibieron dosis altas de bevacizumab presentaron un tiempo a la progresión superior que los otros grupos. La toxicidad fue baja, siendo hipertensión y proteinuria asintomática los efectos observados con mayor frecuencia.

Los resultados de este estudio llevaron a la realización de un ensayo fase III en primera línea de bevacizumab en combinación con IFN, frente IFN en monoterapia en pacientes con carcinoma renal diseminado tipo células claras, sometidos a nefrectomía. Resultados de este estudio, en 649 pacientes, muestran que la asociación de IFN más bevacizumab (10 mg/kg/2 semanas) aumenta de forma significativa la tasa de respuestas (30 *vs* 12%; $p < 0,0001$) y el tiempo a la progresión (10,2 *vs* 5,4 meses; HR: 0,63; $p < 0,0001$) respecto a IFN solo[37].

Sunitinib (SU011248, Sutent®)

Es un inhibidor que inhibe el dominio cinasa de diferentes receptores de tirosina cinasa, entre los que se incluyen VEGFR tipos 1 y 2 (FLT1 y FLK1/KDR), PDGFR (PDFGR α y PDGFR β), el receptor del factor *stem cell* c-Kit, las cinasas FLT3 y Ret. La inhibición de la actividad tirosina cinasa bloquea la transducción de la señal, lo que tiene como consecuencia la inhibición del crecimiento tumoral, progresión, metástasis y angiogénesis. La fórmula molecular de sunitinib es $C_{22}H_{27}FN_4O_2$. Se administra por vía oral y presenta una óptima biodisponibilidad y solubilidad.

En estudios preclínicos, sunitinib demostró inhibición del crecimiento tumoral y regresión de tumores en diferentes líneas celulares y modelos animales, como de cáncer de colon, cáncer de pulmón de célula no pequeña, melanoma, carcinoma renal y carcinomas epidermoides. También se observó, en estudios preclínicos, que la combinación de sunitinib con quimioterapia, como docetaxel, fluorouracilo o adriamicina en cáncer de mama o cisplatino en cáncer de pulmón, tenía un efecto antitumoral sinérgico o aditivo. Estos estudios sugirieron que sunitinib podría potenciar la muerte celular inducida por quimioterapia.

En ensayos fase I realizados en pacientes con diferentes tumores sólidos se observaron respuestas clínicas en cuatro pacientes con carcinoma renal metastásico, lo que llevó a su estudio fase II. La toxicidad limitante de dosis más frecuente observada fue la astenia, que se presentó aproximadamente en el 70% de los pacientes incluidos en los ensayos fase I. Otras toxicidades observadas fueron la toxicidad cutánea, síndrome mano-pie, hipotiroidismo, hipertensión arterial, neutropenia, plaquetopenia y elevación de lipasa en suero. Según los ensayos fase I, la dosis recomendada fue de 50 mg/d durante 4 semanas, 2 semanas de descanso, cada 6 semanas (pauta 4/2).

Dos ensayos fase II en pacientes con carcinoma renal metastásico en progresión a citocinas, a dosis de 50 mg/d con el esquema 4/2, demostraron un elevado porcentaje de respuestas (40 y 39%, respectivamente) y una prolongación del tiempo a la progresión. Además, en ambos estudios, de un 23-27% de pacientes presentaron enfermedad estable de 3 meses o más de duración.

Sunitinib ha sido también estudiado en primera línea en un ensayo fase III frente a IFN α. Este estudio incluyó a 750 pacientes con carcinoma renal metastásico, tipo células claras, sin tratamiento previo, con características de pronóstico bueno o intermedio. Los pacientes se aleatorizaron a recibir sunitinib (a dosis de 50 mg 1/d durante 4 semanas, seguido de 2 semanas de descanso sin tratamiento, cada 6 semanas) o IFN α (a dosis de 9 MU sc., 3/semana). El objetivo primario fue tiempo a la progresión. Objetivos secundarios del estudio fueron el porcentaje de respuestas, SG y seguridad. En el análisis preliminar publicado, el tratamiento con sunitinib presentó un porcentaje de respuestas significativamente superior que IFN α (31 *vs* 6%; $p < 0,001$), un mayor tiempo a la progresión (11 *vs* 5 meses; $p < 0,001$) y una mejor calidad de vida ($p < 0,001$). En cuanto a la supervivencia, si bien se observaba una tendencia a una superioridad del sunitinib, ésta no fue estadísticamente significativa. Este hecho podría explicarse por el hecho de que, tal como se planificó el estudio, la mayoría de pacientes en el brazo de IFN α recibieron sunitinib a la progresión[38].

Datos de tratamiento con acceso expandido con sunitinib en 4.000 pacientes, presentados en el congreso de la ASCO del año 2007, confirman los datos de actividad y toxicidad en un amplio grupo de pacientes no seleccionados en primera y segunda línea de tratamiento. Se han descrito respuestas también en pacientes con histologías diferentes a células claras.

Sorafenib

Es un inhibidor de multicinasas que se administra vía oral, que ejerce su efecto antitumoral a través de la inhibición de la angiogénesis y de la proliferación celular. Se describió inicialmente como inhibidor de Raf cinasa. Inhibe también la actividad tirosina cinasa de VEGFR 1, 2 y 3; PDGFR β, FMS-*like tyrosine kinase* 3 (Flt-3), c-Kit y Ret. En modelos murinos de carcinoma renal con

déficit de *VHL,* sorafenib induce inhibición de angiogénesis, apoptosis y necrosis tumoral.

El papel del sorafenib está claramente establecido en el tratamiento de segunda línea después de la progresión a citocinas. En un ensayo fase II aleatorizado de discontinuación en pacientes con carcinoma renal metastásico en progresión o no candidatos a inmunoterapia, sorafenib mostró beneficio en supervivencia libre de progresión. En un ensayo fase III, se aleatorizaron 903 pacientes con factores pronóstico bueno o intermedio con carcinoma renal metastásico refractarios a inmunoterapia, a tratamiento con sorafenib (400 mg 2/d) frente a placebo. En este estudio, el tratamiento con sorafenib presentó un mayor porcentaje de respuestas (10 *vs* 2%), benefició de forma significativa el tiempo a la progresión (5,5 *vs* 2,8 meses; $p < 0,01$) y mostró una tendencia a mejoría de la supervivencia (19,3 *vs* 15,9 meses; $p = 0,02$), si bien el beneficio no fue el esperado en el estudio. La toxicidad más frecuente es diarrea*, rash,* astenia, síndrome mano-pie e hipertensión. También han sido descritos fenómenos de isquemia miocárdica[39]. Datos de tratamiento con acceso expandido con sorafenib, presentado en ASCO del año 2007, confirman los datos de actividad y toxicidad en un amplio grupo de pacientes no seleccionados. Se han descrito respuestas también en pacientes con histologías diferentes a células claras, como carcinoma papilar o cromófobo.

Inhibición de mTOR

mTOR es una tirosina cinasa, considerada miembro de la familia de cinasas relacionadas con PI3K (PIKK). La vía mTOR controla la expresión de HIF α. Dos inhibidores de mTOR, derivados del agente inmunosupresor rapamicina, everolimus (RAD-001) y temsirolimus (CC1-779), están en avanzado desarrollo clínico en carcinoma renal.

En un ensayo aleatorizado fase III, 626 pacientes con CR metastásico con características de mal pronóstico se aleatorizaron a recibir temsirolimus (25 mg/semana ev.) frente a IFN α (3-18 MU, sc. 3/semana) o la combinación de ambos (temsirolimus 15 mg/semana ev. + IFN 6 MU 3/semana). El objetivo de este estudio fue demostrar un beneficio en la supervivencia de los pacientes tratados con temsirolimus, solo o en combinación, frente a IFN en monoterapia. La toxicidad más frecuente en los pacientes que recibieron temsirolimus fue *rash,* edema periférico, hiperglucemia e hiperlipemia. Los pacientes que recibieron temsirolimus en monoterapia presentaron una supervivencia y un tiempo a la progresión significativamente superior que los pacientes que recibieron IFN o la combinación de ambos agentes. Las medianas de supervivencia fueron de 10,9 meses para temsirolimus, 7,3 meses para IFN y 8,4 meses para la combinación en pacientes con carcinoma renal metastásico con características de mal pronóstico. El tratamiento con temsirolimus mostró un beneficio en la supervivencia frente a IFN o la combinación de ambos tratamientos[40].

Inhibición de la vía del factor de crecimiento epidérmico

La inhibición de la vía del EGFR ha demostrado efecto antitumoral *in vivo* e *in vitro* en carcinoma renal. En la clínica se dispone de pequeñas moléculas, inhibidores de tirosina cinasas de EGFR (erlotinib, gefitinib), o anticuerpos monoclonales anti-EGFR (cetuximab). La actividad de estos fármacos ha demostrado una actividad limitada en carcinoma renal. La combinación de erlotinib más bevacizumab no ha demostrado beneficio respecto a erlotinib en monoterapia. El tratamiento con lapatinib, inhibidor de la dimerización HER-1/HER-2, muestra resultados prometedores en pacientes con carcinoma renal metastásico que sobreexpresan EGFR.

Inhibición de los receptores del factor de crecimiento plaquetario

Tanto sunitinib como sorafenib inhiben también PDGFR. El inhibidor de PDGFR y c-Kit, imatinib mesilato, no ha demostrado en monoterapia una actividad significativa en carcinoma renal.

Otros agentes en desarrollo

Flavopiridol, inhibidor de CDK, ha demostrado actividad en carcinoma renal. Otros fármacos en desarrollo serían inhibidores de *Heat shock protein* 90 (HSP90), *c-met* o metaloproteasas.

Combinaciones de tratamientos antidiana

Están en marcha múltiples estudios de combinación de agentes antidiana en carcinoma renal. Las combinaciones pueden ser de tipo horizontal, como la inhibición *downstream* de diferentes moléculas diana de la vía de activación de HIF (p. ej. combinar inhibidores de VEGFR con inhibidores de PDGFR o EGFR); o de tipo vertical, que sería inhibir la vía a diferentes niveles (como un inhibidor de mTOR y un inhibidor de VEGFR). También se está investigando la asociación de tratamientos antidiana con inmunoterapia o quimioterapia.

Quimioterapia

El carcinoma renal se ha considerado clásicamente un tumor poco sensible a la quimioterapia. La mayoría de los estudios son ensayos fase II y muestran porcentajes de respuestas por debajo del 20%. Las combinaciones de gemcitabina con 5-FU en infusión continua o capecitabina son regímenes bien tolerados, con porcentajes de respuestas que oscilan entre el 11-17%. La combinación de gemcitabina con oxaliplatino ha demostrado también discreta actividad[41-44].

CONCLUSIONES

En definitiva, el tratamiento sistémico del carcinoma renal diseminado ha cambiado de forma dramática en los últimos años, gracias a la introducción de los nuevos agentes antidiana. El papel de la inmunoterapia, única alternativa terapéutica existente hasta hace poco, está en entredicho y podría estar indicada únicamente en casos seleccionados de pacientes con características de buen pronóstico y mínimo volumen tumoral. Sunitinib ha pasado a considerarse el tratamiento de elección en el tratamiento de primera línea de pacientes de pronóstico intermedio y bueno; mientras que temsirolimus en pacientes de características de mal pronóstico. Sorafenib estaría indicado en el tratamiento de segunda línea. No obstante, estas recomendaciones pueden modificarse ante los resultados de los múltiples ensayos en marcha en la actualidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología: la situación del cáncer en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005.
2. Pavlovich CP, Schmidt LS, Phillips JL. The genetic basis of renal cell carcinoma. Urol Clin North Am. 2003;30:437-54, vii.
3. Neumann HP, Wiestler OD. Clustering of features of von Hippel-Lindau syndrome: evidence for a complex genetic locus. Lancet. 1991;337:1052-4.
4. Latif F, Tory K, Gnarra J, et al. Identification of the Von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. Science. 1993;260:1317-20.
5. Zbar B, Brauch H, Talmadge C, et al. Loss of alleles of loci on the short arm of chromosome 3 in renal cell carcinoma. Nature. 1987; 327:721-4.
6. Schmidt L, Duh FM, Chen F, et al. Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. Nat Genet. 1997;16:68-73.
7. Tomlinson IP, Alam NA, Rowan AJ, et al. Germline mutations in FH predispose to dominantly inherited uterine fibroids, skin leiomyomata and papillary renal cell cancer. Nat Genet. 2002;30:406-10.
8. Cohen AJ, Li FP, Berg S, et al. Hereditary renal-cell carcinoma associated with a chromosomal translocation. N Engl J Med. 1979; 301:592-5.
9. Raval RR, Lau KW, Tran MG, et al. Contrasting properties of hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) and HIF-2 in Von Hippel-Lindau-associated renal cell carcinoma. Mol Cell Biol. 2005;25(13): 5675-8.
10. Rini BI, Small EJ. Biology and clinical development of vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma [review]. J Clin Oncol. 2005;23(5):1028-43. Epub 2004;8.
11. Xu L, Tong R, Cochran DM, et al. Blocking platelet-derived growth factor-D/platelet-derived growth factor receptor β signaling inhibits human renal cell carcinoma progression in an orthotopic mouse model. Cancer Res. 2005;65(13):5711-9.
12. Fergany AF, Hafez KS, Novick AC. Long-term results of nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: 10-year follow-up. J Urol. 2000;163:442.
13. Blom JH, Van Poppel H, Marechal JM, et al. Radical nephrectomy with and without lymph node dissection: preliminary results of the EORTC randomized phase III protocol 30881. EORTC Genitourinary Group. Eur Urol. 1999;36:570.
14. Mickisch GH, Garin A, Van Poppel H, De Prijck L, Sylvester R. Radical nephrectomy plus IFN α-based immunotherapy compared with IFN α alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. Lancet. 2001;358:966-70.
15. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. Nephrectomy followed by IFN α-2b compared with IFN α-2b alone for metastatic renal-cell cancer. N Engl J Med. 2001;345:1655-9.
16. Pizzocaro G, Piva L, Colavita M, et al. IFN adjuvant to radical nephrectomy in Robson stages II and III renal cell carcinoma: a multicentric randomized study. J Clin Oncol. 2001;19:425-31.
17. Messing EM, Manola J, Wilding G, et al. Phase III study of IFN α-NL as adjuvant treatment for resectable renal cell carcinoma:

an Eastern Cooperative Oncology Group/Intergroup trial. J Clin Oncol. 2003;21:1214-22.
18. Parton M, Gore M, Eisen T. Role of cytokine therapy in 2006 and beyond for metastatic renal cell cancer. J Clin Oncol. 2006; 24:5584-92.
19. Clark JI, Atkins MB, Urba WJ, et al. Adjuvant high-dose bolus IL-2 for patients with high-risk renal cell carcinoma: a cytokine working group randomized trial. J Clin Oncol. 2003;21:3133-40.
20. Atzpodien J, Schmitt E, Gertenbach U, et al. Adjuvant treatment with IL-2- and IFN α-2a-based chemoimmunotherapy in renal cell carcinoma post-tumour nephrectomy: results of a prospectively randomised trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). Br J Cancer. 2005;92: 843-6.
21. Jocham D, Richter A, Hoffmann L, et al. Adjuvant autologous renal tumour cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III, randomised controlled trial. Lancet. 2004;363:594-9.
22. Coppin C, Porzsolt F, Awa A, et al. Inmunoterapia para el cáncer avanzado de células renales (Revisión Cochrane traducida). La Biblioteca Cochrane Plus. 2007;1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software com (traducida de The Cochrane Library. 2007;1. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd.; 2007.
23. IFN α and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Lancet. 1999;353:14-7.
24. Motzer RJ, Murphy BA, Bacik J, et al. Phase III trial of IFN α-2a with or without 13-cis-retinoic acid for patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2000;18:2972-80.
25. Aass N, De Mulder PH, Mickisch GH, et al. Randomized phase II/III trial of IFN α-2a with and without 13-cis-retinoic acid in patients with progressive metastatic renal cell carcinoma: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group (EORTC 30951). J Clin Oncol. 2005; 23: 4172-8.
26. Fisher RI, Rosenberg SA, Fyfe G. Long-term survival update for high-dose recombinant IL-2 in patients with renal cell carcinoma. Cancer J Sci Am. 2000;6 Suppl 1:55-7.
27. Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, et al. Randomized study of high-dose and low-dose IL-2 in patients with metastatic renal cancer. J Clin Oncol. 2003;21:3127-32.
28. Atzpodien J, Kirchner H, Illiger HJ, et al. IL-2 in combination with IFN α and 5-FU vs. tamoxifen in metastatic renal cell carcinoma: long-term results of a controlled randomized clinical trial. Br J Cancer. 2001;85:1130-6.
29. Atzpodien J, Kirchner H, Jonas U, et al. IL-2- and IFN α-2a-based immunochemotherapy in advanced renal cell carcinoma: a Prospectively Randomized Trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). J Clin Oncol. 2004;22:1188-94.
30. McDermott DF, Regan MM, Clark JI, et al. Randomized phase III trial of high-dose IL-2 vs. subcutaneous IL-2 and IFN in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2005;23:133-41.
31. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al. IFN α as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2002;20:289-96.
32. Negrier S, Escudier B, Gómez F, et al. Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the Groupe Français d'Immunotherapie. Ann Oncol. 2002;13:1460-8.
33. Atzpodien J, Royston P, Wandert T, et al. Metastatic renal carcinoma comprehensive prognostic system. Br J Cancer. 2003;88:348-53.
34. Atkins M, Regan M, McDermott D, et al. Carbonic anhydrase IX expression predicts outcome of IL-2 therapy for renal cancer. Clin Cancer Res. 2005;11(10):3714-21.
35. Figlin RA, Thompson JA, Bukowski RM, et al. Multicenter, randomized, phase III trial of CD8(+) tumor-infiltrating lymphocytes in combination with recombinant IL-2 in metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 1999;17:2521-9.
36. Childs R, Chernoff A, Contentin N, et al. Regression of metastatic renal-cell carcinoma after non-myeloablative allogeneic peripheral-blood stem-cell transplantation. N Engl J Med. 2000;343: 750- 8.
37. Escudier B, Koralewski P, Pluzanska A, et al. A randomized, controlled, double-blind phase III study (AVOREN) of bevacizumab/IFN α-2a vs. placebo/IFN α-2a as first-line therapy in metastatic renal cell carcinoma. 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. J Clin Oncol. 2007;25(Suppl 18).
38. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib vs. IFN α in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007;356(2):115-24.
39. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007;356(2):125-34.
40. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, IFN α, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007; 356(22):2271-81.
41. Segota E, Mekhail T, Olencki T, et al. Phase II trial of capecitabine and rHu-IFN α-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma, limited efficacy, and moderate toxicity. Urol Oncol. 2007; 25(1):46-52.
42. Pagliaro LC, Pérez CA, Tu SM, et al. Phase II study of capecitabine single-agent therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. Urol Oncol. 2006;24(6):487-91.
43. Stadler WM, Halabi S, Rini B, et al. Cancer and leukemia group B. A phase II study of gemcitabine and capecitabine in metastatic renal cancer: a report of Cancer and Leukemia Group B protocol 90008. Cancer. 2006;107(6):1273-9.
44. Porta C, Zimatore M, Imarisio I, et al. Gemcitabine and oxaliplatin in the treatment of patients with immunotherapy-resistant advanced renal cell carcinoma: final results of a single-institution Phase II study. Cancer. 2004;100(10):2132-8.

Cáncer de vejiga

Joaquim Bellmunt i Molins, Santiago Albiol Rodríguez y Amaia Ramírez de Olano

INTRODUCCIÓN

El cáncer de vejiga es el tumor maligno más frecuente del tracto urinario y es el responsable del 2% de las muertes por cáncer en los países industrializados. Aunque solamente el 20% de los carcinomas uroteliales de vejiga urinaria se presentan al diagnóstico inicial en estadio avanzado, la mayoría de pacientes con cáncer superficial o localmente avanzado recidivan o desarrollan metástasis. Por lo tanto, el manejo del cáncer de vejiga es un problema frecuente en la práctica clínica.

Desde el punto de vista clínico, el cáncer de vejiga puede dividirse en tres categorías con diferente pronóstico y tratamiento: tumores superficiales, tumores infiltrantes y lesiones metastásicas. En la primera categoría el objetivo del tratamiento está dirigido a reducir la recidiva y la progresión a estadios más avanzados. En el caso de los tumores infiltrantes se plantea, además de la recidiva local, el riesgo de diseminación a distancia y, en el último grupo, el objetivo del tratamiento es la prolongación de la supervivencia y de la calidad de vida de los pacientes. El cáncer de células transicionales de vejiga es un tumor quimiosensible, y numerosos agentes con diferentes mecanismos de acción han demostrado actividad antitumoral frente a esta neoplasia.

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

El carcinoma de vejiga es el cuarto cáncer más frecuente en los países de la Unión Europea, y representa el 7% del total de cánceres en el hombre[1]. Es un tumor que predomina en el sexo masculino en una proporción 3:1[2], y raramente se diagnostica en personas menores de 40 años.

Durante el año 2006 se estima que el cáncer de vejiga fue la causa de 13.060 muertes en EE.UU., y en este país constituyó la novena causa más frecuente de muerte por cáncer y la cuarta en personas mayores de 80 años[3].

El factor etiológico más conocido y de mayor impacto en la salud pública es el tabaquismo, que es el responsable de la mitad de los cánceres de vejiga en los varones y de un tercio en las mujeres, aunque se desconoce qué carcinógenos en concreto se encuentran involucrados. Otros factores conocidos son el contacto con anilinas, aminas aromáticas, fenacetinas, clornafacina y las radiaciones ionizantes. La infección por *Schistosoma haematobium* es un factor etiológico para la variedad escamosa de cáncer de vejiga en determinadas áreas geográficas.

CLASIFICACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA

En Europa más del 90% de los cánceres de vejiga son carcinomas de células transicionales. Otros tipos histológicos como el carcinoma escamoso, el adenocarcinoma y el carcinoma de células pequeñas constituyen respectivamente el 5, 2 y < 1%. En las áreas endémicas de esquistosomiasis el carcinoma escamoso constituye el 75% de los casos de carcinoma de vejiga. En ocasiones pueden coexistir diferentes tipos histológicos en un mismo tumor y esto es indicativo de peor pronóstico.

El carcinoma *in situ* aparece en un 30% de los casos nuevos de cáncer vesical diagnosticados, y se caracteriza porque suele ser multifocal y es frecuente que acompañe a estadios superiores de la enfermedad. La afectación difusa de la vejiga por carcinoma *in situ* sin tumor infiltrante asociado se considera una enfermedad agresiva que evoluciona en la mayoría de los casos hacia tumor invasivo.

El informe patológico de biopsia y pieza quirúrgica debe incluir una descripción de los tipos histológicos presentes en la muestra y del grado histológico que se considera predictivo del comportamiento biológico de la neoplasia.

DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE VEJIGA

Los únicos síntomas del cáncer de vejiga pueden ser síntomas irritativos, que comprenden disuria y polaquiuria, y como única manifestación se asocian con mayor frecuencia al carcinoma *in situ.*

Los pacientes con cáncer de vejiga avanzado pueden referir dolor pélvico por crecimiento tumoral o compresión nerviosa. En el caso de enfermedad metastásica, el dolor óseo puede ser un síntoma predominante, y en algunos casos puede presentarse edema en extremidades inferiores por compresión linfática y/o vascular.

El signo más frecuente del cáncer de vejiga es la hematuria. En más del 80% de los casos, el motivo de consulta es la hematuria total como único síntoma, de forma intermitente y de intensidad variable.

Se debe sospechar un diagnóstico de cáncer de vejiga en todo adulto, especialmente de edad superior a los 50 años, con hematuria macroscópica asintomática, hematuria microscópica o signos de irritación vesical.

La ecografía reno-vesico-prostática se utiliza frecuentemente como primer procedimiento diagnóstico por su inocuidad, rendimiento diagnóstico y bajo coste económico. Para determinar la extensión de un tumor dentro de la vejiga la precisión de la tomografía axial computarizada (TC) abdominal es subóptima, existiendo en un 50% de los casos un infra o sobreestadiaje. No obstante, es útil en el diagnóstico de extensión para la detección de afectación ganglionar o de metástasis viscerales. La resonancia magnética nuclear (RM) no aporta una clara ventaja a la TC. La urografía endovenosa se utiliza para el despistaje de lesiones asociadas en el urotelio superior y aporta una mejor definición de la repercusión urológica alta.

La cistoscopia permite determinar la existencia de lesiones en la vejiga, su localización, número y patrón de crecimiento, y la obtención de biopsias para el diagnóstico histológico y determinación del tipo y del grado histológico.

En caso de lesión vesical diagnosticada por cistoscopia, además de la biopsia es necesario efectuar una resección transuretral (RTU), que constituye una maniobra diagnóstica y en algunos casos terapéutica. La RTU debe ser amplia en superficie, resecando todos los tumores, y en profundidad requiriéndose para una correcta valoración de la infiltración tumoral que en la muestra haya representación de la capa muscular. La frecuente asociación con CIS obliga, además, a realizar biopsias múltiples de la mucosa vesical. La palpación bimanual bajo anestesia que se realiza durante la RTU puede ayudar, asimismo, a distinguir entre tumores confinados en la vejiga y los que se extienden a estructuras adyacentes.

En los pacientes con tumores infiltrantes de vejiga se recomienda descartar metástasis pulmonares y óseas mediante radiografía de tórax o TC torácica y gammagrafía ósea.

CLASIFICACIÓN POR ESTADIOS DEL CÁNCER DE VEJIGA

El carcinoma de vejiga se estadía de acuerdo con la clasificación de *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) siguiendo la clasificación TNM[4] (Tabla 1). Según el grado histológico los tumores de vejiga se clasifican en bajo grado y alto grado, de acuerdo con la WHO classification[5] (Tabla 2). La determinación del grado histológico tiene un impacto fundamentalmente en el manejo de los tumores superficiales, ya que los tumores más infiltrantes suelen ser de alto grado.

Tabla 1. TNM cáncer de vejiga

Tumor primario (T)			
Tx: tumor primario no evaluable			
T0: sin evidencia de tumor primario			
Tis: carcinoma *in situ*: «tumor plano»			
Ta: carcinoma papilar no invasor			
T1: tumor que invade el tejido conjuntivo subepitelial			
T2: tumor que invade el músculo			
– T2a: tumor que invade la capa muscular superficial (mitad interna)			
– T2b: tumor que invade la capa muscular profunda (mitad externa)			
T3: tumor que invade el tejido perivesical			
T3a: microscópicamente			
– T3b: macroscópicamente (masa extravesical)			
T4: tumor que invade próstata, útero, vagina, pared pélvica o abdominal			
– T4a: tumor que invade próstata, útero o vagina			
– T4b: tumor que invade pared pélvica o abdominal			
Ganglios linfáticos regionales (N)			
Nx: no puede valorarse la afectación linfática			
N0: no se demuestran metástasis ganglionares regionales			
N1: metástasis en un único ganglio linfático ≤ 2 cm en su dimensión mayor			
N2: metástasis en un único ganglio linfático > 2 cm y ≤ 5 cm, o afectación de múltiples ganglios linfáticos ninguno de ellos > 5 cm en su dimensión mayor			
N3: afectación de un ganglio linfático de diámetro máximo > 5 cm			
Metástasis a distancia (M)			
Mx: no puede valorarse la presencia de metástasis			
M0: no hay evidencia de metástasis a distancia			
M1: metástasis a distancia			
Estadios			
Estadio 0a	Ta	N0	M0
Estadio 0is	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2a	N0	M0
	T2b	N0	M0
Estadio III	T3a	N0	M0
	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
Estadio IV	T4b	N0	M0
	Cualquier T	N 1,2,3	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1

Tabla 2. WHO/ISUP 1998 Consensus WHO, 2004
Papiloma
Neoplasia urotelial papilar de bajo potencial de malignidad
Carcinoma urotelial de bajo grado
Carcinoma urotelial de alto grado

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE VEJIGA

Aspectos generales

Los factores pronósticos más importantes de los carcinomas superficiales son el estadio T y el grado de diferenciación. Los pacientes con lesiones Ta bien diferenciadas y sin carcinoma *in situ* tienen una supervivencia a los 10 años del 95%, mientras que los que presentan lesiones T1 de alto grado tienen una supervivencia del 50%.

Los pacientes con carcinoma infiltrante tienen una supervivencia a los 5 años del 20-50%. Cuando los ganglios regionales se encuentran afectados, la supervivencia a los 5 años es del 0-10%[6].

Tratamiento del cáncer superficial de vejiga

Los tumores superficiales de vejiga incluyen los tumores papilares que afectan a la mucosa (Ta) o a la submucosa (T1) y el carcinoma *in situ*.

Los tumores superficiales se caracterizan por una elevada tendencia a la recidiva local en más del 70% de los pacientes, y la progresión a cáncer invasivo en un 20% de los casos dentro de los primeros 5 años desde el diagnóstico. La tasa de progresión para el grado I es aproximadamente de un 2%, 11% para el grado II y hasta el 45% para el grado III. Aproximadamente, el 4% de los tumores Ta progresan en comparación con el 30% en el caso de T1. Si se combina el estadio del tumor primario (T) con el grado histológico, el riesgo de progresión se eleva al 50% para los tumores T1 de alto grado[7]. El carcinoma *in situ* puede ser más agresivo con una tasa de recidiva de entre el 50-90% y de progresión del 50% de los casos en ausencia de tratamiento intravesical[8].

Los principales factores pronósticos en los tumores superficiales son: el número de tumores y su tamaño, el grado histológico, la asociación con Tis y la recidiva dentro de los primeros 3 meses del seguimiento. Estos factores permiten clasificar los tumores superficiales en dos grupos según el riesgo de recidiva y de progresión[9].

Aspectos generales

La estrategia terapéutica general de los tumores superficiales de vejiga consiste en RTU y, posteriormente, teniendo en cuenta los factores pronósticos antes mencionados, en los pacientes con alto riesgo está indicado tratamiento intravesical, mientras que los pacientes de bajo riesgo son tributarios de seguimiento estricto después de la RTU.

Resección transuretral

La RTU es el tratamiento estándar en los tumores superficiales de vejiga estadios Ta y T1. Implica la resección de la parte endoluminal de la lesión y del músculo subyacente que conforma la pared vesical. La morbimortalidad del procedimiento es baja. Aunque la supervivencia a los 5 años después de RTU en enfermedad superficial es relativamente alta, sólo se consigue el control local en un 30-60% de los casos debido a la alta tendencia de recidiva de estos tumores[10].

Tratamiento intravesical

Con la finalidad de reducir la incidencia de recidiva local en los pacientes de riesgo significativo, se recomienda la administración de quimioterapia o inmunoterapia intravesical asociada a la RTU. La instilación de quimioterapia intravesical dentro de las primeras 24 h de la RTU puede reducir la tasa de recidiva en un 50%[11].

Los agentes intravesicales de uso más común son: *bacillus* Calmette-Guérin (BCG), mitomicina, adriamicina, epirubicina y tiotepa. Aunque diversos estudios han demostrado que estos agentes reducen la tasa de recidiva tumoral, el tratamiento con BCG es el más efectivo y también el más tóxico[12,13]. El tratamiento con BCG no está indicado en pacientes de bajo riesgo en los cuales la toxicidad potencial del tratamiento no compensa su beneficio.

Para los pacientes de bajo riesgo, estadio Ta de bajo grado, no se recomienda tratamiento intravesical, aunque sí la instilación de quimioterapia intravesical inmediatamente después de la RTU[14]. En pacientes de riesgo intermedio, Ta de bajo grado recidivado, la quimioterapia intravesical inmediatamente después de la RTU exclusivamente o, con mayor frecuencia, quimioterapia intravesical, se consideran opciones terapéuticas válidas[9,11]. En los pacientes con alto riesgo de progresión –Tis, T1, alto grado o múltiples recidivas– deberían ser tratados con BCG intravesical[15].

Tratamiento del carcinoma in situ

El tratamiento de elección del carcinoma *in situ* (CIS) es el tratamiento intravesical con BCG, obteniéndose un 70% de respuestas completas. Con el tratamiento de mantenimiento adicional, administrado 3 semanas/6 meses durante 3 años, se ha descrito un 87% de respuestas completas[16]. No obstante, en el caso de CIS multifocal, las respuestas completas se reducen al 50%. En el caso de persistencia de CIS después de BCG se recomienda cistectomía radical[11,17]. En pacientes seleccionados puede intentarse el tratamiento con mitomicina C intravesical o repetir BCG, sin embargo esta opción terapéutica no suele recomendarse a pacientes sin contraindicaciones quirúrgicas.

Cistectomía radical

Podría esta indicada sólo en pacientes con tumores superficiales de vejiga de alto riesgo, como tumores de alto grado multifocales, recidiva o con CIS asociado.

Los pacientes con cáncer de vejiga T1G3 suelen ser tratados con BCG o mitomicina, aunque debido al alto riesgo de progresión se puede recomendar cistectomía radical inmediata[18]. Si se procede a un tratamiento conservador y no responde a BCG debe efectuarse cistectomía.

Tratamiento del cáncer de vejiga con infiltración muscular

La cistectomía radical es el tratamiento estándar del cáncer de vejiga con infiltración muscular. No obstante, el 50% de los pacientes con cáncer infiltrante desarrollan metástasis después de la cistectomía. Este hecho, unido a que el cáncer transicional de vejiga es un tumor quimiosensible, constituye la base del uso de quimioterapia adyuvante o neoadyuvante, combinada o no con radioterapia, en pacientes con cáncer de vejiga infiltrante con la finalidad de preservar la vejiga o de disminuir el riesgo de recidiva en pacientes de alto riesgo (T4a, N+).

Resección transuretral

La RTU sola puede ser factible en algunos tumores T2 no multifocales seleccionados, obteniéndose en algún estudio tasas de preservación vesical del 40,7% con una supervivencia libre de enfermedad a los 5 años del 78%[19].

Cistectomía parcial

Puede ser una opción en menos del 20% de los pacientes con cáncer infiltrante de vejiga. La cistectomía parcial podría estar indicada cuando se trate de una lesión solitaria localizada en la cúpula vesical lejos del cuello y de los orificios ureterales, se pueda dejar un margen de tejido sano de 2 cm alrededor del tumor, quede una buena capacidad funcional después del procedimiento y ausencia de CIS asociado[20].

Cistectomía radical

Es el tratamiento de elección en el cáncer de vejiga con invasión muscular, y comprende la resección de la vejiga, la próstata y las vesículas seminales en el hombre, el útero y los ovarios en la mujer y la linfadenectomía pélvica bilateral.

En términos de supervivencia a los 5 años, los mejores resultados después de la cistectomía radical se obtienen cuando la enfermedad está confinada dentro de la vejiga, estadio pT2, con un 60-65% de los casos. Cuando el tumor infiltra la grasa perivesical, estadios pT3a y pT3b, la tasa de supervivencia es del 36-58%, y alrededor del 20% en el estadio pT4[21,22]. La mayoría de los pacientes con afectación ganglionar presentan recidiva local y/o a distancia dentro de los 2 años de la cistectomía radical[23].

Quimioterapia adyuvante

La justificación para la administración de quimioterapia se basa en la alta tasa de recidivas sistémicas tras el tratamiento local y en la existencia de datos de curación en pacientes no resecables o con afectación ganglionar. La administración precoz de la quimioterapia en fase de enfermedad micrometastásica a aquellos pacientes de alto riesgo de recidiva puede condicionar una mayor eficacia de la quimioterapia para erradicar el escaso volumen de enfermedad tumoral. La indicación de quimioterapia adyuvante vendría determinada por los hallazgos patológicos de la cirugía.

La quimioterapia adyuvante en el cáncer de vejiga ha sido investigada en cinco estudios aleatorizados. En dos estudios no se hallaron diferencias significativas entre cistectomía radical sola y quimioterapia adyuvante[24,25]. En otro estudio utilizando cisplatino, metotrexato y vinblastina (CMyV) sólo se observó beneficio de la quimioterapia adyuvante en la supervivencia libre de enfermedad[26]. En los dos estudios restantes se ha comunicado un beneficio en cuanto a supervivencia de la quimioterapia adyuvante frente a la cistectomía sola[27,28].

La población incluida en estos estudios, mayoritariamente con enfermedad confinada en la vejiga y ganglios negativos, y el escaso número de pacientes incluidos, y más teniendo en cuenta el buen pronóstico de los pacientes incluidos, hacen que estos estudios tengan poca potencia estadística para extraer conclusiones definitivas.

En un metaanálisis desarrollado por Cruz, et al.[29], la quimioterapia adyuvante significó una mejoría en la supervivencia libre de enfermedad, pero no se observó un efecto significativo sobre la supervivencia global (SG).

En el análisis comunicado por Ruggeri se constató un beneficio significativo en la SG a los 5 años y en la supervivencia libre de enfermedad a los 3 años a favor de la quimioterapia adyuvante[30].

Aunque los resultados de estos estudios favorecen el uso de la quimioterapia adyuvante, el papel de ésta en el tratamiento del cáncer de vejiga con invasión muscular todavía no está claramente definido.

Con el ánimo de clarificar definitivamente el papel de la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de vejiga de alto riesgo, la EORTC, en cooperación con otros grupos, ha iniciado un nuevo gran estudio que prevé incluir a 1.344 pacientes. Este estudio evalúa cuatro ciclos de quimioterapia (metotrexato, vinblastina, adriamicina y cisplatino [M-VAC], M-VAC-HD [dosis alta] o gemcitabina-cisplatino) inmediatamente después de la cistectomía o en el momento de la recaída en pacientes con cáncer de vejiga pT3-pT4 o pN+.

Fuera del contexto de un ensayo clínico, la quimioterapia adyuvante podría considerarse en pacientes con alto riesgo de recidiva: T3-T4 y/o la presencia de afectación ganglionar poscistectomía. En estos pacientes, los esquemas más utilizados han sido tres-cuatro ciclos de M-VAC o CMyV.

Quimioterapia neoadyuvante

Diversos hechos apoyan el uso de la quimioterapia antes o después del tratamiento con cirugía o radioterapia en el cáncer de vejiga infiltrante cT2-cT4: 1) el carcinoma transicional de vejiga es altamente quimiosensible, demostrándose una ventaja en la supervivencia de los pacientes con enfer-

medad metastásica tratados con quimioterapia y una tasa de respuestas completas de alrededor del 20% en estudios fase III[31]; 2) existen datos de curabilidad con quimioterapia en pacientes con cáncer de vejiga no resecable, principalmente en casos con afectación ganglionar; 3) la quimioterapia ha hecho posible la resecabilidad en pacientes con cáncer de vejiga avanzado inicialmente irresecable, y 4) el incremento de la supervivencia demostrado en otros tumores similares en cuanto a potencial metastásico y a quimiosensibilidad, como el cáncer de mama y el de colon.

La razón de que la quimioterapia neoadyuvante podría suponer un beneficio en la supervivencia de los pacientes con cáncer de vejiga infiltrante se basa en la alta tasa de recidivas sistémicas y en el intento de tratar la enfermedad micrometastásica presente en el momento del diagnóstico. Además, constituye un test de quimiosensibilidad *in vivo,* siendo la respuesta a la quimioterapia un factor pronóstico[32].

Una de las principales desventajas de la quimioterapia neoadyuvante es la dificultad de determinar la respuesta, debido a que se usan criterios clínicos más que patológicos, ya que éstos se basan en los resultados de la resección transuretral y puede producirse un infraestadiaje. Otra desventaja es el retraso en el tratamiento local debido a la toxicidad de la quimioterapia, factor especialmente importante en los pacientes no respondedores.

Diversos estudios aleatorizados han evaluado la quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de vejiga usando diferentes esquemas de quimioterapia.

En el estudio llevado a cabo por la EORTC y el MRC y actualizado en ASCO 2002[33], 976 pacientes con cáncer de vejiga fueron aleatorizados a recibir cuatro ciclos de CMyV previo al tratamiento local (cistectomía, radioterapia o ambos), o sólo el tratamiento local. Después de un seguimiento de 7 años, se ha observado una mejoría estadísticamente significativa de la supervivencia para los pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante (p = 0,048; HR: 0,85; IC 95%: 0,72-1,0). La supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia libre de recidiva locorregional también fueron significativamente superiores en los pacientes que recibieron quimioterapia frente a los que no la recibieron. Este estudio con poder estadístico y un adecuado seguimiento ha demostrado un beneficio en supervivencia y un control locorregional superior con la administración de quimioterapia neoadyuvante.

Otro estudio desarrollado por el SWOG[34] comparaba quimioterapia neoadyuvante con tres ciclos de M-VAC seguido de cistectomía o sólo cistectomía en 307 pacientes elegibles con cáncer de vejiga cT2-cT4. La mediana de supervivencia fue de 46 meses para los pacientes tratados con cistectomía sola, frente a 77 meses para los pacientes tratados con quimioterapia. Los resultados por el momento no muestran una mejoría estadísticamente significativa en la SG (p = 0,06), aunque se ha encontrado una tendencia a favor del tratamiento con M-VAC. En los pacientes tratados con M-VAC la reducción del riesgo estimado de muerte fue del 25% (HR: 1,33).

En el estudio Nordic Cystectomy I[35] se observó una pequeña diferencia en la supervivencia a favor del subgrupo de pacientes con cáncer de vejiga cT3-cT4 tratados con dos ciclos de cisplatino y adriamicina previo al tratamiento con radioterapia seguido de cistectomía. No se apreciaron diferencias significativas en pacientes cT1-cT2.

Para confirmar el beneficio de la quimioterapia neoadyuvante en este grupo de pacientes más avanzados se inició el estudio Nordic Cystectomy II[36]. En este estudio, con el objeto de disminuir la toxicidad, se sustituyó la adriamicina por metotrexato y se eliminó la radioterapia. No se observó un beneficio significativo en los pacientes tratados con quimioterapia, tal vez debido a que la combinación de cisplatino y metotrexato no es un régimen óptimo en pacientes avanzados.

Diversos estudios aleatorizados no han demostrado beneficio de la quimioterapia; la mayoría de ellos incluyen un número insuficiente de pacientes para tener suficiente poder estadístico, se han cerrado prematuramente o la quimioterapia utilizada es poco efectiva[37-40].

Con el objetivo de clarificar el papel de la quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de vejiga se han llevado a cabo dos metaanálisis, cuyos resultados se han publicado recientemente.

En el primer metaanálisis[41] se han analizado 2.688 pacientes incluidos en 10 estudios aleatorizados. Los resultados de este estudio muestran

que la administración de quimioterapia de combinación con cisplatino representa un beneficio significativo en la supervivencia, con una reducción en el riesgo de muerte del 13%, un beneficio absoluto a los 5 años del 5% y un incremento de la supervivencia del 45-50% (HR: 0,87; IC 95%: 0,78-0,98; p = 0,016). No obstante, cuando se incluyen los estudios que utilizan cisplatino en monoterapia, se pierde la significación estadística (p = 0,084), aunque la tendencia favorece al tratamiento neoadyuvante (HR: 0,91; IC 95%: 0,83-1,01). Este hecho, junto con la existencia de diferencias significativas a favor de la poliquimioterapia basada en cisplatino frente al cisplatino en monoterapia, no apoya el uso del cisplatino en monoterapia como tratamiento neoadyuvante.

Un segundo metaanálisis[42] sobre neoadyuvancia ha sido desarrollado en Canadá, analizando 16 estudios aleatorizados con 3.315 pacientes, de los cuales 2.065 proporcionaron datos sobre supervivencia. Los resultados de este estudio también evidenciaron un beneficio en la supervivencia con la quimioterapia neoadyuvante (HR: 0,90; IC 95%: 0,82-0,99; p = 0,02). En ocho estudios que utilizaron poliquimioterapia basada en cisplatino se obtuvo un beneficio del 6,5%, con un incremento de la supervivencia del 50-56,5% (HR: 0,87; IC 95%: 0,78-0,96; p = 0,006).

En definitiva, los dos metaanálisis revelan un beneficio, aunque modesto, de la quimioterapia neoadyuvante basada en cisplatino en la supervivencia de los pacientes con cáncer de vejiga infiltrante.

Preservación vesical

El objetivo de la preservación vesical consiste en mantener una supervivencia equivalente a la cirugía radical, mejorando la calidad de vida de los pacientes con cáncer de vejiga infiltrante.

Después de la quimioterapia neoadyuvante es posible la preservación vesical en pacientes seleccionados, principalmente en aquellos con muy buena respuesta a la quimioterapia[43,44]. La respuesta a la quimioterapia es claramente un factor pronóstico, aunque puede representar factores de selección de pacientes, ya que la respuesta a la quimioterapia está ligada a características del paciente y de la biología tumoral. Tanto en el estudio EORTC/MRC[17] como en el SWOG[18], los pacientes con pT0 tras la cistectomía presentaban una mejoría en la supervivencia. Estos mismos pacientes podrían ser los que se beneficiarían de una estrategia de preservación vesical.

En un estudio publicado recientemente[16], 104 pacientes con tumores de vejiga cT2-cT4 fueron tratados con M-VAC neoadyuvante seguido de RTU o cistectomía parcial en los pacientes respondedores. La mediana de SG para todo el grupo fue de 7,49 años (IC 95%: 4,86-10,00 años). El 60% de los pacientes tratados sólo con RTU tras la quimioterapia están vivos, con una mediana de seguimiento de 56 meses, y el 44% de estos pacientes conservan la vejiga. Es de destacar que la supervivencia a los 5 años de los 77 pacientes en que se obtuvo tras la quimioterapia neoadyuvante un estadio de enfermedad superficial o pT0 fue del 69%, frente al 26% en pacientes en los que se evidenció estadios pT2 o superior tras la quimioterapia. Por lo tanto, estos resultados también apoyan que la respuesta a la quimioterapia podría servir de base para seleccionar los pacientes que se pueden beneficiar de un tratamiento conservador.

En diversos estudios[45-48] se ha analizado la preservación vesical utilizando quimioterapia y radioterapia, obteniéndose unos resultados comparables a las series contemporáneas con cistectomía radical.

En estos estudios se obtiene un 60-80% de respuestas completas después de la quimiorradioterapia de inducción. La supervivencia a los 5 años es del 49-63%, y la supervivencia a los 5 años con la vejiga preservada del 38-45%.

Los pacientes que eligen la preservación vesical deben aceptar un frecuente seguimiento, múltiples procedimientos invasivos y la posibilidad de precisar eventualmente la cistectomía radical en caso de recidiva.

Radioterapia

No existen estudios aleatorizados que comparen la radioterapia frente a la cirugía en pacientes

con cáncer de vejiga T2 y T3. Salvo en el Reino Unido y Canadá, en la mayoría de países la radioterapia radical se reserva para los pacientes no tributarios a cistectomía por causas médicas o por rechazo del paciente. Con radioterapia radical se ha comunicado un control local a los 5 años de aproximadamente un 25% en los pacientes con estadios T1-T3, y de un 16% en el estadio T4. La supervivencia a los 5 años en pacientes con tumores T2 es de aproximadamente el 50%, bajando a un 20 y 10% para los casos con estadio T3 y T4, respectivamente[49,50].

Tratamiento del cáncer de vejiga metastásico

Aspectos generales

La elección de un esquema de tratamiento concreto depende de factores relacionados con el paciente y con el tumor que pueden afectar la tolerancia al tratamiento y el pronóstico.

Podemos distinguir dos tipos de pacientes con cáncer de vejiga metastásico: pacientes «óptimos» o *fit,* con buen estado general y una buena función renal, en los que el objetivo del tratamiento sería obtener una supervivencia libre de enfermedad prolongada utilizando esquemas de quimioterapia más agresivos, y pacientes *unfit,* con mal estado general y/o alteración de la función renal, en los que el objetivo terapéutico sería la mejoría de la calidad de vida mediante tratamiento sintomático-paliativo o quimioterapia menos tóxica.

Fármacos en monoterapia

Los dos fármacos que demostraron durante los años 80 mayor actividad en monoterapia fueron el cisplatino y el metotrexato, con tasas de respuesta de alrededor del 30%[51].

Trabajos recientes han identificado nuevos fármacos con actividad como agentes únicos en el carcinoma urotelial. De estos agentes, los taxanos y la gemcitabina son los que han mostrado una mayor actividad en monoterapia, con una tasa de respuestas de alrededor del 40%[52-57]. El carboplatino ha sido ampliamente testado en el cáncer de vejiga, debido a su menor toxicidad. Los resultados de siete estudios fase II incluyendo a 274 pacientes con cáncer urotelial avanzado que recibieron carboplatino en monoterapia mostraron una mediana en la tasa de respuestas de sólo el 14%[58]. Otros agentes como nitrato de galio[59], piritrexim[60], pemetrexed[61], ifosfamida[62] y trimetrexato[63] han demostrado actividad en el cáncer de vejiga metastásico en primera y segunda línea de tratamiento.

Regímenes clásicos en combinación

Los regímenes de quimioterapia en combinación que contienen cisplatino, como M-VAC (metotrexato, vinblastina, adriamicina y cisplatino) y CMyV han sido considerados hasta en fecha reciente como los únicos tratamientos estándar para los pacientes con cáncer urotelial metastásico. Las tasas globales de respuesta (parcial más completa) de estos regímenes varía del 50-70%, con respuestas completas del 15-25%[64-70]. En estudios aleatorizados, M-VAC produce un modesto, pero significativo, beneficio en términos de supervivencia sobre el cisplatino en monoterapia[71], sobre el esquema CISCA[72] (cisplatino, ciclofosfamida y adriamicina) y sobre los regímenes basados en carboplatino[73].

Los resultados de los diferentes estudios sugieren que el cisplatino no puede ser sustituido por el carboplatino en los esquemas clásicos de tratamiento de forma rutinaria sin comprometer la eficacia del tratamiento. Así, los esquemas basados en carboplatino, como MCAVI o MVECa, deben reservarse sólo a pacientes para los cuales existen contraindicaciones médicas para el uso de cisplatino (pacientes *unfit*).

El seguimiento a largo plazo de los pacientes tratados con MVAC ha mostrado que sólo el 3,7% de ellos estaba libre de enfermedad a los 6 años. La práctica totalidad de los pacientes respondedores a M-VAC recidivan dentro del primer año, con una mediana de supervivencia de 12 me-

ses[74]. Esta pobre supervivencia con estos esquemas ha motivado la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas.

En un intento de optimizar la combinación M-VAC se han evaluado en varios estudios la eficacia y seguridad de dosis escaladas de la combinación con y sin factores estimulantes de colonias de granulocitos (rhG-CSF)[75-77]. En un estudio fase III del año 2001 de la EORTC[78], en el que 263 pacientes con cáncer urotelial metastásico fueron aleatorizados entre recibir altas dosis de MVAC (HD-MVAC) o MVAC clásico. La tasa de respuestas para HD-MVAC fue mayor (62 *vs* 50%) que para MVAC. La supervivencia libre de progresión fue significativamente mejor para HD-MVAC (9,1 *vs* 8,2 meses; p = 0,03). El tiempo hasta la progresión y la SG fueron similares en ambos tratamientos. La toxicidad también fue similar. La tasa de supervivencia libre de progresión a los 2 años fue superior para el grupo tratado con HD-MVAC en relación con el grupo que recibió MVAC (24,7 *vs* 11,6%). Este esquema puede considerarse una pauta alternativa al M-VAC clásico para pacientes jóvenes en los que se pretende acortar el tiempo de administración del tratamiento quimioterápico.

Combinaciones de nuevos fármacos

Debido a la alta actividad antitumoral de varios de los nuevos agentes, particularmente taxanos y gemcitabina, se ha desarrollado un esfuerzo considerable para integrarlos dentro de los regímenes en combinación.

Combinaciones platino-gemcitabina

La combinación de gemcitabina y cisplatino ha sido evaluada en el cáncer de vejiga en varios estudios fase II utilizando diferentes esquemas de administración, con una tasa de respuestas que oscilan entre un 41-57%, de las cuales un 13-22% son respuestas completas. La mediana de supervivencia en estos estudios fue de 12,5-14,3 meses[79-81].

La publicación del estudio fase III con 405 pacientes afectos de cáncer urotelial en estadio IV comparando la combinación de cisplatino y gemcitabina frente a MVAC[82] ha marcado un nuevo estándar de tratamiento en el manejo terapéutico de los pacientes afectos de cáncer de vejiga metastásico. En este estudio, la SG, la duración de la respuesta y la tasa de respuesta fue similar para ambos brazos de tratamiento. Aunque este estudio no fue diseñado para establecer equivalencia entre ambos regímenes, la combinación de cisplatino y gemcitabina se considera una alternativa válida al tratamiento con M-VAC. La neutropenia, la fiebre neutropénica y las toxicidades no hematológicas (infección, diarrea, mucositis y alopecia) fueron más frecuentes en el grupo MVAC.

El perfil riesgo-beneficio favorable obtenido por el tratamiento con cisplatino y gemcitabina en este estudio aleatorizado apoya el uso de esta combinación en los pacientes con carcinoma de células transicionales de vejiga en estadio localmente avanzado o metastásico.

La factibilidad de la combinación de carboplatino y gemcitabina ha sido evaluada en pacientes *unfit* con cáncer de vejiga en un estudio en el que se comunicó una tasa de respuesta del 44%, con una mediana de supervivencia de 8 meses en 16 pacientes no elegibles para recibir combinaciones basadas en cisplatino[83]. Los resultados preliminares de este estudio fase II con la combinación de carboplatino y gemcitabina ha dado lugar al diseño de un estudio fase II/III de la EORTC que compara carboplatino/gemcitabina con MCAVI en pacientes que no pueden recibir regímenes con cisplatino. En otro estudio reciente usando esta combinación en pacientes *fit* y *unfit* la tasa de respuestas fue del 60%[84].

Combinaciones platino-taxanos

La combinación de paclitaxel y cisplatino ha sido evaluada en varios estudios con una tasa de respuestas entre el 50-70%, con respuestas completas del 15-32% y una mediana de supervivencia de 10,6 meses[85-87].

La combinación de docetaxel y cisplatino administrada/3 semanas también ha sido testada en varios estudios. La tasa de respuestas de estos estudios fase II varía del 52-62%, y la mediana de supervivencia oscila entre 8,2-13,6 meses[88-90]. Sin embargo, el único ensayo aleatorizado recientemente efectuado por el grupo Helénico comparando M-VAC con la combinación de docetaxel y cisplatino ha demostrado ser favorable a M-VAC[91].

La combinación de carboplatino y paclitaxel se ha evaluado de forma extensa en el carcinoma de vejiga[92-95]. Se han publicado varios estudios en pacientes no tratados previamente y con algún grado de alteración en la función renal en alguno de ellos. En estos estudios la tasa de respuesta fue del 50% y la mediana de supervivencia de unos 9 meses. En otros dos estudios fase II posteriores con 29 y 42 pacientes, la tasa de respuestas ha sido sólo del 21 y 20,6%, respectivamente[96,97]. Aunque en términos de respuesta los resultados de estos estudios fueron sustancialmente menos favorables, la SG de 9 y 8,7 meses fue similar a la comunicada en estudios previos con esta combinación, y también similar a la de los regímenes clásicos basados en carboplatino. En estudios con pacientes previamente tratados se han descrito respuestas del 22%.

El estudio del grupo ECOG *(Eastern Cooperative Oncology Group),* que comparaba la combinación de carboplatino y paclitaxel frente a M-VAC (E-4897), tuvo que cerrarse prematuramente por falta de reclutamiento ante la poca confianza con esta pauta en el tratamiento de los pacientes candidatos a recibir pautas basadas en cisplatino. Los limitados resultados de este estudio[98] fueron presentados en el Congreso Americano de Oncología de 2003.

Combinación de paclitaxel y gemcitabina

El diseño de regímenes sin platino ha sido otra de las líneas de investigación. La combinación de paclitaxel y gemcitabina ha sido evaluada en cáncer de vejiga en cuatro estudios usando diferentes esquemas, comunicando una tasa media de respuesta del 54%[99-102]. La heterogeneidad en las características de los pacientes incluidos en estos estudios hace difícil la interpretación de los resultados. La toxicidad pulmonar comunicada de la combinación en alguno de los estudios debe tenerse en consideración[96].

Combinaciones de tres fármacos

Para intentar incrementar la actividad de los dobletes basados en gemcitabina o en taxanos, y dados los diferentes mecanismos de acción y perfil de toxicidad de estos agentes, se han diseñado esquemas con tres fármacos: un derivado de platino, un taxano y gemcitabina, que ya se ha evaluado en varios estudios[103-105], comunicando una tasa de respuesta del 56-68% en primera línea, y del 39-40% en pacientes previamente tratados. En primera línea se han comunicado medianas de supervivencia de 15,5-18 meses, con toxicidad manejable. Otras combinaciones de tres fármacos como la adición de taxanos a la combinación clásica de cisplatino-carboplatino con metotrexato[106-108], a cisplatino con epirubicina[109], o a gemcitabina con metotrexato[110] han sido también estudiadas en primera y segunda línea con tasas de respuestas que oscilan entre el 40-67%.

Para elucidar el papel de paclitaxel al ser añadido a la combinación GC, se ha diseñado un estudio internacional en la EORTC con otros grupos cooperativos internacionales (EORTC 38987 - Estudio Intergrupo). Se cerró con la inclusión de 630 pacientes comparando la combinación de tres fármacos de paclitaxel-cisplatino-gemcitabina con el régimen convencional de cisplatino-gemcitabina. Los resultados de este estudio darán luz al papel de los tripletes en el manejo del cáncer de urotelio avanzado.

Quimioterapia secuencial

La administración secuencial de un régimen de dos fármacos usando adriamicina y gemcitabina (AG) seguido por un régimen de tres con ifosfamida, paclitaxel y cisplatino (ITP) en pacientes con carcinoma transicional de vejiga urinaria ha sido eva-

luada por el grupo del MSKCC. En un estudio fase I con 15 pacientes AG fue bien tolerado en todos los niveles de dosis sin observarse neutropenia grado III ni grado IV. La toxicidad del esquema ITP fue fundamentalmente hematológica. Nueve de los 14 pacientes evaluables obtuvieron respuesta objetiva (3 respuestas completas y 6 respuestas parciales) después de completar el tratamiento con AG-ITP[111]. En el estudio fase II incluyendo a 21 pacientes, la tasa de respuestas fue del 86%, con nueve (43%) respuestas completas. La toxicidad en este estudio fue sustancial: neutropenia grado III-IV en el 57% de los pacientes y neutropenia febril en el 10%[112].

El mismo grupo de investigadores ha estudiado el uso secuencial de adriamicina y gemcitabina seguido de paclitaxel y carboplatino en pacientes con carcinoma urotelial y alteración de la función renal[113]. De 10 pacientes evaluables para respuesta, se observaron cuatro respuestas parciales y una completa.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Los avances en el conocimiento de la biología molecular del cáncer de vejiga y el desarrollo de la farmacogenomia permiten la identificación de nuevos factores pronóstico y predictivos moleculares que ayudarán al establecimiento de un tratamiento más individualizado del paciente[114].

Asimismo, se están ensayando nuevos fármacos dirigidos contra dianas específicas como: EGFR, VEGF y HER-2/neu.

Están en curso de desarrollo estrategias con quimioterapia en monoterapia y en combinación con carboplatino, paclitaxel con o sin gemcitabina y diversos inhibidores de estos receptores y de su cascada de señales.

Deberemos esperar a los resultados de los estudios todavía en curso para definir el potencial de estos prometedores nuevos agentes en el tratamiento del cáncer de vejiga avanzado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Bray F, Sankila R, Parkin DM. Cancer incidence, mortality and prevalence in the European Union. Lyon: IARC Press; 1999.
2. Raghavan D, Shipley WU, Hall RR, Richie JP. Biology and management of invasive bladder cancer. En: Raghavan D, Scher HI, Leibel SA, Lange PH, eds. Principles and practice of genitourinary oncology. Filadelfia: Lippincott-Raven Publishers; 1997. p. 281-98.
3 . Cancer facts and figures, 2006. Atlanta (GA): American Cancer Society; 2006. p. 1-40.
4. Bladder . American Joint Committee on Cancer: AJCC cancer staging manual. 6.a ed. Filadelfia: Lippincott-Raven Publishers; 2002.
5. Epstein JI, Amen MD, Reuter UR, et al. The World Health Organization International Society of Urologic Pathology (ISUP) Consensus classification of urothelial (transitional cell) lesions, neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee. Am J Surg Pathol 1998;22:1435-48.
6. Vieweg J, Whitmore W, Herr HW, et al. The role of pelvic lymphadenectomy and radical cystectomy for lymph node positive bladder cancer. The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. Cancer 1994;73:3020-8.
7. Mulders PF, Hoektra WJ, Heybroek RP, et al. Prognosis and treatment of T1G3 bladder tumours. A prognostic factor analysis of 121 patients. Dutch South Eastern Bladder Cancer Study Group. Eur J Cancer 1994;30:914-7.
8. Lamm DL. Carcinoma in situ. Urol Clin North Am 1992;19:499-508.
9. Parmar MK, Freedman LS, Hargreave T, et al. Prognostic factors for recurrence and follow up policies in the treatment of superficial bladder cancer: report from the British Medical Research Council Subgroup on Superficial Bladder Cancer. J Urol 1989; 142:284-8.
10. Heney NM, Ahmed S, Flanagan MJ, et al. Superficial bladder cancer: progression and recurrence. J Urol 1983;130:1083-6.
11. Oosterlinck W, Kuth KH, Schroder F, Bultinck J, Hammond B, Sylvester R. A prospective European Organization of Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomised trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. J Urol 1993;149:749-52.
12. Lamm DL, Van der Meijden A, Akaza H, et al. Intravesical chemotherapy and immunotherapy: how do we assess their effectiveness and what are their limitations and uses? Int J Urol 1995;2 Suppl 2:23-35.
13. Herr HW, Schwalb DM, Zhang ZF, et al. Intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy prevents tumor progression and death from superficial bladder cancer: ten year follow-up of a prospective randomized trial. J Clin Oncol 1995;13:1404-8.
14. Tolley DA, Parmar MKB, Grigor KM, et al. The effect of intravesical mitomycin C on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer: a further report with 7 years of follow-up. J Urol 1996; 155:1233-8.
15. Lamm DL, Blumenstein B, Crissman JD, et al. Maintenance BCG immunotherapy for recurrent Ta, T1 and Tis transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized SWOG group study. J Urol 2000;163:1124-9.
16. Lamm DL. BCG in perspective: advances in the treatment of superficial bladder cancer. Eur Urol 1995;27 Suppl 1:2-8.
17. Herr HW. Intravesical BCG current results, natural history and implications for urothelial cancer prevention. J Cell Biochem 1992; 161:112-9.
18. Herr H, Sognbi PC. Does early cystectomy improve survival of patients with high-risk superficial bladder tumors? J Urol 2001; 166:1296-9.
19. Solsona E, Iborra Y, Ricos JV, et al. Feasibility of transurethral resection for muscle-infiltrating carcinoma of the bladder: prospective study. J Urol 1992;147:1513-5.
20. Koiso K, Shipley W, Keuppens F, et al. The status of bladder preserving therapeutic strategies in the management of patients with muscle invasive bladder cancer. Proceedings of 4th International Consensus Meeting on Bladder Cancer, Antwerp. Int J Urol 1995;2 Suppl 2:49.
21. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1054 patients. J Clin Oncol 2001;19:666-75.
22. Dalbagni G, Genega E, Hashibe M, et al. Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. J Urol 2001;165:1111-6.
23. Soloway MS, López AE, Patel J, et al. Results of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder and the effect of chemotherapy. Cancer 1994;73:1926-31.
24. Studer UE, Bacchi M, Biedermann C, et al. Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized trial. J Urol 1994;152:81-4.
25. Bono AV, Benvenuti C, Reali L, et al. Adjuvant chemotherapy in advanced bladder cancer. Italian Uro-Oncologic Cooperative Group. Prog Clin Biol Res 1998;303:533-40.

26. Freiha F, Reese J, Torti FM. A randomized trial of radical cystectomy vs. radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. J Urol 1996; 155:495-9.
27. Skinner DG, Daniels JR, Russell CA, et al. The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. J Urol 1991;145:459-67.
28. Stockle M, Meyenburg W, Wellek S. Adjuvant polychemotherapy of non-organ-confined bladder cancer after radical cystectomy revisited: long-term results of a controlled prospective study and further clinical experience. J Urol 1995;153:47-52.
29. Cruz MR, Sasse E, Sasse A, et al. Adjuvant chemotherapy for muscle invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. Proc Am Soc Clin Oncol 2005[abstract 4.733].
30. Ruggeri EM, Giannarelli D, Bria E, et al. Adjuvant chemotherapy for muscle invasive bladder cancer: a pooled analysis from phase III studies. Proc Am Soc Clin Oncol 2005[abstract 4.664].
31. Bellmunt J, Albiol S. New chemotherapy combinations for advanced bladder cancer. Curr Opin Urol 2001;11:517-22.
32. Sternberg CN, Pansadoro V, Calabrò F, et al. Can we select patients for bladder preservation based upon response to chemotherapy? J Urol 2000;163:216.
33. Hall RR. Updated results of a randomised controlled trial of neoadjuvant cisplatin (C), methotrexate (M) and vinblastine (V) chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2002;21:178.
34. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Errata corrige for: Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. Published in N Engl J Med 2003;349(9):859-66. N Engl J Med 2003; 349(9):1880.
35. Malmstrom PU, Rintala E, Wahlqvist R, Hellstrom P, Hellsten S, Hannisdal E. Five year follow-up of a prospective trial of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy. J Urol 1996;155:1903-6.
36. Malmstrom PU, Rintala E, Wahlqvist R, et al. Neoadjuvant cisplatin-methotrexate chemotherapy of invasive bladder cancer. Nordic cystectomy trial 2. Eur Urol 1999;35 Suppl 2:60[abstract 238].
37. Wallace DM, Raghavan D, Kelly KA, et al. Neoadjuvant cisplatin therapy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder. Br J Urol 1991;67:608-15.
38. Bassi P, Pappagallo G, Cosciani S, et al. Neo-adjuvant M-VAC of invasive bladder cancer. GUONE multicenter phase III trial. Eur Urol 1998;33:142[abstract 567].
39. Abol-Enein H, El-Mekresh M, El-Baz M, et al. Neoadjuvant chemotherapy in treatment of invasive transitional bladder cancer: a controlled prospective randomized study. Br J Urol 1997;80:49 Suppl 2[abstract 191].
40. Cortesi E, Gruppo Italiano per lo Studio dei Tumori de la Vesicula: neoadjuvant treatment for locally advanced bladder cancer: a prospective randomized clinical trial. Proc Am Soc Clin Oncol 1995;14:237[abstract 623].
41. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2003;361:1927-34.
42. Winquist E, Kirchner TS, Segal R, et al. Genitourinary Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care Practise Guidelines Initiative. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. J Urol 2004;171:561-9.
43. Herr HW, Bajorin DF, Scher HI. Neoadjuvant chemotherapy and bladder sparing surgery for invasive bladder cancer: ten-year outcome. J Clin Oncol 1998;16(4):1298-301.
44. Sternberg CN, Pansadoro V, Calabrò F, et al. Neo-adjuvant chemotherapy and bladder preservation in locally advanced transitional cell carcinoma of the bladder. Ann Oncol 1999;10(11):1301-5.
45. Shipley WU, Kaufman DS, Zerh E, et al. Long-term outcome of patients treated for muscle-invasive bladder cancer by tri-modality therapy. Urology 2002;60:62-8.
46. 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 1997;14:119-26.
47. 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.
48. Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS, et al. 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 Group 89-03. J Clin Oncol 1998;16:3576-83.
49. Gospodarowicz MK, Warde P. The role of radiation therapy in the management of transitional cell carcinoma of the bladder. Hematol Oncol Clin North Am 1992;6:147-68.
50. Mameghan H, Fisher R, Mameghan J, et al. Analysis of failure following definitive radiotherapy for invasive transitional cell carcinoma of the bladder. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;31:247-54.
51. Yagoda A. Chemotherapy of urothelial tract tumors. Cancer 1987; 60 Suppl 3:574-85.
52. Dreicer R, Gustin DM, See WA, et al. Paclitaxel in advanced urothelial carcinoma: its role in patients with renal insufficiency and as salvage therapy. J Urol 1996;156:1606-8.
53. De Wit R, Kruit WH, Stoter G, et al. Docetaxel (Taxotere): an active agent in metastatic urothelial cancer: results of a phase II study in non-chemotherapy-pretreated patients. Br J Cancer 1998; 78(10):1342-5.
54. McCaffery JA, Hilton S, Mazumdar S. Phase II trial of docetaxel in patients with advanced or metastatic transitional-cell carcinoma. J Clin Oncol 1997;15:1853-7.
55. Lorusso V, Pollera CF, Antimi M, et al. A phase II study of gemcitabine in patients with transitional cell carcinoma of the urinary tract previously treated with platinum. Italian Co-operative Group on Bladder Cancer. Eur J Cancer 1998;34:1208-12.
56. Stadler WM, Kuzel T, Roth B, Raghavan D, Dorr FA. Phase II study of single-agent gemcitabine in previously untreated patients with metastatic urothelial cancer. J Clin Oncol 1997;15:3394-8.
57. Moore MJ, Tannock I, Ernst S, Huan S, Murray N. Gemcitabine: a promising new agent in the treatment of advanced urothelial cancer. J Clin Oncol 1997;15:3441-5.
58. Waxman J, Barton C. Carboplatin-based chemotherapy for bladder cancer. Cancer Treat Rev 1993;19 Suppl C:21-5.
59. Seidman AD, Scher HI, Heinemann MH, et al. Continuous infusion gallium nitrate for patients with advanced refractory urothelial tract tumors. Cancer 1991;68:2561-5.
60. De Wit R, Kayne SB, Robert JT, et al. Oral piritrexim, an effective treatment for metastatic urothelial cancer. Br J Cancer 1993;67:388-90.
61. Paz-Ares L, Tabernero J, Moyano A, et al. A phase II of the multitargeted antifolate, MTA (LY231514), in patients with advanced transitional cell carcinoma of the bladder. Proc Am Soc Clin Oncol 1998;17:1307.
62. Witte RS, Elson P, Bono B, et al. Eastern Cooperative Oncology Group phase II trial of ifosfamide in the treatment of previously treated advanced urothelial carcinoma. J Clin Oncol 1997;15:589-93.
63. Witte RS, Elson P, Khandaker J, et al. An Eastern Cooperative Oncology Group phase II trial of trimetrexate in treatment of advanced urothelial carcinoma. Cancer 1994;73:688-91.
64. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al. Preliminary results of M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium. J Urol 1985;133:403-7.
65. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al. Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: efficacy and patterns of response and relapsed. Cancer 1989;64:2448-58.
66. Harker WG, Meyers FJ, Freiha FS, et al. Cisplatin, methotrexate, and vinblastine (CMV): an effective chemotherapy regimen for metastatic transitional cell carcinoma of the urinary tract; a Northern California Oncology Group Study. J Clin Oncol 1985;3:1463-70.
67. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al. M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. J Urol 1988;139:461.
68. Boutan-Larozc A, Mabjoubi M, Droz JP, et al. M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for advanced carcinoma of the bladder. Eur J Cancer 1991;27:1690-4.
69. Igawa M, Obkuchi T, Ueki T, et al. Usefulness and limitations of methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin for the treatment of advanced urothelial cancer. J Urol 1990;144:662-5.
70. Tannock I, Gospodarowicz M, Connolly J, et al. M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) chemotherapy for transitional cell carcinoma: The Princess Margaret Hospital experience. J Urol 1989;142:289-92.
71. Loerhrer PJ, Einhorm LH, Elson PJ, et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. J Clin Oncol 1992;10:1066-73.
72. Logothetis CJ, Dexeus FH, Finn L, et al. A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. J Clin Oncol 1990;8:1050-5.

73. Bellmunt J, Ribas A, Eres N, et al. Carboplatin based vs. cisplatin-based chemotherapy in the treatment of surgically incurable advanced bladder carcinoma. Cancer 1997;80:1966-72.
74. Fossa SD, Sternberg CN, Scher HI, et al. Survival of patients with advanced urothelial cancer treated with cisplatin-based chemotherapy. Br J Cancer 1996;74:1492-8.
75. Seidman AD, Scher HI, Gabrilove JL, et al. Dose-intensification of MVAC with recombinant granulocyte colony-stimulating factor as initial therapy in advanced urothelial cancer. J Clin Oncol 1993;11:408-14.
76. Loehrer PJ, Elson P, Dreicer R, et al. Escalated dosages of methotrexate, vinblastine doxorubicin, and cisplatin plus recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in advanced urothelial carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. J Clin Oncol 1994;12:483-8.
77. Logothetis CJ, Finn LD, Smith T, et al. Escalated MVAC with or without recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for the initial treatment of advanced malignant urothelial tumors: results of a randomized trial. J Clin Oncol 1995; 13:2272-7.
78. Sternberg CN, De Mulder PH, Schornagel J, et al. Randomized phase III trial in advanced urothelial tract tumors of high dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF vs. classic M-VAC. J Clin Oncol 2001;19:2638-46.
79. Von der Maase H, Andersen L, Crino L, et al. Weekly gemcitabine and cisplatin combination therapy in patients with transitional cell carcinoma of the urothelium: a phase II clinical trial. Ann Oncol 1999;10(12):1641-5.
80. Kaufman D, Raghavan D, Carducci M, et al. Phase II trial of gemcitabine plus cisplatin in patients with metastatic urothelial cancer. J Clin Oncol 2000;18(9):1921-7.
81. Moore MJ, Winquist E, Murray N, et al Gemcitabine plus cisplatin, an active regimen in advanced urothelial cancer: a phase II trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 1999;17:2876-80.
82. Von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gemcitabine and cisplatin vs. 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(17):3068-77.
83. Bellmunt J, De Wit R, Albanell J, et al. A feasibility study of carboplatin with fixed doses of gemcitabine in "unfit" patients with advanced bladder cancer. Eur J Cancer 2001;37:2212-5.
84. Carles J, Nogué M, Doménech M, et al. Carboplatin-gemcitabine treatment of patients with transitional cell carcinoma of the bladder and impaired renal function. Oncology 2000;59:24-7.
85. Murphy BA, Johnson DR, Smith J, et al. Phase II trial of paclitaxel and cisplatin for metastatic or locally unresectable urothelial cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 1996;15:245.
86. Dreicer R, Manola J, Roth BJ, et al. Phase II study of cisplatin and paclitaxel in advanced carcinoma of the urothelium: an Eastern Cooperative Oncology Group study. J Clin Oncol 2000;18(5):1058-61.
87. Burch PA, Richardson RL, Cha SS, et al. Phase II study of paclitaxel and cisplatin in advanced urothelial carcinoma. J Urol 2000; 164(5):1538-42.
88. Sengelov L, Kamby C, Lund B, et al. Docetaxel and cisplatin in metastatic urothelial cancer: a phase II study. J Clin Oncol 1998; 16:3392-7.
89. Dimopoulos MA, Bakoyannis C, Georgoulias V, et al. Docetaxel and cisplatin combination chemotherapy in advanced carcinoma of the urothelium: a multicenter phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. Ann Oncol 1999;10(11):1385-8.
90. García del Muro X, Marcuello E, Guma R, Paz- Ares L. Phase II study of docetaxel and cisplatin in advanced urothelial cancer: preliminary results. Proc Am Soc Clin Oncol 2000;19:345.
91. Bamias A, Aravantinos G, Deliveliotis C, et al. Docetaxel and cisplatin with granulocyte colony-stimulating factor vs. MVAC with G-CSF in advanced urothelial carcinoma: a multicenter, randomized, phase III study from de Hellenic Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 2004;22:220-8.
92. Zielinsky CC, Schnack B, Grbovic M, et al. Paclitaxel and carboplatin in patients with metastatic urothelial cancer: results of a phase II trial. Br J Cancer 1998;78:370-4.
93. Vaughn DJ, Malkowicz SB, Zoltick B, et al. Paclitaxel plus carboplatin in advanced carcinoma of the urothelium: an active and tolerable outpatient regimen. J Clin Oncol 1998;16:255-60.
94. Redman BG, Smith DC, Flaherty L, et al. Phase II trial of paclitaxel and carboplatin in the treatment of advanced urothelial carcinoma. J Clin Oncol 1998;16:1844-8.
95. Pycha A, Grbovic M, Posch B, et al. Paclitaxel and carboplatin in patients with metastatic transitional cell cancer of the urinary tract. Urology 1999;53:510-5.
96. Small EJ, Lew D, Redman BG, et al. Southwest Oncology Group Study of paclitaxel and carboplatin for advanced transitional-cell carcinoma: the importance of survival as a clinical trial end point. J Clin Oncol 2000;18(13):2537-44.
97. Vaughn DJ, Dreicer R, Manola J, et al. E2896 paclitaxel/carboplatin in advanced urothelial carcinoma and renal insufficiency: a phase II trial of the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Proc Am Soc Clin Oncol 2000;19:343.
98. Dreicer R, Manola J, Roth B, et al. ECOG 4897: phase III trial of M-VAC vs. carboplatin and paclitaxel in patients with advanced carcinoma of the urothelium. Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22:384[abstract 1.542].
99. Sternberg CN, Calabrò F, Pizzocaro G, et al. Chemotherapy with an every-2-week regimen of gemcitabine and paclitaxel in patients with transitional cell carcinoma who have received prior cisplatin-based therapy. Cancer 2001;92:2993-8.
100. Meluch AA, Greco FA, Burris HA, et al. Paclitaxel and gemcitabine chemotherapy for advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. J Clin Oncol 2001;19:3018-24.
101. Kaufman DS, Stadler WM, Carducci MA, et al. Gemcitabine and paclitaxel every two weeks: a multicenter phase II trial in locally advanced or metastatic urothelial cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2000;19:341.
102. Parameswaran R, Fisch MJ, Ansari RH, et al. A hoosier oncology group phase II study of weekly paclitaxel and gemcitabine in advanced transitional cell carcinoma of the bladder. Proc Am Soc Clin Oncol 2001;19:200.
103. Bellmunt J, Guillem V, Paz-Ares JL, et al. A phase I-II study of paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium. J Clin Oncol 2000;18(18):3247-55.
104. Hussain M, Vaishampayan U, Du W, et al. Combination carboplatin, paclitaxel and gemcitabine. Is an active treatment for advanced urothelial carcinoma. J Clin Oncol 2001;19:2527-33.
105. Hovey EJ, Owen CE, Shelton EB, et al. Phase I/II study of docetaxel, gemcitabine, carboplatin in poor prognosis and previously treated patients with urothelial carcinoma. Proc Am Soc Clin Oncol 2000;19:350.
106. Edelman MJ, Meyers FJ, Miller TR, et al. Phase I/II study of paclitaxel, carboplatin, and methotrexate in advanced transitional cell carcinoma: a well-tolerated regimen with activity independent of p53 mutation. Urology 2000;55:521-5.
107. Hainsworth JD, Meluch AA, Litchy S, et al. Paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine in the treatment of patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. Cancer 2005;103:2298-303.
108. Tu SM, Hossan E, Amato R, et al. Paclitaxel, cisplatin and methotrexate combination chemotherapy is active in the treatment of refractory urothelial malignancies. J Urol 1995;154:1719-22.
109. Pectasides D, Visvikis A, Aspropotamitis A, et al. Chemotherapy with cisplatin, epirubicin and docetaxel in transitional cell urothelial cancer. Phase II trial. Eur J Cancer 2000;36:74-9.
110. Law LY, Lara PN, Meyers FJ, et al. Platinum free combination chemotherapy in locally advanced and metastatic transitional cell carcinoma: phase I/II trial of gemcitabine, paclitaxel, methotrexate. Proc Am Soc Clin Oncol 2001;192[abstract 767].
111. Dodd PM, McCaffrey JA, Hilton S, et al. Phase I evaluation of sequential doxorubicin + gemcitabine then ifosfamide + paclitaxel + cisplatin for patients with unresectable or metastatic transitional-cell carcinoma of the urothelial tract. J Clin Oncol 2000; 18(4):840-6.
112. Maluf FC, Hilton S, Nanus M, et al. Sequential doxorubicin/gemcitabine and ifosfamide, paclitaxel and cisplatin chemotherapy in patients with metastatic or locally advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. Proc Am Soc Clin Oncol 2000;19:342.
113. Novick S, Higgins G, Hilton S, et al. Phase I/II sequential doxorubicin plus gemcitabine followed by paclitaxel plus carboplatin in patients with transitional cell carcinoma and impaired renal function. Proc Am Soc Clin Oncol 2000;19:361.
114. Bellmunt J, Paz-Ares L, Cuello M, et al. Gene expression of ERCC1 as a novel prognostic marker in advanced bladder cancer patients receiving cisplatin-based chemotherapy. Ann Oncol 2007;18(3):522-8.

Cáncer de pene

Joan Carles Galcerán y Joaquim Bellmunt i Molins

EPIDEMIOLOGÍA

Se presenta en hombres de aproximadamente 50 años de edad. Representa del 2-5% de los tumores urogenitales masculinos. Su incidencia varía entre distintos países. La incidencia esperada de cáncer de pene en EE.UU. a lo largo del año 2007 se calcula alrededor de 1.280 casos, con una mortalidad cruda de 290 enfermos. En cambio, en otros países puede llegar a representar el 10% de las enfermedades malignas masculinas, y se ha relacionado con hábitos higiénicos y culturales. Se sabe que cuando un grupo étnico emigra de una región de alta incidencia a otra de baja incidencia, su riesgo disminuye. La edad es otro de los factores involucrados; así, se ha demostrado una mayor incidencia a medida que ésta aumenta, y se observa en todos los grupos de riesgo[1-3].

En el año 1932, Wolbarst demostró que la circuncisión disminuía la incidencia de cáncer de pene. Además, la circuncisión debía hacerse en edades tempranas del nacimiento. Se cree que existe una estrecha relación con factores irritativos y carcinogénicos que existen en el esmegma[4]. En las culturas en que se practica la circuncisión ritual a temprana edad no existe cáncer de pene. En los países occidentales tiene una escasa incidencia, pero en otros países en vías de desarrollo posee una mayor incidencia, destacando la población hindú en Bali (Indonesia)[5].

Es dudosa la relación etiopatogénica entre el herpes genital, enfermedades venéreas y este tumor.

Influencia del virus del papiloma humano

El HPV infecta una gran variedad de especies, siendo específico para cada una de ellas. La infección por VHP es considerada como la enfermedad de transmisión sexual más frecuente en el mundo. Más de 100 tipos de HPV han sido identificados, y alrededor de 30 están asociados a lesiones anogenitales intraepiteliales e invasoras. De principal interés son los tipos considerados de alto riesgo oncogénico, principalmente 16 y 18, vinculados a cánceres ginecológicos y no ginecológicos[6].

Se ha demostrado ampliamente, como hemos comentado, la estrecha relación entre la infección de este virus y la incidencia de cáncer de pene[5,7]. Hay estudios que demuestran que en un alto porcentaje de tumores de pene coexiste la lesión con la infección por este virus[2,7,8]. Su presencia se ha demostrado en el 80% de los tumores primarios y en el 50% de las adenopatías. El HPV presenta un ADN de doble cadena de aproximadamente 8.000 pares de bases. El genoma puede dividirse en una región temprana (E), una región tardía (L) y una región control (C). La tipificación viral se realiza de acuerdo con la diferencia en el genoma presente entre ellos, de modo tal que un nuevo tipo se identifica si se encuentra una secuencia génica E6, E7 y L1 que difiera en más del 10% respecto de otro conocido. Un subtipo o variante se define por una diferencia génica entre 2-5%[9,10].

PATOLOGÍA

El pene es un órgano recubierto por piel, y la enfermedad tumoral se desarrolla a partir de dicho epitelio[11], por lo tanto, el 96% es de estirpe epitelial (escamoso)[12]. El 4% restante se reparte en basocelulares, melanomas, sarcoma de Kaposi (enfermedad que ha aumentado su incidencia desde la

aparición del SIDA), y en tumores secundarios a leucemias o linfomas[12,13].

Enfermedades preneoplásicas

Existen enfermedades que, a pesar de ser inicialmente benignas, pueden transformarse y degenerar. Por ello, en ciertos casos deberemos ser más agresivos en el tratamiento de estas lesiones. A continuación se describen algunas lesiones premalignas.

Leucoplasia

Es una lesión blanquecina, brillante, producida por una irritación crónica, y que se presenta en el glande o en el prepucio. Histológicamente se observa un aumento de la mucosa con hiperplasia epidermoide, infiltración de células redondas y leucocitos en las capas profundas. Tiene las mismas características que cualquier lesión leucoplásica del organismo. Su tratamiento es la circuncisión.

Eritroplasia de Queyrat

Es una afección de etiología desconocida. Se presenta como una lesión circunscrita, rojiza, sobreelevada, aterciopelada, que en ocasiones puede doler, y es de crecimiento lento. Sus bordes carecen de induración. Es húmeda, y en ocasiones se ulcera. Histológicamente es una hiperplasia epidermoide con disqueratosis, congestión capilar y acantosis. La capa basal se encuentra conservada. Su índice de malignización es del 15-20%[14-16]. Se trata igual que un carcinoma (postectomía amplia, glandectomía). También se puede tratar con fluorouracilo tópico[17].

Enfermedad de Bowen

Es una placa rojiza, indurada, a menudo ulcerada en su centro, con bordes lisos, únicos o múltiples, de evolución lenta. La enfermedad corresponde a una hiperplasia espinosa, constituida por papilas o nódulos asociados a carcinomas pavimentosos de otras estructuras. Es resistente a las terapéuticas locales sobre la lesión benigna. Se deberá controlar para descubrir el momento de la malignización y realizar una exéresis local[17]. Alrededor de un 5-10% de estas lesiones se transformarán en malignas[18].

Enfermedad de Paget

Es idéntica a la misma enfermedad de la mama. Se presenta como un lunar eritematoso, que se extiende hacia la periferia y se ulcera en su centro sin induración de los bordes. Histológicamente presenta células de Paget (grandes, hidrópicas, con núcleos hipercromáticos). El tratamiento es el control estricto y la exéresis local en cuanto se observen signos sospechosos de malignización[19,20].

Tumor de Buschke Lowenstein

Está estrechamente relacionada con la infección por HPV[21]; morfológicamente, es una lesión de aspecto verrugoso, con tendencia al crecimiento en superficie, que en ocasiones se propaga a estructuras vecinas, pudiendo afectar al escroto, periné e ingles. Son lesiones histológicamente benignas pero con alta agresividad, tanto por su crecimiento en superficie como por la alta tasa de recidiva local. El tratamiento es la exéresis local, pero en ocasiones es necesario practicar amplias exéresis que requerirán cierres por segunda intención, o bien injertos cutáneos[22]. Se han comunicado casos de tratamiento mediante radioterapia y/o quimiorradioterapia[23] y láser asociado a tratamiento tópico con imiquimod[24].

Tumores malignos

Carcinoma escamoso

Se trata del tumor maligno más frecuente del pene. Este tipo de tumor tiene dos tipos de creci-

miento, uno de tipo ulcerativo y otro de tipo exofítico. Los tumores exofíticos habitualmente son bien diferenciados, al contrario de los tumores ulcerados, que son más agresivos y se clasifican como moderados o pobremente diferenciados. Habitualmente estos tumores ulcerados pueden invadir el cuerpo cavernoso, por lo que podrán alcanzar rápidamente el sistema linfático. Esto motiva un hecho bien conocido de que los tumores ulcerados poseen una mayor incidencia de afectación ganglionar. Se han propuesto múltiples clasificaciones en función del grado de queratinización, número de mitosis y tipo de crecimiento. Con relación a otras técnicas empleadas, además del estudio histológico, pocas han demostrado su utilidad. Cabe destacar la citometría de flujo, que ha sido una de las más estudiadas; también el trabajo de Yu, et al.[25], en el que demostró que los pacientes con tumores diploides tenían una mejor supervivencia que aquellos que eran aneuploides.

Es bien conocido que la diferenciación histológica y el estadio son los factores pronósticos más importantes en este tipo de tumor. Además, el grado histológico se correlaciona con el estadio.

Carcinoma verrucoide

Desde su primera descripción en la cavidad oral este tumor se ha descrito en distintos órganos. Representa el 10% (límites 5-16%) de todos los tumores malignos del pene. Microscópicamente, se trata de un tumor bien diferenciado, no se observan atipias, y el número de mitosis es bastante escaso. Su característica más importante es la elevada tasa de recidiva local, y raramente provocan metástasis[26]. La evolución clínica de este tipo de tumor confirma que aquellos enfermos tratados con cirugía radical poseen una tasa de recidiva local del 33%, mientras que si realizamos únicamente una exéresis parcial la recidiva se dispara hasta el 80%. Por lo tanto, la mayoría de autores recomienda la falectomía parcial o total en estos casos. Además, la radioterapia se desaconseja, pues se ha asociado a desdiferenciaciones del tumor y aumento de su agresividad.

Otros tumores

Existen otros tumores que también se han descrito en el pene:

- Carcinomas de células basales: su aspecto es el mismo que el carcinoma de células basales de la piel, y su tratamiento consiste en la exéresis, siendo su pronóstico muy favorable.
- Melanoma: es otro tumor que puede afectar al pene. Se han comunicado alrededor de 100 casos en la literatura; su incidencia es mayor en blancos, y su pronóstico viene definido por el grado de infiltración, tal como pasa en los melanomas cutáneos. Sin embargo, los pacientes que se presentan con melanomas con más de 1,5 mm de infiltración poseen una elevada tasa de afectación ganglionar y, consecuentemente, un mal pronóstico. En los últimos años se ha intentado extrapolar la técnica de Mohs y la aplicación del ganglio centinela en este tipo de tumores[27].
- Por último, el grupo de tumores más frecuente es el de los sarcomas[13]: representan el 5% de todos los tumores del pene y afectan a una población entre la quinta y sexta décadas de la vida. Las histologías más frecuentes son: el leiomiosarcoma, los fibrosarcomas[28] y los rabdomiosarcomas. No debemos olvidar uno relativamente frecuente como el sarcoma de Kaposi[29]. Este tipo de tumor es muy frecuente en varones portadores del VIH, pero habitualmente este tumor afecta a la piel que envuelve el pene.

CLÍNICA

La mayoría de veces, el cáncer de pene se presenta como una lesión visible a nivel del glande. De no ser así, la lesión puede palparse a través de la piel como una zona irregular, endurecida. En ocasiones ulcera y perfora el prepucio, exteriorizándose hacia el exterior. Es una lesión ulcerovegetante, a veces sangrante, que en muchas ocasiones se infecta, produciendo un olor fétido, y también puede acompañarse de dolor. La progresión de la enfermedad es locorregional y temprana, por lo que es común encontrar adenopatías

inguinales, uni o bilaterales, que en ocasiones se presentan como formaciones únicas, móviles, y en otras se ven como grandes masas, fijas, adheridas a planos profundos, ulceradas y supuradas. Se acompañan con linfedema de miembros inferiores y genitales. En estadios avanzados pueden agregarse síntomas producto de las metástasis a distancia, que aparecen tardíamente.

ESTADIFICACIÓN

Como en la mayoría de tumores, antes de decidir cualquier opción terapéutica deberemos realizar un estudio de extensión[30]. Para ello deberemos definir la enfermedad local, los ganglios linfáticos regionales y la enfermedad a distancia[31]. El principal factor pronóstico de esta enfermedad es la afectación ganglionar[32].

Lesión primaria

Los enfermos con sospecha de tumor de pene deben ser sometidos a una exploración física en la que debe constar el diámetro de la lesión, su localización en el pene, así como el número de lesiones y su relación con otras estructuras. En todos los casos deberemos proceder a realizar una biopsia o citología de la lesión para evaluar el grado histológico. También evaluaremos la práctica de pruebas radiológicas con la finalidad de tipificar correctamente la invasión de la lesión primaria, fundamentalmente con la intención de descartar la afectación de los senos cavernosos. En la mayoría de casos solicitaremos una resonancia magnética (RM) para su estudio[33].

Afectación ganglionar locorregional

Se realizará una exploración física completa con la intención de descartar afectación inguinal. Si la exploración física resulta ser negativa valoraremos la práctica de una tomografía computarizada (TC) o RM para estudiar los ganglios inguinales e ilíacos. Las recomendaciones de la Sociedad Europea de Urología[34] aconsejan realizar estudio radiológico únicamente cuando se palpan ganglios. Sin embargo, en aquellos tumores indiferenciados y en ausencia de ganglios palpables se aconseja realizar un muestreo inguinal de estadificación. No se aconseja realizar una biopsia del ganglio centinela descrita por Cabanas, debido al elevado número de falsos negativos. Sin embargo, invitan a realizar estudios prospectivos de estudio dinámico mediante ganglio centinela dinámico, tal como se realiza en otros tumores como mama y melanoma[35]. Estudios preliminares en cáncer de pene mediante esta técnica, empleando azul de isosulfán o bien con coloide de sulfuro de tecnecio, han comunicado una especificidad del 100% y una sensibilidad del 78-80%. Cuando existen ganglios papables debemos ser capaces de describir los siguientes parámetros: si éstos son uni o bilaterales, tamaño y número de las lesiones y su localización, si se encuentran fijadas o, por el contrario, son móviles, y su relación con las estructuras vecinas, presencia de edema, tanto en la pierna como en el escroto.

Esta descripción es importante, pues alrededor del 50% de los ganglios linfáticos detectados en el diagnóstico son reactivos. Por el contrario, prácticamente el 100% de los ganglios que aparecen durante el seguimiento de un enfermo tratado por un cáncer de pene son metastásicos[36]. Por todos estos motivos es fundamental que los ganglios linfáticos se evalúen al poco tiempo del tratamiento local. Habitualmente se aconseja confirmar el diagnóstico de los ganglios palpables mediante la punción con aguja fina.

Las técnicas de imagen se emplearán en el momento del diagnóstico, pero no son útiles en el seguimiento. La utilidad del estudio mediante tomografía de emisión de positrones (PET) está en estudio, y no se aconseja en la práctica habitual. Sin embargo, un estudio reciente publicado por Scher, et al.[37] describe una sensibilidad del 80% y una especificidad del 100% en enfermos con afectación ganglionar. En este estudio únicamente se incluyeron 13 enfermos.

Estudio de la metástasis

Su evaluación se aconseja única y exclusivamente en aquellos enfermos con ganglios positivos histológicamente documentados. Así, deberemos

Tabla 1. Clasificación TNM de los años 1997-2002

T – Tumor primario
TX El tumor primario no puede valorarse
T0 Ausencia de evidencia de tumor
Tis Carcinoma *in situ*
Ta Carcinoma verrucoide no invasivo
T1 El tumor invade el tejido conectivo subepitelial
T2 El tumor invade el cuerpo esponjoso o cavernoso
T3 El tumor invade la uretra o la próstata
T4 El tumor invade otras estructuras adyacentes
N – Ganglios linfáticos regionales
Se consideran ganglios regionales, los superficiales inguinales, los profundos inguinales (Cloquet y Rosenmuller), ilíacos externos, ilíacos internos y ganglios pélvicos
NX Ausencia de evidencia de ganglios
N0 No evidencia de ganglios linfáticos
N1 Metástasis en un único ganglio inguinal superficial
N2 Metástasis en ganglios linfáticos superficiales inguinales de forma múltiple o bilateral
N3 Metástasis en ganglios linfáticos inguinales profundos o ganglios pélvicos ya sea de forma uni o bilateral
M – Metástasis a distancia
MX No se pueden evaluar las metástasis
M0 No existe evidencia de metástasis
M1 Presencia de metástasis a distancia

realizar estudio mediante TC en aquellos enfermos con ganglios inguinales positivos para descartar afectación pélvica o retroperitoneal. Se aconseja realizar una Rx de tórax o bien una TC de tórax en aquellos enfermos con afectación ganglionar. El estudio mediante gammagrafía ósea únicamente la realizaremos en aquellos enfermos que tengan síntomas, y nunca de forma rutinaria.

En conclusión, deberemos decir que, a pesar de que existen múltiples maneras de valorar un enfermo afecto de un tumor de pene, la exploración física sigue siendo la técnica más importante y la que da una mayor información. Las exploraciones complementarias deberán realizarse únicamente en función de los hallazgos clínicos y de las opciones terapéuticas que puedan beneficiar al enfermo.

En la tabla 1 se describe la clasificación TNM de los años 1997-2002[38].

TRATAMIENTO

Tal como sucede en la mayoría de los tumores, el objetivo principal del tratamiento no es otro que la obtención de la curación del enfermo. El tratamiento del cáncer escamoso de pene incluye la cirugía, que provocará la amputación total o parcial del pene; la radioterapia, ya sea externa o mediante braquiterapia; la ablación mediante láser; la criocirugía y la administración de quimioterapia, ya en forma de monoterapia o poliquimioterapia.

Cirugía

Cirugía conservadora del cáncer de pene

La mayoría de autores están de acuerdo en que el tratamiento clásico de esta enfermedad es mediante cirugía. Sin embargo, dicha modalidad terapéutica provoca trastornos psicológicos en la persona, pues la práctica de falectomías parciales y, fundamentalmente, la falectomía radical con derivación perineal, no es demasiado bien tolerada por el enfermo. La mayoría de técnicas conservadoras presentan unas tasas de recidiva local que oscilan entre el 6-50%.

En los últimos años se han desarrollado nuevas técnicas con la intención de conservar la mayor parte del órgano. La técnica de Mohs ha representado un cambio en el tratamiento de este tipo de tumor. La técnica de Mohs[39] se emplea habitualmente por dermatólogos en el tratamiento de las lesiones cutáneas. La práctica de la cirugía de Mohs se encuentra como primera indicación en aquellos tumores mínimamente invasivos y bien diferenciados. En 1932, Mohs, siendo aún estudiante de medicina en la Universidad de Wisconsin, desarrolló una nueva técnica de extirpación de tumores cutáneos. La novedad de la técnica consistía en el control microscópico de todos los márgenes de resección. En 1941 publicó su técnica, remarcando las ventajas de la fijación del tejido vivo con cloruro de cinc antes de la extirpación de los márgenes[40]. Ésta produce una esclerosis de los tejidos que permite su extirpación, manipulación y tallado de secciones microscópicas. Los principios esenciales de la técnica, según los describió Mohs, son:

– Extirpación del tumor visible.

Tabla 2. Tratamiento para tumores con un diámetro inferior a 3,5 cm

Estadio	Bien diferenciado	Moderadamente diferenciado	Mal diferenciado
I	Mohs	Mohs	Mohs
II	Mohs	Mohs	Falectomía parcial/Mohs
III	Falectomía parcial/Mohs	Falectomía parcial/Mohs	Falectomía total/Mohs

– Aplicación de la pasta de cloruro de cinc durante 12-24 h, para fijar los tejidos. Extirpación de los bordes del tumor en profundidad de manera seriada, englobando la totalidad de los mismos.
– Sección con microtomo y tinción histopatológica para el estudio microscópico.
– Estudio microscópico, marcando en el mapa los bordes infiltrados.

La modificación con tejido fresco supone la extirpación de los márgenes de resección sin fijación previa con el cloruro de cinc. El margen de tejido fresco extirpado ha de ser fijado por congelación para ser procesado en el laboratorio de anatomía patológica. La técnica con tejido fresco presenta una serie de ventajas frente a la quimiocirugía: evita el dolor postoperatorio producido por la fijación de los tejidos con el cloruro de cinc; pueden realizarse múltiples secciones de bordes en un mismo día, pues la fijación en el laboratorio se produce en minutos mediante congelación; el tejido de los bordes presenta vitalidad para realizar el cierre del defecto cutáneo por primera intención; puede conservarse más tejido sano, y el sangrado postoperatorio es menor.

En los enfermos es la técnica conservadora que produce mejores resultados a largo plazo[41]. Es muy importante, en ocasiones, que exista una relación muy estrecha entre el cirujano que realizará esta técnica y el urólogo, que es el encargado de realizar la linfadenectomía[27].

Láser

Las escisiones con láser (Nd-Yag CO2, KTP) han sido empleadas en lesiones más avanzadas[42,43].

En resumen, a pesar de que la técnica de Mohs se describe como técnica conservadora, no podemos olvidar que su método permite, con un elevado porcentaje de fiabilidad, confirmar la existencia de márgenes negativos. Muchos autores describen tasas de control local del 94%, y únicamente descartan la práctica de esta cirugía en tumores que afectan a los márgenes distales del prepucio o bien aquellos tumores que afectan a órganos vecinos. En la tabla 2 se propone el tratamiento para aquellos tumores con un diámetro inferior a 3,5 cm.

Cirugía radical del cáncer de pene

En la actualidad se consideran dos tipos de cirugía radical en el tratamiento de esta enfermedad. Una de ellas es la denominada falectomía parcial, y la otra es la denominada falectomía radical.

El tratamiento de la lesión primaria del carcinoma del pene está dirigido a la eliminación completa del tumor, obtenida por la escisión quirúrgica del mismo con un margen de seguridad de aproximadamente 2 cm. Es importante intentar preservar un segmento peneano que permita una vida sexual satisfactoria, sin que esto comprometa el éxito de la operación oncológica. La extensión de la escisión, por lo tanto, dependerá de la localización y dimensiones del tumor.

La falectomía parcial requiere la sección de los cuerpos cavernosos, manteniendo unos márgenes de seguridad. La uretra y el cuerpo esponjoso son dejados en mayor longitud (1 cm) para permitir una especulación de la uretra y disminuir las posibilidades de estenosis y retracciones[36].

En aquellos tumores que afectan al pene de una forma extensa es mejor practicar una falectomía total con una uretrostomía perineal. En tumores más avanzados, en los que existe invasión de los cuerpos cavernosos y del escroto, deberemos realizar

una emasculación, que consiste en la falectomía total, escrotectomía y orquiectomía bilateral. En los casos extremos, el tratamiento quirúrgico como tentativa de controlar la enfermedad o la calidad de vida puede incluir la cistoprostatectomía, resección de la pared abdominal e incluso, en casos muy concretos, la hemipelvectomía.

Radioterapia

El tratamiento con radioterapia permite elevadas tasas de curación de este tumor sin tener que recurrir a amputaciones. Psicológicamente y funcionalmente, el hecho de practicar una falectomía a una persona joven puede llegar a ser devastadora. Sin embargo, debemos ser conscientes de que cualquier tratamiento oncológico debe perseguir la curación del individuo, y nunca un tratamiento considerado menos mutilante debe ser considerado como el tratamiento óptimo si no consigue resultados a largo plazo similares al considerado *gold standard.* Una revisión extensa de la literatura permite concluir que esta modalidad terapéutica permite obtener tasas de curación aceptables con una buena función del órgano[44]. Además, aquellos enfermos que fracasan al tratamiento con radioterapia pueden ser rescatados mediante la cirugía. Diversos estudios confirman que los resultados obtenidos por la cirugía tras fallo a la radioterapia son similares a los obtenidos mediante cirugía de primera intención. La radioterapia utilizada puede ser tanto externa como con agujas.

Radioterapia externa

Debido a que la mayoría de tumores de pene afectan al prepucio, el glande o el surco balanoprepucial, siempre se aconseja la práctica de una circuncisión, pues ésta facilita la delimitación correcta del campo de radioterapia y evita las complicaciones tardías de la misma. Asimismo, siempre deberemos tratar la sobreinfección asociada a estos tumores, pues es bien conocido que la infección se asocia a radiorresistencia.

Las principales complicaciones de la radioterapia externa son: eritema, dolor en el pene, sequedad y descamación[45]. Todas estas reacciones son molestas, pero habitualmente mejoran al cabo de unas semanas de haber finalizado el tratamiento. La dosis recomendada es de 50-60 Gy, con un fraccionamiento diario que oscila entre los 1,8-2,5 Gy. Como toxicidades tardías debemos destacar atrofia y adelgazamiento cutáneo, y aparición de telangiectasias a nivel cutáneo[46]. La principal complicación tardía es la aparición de estenosis uretrales. La incidencia varía en función de las series entre un 10-30%, con una media de alrededor del 15%. Sin embargo, estas estenosis son fácilmente tratables pues responden bien a las dilataciones uretrales. La más grave complicación tardía es la radionecrosis del pene; esta situación generalmente provoca pequeñas ulceraciones que responden bien al tratamiento conservador, siendo poco habitual el tener que recurrir a amputaciones peneanas. La potencia sexual en estos enfermos se comunica raramente en los distintos estudios.

Braquiterapia

Otra de las opciones de radioterapia que es utilizada fundamentalmente en Europa es la braquiterapia. Se pueden emplear dos modalidades terapéuticas: una es la braquiterapia de contacto y la otra es la intersticial. En esta última se procede a la colocación de agujas a nivel del pene, y es la más empleada habitualmente La principal complicación es la estenosis uretral. En nuestra experiencia obtuvimos excelentes resultados con agujas de iridio. Tratamos a 16 enfermos afectados de un T1-T3 y obtuvimos un control local en 14 de los 16. En los dos casos en que esto no fue posible, la cirugía permitió el control de estos enfermos[47].

Otra modalidad terapéutica que se ha desarrollado en los últimos años es la radioquimioterapia. Esta modalidad terapéutica no se encuentra bien definida, y no existen estudios aleatorizados que demuestran la superioridad de la combinación frente a radioterapia externa, cirugía o braquiterapia. La mayoría de estudios son fase II y han empleado la bleomicina como fármaco en combinación. Su práctica habitual se desaconseja a la espera de estudios de combinación fase III.

Quimioterapia

Posee una moderada eficacia en el tratamiento del cáncer de pene. Los fármacos más activos son: bleomicina, metotrexato y cisplatino[48]. Todos estos fármacos se han estudiado en monoterapia y en combinación.

Experiencia en monoterapia

Tal como se ha mencionado previamente, son tres los fármacos más activos en esta enfermedad. El primer fármaco que se utilizó en esta enfermedad fue la bleomicina, y se han comunicado tasas de respuesta de alrededor de un 30%; sin embargo, su principal problema es la dosis acumulada, por lo que no podemos seguir administrándola en los enfermos cuando responden.

El metotrexato es considerado por muchos autores como el fármaco más activo en esta enfermedad, y las respuestas no son dependientes de las localizaciones metastásicas.

El cisplatino es otro de los fármacos activos en esta enfermedad, con tasas de respuestas que oscilan entre el 15-26%. El estudio más importante empleando el cisplatino es el del *Southwest Oncology Group* (SWOG)[49], en el que se incluyeron 26 enfermos y se objetivaron un total de cuatro respuestas. Los autores concluyeron que la administración de cisplatino en monoterapia no era aconsejable en este grupo de enfermos debido, fundamentalmente, a la elevada toxicidad.

Experiencia en poliquimioterapia

La poliquimioterapia ha demostrado una actividad aceptable, con unas tasas de respuesta alrededor de un 60%. En enfermedad localmente avanzada irresecable permite tasas de resección de alrededor de un 50%. Existen fundamentalmente tres esquemas clásicos de poliquimioterapia.

Debido a la eficacia de la combinación de cisplatino con fluorouracilo (PF) en cabeza y cuello, se adaptó esta combinación en enfermos afectados de cáncer de pene. Sin embargo, la pauta empleada es en infusión de 96 h. Hussein, et al.[50] administraron cuatro ciclos de este esquema a seis enfermos, y comunicaron una tasa de respuesta del 83%, con una toxicidad aceptable.

Otro de los esquemas empleados es la combinación de bleomicina, metotrexato y cisplatino (BMP). Utilizando este esquema de tratamiento, Dexeus, et al.[51] comunicaron en 14 enfermos con enfermedad irresecable una tasa de respuestas del 70%, con un 14% de remisiones completas. La duración media de las respuestas fue de 6 meses. La toxicidad fue moderada, destacando la fibrosis pulmonar, neuropatía periférica y toxicidad hematológica. Otro de los esquemas empleados es la combinación de vincristina, bleomicina y metotrexato (VBM); con este esquema Pizzocaro, et al.[52] comunicaron una tasa de respuestas del 25%.

De los distintos esquemas descritos, el más fácil de administrar es el VBM. De los otros dos, el BMP es el más tóxico, por lo que la mayoría de autores se inclinan por emplear la combinación PF de 4 días. Recientemente, algunos autores han comunicado casos de combinación con paclitaxel y carboplatino, que puede ser útil en esta enfermedad[53].

Como en la mayoría de tumores sólidos, los enfermos con enfermedad a distancia no son curables; sin embargo, en los enfermos con enfermedad ganglionar sí es posible obtener supervivencias a largo plazo. Por lo tanto, es importante planificar correctamente aquellos enfermos con enfermedad localmente avanzada en los que la secuencia de tratamiento es importante para intentar una curación.

Como ya hemos mencionado, no existe un tratamiento curativo para la mayoría de enfermos en estadio IV, por lo que el tratamiento deberá orientarse hacia la paliación. Ésta se puede conseguir mediante la cirugía o la radioterapia. La cirugía paliativa puede valorarse y emplearse para controlar la lesión local del pene y para prevenir la necrosis, infección y/o hemorragia de una adenopatía regional. La radioterapia puede ser paliativa para el tumor primario, para la enfermedad regional ganglionar y para las metástasis óseas.

Ante una recidiva regional, ésta se tratará con cirugía o radioterapia. Los pacientes con recidivas ganglionares que no son tratables por medidas locales y aquellos con enfermedad metastásica

son candidatos para ensayos clínicos fase I-II que evalúan nuevos productos biológicos y agentes quimioterapéuticos.

En resumen, es fundamental el tratamiento multidisciplinar del cáncer de pene, siendo fundamental la intervención del dermatólogo, el urólogo, el radioterapeuta y el oncólogo médico para el tratamiento correcto de esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aboulafia DM, Gibbons R. Penile cancer and HPV in a HIV-infected patient. Cancer Invest 2001;19:266-72.
2. Dorfman S, Cavazza M, Cardozo J. Penile cancer associated with so-called low-risk HPV: report of five cases from rural Venezuela. Trop Doct 2006;36:232-3.
3. Bastide C, Lesourd A. Epidemiology of malignant penile tumors. Prog Urol 2005;15:797-8.
4. Wolbarst AL. The prostate: supreme trouble maker. Merck Rep 1950;59:21-3.
5. Boon ME, Susanti I, Tasche MJ, et al. HPV-associated male and female genital carcinomas in a Hindu population. The male as vector and victim. Cancer 1989;64:559-65.
6. Pascual A, Pariente M, Godínez JM, et al. High prevalence of HPV 16 in penile carcinoma. Histol Histopathol 2007;22:177-83.
7. Stanley M. Chapter 17: genital HPV infections - Current and prospective therapies. J Natl Cancer Inst Monogr 2003;117-24.
8. Watson RA. HPV: confronting the epidemic-A urologist's perspective. Rev Urol 2005;7:135-44.
9. Santiago E, Camacho L, Junquera ML, et al. Full HPV typing by a single restriction enzyme. J Clin Virol 2006;37:38-46.
10. Doorbar J. Molecular biology of HPV infection and cervical cancer. Clin Sci (Londres) 2006;110:525-41.
11. Mikhail GR. Cancers, precancers, and pseudocancers on the male genitalia: a review of clinical appearances, histopathology, and management. J Dermatol Surg Oncol 1980;6:1027-35.
12. Bañón Pérez VJ, Nicolás Torralba JA, Valdelvira Nadal P, et al. Malignant neoplasms of the penis. Actas Urol Esp 2000;24: 652-8.
13. Katona TM, López-Beltrán A, McLennan GT, et al. Soft tissue tumors of the penis: a review. Anal Quant Cytol Histol 2006; 28:193-206.
14. Happle R. Surgical treatment of erythroplasia of Queyrat. Plast Reconstr Surg 1977;59:642-5.
15. Goette DK. Review of erythroplasia of Queyrat and its treatment. Urology 1976;8:311-5.
16. Graham JH, Helwig EB. Erythroplasia of Queyrat: a clinicopathologic and histochemical study. Cancer 1973;32:1396-414.
17. Arlette JP. Treatment of Bowen's disease and erythroplasia of Queyrat. Br J Dermatol 2003;149 Suppl 66:43-9.
18. Yasuda M, Tamura A, Shimizu A, et al. Bowen's disease involving the urethra. J Dermatol 2005;32:210-3.
19. Powell FC, Bjornsson J, Doyle JA, et al. Genital Paget's disease and urinary tract malignancy. J Am Acad Dermatol 1985;13:84-90.
20. Raju RR, Goldblum JR, Hart WR. Pagetoid squamous cell carcinoma *in situ* (pagetoid Bowen's disease) of the external genitalia. Int J Gynecol Pathol 2003;22:127-35.
21. Benchekroun A, Nouini Y, Zennoud M, et al. Verrucous carcinoma and Buschke-Lowenstein tumors: apropos of 2 cases. Ann Urol (París) 2002;36:286-9.
22. Bertram P, Treutner KH, Rubben A, et al. Invasive squamous cell carcinoma in giant anorectal condyloma (Buschke-Lowenstein tumor). Langenbecks Arch Chir 1995;380:115-8.
23. Tytherleigh MG, Birtle AJ, Cohen CE, et al. Combined surgery and chemoradiation as a treatment for the Buschke-Lowenstein tumour. Surgeon 2006;4:378-83.
24. Heinzerling LM, Kempf W, Kamarashev J, et al. Treatment of verrucous carcinoma with imiquimod and CO2 laser ablation. Dermatology 2003;207:119-22.
25. Yu DS, Chang SY, Ma CP. DNA ploidy, S-phase fraction and cytomorphometry in relation to survival of human penile cancer. Urol Int 1992;48:265-9.
26. López Alcina E, Rodrigo Aliaga M, Martínez Sarmiento M, et al. Verrucous carcinoma of the penis. Actas Urol Esp 1996;20:560-3.
27. Kim S, Brock GB, Temple CL. Minimizing morbidity in the treatment of penile melanoma: Mohs micrographic surgery and sentinel lymph node biopsy. Can J Urol 2007;14:3467-70.
28. Katona TM, Shienbaum AJ, Wyatt LL, et al. Malignant fibrous histiocytoma of the glans penis: a case report. Anal Quant Cytol Histol 2006;28:39-42.
29. Zargari O. Exclusive penile Kaposi's sarcoma: report of an HIV–man successfully treated with radiotherapy. J Eur Acad Dermatol Venereol 2006;20:318-20.
30. Ben Slama MR, Bouzouita A, Chebil M, et al. Penile carcinoma: strategy of treatment. Tunis Med 2005;83 Suppl 12:64-7.
31. Kattan MW, Ficarra V, Artibani W, et al. Nomogram predictive of cancer specific survival in patients undergoing partial or total amputation for squamous cell carcinoma of the penis. J Urol 2006;175:2103-8; discussion 2108.
32. Novara G, Galfano A, De Marco V, et al. Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the penis. Nat Clin Pract Urol 2007;4:140-6.
33. Kayes O, Minhas S, Allen C, et al. The role of magnetic resonance imaging in the local staging of penile cancer. Eur Urol 2006; 51(5):1313-9.
34. Solsona E, Algaba F, Horenblas S, et al. EAU guidelines on penile cancer. Eur Urol 2004;46:1-8.
35. Ahmed HU, Arya M, Minhas S. Dynamic sentinel lymph node biopsy in penile cancer. Expert Rev Anticancer Ther 2006;6:963-7.
36. Micali G, Nasca MR, Innocenzi D, et al. Invasive penile carcinoma: a review. Dermatol Surg 2004;30:311-20.
37. Scher B, Seitz M, Reiser M, et al. 18F-FDG PET/CT for staging of penile cancer. J Nucl Med 2005;46:1460-5.
38. Sobin LH, Fleming ID. TNM classification of malignant tumors. 5.ª ed. Union Internationale Contre le Cancer and the American Joint Committee on Cancer. Cancer 1997;80:1803-4.
39. Misra S, Chaturvedi A, Misra NC. Penile carcinoma: a challenge for the developing world. Lancet Oncol 2004;5:240-7.
40. Mohs FE. Chemosurgery: microscopically controlled surgery for skin cancer – Past, present and future. J Dermatol Surg Oncol 1978;4:41-54.
41. Nash PA, Bihrle R, Gleason PE, et al. Mohs' micrographic surgery and distal urethrectomy with immediate urethral reconstruction for glanular carcinoma *in situ* with significant urethral extension. Urology 1996;47:108-10.
42. Bandieramonte G, Lepera P, Marchesini R, et al. Laser microsurgery for superficial lesions of the penis. J Urol 1987;138:315-9.
43. Bandieramonte G, Santoro O, Boracchi P, et al. Total resection of glans penis surface by CO2 laser microsurgery. Acta Oncol 1988; 27:575-8.
44. Bertoni F. Carcinoma of the penis: radiotherapy. Arch Ital Urol Androl 1996;68:173-6; discussion 177-82.
45. Azrif M, Logue JP, Swindell R, et al. External-beam radiotherapy in T1-2 N0 penile carcinoma. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2006; 18:320-5.
46. Gerbaulet A, Lambin P. Radiation therapy of cancer of the penis. Indications, advantages, and pitfalls. Urol Clin North Am 1992; 19:325-32.
47. Guedea F, Craven-Barler J, Carles J. Interstitial brachiterapy using iridium 192 wires for carcinoma of the penis. Bull Cancer Radiother 1991;78-141-3.
48. Ahmed T, Sklaroff R, Yagoda A. Sequential trials of methotrexate, cisplatin and bleomycin for penile cancer. J Urol 1984;132:465-8.
49. Gagliano RG, Blumenstein BA, Crawford ED, et al. Cis-diamminedichloroplatinum in the treatment of advanced epidermoid carcinoma of the penis: a Southwest Oncology Group Study. J Urol 1989;141:66-7.
50. Hussein AM, Benedetto P, Sridhar KS. Chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil for penile and urethral squamous cell carcinomas. Cancer 1990;65:433-8.
51. Dexeus FH, Logothetis CJ, Sella A, et al. Combination chemotherapy with methotrexate, bleomycin and cisplatin for advanced squamous cell carcinoma of the male genital tract. J Urol 1991; 146:1284-7.
52. Pizzocaro G, Piva L. Adjuvant and neoadjuvant vincristine, bleomycin, and methotrexate for inguinal metastases from squamous cell carcinoma of the penis. Acta Oncol 1988;27:823-4.
53. Joerger M, Warzinek T, Klaeser B, et al. Major tumor regression after paclitaxel and carboplatin polychemotherapy in a patient with advanced penile cancer. Urology 2004;63:778-80.

Sección L
Tumores germinales

Vicente Guillem Porta

Capítulo 55

Tumores germinales gonadales
José Ramón Germà Lluch, Jorge Aparicio Urtasún y Josep Maria Piulats Rodríguez

Capítulo 56

Tumores germinales extragonadales
Miguel Sánchez Parra, Laura Basterretxea Badiola y Josep Manuel Piera Pibernat

Tumores germinales gonadales

José Ramón Germà Lluch, Jorge Aparicio Urtasún y Josep Maria Piulats Rodríguez

TUMORES GERMINALES DE TESTÍCULO

Introducción

Un 95% de las neoplasias testiculares corresponden a tumores de células germinales, término que indica su origen en las células germinales primordiales. Los tumores germinales de testículo (TGT) constituyen una enfermedad paradigmática en oncología. Aunque son poco frecuentes, afectan a pacientes jóvenes (con la consiguiente morbilidad psicosocial asociada) y se caracterizan tanto por la existencia de unos marcadores tumorales séricos específicos como por su elevada curabilidad (80-90%) aun en estadios avanzados. Para optimizar estos resultados se precisa del concurso de equipos multidisciplinarios en centros especializados. Actualmente la investigación en este campo se centra en la reducción de la toxicidad asociada a la terapéutica en los estadios precoces, mediante el concepto de tratamiento adaptado al riesgo, y en la búsqueda de terapias más eficaces en los casos avanzados de mal pronóstico. A diferencia de lo que ocurre con otros tumores, disponemos de datos epidemiológicos y resultados terapéuticos representativos de la situación actual en España[1].

Epidemiología. Factores de riesgo

Los tumores germinales representan sólo el 1-1,5% de las neoplasias del varón, pero constituyen el tumor maligno más frecuente entre los 15-35 años. Se estima que 1/400-500 varones desarrollará esta enfermedad antes de los 50 años. La mayoría se originan en el testículo y menos del 10% en localizaciones extragonadales (mediastino, retroperitoneo y sistema nervioso central [SNC]). Su incidencia en los países occidentales se ha incrementado (entre un 3-6% anualmente) durante los últimos 40 años, hasta duplicarse, fundamentalmente, a expensas de los estadios más precoces[2]. La incidencia oscila entre los 0,5-1 caso/100.000 habitantes/año en África y Asia y los 5-7 casos/100.000 en el norte de Europa. En España se diagnostican anualmente unos 400-500 casos, lo que representa 1,5-2 casos/100.000 varones/año. Los TGT son más frecuentes en la raza blanca. La edad media de presentación se sitúa en los 35 años para los seminomas y los 25 años para los tumores germinales no seminomatosos (TGNS), mientras que los tumores mixtos ocurren entre ambas edades. Las neoplasias testiculares por encima de los 50 años son excepcionales, y suelen corresponder a linfomas o seminomas espermatocíticos. En la infancia sólo se presenta el 2-3% de estos tumores, con una mayor incidencia entre los 2-3 años e histología predominante de tumor del seno endodérmico.

La etiología es desconocida, pero su origen más probable parece ser una disgenesia gonadal. Varias afecciones genitourinarias se asocian con un mayor riesgo de cáncer testicular como la criptorquidia, hernia inguinal, hidrocele, disgenesias testiculares o espermatogénicas y desarrollos testiculares anómalos como los asociados a los síndromes de Klinefelter, disgenesia XY y síndrome de Down. La criptorquidia está presente en los antecedentes de un 10% de estos pacientes; se asocia a un riesgo de cinco a 20 veces superior de padecer un cán-

Tabla 1. Clasificación histológica de las neoplasias testiculares
Tumores de células germinales
Seminoma – Clásico (típico) – Anaplásico – Espermatocítico Carcinoma embrionario Teratoma – Maduro – Inmaduro – Maduro o inmaduro, con transformación maligna Coriocarcinoma Tumor del seno endodérmico (o del saco vitelino) Tumor germinal mixto (especificar todos los tipos celulares presentes)
Tumores del estroma gonadal
Tumor de células de Sertoli Tumor de células de Leydig Tumor de células de la granulosa
Tumores mixtos (células germinales y elementos estromales)
Gonadoblastoma
Tumores anexiales y paratesticulares
Adenocarcinoma de la rete testis Mesotelioma
Tumores misceláneos
Carcinoide Linfoma Quistes

cer testicular y parece que la carga genética patológica es más importante que la propia ectopia. No obstante, el principal factor de riesgo para el desarrollo de un cáncer de testículo es la existencia de un tumor germinal contralateral previo (lo que sucede en un 1-5% de los casos). Se han comunicado agregaciones familiares con un riesgo de padecer un TGT seis a 10 veces superior en familiares de primer grado. El riesgo acumulado a los 50 años de sufrir un TGT en un hermano de un paciente afecto de esta enfermedad es del 2,2%. Por último, la mayor frecuencia de cáncer testicular en pacientes afectos de SIDA (sobre todo seminomas), inmunosuprimidos por trasplantes (sobre todo TGNS) y la demostración de títulos elevados de anticuerpos contra el virus de Epstein-Barr, citomegalovirus y herpes simple en estos pacientes abogarían por una etiología infecciosa[3].

Histopatología y genética

El carcinoma *in situ* (neoplasia germinal intratubular) está presente en la práctica totalidad de los TGT y es la lesión precursora de los tumores germinales invasivos; su periodo de transformación se calcula en unos 5 años. Los TGT se clasifican en seminomas y TGNS en función de su origen y capacidad de diferenciación *in vivo* (Tabla 1). La mayoría de TGNS son mixtos e incluyen múltiples tipos celulares, que pueden incluir el seminoma. Cuando en un mismo tumor hay elementos de seminoma y no seminoma, el tratamiento debe realizarse como un TGNS, cuya evolución clínica es más agresiva. Para clasificar una neoplasia como seminoma se precisa la existencia únicamente de seminoma puro en la histología y la normalidad de los niveles séricos de α-fetoproteína (AFP), un marcador exclusivo de TGNS. Los tumores testiculares crecen como masas únicas o múltiples que van sustituyendo el parénquima testicular y pueden alcanzar un gran tamaño antes de atravesar la capa albugínea (Fig. 1). Por el contrario, en piezas de orquiectomía de TGT metastásicos pueden encontrarse sólo pequeñas lesiones con teratoma maduro (Fig. 2) o incluso restos cicatriciales residuales (tumor quemado).

Los seminomas representan aproximadamente el 40-50% de los TGT y son más frecuentes entre los 30-40 años. Pueden tener un índice mitótico elevado (seminoma anaplásico), células gigantes sincitiotrofoblásticas, infiltración linfocitaria y niveles séricos elevados de gonadotropina coriónica humana (β-HCG, *human chorionic gonadotropin*) hasta en un 20% de los casos, circunstancias que no modifican su pronóstico, aunque diversos autores confieren mayor agresividad a los tumores con cifras de β-HCG superiores a 1.000 unidades. La mayoría de marcadores tisulares están ausentes, excepto la fosfatasa alcalina placentaria (PLAP), que presenta un patrón predominante de membra-

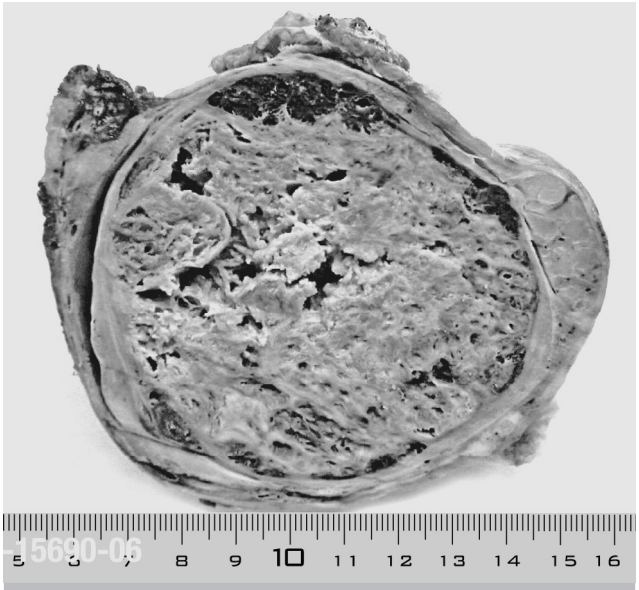


Figura 1. Pieza de orquiectomía: tumor de 7 cm de diámetro que sustituye la práctica totalidad del testículo. Se trata de un TGNS compuesto por coriocarcinoma con necrosis tumoral extensa que no atraviesa la albugínea.

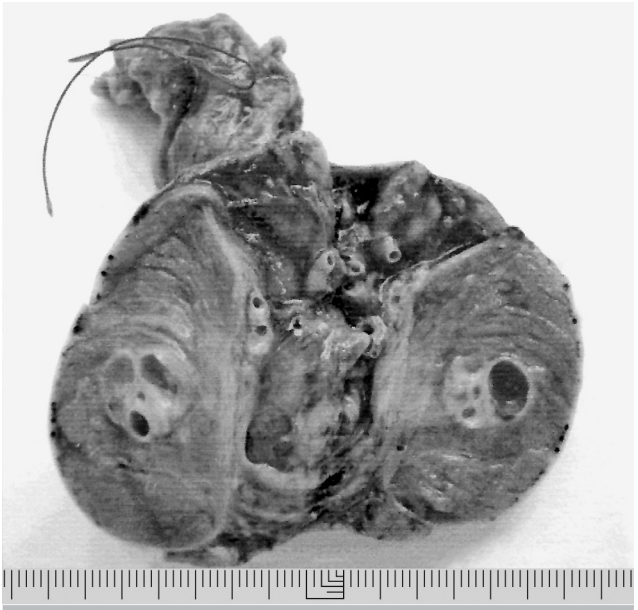


Figura 2. Pieza de orquiectomía: teratoma quístico maduro de 1,5 cm de diámetro en la porción central del testículo (paciente con metástasis retroperitoneales y pulmonares).

na. El seminoma espermatocítico es una variante histológica rara (3%) que no se asocia al carcinoma *in situ,* se presenta casi exclusivamente en varones ancianos y raramente metastatiza. La incidencia de metástasis al diagnóstico en el seminoma clásico se sitúa en un 20-30%.

El pico de incidencia de los TGNS se sitúa en la tercera década de la vida. Incluyen varios tipos celulares como el carcinoma embrionario, teratoma, coriocarcinoma y tumor del seno endodérmico (Tabla 1). Predominan las formas mixtas, sobre todo las asociaciones de teratoma y carcinoma embrionario (teratocarcinoma, 28% de los TGNS), carcinoma embrionario y tumor del seno endodérmico (26%), así como carcinoma embrionario y seminoma (tumor combinado, 14%). Las variantes puras son raras (carcinoma embrionario en 3%, coriocarcinoma en 1%, teratoma puro en 1%). El carcinoma embrionario es el más indiferenciado, con capacidad totipotencial para diferenciarse en los otros tipos; puede producir concentraciones séricas elevadas de AFP, β-HCG o ambas. Está compuesto por células que recuerdan un carcinoma pobremente diferenciado o anaplásico. El coriocarcinoma se compone de citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto; es raro en su forma pura y se asocia habitualmente con una diseminación metastásica hematógena extensa (pulmón y cerebro), acusada tendencia al sangrado y niveles muy elevados de β-HCG. El tumor del seno endodérmico se asemeja histológicamente al saco vitelino embrionario y casi siempre produce AFP; en su forma pura se encuentra con frecuencia en los tumores germinales mediastínicos. Se caracteriza microscópicamente por la presencia de los cuerpos embrioides de Shiller-Duval. El teratoma se compone de tipos celulares somáticos de dos o más capas de células germinales (ectodermo, mesodermo o endodermo). Los teratomas maduros constan de tipos celulares con diferenciación adulta como cartílago y epitelio glandular productor de mucina. Los teratomas inmaduros presentan diferenciación somática parcial similar a los tejidos fetales y embrionarios, todos de características benignas. Ocasionalmente un teratoma puede desarrollar un crecimiento agresivo e histo-

lógicamente remedar una neoplasia somática como rabdomiosarcoma, adenocarcinoma o tumor primitivo neuroectodérmico; se denomina teratoma con transformación maligna y es muy infrecuente.

Los tumores germinales son casi siempre hiperdiploides y frecuentemente triploides o tetraploides. Contienen al menos un cromosoma X y un cromosoma Y. Existe un marcador genético específico de los tumores germinales, el isocromosoma del brazo corto del cromosoma 12, i(12p), que se ha identificado en todos los subtipos histológicos y en el carcinoma *in situ*. En tumores germinales que no presentan i(12p) se ha encontrado material genético 12p en exceso en cromosomas marcadores con bandas aberrantes que consisten en segmentos repetitivos 12p. Por lo tanto, el exceso de material genético 12p está presente en todos los tumores germinales, tiene interés diagnóstico y representa uno de los eventos más precoces en la transformación maligna. Además de la ganancia genómica (hiperdiploidía y exceso en el número de copias de 12p), es también frecuente la pérdida genética generalizada[4].

En cuanto a los marcadores inmunohistoquímicos, los seminomas no expresan marcadores de diferenciación somática como las queratinas. El carcinoma embrionario, coriocarcinoma y tumor del seno endodérmico expresan queratinas de bajo peso molecular. Tanto los seminomas como los TGNS, cuando expresan marcadores, éstos pueden demostrarse en los especímenes patológicos. Estas tinciones pueden tener utilidad en la tipificación de neoplasias de origen incierto.

Diagnóstico y estadificación

La presencia de una masa testicular dura e indolora en un varón joven es patognomónica de un TGT, aunque sólo ocurre en la mitad de los casos. Otros presentan un dolor testicular difuso, una tumefacción, un aumento de consistencia del testículo o una combinación de los anteriores. Debe realizarse el diagnóstico diferencial con procesos más frecuentes, como la epididimitis u orquitis infecciosas, la torsión testicular o el hidrocele. La técnica diagnóstica electiva es la ecografía testicular, que suele mostrar una o más masas intratesticulares hipoecogénicas o alteraciones difusas con microcalcificaciones. Debe estudiarse también el testículo contralateral. Si se mantiene la sospecha de TGT, debe realizarse una orquiectomía radical por vía inguinal con ligadura del cordón espermático en el anillo interno sin biopsia previa. Las recidivas locales tras este procedimiento son excepcionalmente raras. En ocasiones puede realizarse previamente una punción aspiración con aguja fina si existen dudas diagnósticas. La orquiectomía transescrotal está formalmente contraindicada porque predispone a recidivas escrotales, inguinales y pélvicas.

Se ha demostrado que un intervalo prolongado entre el primer síntoma y la orquiectomía se relaciona con estadios de presentación más avanzados y, por lo tanto, con un peor pronóstico. En la serie del Grupo Germinal, la mediana de este tiempo resultó de 63 días en los pacientes con TGNS en estadio I frente a 120 días en los TGNS metastásicos de mal pronóstico ($p < 0,001$)[1]. Ello justificaría las campañas de salud pública para instruir a la población joven en riesgo. Los pacientes con tumores metastásicos suelen presentar dolor lumbar por infiltración retroperitoneal, disnea o hemoptisis por afectación pulmonar y ginecomastia en relación con cifras elevadas de β-HCG en suero.

Un 5-10% de pacientes con tumores germinales no presentan un tumor primario testicular, o bien éste está oculto o ha regresado espontáneamente. Los tumores germinales extragonadales del retroperitoneo suelen manifestarse como dolor lumbar o masas abdominales, mientras que los pacientes con tumores mediastínicos habitualmente presentan disnea, dolor torácico o síndrome de vena cava superior. En estos casos se requiere una biopsia adecuada para estudio histológico, inmunohistoquímico y genético. En todas las presentaciones extragonadales se recomienda realizar una ecografía testicular bilateral para descartar un tumor primario testicular.

El drenaje linfático primario del testículo se produce en los ganglios retroperitoneales por debajo de los vasos renales. Los tumores derechos metastatizan en los ganglios interaortocava y los



Figura 3. TC abdominal: adenopatía interaortocava de 26 mm de diámetro.

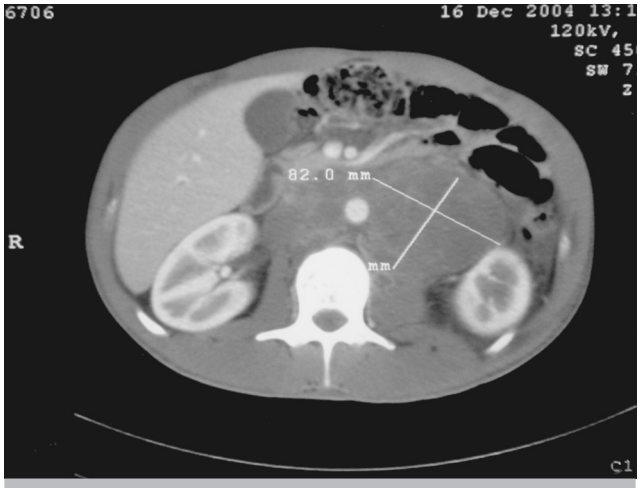


Figura 4. TC abdominal: masa retroperitoneal izquierda de 82 mm de diámetro.



Figura 5. TC torácica: metástasis pulmonares avanzadas en un TGNS.

izquierdos en los ganglios paraaórticos (Figs. 3 y 4). Posteriormente pueden aparecer adenopatías retrocrurales y en mediastino posterior. En el seminoma suelen ocurrir adenopatías mediastínicas y supraclaviculares antes del desarrollo de metástasis hematógenas. Por el contrario, en los TGNS son más frecuentes y precoces las metástasis hematógenas, sobre todo pulmonares (Fig. 5). Pueden aparecer de forma tardía metástasis hepáticas, óseas o cerebrales, pero son excepcionales como única localización de la enfermedad.

Como estudio de imagen debe practicarse una radiografía de tórax y una TC abdominopélvica. Los ganglios retroperitoneales en las zonas de drenaje se consideran patológicos cuando su tamaño se sitúa por encima de los 10 mm. Se añadirá una TC torácica en los casos con sospecha de afectación pulmonar, hiliar o mediastínica. El estudio del SNC sólo debe realizarse ante la presencia de síntomas neurológicos. Algunos autores lo recomiendan también en presencia de más de 20 metástasis pulmonares o ante cifras de β-HCG superiores a 20.000 UI/l.

Se deben determinar los marcadores tumorales séricos (AFP, β-HCG y deshidrogenasa láctica [LDH, *lactic dehidrogenase*]), tanto antes de la orquiectomía como después de ésta, de forma seriada, porque tienen valor pronóstico y sirven para monitorizar la respuesta al tratamiento, así como en el seguimiento clínico (Tabla 2). Las elevaciones de AFP y/o β-HCG, incluso sin alteraciones clínicas ni radiológicas, implican enfermedad activa y pueden justificar el inicio de tratamiento si se descartan razonablemente posibles falsos positivos[4]. Tras

Tabla 2. Frecuencia de elevación de marcadores tumorales al diagnóstico[4]

Referencia	Histología	AFP	β–HCG	AFP y/o β-HCG
Bosl (1983)	TGNS	47%	60%	ND
Nogaard (1984)	Seminoma	1%	7%	8%
	TGNS	52%	31%	60%
Germà (1985)	Seminoma	0%	27%	27%
	TGNS	71%	64%	82%
Javadpour (1986)	Seminoma	0%	9%	9%
	TGNS	65%	57%	84%
Horwich (1991)	Seminoma	4%	15%	19%
	TGNS	47%	36%	56%
Grupo Germinal (2002)	Seminoma	0%	21%	21%
	TGNS	70%	53%	79%

la cirugía y la quimioterapia (QT), las concentraciones de AFP y β-HCG deben disminuir de acuerdo con su vida media; por el contrario, una meseta o descenso subóptimo sugieren actividad neoplásica residual. Existe una correlación entre los niveles de marcadores y el volumen de enfermedad metastásica presente y, por lo tanto, con el pronóstico de la enfermedad[5].

La AFP es un marcador específico de TGNS que puede elevarse en cualquier estadio, hecho que ocurre hasta en un 40-60% de pacientes con TGNS. Su vida media es de 5-7 días. Las principales causas de falso positivo o elevación espúrea son la enfermedad hepática y el carcinoma hepatocelular. Algunos tumores del tracto gastrointestinal también pueden incrementar los niveles séricos de AFP. La β-HCG puede elevarse tanto en seminomas como en TGNS. Esto sucede en un 40-60% de TGNS y en un 15-20% de seminomas. Sin embargo, en los seminomas los valores no suelen superar los pocos cientos de UI/l, aun en presencia de metástasis avanzadas. La vida media de la β-HCG es de 30 h. Los principales orígenes de falsos positivos son el hipogonadismo yatrógeno y la reactividad cruzada con la hormona luteinizante. Se pueden detectar cifras moderadamente elevadas de β-HCG en otras neoplasias (de hígado, páncreas, pulmón, estómago o próstata). La LDH sérica es menos específica, pero presenta valor pronóstico independiente en pacientes con tumores germinales avanzados (se eleva en 80% de seminomas y 60% de TGNS)[4].

La clasificación actual por estadios de los TGT se muestra en la tabla 3. Básicamente, considera la extensión intratesticular (T), la afectación ganglionar (N), la existencia de metástasis (M) y los valores de los marcadores tumorales séricos (S); es la primera neoplasia cuyos marcadores séricos se incluyen en el sistema TNM de la AJCC/UICC[5]. Ha venido a sustituir la clasificación más usada en el pasado, desarrollada en el hospital *Royal Marsden*. Para estimar el riesgo en los tumores metastásicos y comparar resultados entre series hoy en día se acepta universalmente la clasificación internacional IGCCCG *(International Germ Cell Cancer Collaborative Group),* basada en un análisis retrospectivo de 5.202 pacientes con TGNS y 660 pacientes con seminoma tratados con esquemas de cisplatino[6] (Tabla 4). Este sistema ha supuesto un gran avance para estratificar a los pacientes, obviando el problema de la existencia previa de múltiples clasificaciones pronósticas (MSKCC, Indiana, EORTC). Para los TGNS, son factores pronósticos independientes la localización primaria en mediastino, niveles elevados de los marcadores séricos (AFP, β-HCG y LDH) y la presencia de metástasis viscerales

Tabla 3. Clasificación TNM de los tumores testiculares

Tumor primario (T)				
T1	Tumor limitado al testículo y epidídimo, sin invasión vascular ni linfática. Puede invadir la túnica albugínea pero no la túnica *vaginalis*			
T2	Tumor limitado al testículo y epidídimo, con invasión vascular o linfática, o con invasión de la túnica *vaginalis*			
T3	Invasión de cordón espermático			
T4	Invasión del escroto			
Ganglios regionales (N)				
N0	Sin invasión ganglionar			
N1	Adenopatía única o múltiple < 2 cm			
N2	Adenopatía única o múltiple entre 2-5 cm			
N3	Adenopatía única o múltiple > 5 cm			
Metástasis a distancia (M)				
M0	Sin metástasis a distancia			
M1a	Adenopatías no regionales o metástasis pulmonares			
M1b	Metástasis viscerales extrapulmonares			
Marcadores tumorales séricos (S)				
	LDH	β-HCG (UI/l)	AFP (ng/ml)	
S1	< 1,5 × N	< 5.000	< 1.000	
S2	1,5-10 × N	5.000-50.000	1.000-10.000	
S3	> 10 × N	> 50.000	> 10.000	
Agrupación por estadios				
IA	pT1	N0	M0	S0
IB	pT2-4	N0	M0	S0
IS	pT1-4	N0	M0	S1-3
IIA	pT1-4	N1	M0	S0-1
IIB	pT1-4	N2	M0	S0-1
IIC	pT1-4	N3	M0	S0-1
IIIA	pT1-4	N0-3	M1a	S0-1
IIIB	pT1-4	N0-3	M0-1a	S2
IIIC	pT1-4	N0-3	M0-1b	S0-3

extrapulmonares. Para los seminomas, el único factor pronóstico adverso es la existencia de metástasis viscerales no pulmonares, de forma que no existen casos de mal pronóstico en esta histología. La curva de descenso en las concentraciones séricas de AFP y β-HCG tras el inicio de la QT permite obtener información pronóstica adicional que es independiente de la clasificación IGCCCG. La diferenciación entre descenso satisfactorio o insatisfactorio se realiza con las cifras de marcadores obtenidas tras los dos primeros ciclos de tratamiento.

Tratamiento

Como hemos comentado previamente, la orquiectomía inguinal es la primera maniobra terapéutica en todos los TGT. Como excepción, en pacientes con tumores metastásicos muy avanzados puede diferirse esta intervención para comenzar la QT de forma inmediata ante el riesgo vital. El tratamiento postorquiectomía depende del estadio y la histología (seminoma *vs* TGNS). Debe ofrecerse a los pacientes la posibilidad de criopreservación de semen antes de cualquier tratamiento. En el seminograma postorquiectomía, una parte de los pacientes son oligospérmicos o azoospérmicos. Sin embargo, su fertilidad puede recuperarse espontáneamente incluso tras la QT y/o radioterapia (RT) posterior. Ello es más frecuente en pacientes con buenos recuentos basales de espermatozoides, edad inferior a 30 años y que no han recibido más de cuatro ciclos de QT.

Tratamiento del estadio I

Actualmente, cerca del 76% de los seminomas y 32% de los TGNS se presentan en estadio clínico I, lo que representa un 54% de todos los TGT. En esta situación, la probabilidad de supervivencia a 5 años se aproxima al 100%; ello corresponde a una ganancia en la expectativa de vida en torno a 50 años. Sin embargo, no hay un consenso internacional con respecto a la terapia de elección. Hay varias opciones terapéuticas disponibles y su

Tabla 4. Clasificación pronóstica internacional (IGCCCG)

	Buen pronóstico	Intermedio	Mal pronóstico
No seminoma			
Criterios	Todos	Alguno	Alguno
AFP	< 1.000 ng/ml	1.000-10.000	> 10.000 ng/ml
β-HCG	< 5.000 UI/l	5.000-50.000	> 50.000 UI/l
LDH	< 1,5 × N	1,5-10 × N	> 10 × N
Otros			Primario mediastínico Metástasis viscerales Extrapulmonares
Incidencia			
IGCCCG	56%	28%	16%
GG	63%	19%	18%
Supervivencia global			
IGCCCG	92%	80%	48% (5 años)
GG	97%	89%	72% (3 años)
Seminoma			
Metástasis viscerales extrapulmonares	Ausentes	Presentes	No existen
Incidencia			
IGCCCG	90%	10%	
GG	96%	4%	
Supervivencia global			
IGCCCG	86%	72%	(5 años)

eficacia final es similar si se llevan a cabo por equipos multidisciplinarios especializados. Por ello, el objetivo de los estudios en marcha es mantener estos resultados minimizando los efectos adversos del tratamiento, especialmente la morbilidad aguda y tardía, preservando la fertilidad y la calidad de vida de los enfermos[7]. Esto puede conseguirse usando terapias menos tóxicas o limitando su empleo a aquellos enfermos con mayor riesgo de recidiva. La aproximación tradicional tras la orquiectomía consistía en la RT adyuvante en los pacientes con seminoma y la linfadenectomía retroperitoneal (LARP) para aquellos con TGNS. Esta actitud se justificaba por la ausencia de tratamientos eficaces para las recidivas de la enfermedad en la década de 1960 (hasta la introducción del cisplatino). Sin embargo, ambas modalidades implican tratar a todos los pacientes y no están exentas de morbilidad. Por eso se han desarrollado tratamientos alternativos que ofrecen resultados equivalentes con menor toxicidad, entre ellos el seguimiento clínico, la QT adyuvante y, más recientemente, los protocolos de tratamiento adaptado al riesgo individual de recidiva[8].

Un TGT en estadio I se define como un tumor confinado al testículo y sin evidencia clínica de enfermedad metastásica. Los marcadores séricos deben haberse normalizado tras la orquiectomía.

A pesar de las continuas mejoras técnicas, la estadificación clínica actual (con TC helicoidal) presenta un índice de falsos negativos que se aproxima al 30% y una precisión global del 80%. La tomografía por emisión de positrones (PET) no parece ofrecer ventajas en TGNS porque no detecta lesiones pequeñas y teratomas maduros.

Factores pronóstico en estadio I

Varios estudios han correlacionado variables histopatológicas específicas en las piezas de orquiectomía con la frecuencia de recidivas durante el seguimiento clínico o con la presencia de adenopatías en la LARP primaria de pacientes con TGT en estadio clínico I[9,10]. Estos criterios de riesgo podrían ayudarnos a individualizar el tratamiento tras la orquiectomía. Sin embargo, no existen factores pronósticos universalmente aceptados para el seminoma. Diversos análisis multivariantes han encontrado una mayor probabilidad de recidiva en tumores grandes (> 6 cm), con invasión linfovascular y en edades jóvenes (< 34 años), pero no se han confirmado prospectivamente[11-13]. En un análisis conjunto de 638 pacientes con seminoma en estadio I sometidos a vigilancia, el tamaño del tumor primario (> 4 cm) y la invasión de la *rete testis* resultaron factores pronósticos independientes[14]. El riesgo relativo de recidiva fue de 1,7-2 para enfermos con un criterio y 3,4 para aquellos con ambas características. En un estudio retrospectivo de 588 pacientes tratados con una política adaptada al riesgo en el Grupo Germinal, la invasión de la *rete testis*, la edad inferior a 30 años y el estadio tumoral superior a pT1 (invasión vascular o extensión más allá de la albugínea) resultaron factores predictivos con significación estadística[15].

La presencia de invasión vascular (venosa o linfática) y la existencia (y su proporción) de carcinoma embrionario en el tumor primario se han mostrado como factores pronósticos independientes y son los criterios más aceptados en pacientes con TGNS en estadio I[16]. Pacientes sin ninguna de estas características tienen una probabilidad de supervivencia libre de enfermedad (SLE) a largo plazo sin tratamiento adicional del 88-91%. Sin embargo, esta combinación no se ha validado prospectivamente y su valor predictivo es limitado. La invasión vascular sólo es, en la práctica clínica, el criterio más extendido para seleccionar un tratamiento adaptado al riesgo. En un estudio prospectivo, Albers, et al. demostraron que un índice proliferativo elevado (medido como inmunotinción con MIB-1 *vs* Ki67 superior al 70%) y la presencia de más del 50% de células de carcinoma embrionario en el espécimen son factores relevantes en combinación con la presencia de invasión vascular para definir un grupo de alto riesgo[10]. Otros grupos han intentado definir un subgrupo de enfermos con un riesgo muy bajo de recidiva, como aquellos con teratoma maduro puro sin invasión vascular[17]. Hasta la fecha, marcadores moleculares como p53, Ki-67, bcl-2, catepsina D, E-cadherina, ip12 y algunas características del ciclo celular no se han mostrado como factores predictivos útiles en la clínica. En un metaanálisis publicado recientemente, los factores predictivos de recidiva que resultaron significativos fueron, con un riesgo relativo decreciente, la invasión vascular, el índice proliferativo, la presencia y porcentaje de carcinoma embrionario, un estadio tumoral superior a pT1 (infiltración más allá de la albugínea), un tamaño tumoral superior a 3 cm y la edad del paciente por encima de los 30 años[18].

Seminoma

Es una enfermedad muy radiosensible y la RT adyuvante aún representa para algunos autores el tratamiento estándar postorquiectomía en el estadio I. La pauta clásica consiste en la administración de 26-30 Gy en el retroperitoneo y los ganglios pélvicos ipsilaterales (campo en pata de perro) mediante un acelerador lineal. La experiencia publicada en la bibliografía es muy extensa, con más de 3.000 pacientes seguidos a largo plazo. La incidencia de recidivas después de la RT es aproximadamente del 5% (la mayoría ocurren fuera del campo de irradiación) y la supervivencia a 5 años es del 97%[19]. Tras la irradiación se simplifica el seguimiento del retroperitoneo. Los efectos adversos agudos son principalmente gastroin-

Tabla 5. Resultados del seguimiento en seminoma en estadio I

Referencia	N.º pacientes	Seguimiento (mediana, meses)	Recidivas N.º (%)	SVCE
Duchesne[24]	113	30	13 (11,5)	100
Horwich[11]	103	62	17 (16,5)	100
Von der Maase[12]	261	48	49 (18,7)	98,9
Ramakrishnan[25]	72	44	13 (18,1)	100
Germà[26]	45	34	5 (11,1)	100
Coleman[27]	94	NS	14 (14,9)	100
Daugaard[28]	394	60	69 (17,5)	100
Choo[29]	88	121	17 (19,3)	100
Warde[13]	421	97	64 (15,2)	99,7
Grupo Germinal*[15]	284	48	34 (11,9)	100

*La serie del Grupo Germinal incluye sólo pacientes sin criterios de riesgo.

testinales (vómitos y diarrea) y leves a moderados. Sin embargo, la RT sistemática a todos los pacientes representa un sobretratamiento excesivo, ya que cerca del 80% están curados con la mera orquiectomía. Este hecho se agrava al existir una incidencia aumentada de segundas neoplasias (dos-tres veces sobre la esperada o 5% a los 10-15 años), generalmente dentro de los campos de irradiación recibidos. Así, se han descrito tumores del tracto gastrointestinal, cáncer de vejiga, riñón, sarcomas de partes blandas y leucemias) y una mortalidad aumentada por enfermedad cardiovascular y procesos de perforación e isquemia intestinales[20,21]. Además, se han descrito trastornos de la fertilidad en el testículo restante. Estudios aleatorizados recientes han demostrado que la RT puede limitarse al campo paraaórtico con seguridad[22], y que puede reducirse las dosis a 20 Gy[23]. La toxicidad aguda disminuye, de este modo, sin comprometer aparentemente los resultados de eficacia. Sin embargo, no hay suficiente seguimiento de estas series para conocer la morbilidad a largo plazo de estas dosis inferiores de RT.

El seguimiento clínico se desarrolló primero para pacientes con TGNS, pero presenta resultados similares en pacientes con seminoma en estadio I. La incidencia de recidivas es de 16-20%, por lo que se evita cualquier tratamiento en la mayoría de los casos. La tabla 5 resume las principales series de seguimiento publicadas hasta la fecha[11-15,24-29]. Cuando se producen recidivas, la mediana de tiempo oscila ente 12-18 meses. El lugar más común es el retroperitoneo, seguido de los ganglios pélvicos y el pulmón. Todas las recaídas deberían tratarse con QT. La supervivencia causa-específica es del 99%. Aunque se trata de una aproximación más costosa económicamente, la mayoría de autores coincide en que el seguimiento es una opción segura y viable en pacientes con seminoma en estadio I. No obstante, se precisa un mayor seguimiento de estas series para conocer los eventos tardíos (sobre todo recidivas). El cumplimiento y adherencia al programa de seguimiento son imprescindibles tanto para el paciente como para el médico. La inexistencia de marcadores tumorales específicos para el seminoma, la ausencia de factores pronósticos bien definidos para permitir la selección de pacientes y las dudas sobre la incidencia de recidivas tardías han dificultado la aceptación generalizada de esta opción. Además, el volumen tumoral en la recaída puede ser significativo y requerir una QT más intensiva.

Típicamente considerado por algunos autores como una aproximación en investigación, la experiencia con QT adyuvante en el seminoma en estadio I es más reciente pero ya consistente.

Tabla 6. Estudios de carboplatino adyuvante en seminoma en estadio I

Referencia	N.º pacientes (n.º ciclos)	Seguimiento (mediana, meses)	Recidivas N.º (%)	SVCE
Oliver[30]	57 (2)	128	3 (3,5)	100
	146 (1)	52	1 (0,7)	100
Dieckmann[31]	93 (1)	48	8 (8,6)	100
	32 (2)	45	0 (0)	100
Reiter[32]	107 (2)	74	0 (0)	100
Steiner[33]	108 (2)	60	2 (1,8)	100
Krege[34]	43 (2)	28	0 (0)	100
Oliver[35]	560 (1)	48	27 (4,8)	100
Grupo Germinal*[15]	304 (2)	48	9 (2,9)	100

*La serie del Grupo Germinal incluye sólo pacientes con criterios de riesgo.

El carboplatino tiene actividad en el seminoma metastásico (aunque menor que el cisplatino), y presenta un perfil de toxicidad aceptable. La mayoría de grupos de estudio han administrado uno o dos ciclos de carboplatino en monoterapia a todos los enfermos con estadio I, con resultados excelentes. El índice de recidivas es menor que tras la RT adyuvante y la supervivencia causa-específica a los 5 años próxima al 100%[15,30-35] (Tabla 6). No existe apenas morbilidad, y consiste en emesis leve y trombocitopenia clínicamente irrelevante. No se han descrito complicaciones a largo plazo y la toxicidad gonadal es casi nula. Sin embargo, el seguimiento de estas series en aún limitado. La QT previene no sólo la recidiva retroperitoneal sino también la recidiva sistémica. Otra ventaja potencial sobre la RT es la facilidad de administración (dos ciclos breves en régimen ambulatorio).

Warde, et al. evaluaron los resultados del tratamiento y los patrones de recidiva en un grupo de 364 pacientes con seminoma en estadio I sometidos a seguimiento o RT adyuvante (25 Gy), y no encontraron diferencias en la supervivencia causa-específica a los 5 años (99,8 *vs* 100%)[36]. Un estudio publicado recientemente del *Medical Research Council* y la *European Organization for Research and Treatment of Cancer* han comparado un ciclo de carboplatino en monoterapia frente a la RT paraaórtica (20-30 Gy) en este contexto. Entre 1996-2001, se aleatorizaron 1.447 pacientes (razón 3:5). Las características clínicas estaban bien balanceadas. La mediana de seguimiento era de 4 años. La supervivencia libre de recidiva fue similar (98,1 *vs* 97,2% a 2 años y 95,4 *vs* 96,6% a 3 años). Sin embargo, los datos de toxicidad y la frecuencia de segundas neoplasias, tanto testiculares como extratesticulares, parecen favorecer el uso de la QT adyuvante[35].

Conceptualmente, no parece adecuado tratar a todos los pacientes con seminoma en estadio I, dado que la mayoría de ellos no recae tras la orquiectomía, y el tratamiento de las recidivas es curativo. Aunque los criterios de riesgo de recaída son aún imperfectos, parece razonable individualizar la terapéutica y ofrecer seguimiento a los enfermos con bajo riesgo y administrar QT a aquellos con criterios de mal pronóstico. Los dos únicos estudios publicados sobre tratamiento adaptado al riesgo corresponden al Grupo Germinal español. En el primero se incluyeron 203 pacientes y se emplearon como criterios de riesgo para la administración de QT la invasión vascular y la extensión tumoral más allá de la albugínea. Un 70% de los casos se asignaron a seguimiento, mientras que el resto recibió dos ciclos de carboplatino (400 mg/m^2). Con una mediana de seguimiento de 52 meses, la incidencia de recidivas fue del 16% en el primer grupo y del 3% en el segundo. La mediana del tiempo hasta la recaída fue de 11 meses, y la ma-

yoría de ellas ocurrió en el retroperitoneo. La supervivencia causa-específica a 5 años fue del 100%[37]. El segundo estudio adoptó los nuevos criterios de riesgo aceptados internacionalmente tras un amplio estudio conjunto de pacientes en seguimiento (tamaño tumoral > 4 cm e invasión de la *rete testis*)[14]. Se incluyeron 300 pacientes, de los que un 32% no presentaban criterios de riesgo y fueron sometidos a seguimiento; el resto recibió dos ciclos de carboplatino (AUC 7). Con una mediana de seguimiento de 25 meses, la incidencia de recidivas fue del 4 y 2%, respectivamente. De nuevo, todas las recidivas sucedieron en el retroperitoneo tras una mediana de 8 meses, y no se han registrado fallecimientos por seminoma[38]. Por lo tanto, con los datos actualmente disponibles, el seguimiento clínico y la QT adyuvante representan dos alternativas ventajosas a la RT tradicional; sin embargo, el tratamiento adaptado al riesgo se perfila como la opción más recomendable en pacientes informados y centros experimentados en esta estrategia.

Tumores germinales no seminomatosos

La LARP constituye el tratamiento tradicional tras la orquiectomía para pacientes con TGNS en estadio I, particularmente en EE.UU. El principal argumento que apoya esta opción es la inexactitud de las técnicas radiológicas actuales, de forma que cerca del 30% de pacientes diagnosticados de estadio clínico I mediante TC presentan finalmente afectación retroperitoneal tras la cirugía (estadio patológico II). Además, un 10% de casos con ganglios retroperitoneales de tamaño aumentado son resultados falsos positivos. La LARP permite una estadificación precisa e inmediata con confirmación histológica, así como una estratificación del tratamiento posterior. Si se detecta invasión ganglionar, generalmente se administran dos ciclos de QT complementaria; el resto de pacientes no requiere terapia adicional. De esta forma, entre el 62-75% de casos no requiere QT. La incidencia de recidivas tras la LARP en pacientes con estadio patológico I es de 0-2% en el retroperitoneo y 8-10% en el pulmón[39]. Ambos tienden a ocurrir en los primeros 2 años y pueden rescatarse con QT. De este modo, el seguimiento se simplifica al no precisar TC abdominal de rutina, lo que resulta un procedimiento coste-efectivo. Además, las recidivas tardías son excepcionales.

Entre sus inconvenientes, la LARP se asocia con complicaciones quirúrgicas agudas en el 17% de los casos, que pueden prolongar la estancia hospitalaria[40], y con disfunción eyaculatoria a largo plazo (10-20% en función de la experiencia del urólogo y el tipo de intervención). Además, esta cirugía se realiza «innecesariamente» en un 70-83% de pacientes que nunca habrían recaído tras la orquiectomía en ausencia de tratamiento complementario. Recientemente se han desarrollado dos modificaciones técnicas del procedimiento quirúrgico que ofrecen una menor morbilidad. La LARP modificada «neuroconservadora» reduce los índices de aneyaculación al 1-2%[41], mientras que la LARP laparoscópica disminuye la incidencia de complicaciones quirúrgicas agudas y mejora tanto la calidad de vida como la recuperación quirúrgica del paciente a expensas de un mayor tiempo de quirófano[42]. En un estudio reciente publicado por el *German Testicular Cancer Study Group* (GTCSG), se evaluaron las complicaciones quirúrgicas de la LARP neuroconservadora en 239 pacientes con TGNS en estadio clínico I tratados en siete centros terciarios de referencia[40]. Cuatro urólogos realizaron más de la mitad de las intervenciones y tuvieron un bajo índice de morbilidad. Sin embargo, la proporción de complicaciones aumentó en el resto de urólogos de forma inversamente proporcional al número de intervenciones practicadas por cada especialista. Actualmente no se contempla la LARP primaria como parte del tratamiento estándar de los TGNS en estadio I, al menos en el Reino Unido y España[43]. Algunos autores recomiendan considerar la histología del tumor primario y proponen realizar LARP en pacientes con teratoma maduro puro (hasta el 20% tienen enfermedad retroperitoneal oculta) y administrar QT en aquellos con tumores en que predomina el carcinoma embrionario (cerca del 20% presentan recidiva pulmonar tras la LARP).

El seguimiento estrecho o vigilancia clínica se estudió inicialmente en pacientes con TGNS en estadio I. Con la mayor resolución de las TC de última generación y una vigilancia más estrecha (se requieren unos seis TC adicionales en los pri-

Tabla 7. Tratamiento adaptado al riesgo en tumores germinales no seminomatosos en estadio I

Referencia	C. Riesgo	Tratamiento	Recidivas N.º (%)	Seguimiento Mediana (meses)
Oliver[50]	IV, CE, SE	BR: Seguimiento	3/19 (16)	43
		AR: BEP × 2	1/22 (5)	
Pont[53]	IV	BR: Seguimiento	2/25 (8)	79
		AR: BEP × 2	2/29 (7)	
Cullen[48]	IV, CE, SE	AR: BEP × 2	2/114 (2)	48
Klepp[54]	IV, AFP	BR: Seguimiento	20/106 (19)	40
		RI: LARP (+QT)*	13/99 (13)	
		AR: BEP × 3	1/32 (3)	
Ondrus[55]	IV, CE	BR: Seguimiento	7/49 (14)	36
		RI: LARP (+ QT)*	1/5 (20)	
		AR: BEP × 2	0/18 (0)	
Böhlen[49]	IV, CE, pT	AR: BEP o PVB × 2	1/58 (2)	93
Studer[56]	IV, CE, pT	AR: BEP × 2	1/41 (2)	42
Grupo Germinal[57]	IV, pT	BR: Seguimiento	73/360 (20)	40
		AR: BEP × 1-3	3/233 (1)	
Dearnaley[58]		AR: BOP × 2	2/115 (2)	70

*Si la linfadenectomía retroperitoneal (LARP) mostraba afectación ganglionar se administraba QT.
IV: invasión vascular; CE: carcinoma embrionario; SE: tumor del seno endodérmico; pT: extensión del tumor primario; BR: bajo riesgo; RI: riesgo intermedio; AR: alto riesgo.

meros 5 años), la incidencia de recidivas se sitúa en un 25-35%. La mediana de tiempo hasta la recidiva es de 4-13 meses, y menos de un 5% de las recaídas son tardías. Su localización suele ser retroperitoneal (54-78%), pulmonar (13-31%) o como elevación aislada de marcadores (10%). Todas ellas se rescatan con QT, de forma que el índice de curaciones llega al 99%[26,44-46]. Con esta política se evita cualquier tipo de tratamiento postorquiectomía en un 70-83% de los casos.

Entre los inconvenientes del seguimiento se encuentran el estrés psicológico que pueden sufrir los pacientes, la necesidad de un seguimiento más prolongado y costoso económicamente y la conveniencia de obtener una adecuada adherencia de los pacientes al programa de visitas. El retroperitoneo es difícil de monitorizar mediante TC, y si el diagnóstico de la recidiva no es precoz, los pacientes requieren un tratamiento más intensivo. Un 25% de los pacientes requeriría tres-cuatro ciclos de QT basada en cisplatino y un 5% adicional precisará LARP para resecar masas residuales. Hoy en día se acepta el seguimiento como opción terapéutica satisfactoria en pacientes con TGNS en estadio clínico I. Se requiere la cooperación estrecha de pacientes y oncólogos, así como una adherencia a programas de vigilancia rigurosos para identificar precozmente las recidivas. En un estudio retrospectivo se compararon los resultados del seguimiento clínico y de la LARP primaria en 90 y 101 pacientes con TGNS en estadio I tratados en dos instituciones holandesas. Los índices de supervivencia causa-específica fueron del 98,5 y 98%, respectivamente, con una mediana de seguimiento superior a 7 años[47].

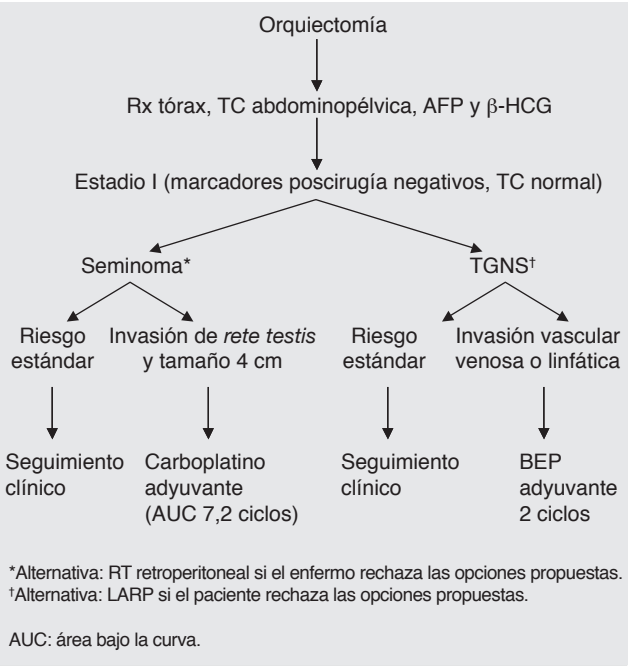


Figura 6. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento de los TGT en estadio clínico I (IA y IB).

Dada la exquisita quimiosensibilidad de los TGNS avanzados a las combinaciones de cisplatino, la QT adyuvante es una opción terapéutica razonable. El régimen de QT adyuvante más empleado consiste en dos ciclos de BEP (bleomicina, etopósido y cisplatino)[48-50]. Es un tratamiento muy efectivo, con índices de recidiva publicados inferiores al 3%. Entre las ventajas de esta aproximación se encuentra la seguridad que ofrece a los pacientes, disminuyendo el estrés del seguimiento. Además, la QT previene tanto las recidivas retroperitoneales como las sistémicas, en contraste con la LARP. Entre sus inconvenientes se encuentra la posibilidad de efectos secundarios a corto y largo plazo. Aunque la toxicidad aguda es leve y los trastornos de fertilidad transitorios, se recomienda realizar criopreservación antes del tratamiento. No se han demostrado efectos adversos tardíos relevantes tras dos ciclos de BEP. Se han estudiado esquemas alternativos de QT con menor toxicidad como dos ciclos del esquema bisemanal BOP (bleomicina, vincristina y cisplatino) o un único ciclo de BEP. Aunque los resultados son prometedores, deben confirmarse prospectivamente. La QT adyuvante ha ganado aceptación en Europa, pero no así en EE.UU., donde se considera aún una terapia experimental (los regímenes, dosis y número de ciclos no están establecidos).

En un estudio con cuestionarios específicos realizado entre 207 pacientes y controles se investigaron las preferencias de tratamiento en TGNS en estadio I. A los participantes se les pidió que, tras una adecuada información, eligieran entre QT adyuvante, seguimiento o dejar la decisión a criterio del médico, en función de hipotéticos riesgos de recidiva entre 10-90%[51]. En todos los grupos, a medida que aumentaba el nivel de riesgo, la proporción de casos que optaba por la QT aumentaba frente al seguimiento, con un punto de corte en el nivel de riesgo del 30%. Del mismo modo, una proporción decreciente de pacientes dejó el tratamiento a criterio del médico a medida que se incrementaba el riesgo de recidiva.

Recientemente, el GTCSG ha presentado los resultados de un estudio aleatorizado que comparaba la LARP primaria con la administración de un ciclo de BEP en pacientes con TGNS en estadio I clínico. Demostraba significativamente menos recidivas y menos efectos secundarios en el brazo de QT[52]. Sin embargo, dado que administrar QT adyuvante a todos los pacientes puede representar un sobretratamiento, actualmente se prefiere una política de tratamiento adaptado al riesgo.

Los estudios realizados en TGNS demuestran que los pacientes sin invasión vascular sometidos a seguimiento recidivan en un 14-22%, mientras que, en aquellos con invasión vascular (un 36% del total), el índice de recaídas disminuye desde un 48% sin tratamiento a menos del 4% con QT adyuvante (Tabla 7)[48-58]. Este tratamiento individualizado minimiza tanto la necesidad de tratamiento como la toxicidad, por lo que representa una alternativa ventajosa a la LARP sistemática. Las guías clínicas actuales recomiendan seguimiento para los casos de buen pronóstico y tratamiento adyuvante para los pacientes con criterios de riesgo de recidiva. En el Reino Unido y Europa, este tratamiento consiste en dos ciclos de QT con el esquema BEP[59], mientras que en muchos centros americanos la LARP primaria es la terapia de elección. Debe considerarse que los factores predictivos

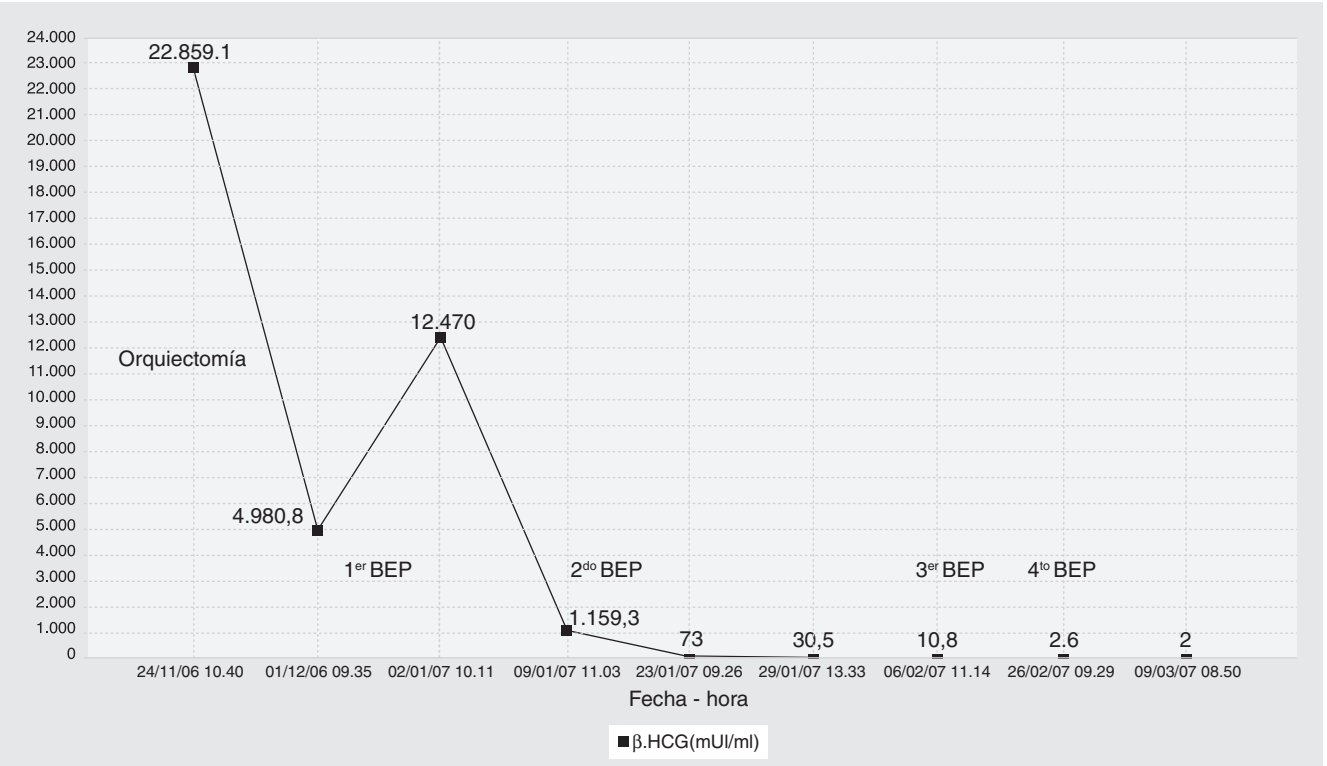


Figura 7. Curva de marcadores tumorales: descenso de β-HCG tras la orquiectomía, incremento tras el primer ciclo de QT (BEP) y normalización tras el segundo en un paciente con TGNS metastásico.

de recidiva disponibles son poco precisos, por lo que se requieren investigaciones adicionales en este campo, especialmente aquellas que consideran los nuevos parámetros biológicos.

En resumen, la tendencia actual es emplear un tratamiento adaptado al riesgo, en función de los factores pronósticos presentes, tanto en seminomas como en TGNS en estadio clínico I. La figura 6 muestra el algoritmo vigentemente recomendado por el Grupo Germinal.

Tratamiento de la enfermedad avanzada

Desde finales de la década de 1970 sabemos que aproximadamente un 80% de pacientes con TGT metastásicos alcanzan una respuesta completa duradera mediante QT basada en cisplatino. Éste es uno de los hitos fundamentales en la oncología moderna. La exquisita quimiosensibilidad de estos tumores parece relacionarse con su predisposición a desarrollar apoptosis. Para obtener estos resultados se requiere emplear la QT a dosis plenas, monitorizar periódicamente los marcadores tumorales séricos y emplear de forma juiciosa la cirugía de rescate en las lesiones residuales.

En efecto, se admite que la QT en estos pacientes debe administrarse sin retrasos (independientemente del recuento leucocitario en el día 21) y que no está justificado reducir las dosis, por lo que deben emplearse todas las medidas de apoyo necesarias. Los marcadores tumorales deben determinarse semanalmente hasta su negativización. Tras la orquiectomía pueden descender los niveles incluso en presencia de metástasis; además, tras la QT puede producirse un incremento debido a la lisis tumoral (Fig. 7). La dosificación seriada de marcadores se correlaciona estrechamente con la evolución de la enfermedad, por lo

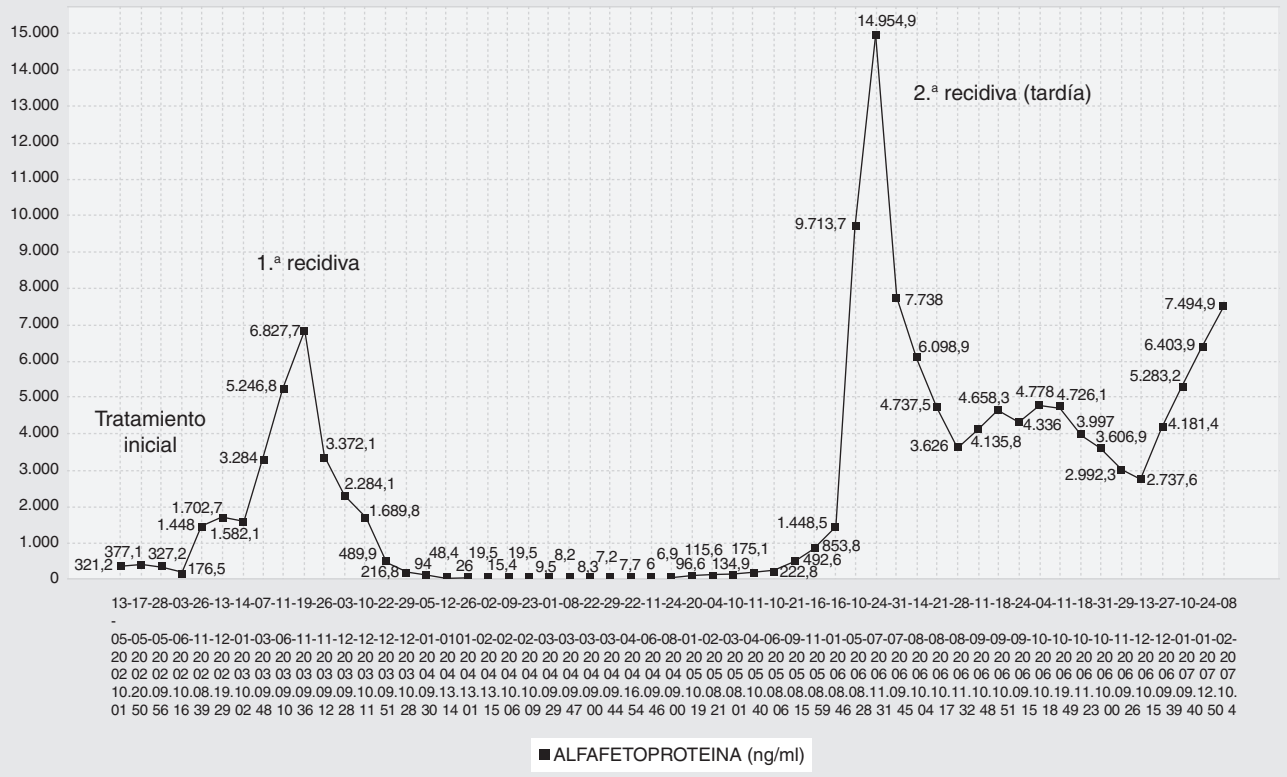


Figura 8. Utilidad de los marcadores en el seguimiento evolutivo y monitorización de la respuesta al tratamiento: curva de AFP en paciente con TGNS metastásico de más de 5 años de evolución y dos recidivas.

que tienen gran utilidad en el seguimiento y monitorización de la respuesta al tratamiento (Fig. 8)[4]. Por último, como veremos más adelante, tras la negativización de estos marcadores debe valorarse siempre la necesidad de resección de las lesiones residuales en función del tamaño e histología inicial.

Los centros hospitalarios experimentados de referencia en TGT tienen un papel fundamental en el tratamiento de los enfermos de mal pronóstico y en el manejo de las recidivas, especialmente tardías. Por ello, debe considerarse la posibilidad de remitir a estos enfermos en el momento del diagnóstico. Siguiendo la clasificación IGCCCG, la supervivencia proyectada a 5 años para los pacientes con pronóstico bueno, intermedio y malo es del 90, 75 y 45%, respectivamente. Ello justifica la adopción de aproximaciones terapéuticas individualizadas (Fig. 9).

Pacientes de buen pronóstico

En pacientes de buen pronóstico el objetivo es mantener la eficacia del tratamiento reduciendo en la medida de lo posible su toxicidad. El esquema de referencia es la combinación BEP (Tabla 8), que mostró su superioridad frente a PVB (cisplatino, vinblastina y bleomicina) en un pequeño estudio aleatorizado; su perfil de toxicidad era más favorable y en el análisis de subgrupos su eficacia era superior en los pacientes con mayor carga tumoral. En general suelen administrarse trescuatro ciclos, aunque se recomienda individualizarlos en función del descenso de los marcadores tumorales, de forma que los pacientes reciban uno o dos ciclos tras su negativización. Mientras el cisplatino puede inducir toxicidad renal, neurológica y ototoxicidad, el etopósido se ha relacionado con el desarrollo de leucemias secundarias a largo

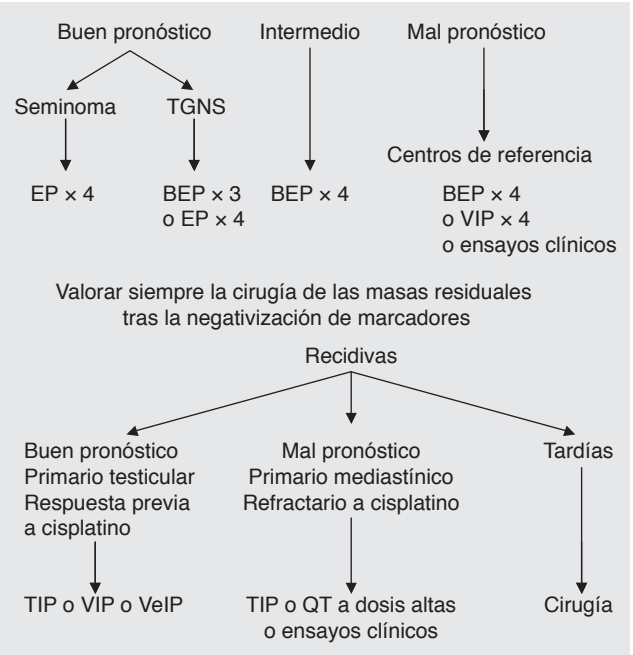


Figura 9. Algoritmo de tratamiento de los TGT avanzados (IS-IIIC) y ante la presencia de una recidiva.

plazo. Sin embargo, la toxicidad de la bleomicina es la consideración más importante en pacientes de buen pronóstico. La toxicidad pulmonar puede tener repercusiones funcionales diferidas y aumentar la morbilidad en la cirugía post-QT. Además, se reconoce la asociación del esquema BEP con enfermedad cardiovascular (incluidos hipertensión arterial e infarto de miocardio) y de la bleomicina con el fenómeno de Raynaud[60].

Por todo ello, se han estudiado diversas posibilidades como la eliminación de la bleomicina, la sustitución del cisplatino por su análogo menos tóxico, el carboplatino, y la reducción en el número de ciclos de QT[61-67] (Tabla 9). En resumen, los resultados de los estudios en fase III han demostrado que carboplatino es significativamente inferior a cisplatino en combinación con etopósido[65,66] y que la bleomicina es un componente esencial, aunque puede eliminarse del tratamiento cuando se administran cuatro ciclos de etopósido y cisplatino (EP)[63,67]. Además, la dosis de etopósido es importante, de forma que 500 mg/m^2/ciclo es superior a 360 mg/m^2 en términos de supervivencia[68]. Estudios recientes han demostrado que tres ciclos de BEP son tan efectivos como cuatro (el tratamiento puede así reducirse a 9 semanas, con menor toxicidad y coste económico, así como mejor calidad de vida), y que los fármacos pueden administrarse tanto en 3 como en 5 días (aunque este segundo régimen parece tolerarse mejor en cuanto a emesis y ototoxicidad tardía); una actualización de la primera serie publicada, con más de 10 años de seguimiento, confirmó estos resultados pero lanzó la alerta de que aquellos enfermos con cifras iniciales de β-HCG superiores a 1.000 mUI/ml y tratados con tres ciclos evolucionan peor. Basándonos en los resultados de eficacia y seguridad, actualmente BEP × 3 y EP × 4 resultan opciones equivalentes y válidas para los pacientes con TGT de buen pronóstico.

En EE.UU. se sigue empleando, como alternativa a la QT inicial, la LARP en pacientes con estadios IIA; cuando se detectan adenopatías mayores de 2 cm, afectación de más de cinco ganglios o invasión extraganglionar suele recomendarse la administración adicional de dos ciclos de QT. Sin embargo, dada la complejidad y morbilidad de la técnica quirúrgica, la frecuente necesidad de QT y el elevado índice de recidivas (35% si no se emplea QT poscirugía), en la mayoría de centros se prefiere actualmente la QT de primera línea en todos los pacientes con TGNS en estadios avanzados.

En enfermos con seminoma, la combinación EP parece de primera elección en los estadios IIC y III ya que ofrece tasas de curación superiores al 90%. La RT sólo puede controlar un 50% de enfermos con estadios IIC y se asocia con efectos adversos a largo plazo. Además, la irradiación puede comprometer la eficacia de la QT posterior en caso de recidiva. Se ha ensayado también el carboplatino en monoterapia, con resultados interesantes aunque inferiores a EP; podría emplearse como alternativa en pacientes con disfunción renal o comorbilidad importante. En cuanto a los estadios IIA y IIB, el tratamiento tradicional consistía en la irradiación retroperitoneal con dosis de 36-40 Gy y campos algo mayores que los descritos en el estadio I. Se ha abandonado la irradiación profiláctica del mediastino y fosa supraclavicular izquierda por su escasa eficacia y morbilidad sobre la médula ósea. Con esta estrategia se consiguen tasas

Tabla 8. Principales esquemas de QT

Esquema	Fármacos	Dosis	Días	Frecuencia
PVB	CDDP VBL Bleo	20 mg/m² 0,15 mg/kg 30 mg DT	1-5 1-2 2, 8, 15 (× 12)	cada 21 días
BEP	CDDP VP16 Bleo	20 mg/m² 100 mg/m² 30 mg DT	1-5 1-5 2, 8, 15 (× 12)	cada 21 días
BEP (GG)	CDDP VP16 Bleo	25 mg/m² 100 mg/m² 30 mg DT	1-4 1-4 1, 8, 15 (× 6)	cada 21 días
EP	CDDP VP16	20 mg/m² 100 mg/m²	1-5 1-5	cada 21 días
EP (GG)	CDDP VP16	25 mg/m² 100 mg/m²	1-4 1-4	cada 21 días
VIP	CDDP VP16 IFO MESNA	20 mg/m² 75 mg/m² 1,2 g/m² 1,2 g/m² IC	1-5 1-5 1-5 1-5	cada 21 días
VeIP	CDDP VBL IFO MESNA	20 mg/m² 0,11 mg/kg 1,2 g/m² 1,2 g/m² IC	1-5 1, 2 1-5 1-5	cada 21 días
TIP	CDDP IFO MESNA 1,2 g/m² IC Taxol	20 mg/m² 1,2 g/m² 1-5 250 mg/m²	1-5 1-5	cada 21 días
T-BEP	BEP Taxol	Véase arriba 175 mg/m²	cada 21 días 1	
Taxol-Gem	Taxol Gemcitabina	110 mg/m² 1.000 mg/m²	1, 8, 15 1, 8, 15	cada 28 días
BOMP/EPI				
BOMP				
Día 1: Día 2: Día 3:	– MTX 100 mg/m² en *bolus* seguido de 200 mg/m² en 12 h – Ácido folínico: 15 mg/12 h en 4 dosis (inicio a las 24 h de MTX) – VCR: 2 mg al terminar MTX – Bleo 30 mg (semanal hasta un total de 12 dosis: 360 mg, excepto la semana que se administra EPI) – CDDP 100 mg/m²			
EPI				
Días 1-4:	– CDDP 25 mg/m² – VP16 120 mg/m2 (dosis máxima 200 mg) – IFO 1,3 g/m² – MESNA 300 mg/m² a las 0, 4 y 8 h de IFO			

CDDP: cisplatino; VBL: vinblastina; Bleo: bleomicina; VP16: etopósido; IFO: ifosfamida; MTX: metotrexato; VCR: vincristina.

Tabla 9. Estudios aleatorizados de QT en pacientes con tumores germinales de buen pronóstico

Referencia	Clasificación	Régimen	Ciclos	RC (%)	Resultado
Einhorn[61]	Indiana	BEP	4	92	Equivalencia
		BEP	3	92	
Bosl[62]	MSKCC	VAB-6	3	85	Equivalencia
		EP	4	82	
De Witt[63]	EORTC	BEP	4	91	BEP superior
		EP	4	83	
Loherer[64]	Indiana	BEP	3	86	BEP superior
		EP	3	69	
Bajorin[65]	MSKCC	EP	4	87	EP superior
		EC	4	76	
Horwich[66]	MRC/EORTC	BEP	4	90	BEP superior
		BEC	4	80	
Culine[67]	GETUG	BEP	3	92	Equivalencia
		EP	4	91	

MSKCC: *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*; EORTC: *European Organisation for the Research and Treatment of Cancer;* MRC: *Medical Research Council;* GETUG: *Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers;* BEP: bleomicina, etopósido y ciplatino; VAB-6: ciclofosfamida, actinomicina-D, vinblastina, bleomicina y cisplatino; EP: etopósido y ciplatino; EC: etopósido y carboplatino; BEC: bleomicina, etopósido y carboplatino.

de curación cercanas al 80%. Algunos autores han empleado un ciclo único de carboplatino tras la irradiación para reducir el riesgo de recidivas supradiafragmáticas. Sin embargo, las consideraciones sobre toxicidad a largo plazo (especialmente segundas neoplasias) y la extraordinaria eficacia de la QT en este tumor han condicionado que EP esté sustituyendo progresivamente a la RT en estos estadios precoces. Los índices de remisiones completas prolongadas se aproximan al 100% en este contexto[69].

Pacientes de pronóstico intermedio y malo

La mayoría de pacientes que todavía hoy en día sucumben a esta enfermedad se encuentran en estos grupos. Por lo tanto, el objetivo del tratamiento y de la investigación en los TGT de pronóstico intermedio y malo es incrementar la eficacia del tratamiento con una toxicidad aceptable. En pacientes con gran carga tumoral puede diferirse la orquiectomía y debe prevenirse el síndrome de lisis tumoral. Está justificada la administración de QT de «enfriamiento» con dosis bajas de cisplatino y etopósido que permitan mejorar el estado general precario del enfermo antes del tratamiento a dosis plenas.

Los ensayos clínicos en este campo han evaluado regímenes a dosis convencionales con la incorporación de nuevos fármacos y la intensificación de las dosis de QT[70-75] (Tabla 10). Los esquemas con dosis aumentadas de cisplatino (200 mg/m^2 *vs* 100 mg/m^2) no mostraron incremento de la eficacia y sí aumento de la toxicidad neurológica y hematológica. Los regímenes secuenciales o alternantes intensivos que incorporan la mayoría de fármacos activos en primera línea (POMB/ACE, BOP/VIP, BOMP/EPI) obtuvieron resultados prometedores en los ensayos fase II (porcentajes de supervivencia global de 65-75%); sin

Tabla 10. Estudios aleatorizados de QT en pacientes con tumores germinales de mal pronóstico

Referencia	Clasificación	Régimen	Pacientes	RC (%)	Resultado
Williams[70]	Indiana	PVB	37	38	BEP superior
		BEP	35	63	
De Witt[71]	EORTC	BEP	102	74	Equivalencia
		BEP/PVB	102	75	
Nichols[72]	Indiana	BEP	77	61	Equivalencia
		BEP200	76	63	
Nichols[73]	Indiana	BEP	141	57	Equivalencia
		VIP	145	56	
Kaye[74]	EORTC/MRC	BEP/EP	185	55	Equivalencia
		BOP/VIP	186	53	
Bajorin[75]	IGCCCG	BEP	111	48	Equivalencia
		BEP + AD	108	52	

EORTC: *European Organisation for the Research and Treatment of Cancer;* MRC: *Medical Research Council; IGCCCG: International Germ Cell Cancer Collaborative Group;* PVB: cisplatino, vinblastina y etopósido; BEP: bleomicina, etopósido y ciplatino; EP: etopósido y cisplatino; EC: etopósido y carboplatino; VIP: etopósido, ifosfamida y cisplatino; AD: altas dosis de carboplatino, etopósido y ciclofosfamida.

embargo, los pocos que han podido compararse de forma aleatoria no han demostrado su superioridad frente a cuatro ciclos de BEP convencional[70-77]. El esquema VIP (etopósido, ifosfamida y cisplatino) resultó equivalente a BEP aunque con mayor toxicidad hematológica[73]. Una actualización de este estudio mostró una tendencia a la mejor evolución de los pacientes de mal pronóstico con VIP, aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística[78]. Por ello, VIP puede considerarse una alternativa válida a BEP cuando, por enfermedad pulmonar o ante el riesgo de la misma, no pueda emplearse bleomicina. Paclitaxel ha demostrado su actividad en recidivas de TGT. Un estudio fase I-II que evaluó la adición de este fármaco al BEP convencional (T-BEP) mostró resultados prometedores en enfermos de pronóstico intermedio y malo[79]. Actualmente, un estudio de la EORTC está comparando BEP y T-BEP en pacientes de riesgo intermedio.

La observación de respuestas completas duraderas en pacientes con TGT refractarios tras la administración de QT a dosis altas basada en carboplatino llevó a evaluar su papel en el tratamiento de primera línea de pacientes con mal pronóstico. Los resultados de varios estudios de fase II mostraron un elevado índice de respuestas con una toxicidad aceptable, y supervivencias superiores a controles históricos tratados con QT convencional[80,81]. Sin embargo, nuevamente los estudios aleatorizados no han confirmado este beneficio. En un estudio americano se aleatorizaron 219 pacientes a recibir BEP × 4 o BEP × 2 seguido de dos ciclos de intensificación con carboplatino, etopósido y ciclofosfamida y posterior rescate hematopoyético autólogo. El índice de respuestas, supervivencia y muertes por toxicidad fue similar en ambos brazos[82]. En un análisis de subgrupos se apreció que los pacientes con descenso subóptimo de los marcadores tumorales durante los dos primeros ciclos parecían beneficiarse de la intensificación, aunque este extremo debe demostrarse prospectivamente. Un segundo estudio de la EORTC está evaluando el papel de la QT a dosis altas en el tratamiento de primera línea de los pacientes de mal pronóstico, aunque su lento ritmo de reclutamiento está haciendo peligrar su continuidad. Por lo tanto, BEP × 4 continúa a fecha de hoy repre-

sentando el estándar de tratamiento en enfermos de pronóstico intermedio y malo.

Existe una evidencia clara de que la evolución de los pacientes con TGT de mal pronóstico es más favorable en centros oncológicos experimentados en esta enfermedad. Parece que un tratamiento inicial correcto, el mantenimiento de las dosis e intervalos de QT, la participación de urólogos experimentados y la disponibilidad de métodos de tratamiento en casos avanzados (QT a dosis altas con apoyo hematopoyético) justifican este beneficio. Por ello, estos enfermos complejos y con limitadas posibilidades de curación deberían remitirse a hospitales de referencia que dispongan de todos los mencionados dispositivos.

Papel de la cirugía posquimioterapia

En función del volumen tumoral inicial, cerca de un 33-50% de pacientes con estadios II y III presentarán masas residuales retroperitoneales (no necesariamente malignas) al finalizar el tratamiento de primera línea. La conversión de fracciones de tumor germinal maligno en teratoma maduro, necrosis o fibrosis por efecto de la QT es una peculiaridad única en los TGT. La resección quirúrgica de estas masas (generalmente paraaórticas) tras la QT tiene un papel central en el tratamiento integral de los pacientes con TGNS. Se requiere, para ello, la colaboración de urólogos especializados en esta técnica y que estén integrados en el equipo oncológico. Debe realizarse en todos los casos en que persistan lesiones tras la normalización de los marcadores tumorales séricos con la QT. Como única excepción, lesiones cuyo tamaño inicial se haya reducido más del 90% y cuya histología primaria sea de carcinoma embrionario puro pueden someterse a vigilancia. Cuando se realiza la LARP tras obtener una negativización de los marcadores (la indicación electiva), en la pieza de resección puede encontrarse necrosis, fibrosis, teratoma maduro o tumor germinal viable. Podemos encontrar fibrosis o necrosis en un 45% y teratoma en un 40% de los especímenes, dependiendo del tamaño pretratamiento y de la histología del tumor primario.

La resección completa del teratoma es importante porque su persistencia se asocia con un mayor riesgo de recidiva tardía, con la posibilidad de crecimiento con invasión u obstrucción de estructuras vecinas (síndrome del teratoma en crecimiento) y con un riesgo de transformación maligna a elementos no germinales (sarcomas, carcinomas, PNET). Mientras que la presencia de teratoma, fibrosis o necrosis en la pieza de resección no requiere tratamiento adicional, la existencia de tumor germinal viable (circunstancia que ocurre en un 5-15%) precisa de la administración de dos ciclos adicionales de QT de segunda línea[83]. En pacientes con masas residuales retroperitoneales y pulmonares o mediastínicas, debe efectuarse en primer lugar la LARP. Las frecuencias relativas de teratoma y tumor viable en las piezas de resección de nódulos pulmonares y adenopatías mediastínicas son similares a las encontradas en el retroperitoneo. Por lo tanto, si la histología del retroperitoneo es necrosis o fibrosis puede obviarse de entrada la toracotomía, aunque manteniendo un seguimiento estrecho.

La situación es diferente en la enfermedad residual del seminoma, ya que la cirugía es técnicamente más difícil por la fibrosis, no existe la posibilidad de encontrar teratoma y la incidencia de seminoma viable tras la QT es muy baja. La mayoría de estas masas son de carácter necrótico y acaban por reabsorberse con el tiempo. Por ello, se recomienda resecar sólo aquellas lesiones bien definidas de tamaño superior a 3 cm (un 25% tendrá seminoma viable) y vigilar estrechamente el resto. Recientemente se ha demostrado que la PET tiene una gran precisión y, por lo tanto, un papel determinante en la evaluación de las masas residuales de seminoma[84], mientras que no presenta valor en la práctica para estudiar las lesiones de TGNS.

En presencia de marcadores tumorales elevados está contraindicada la cirugía y se recomienda emplear antes QT de segunda línea. Como única excepción, este tipo de intervención (denominada cirugía desesperada) se acepta en casos seleccionados con enfermedad retroperitoneal resecable y elevación exclusiva de AFP que se muestra refractaria a la QT[85]. También pueden rescatarse con cirugía algunos pacientes con tumores germinales mediastínicos en recidiva y con elevación de marcadores, que suelen ser refractarios al retratamiento con cisplatino.



Figura 10. Masa quística retroperitoneal correspondiente a un síndrome del teratoma en crecimiento.

Síndrome del teratoma en crecimiento

Se trata de una entidad particular *(growing teratoma syndrome)* y se define como el crecimiento de masas tumorales (compuestas por teratoma maduro) en el contexto de un TGT con valores de marcadores tumorales normales o en descenso (durante la QT o poco después de finalizar ésta). Desde su descripción original se han publicado múltiples casos aislados y sólo un pequeño número de series con una metodología adecuada. Sin embargo, pueden extraerse algunas conclusiones al respecto:

– Su incidencia es baja y se estima en un 2-8% de los TGNS metastásicos (los seminomas se excluyen de esta entidad), incluyendo tumores primarios testiculares, ováricos y extragonadales. Las localizaciones afectas son sólo aquellas con afectación previa de la enfermedad, principalmente el retroperitoneo y el tórax, aunque también se han descrito en el mediastino, ganglios cervicales y glándula pineal. Es característica la aparición en TC de quistes en las masas crecientes (Fig. 10). La presencia de teratoma maduro en el tumor primario y/o en sus masas residuales post-QT se asocia con un mayor riesgo de esta entidad.
– Las masas tumorales no responden ni a la QT ni a la RT, y sólo se han descrito respuestas parciales con interferón. Por ello, la resección quirúrgica es el tratamiento de elección; confirma la ausencia de malignidad, previene las complicaciones locales (por compresión de estructuras neurovasculares o viscerales) y evita la transformación maligna o el desarrollo de recidivas tardías o metástasis a distancia. Sin embargo, ésta no siempre es posible. Las recidivas son frecuentes, habitualmente en forma de teratoma maduro, pero también pueden contener elementos malignos germinales (suelen producir AFP) y no germinales.

Tratamiento de rescate

Como hemos señalado en el apartado correspondiente, las recidivas que se producen en los TGT en estadio I inicial tras el seguimiento, RT o LARP suelen rescatarse con éxito (> 90% de curaciones) mediante QT. Además, los pacientes con enfermedad refractaria o que recidivan tras la QT de primera línea para la enfermedad avanzada presentan aún opciones curativas con terapia convencional o a dosis altas. Esta segunda oportunidad es otra característica peculiar de los tumores germinales. Mientras sólo un 10-20% de los pacientes de buen pronóstico precisan tratamiento de rescate, la incidencia de recidivas o progresiones al tratamiento de primera línea en los casos de mal pronóstico supera el 50% de los casos. Aquellos que tuvieron una respuesta completa al tratamiento inicial y cuyo tumor primario es testicular presentan una mejor evolución y pueden rescatarse con esquemas de QT convencional. Por el contrario, los que no alcanzaron la respuesta completa o cuyo tumor primario es mediastínico tienen una probabilidad de supervivencia a largo plazo inferior al 10% con QT de segunda línea, por lo que debería ofrecérseles QT a dosis altas[85].

Ifosfamida y paclitaxel tienen actividad como agentes únicos en tumores germinales, por lo que se han incorporado a los esquemas de segunda línea.

El esquema clásico de rescate hasta la fecha incluía ifosfamida, cisplatino y etopósido o vinblastina (VIP o VeIP). Ambos esquemas inducen un 30-50% de respuestas completas, con un 25-30% de respuestas completas mantenidas[86]. Paclitaxel en monoterapia induce un 25% de respuestas objetivas en pacientes previamente politratados. La combinación de paclitaxel, ifosfamida y cisplatino (TIP) con apoyo de factores hematopoyéticos se evaluó en un grupo de 46 pacientes con recidivas de buen pronóstico. Se obtuvo un 70% de respuestas completas, con 63% de respuestas completas duraderas y actividad significativa incluso en recidivas tardías[87]. En función de estos resultados, TIP representa actualmente el esquema estándar de segunda línea en TGT.

Otras alternativas en este contexto son las combinaciones alternantes intensivas del tipo BOMP/EPI, POMB/ACE o EMA-CO. Esta última se ha mostrado especialmente útil en enfermos resistentes con elevación marcada de β-HCG y/o componente fundamental de coriocarcinoma. La administración continua de etopósido a dosis bajas por vía oral se comporta en sus aspectos farmacocinéticos de forma diferente al mismo fármaco por vía parenteral; es capaz de conseguir remisiones prolongadas en pacientes refractarios a los fármacos convencionales y presenta efectos paliativos consistentes en enfermos muy pretratados.

Otros fármacos activos se han ido incorporando en los últimos años al arsenal terapéutico contra los tumores germinales resistentes. Entre ellos destacan gemcitabina, oxaliplatino, irinotecan y temozolomida. Algunas combinaciones consiguen tasas de respuestas interesantes, pero son anecdóticos los pacientes que consiguen la curación una vez el tumor se ha mostrado refractario al cisplatino.

Hoy en día se acepta que la QT a dosis altas constituye el tratamiento estándar de tercera línea, así como el de segunda línea en pacientes con recidivas de mal pronóstico. Sin embargo, esta aproximación se ha empleado en diversos grupos pronósticos de pacientes y no existe consenso en el momento óptimo de aplicación, la elección de fármacos o el empleo de uno o doble trasplante. La QT empleada asocia generalmente dosis de carboplatino comprendidas entre 1.000-2.100 mg/m^2 o con dosis bajo la curva de 30 (fórmula de Calvert) y etopósido a dosis entre 1.200-2.250 mg/m^2. Algunos autores añaden ifosfamida (7,5-12 g/m^2) o ciclofosfamida (4-7 g/m^2); los resultados así obtenidos son algo superiores, pero también lo es la toxicidad, especialmente renal.

Como tratamiento de tercera línea se rescata aproximadamente un 20% de los enfermos que fracasan con VIP o VeIP. Se han investigado factores predictivos de mala evolución con esta aproximación terapéutica; entre ellos se encuentran la progresión de la enfermedad antes del trasplante, tumor primario mediastínico, enfermedad refractaria al cisplatino y valores de β-HCG superiores a 1.000 U/l[88]. Ello permite situar a los pacientes en tres grupos pronósticos con probabilidades de supervivencia libre de recidiva a 2 años de 51% (bueno), 27% (intermedio) y 5% (mal pronóstico). Las experiencias más importantes de QT a dosis altas en primera recidiva contemplan su administración tras una inducción de uno-tres ciclos de QT convencional basada en ifosfamida; la mortalidad precoz del procedimiento en este contexto precoz se redujo al 0-4% y los resultados sugieren un posible beneficio: entre un 40-50% de los pacientes consiguen largas supervivencias libres de recidiva, cifra superior al 25-30% de las series históricas con QT convencional.

Un estudio fase II con doble trasplante en primera recidiva mostró resultados prometedores, con un 57% de respuestas completas. Sin embargo, en un siguiente estudio aleatorizado se compararon cuatro ciclos de QT convencional frente a tres ciclos seguidos de trasplante en este contexto y no se apreciaron diferencias significativas en la supervivencia[89]. Estos resultados sugieren que pueden ser necesarios dos trasplantes (tándem) para optimizar los resultados del tratamiento de rescate. Recientemente se ha observado que la inclusión de paclitaxel en los esquemas de acondicionamiento para el trasplante (TICE) ofrece resultados prometedores, con un 50% de respuestas completas mantenidas[85].

Recidivas tardías

Se definen como aquellas que ocurren más allá de los 2 años después del tratamiento inicial de un tumor germinal, y su manejo supone un reto

importante en la actualidad. Su incidencia varía según publicaciones entre 2-5%, pero se ha estimado en 1,4% para los seminomas y 3,2% para los TGNS. La localización más común es la región retroperitoneal. Aunque pueden ocurrir en todas las histologías y estadios iniciales, son más comunes en TGNS y estadios avanzados (especialmente con criterios de mal pronóstico) al diagnóstico. Suelen asociarse a la presencia de teratoma en alguna localización metastásica inicial. Su pronóstico es desfavorable y no suelen ser sensibles a la QT basada en cisplatino. Por el contrario, el tratamiento electivo es la resección quirúrgica completa en los casos en que ésta es posible. Sólo un 25-35% de los enfermos sobrevive a largo plazo[90]. La posibilidad de una recidiva tardía es uno de los argumentos que hace recomendable el seguimiento de por vida en los pacientes con tumores germinales. Estos pacientes deberían remitirse a centros expertos para ofrecerles las máximas posibilidades de curación y permitir profundizar en el conocimiento de su biología y curso clínico.

Seguimiento y toxicidad del tratamiento

Los objetivos del seguimiento son detectar precozmente las recidivas para ofrecer la máxima posibilidad de curación, monitorizar las manifestaciones de toxicidad secundaria al tratamiento, detectar TGT contralaterales y ofrecer apoyo y consejo en aspectos psicosociales y de fertilidad. Aunque se han sugerido diversas pautas, la periodicidad óptima de las exploraciones clínicas y radiológicas continúa en estudio. Mientras los seminomas (en todos los estadios) y los TGNS en estadio I deben seguirse un mínimo de 5 años, la recomendación en los TGNS avanzados es un seguimiento más prolongado, ya que presentan un riesgo continuo anual de recidiva de 1-2%, incluso después de los 10 años.

El cisplatino puede producir importantes efectos adversos a corto y largo plazo. Entre los primeros destacan la emesis, alopecia, astenia, neutropenia y nefrotoxicidad. También es frecuente la hipomagnesemia, que se asocia al síndrome de Raynaud. Puede producir daño en los nervios sensoriales periféricos y auditivos. Aunque ello suele resolverse en la mayoría de pacientes entre los 6-12 meses, hay evidencias de que existe un daño permanente en una proporción de enfermos.

Una complicación particular de la QT es la toxicidad pulmonar de la bleomicina. En la mayoría de estudios, la incidencia de cambios radiológicos o disnea es del 6-8%, mientras que la de neumonitis grave (fatal) es del 0,5-1%. Los factores de riesgo son: edad superior a 40 años, tabaquismo, presencia de metástasis al diagnóstico, historia previa de enfermedad pulmonar, función renal deteriorada y dosis acumulativa de bleomicina (> 300 UI). Para monitorizar esta complicación se emplean exámenes periódicos de la capacidad de difusión pulmonar. La bleomicina es también responsable de la hiperpigmentación cutánea y del riesgo de desarrollo de síndrome de Raynaud a largo plazo.

Cerca del 1-2% de pacientes desarrollan necrosis avascular de cadera entre los 2-3 años de la QT, probablemente en relación con las dosis altas de corticoides que se emplean como antieméticos. La QT también puede producir azoospermia, aunque un 70-80% de los enfermos recupera la fertilidad. El riesgo de infertilidad se relaciona con las dosis acumuladas de cisplatino y con el uso de alquilantes. Otro problema importante es el aumento de eventos cardiovasculares (doble incidencia que los controles sanos) que se observa en los largos supervivientes de esta neoplasia. Se ha descrito en estos pacientes el llamado síndrome metabólico, que consiste en la asociación de tres o más criterios (obesidad, diabetes, hipertensión, hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia) que, unidos al consumo de tabaco, favorecen el desarrollo de manifestaciones de cardiopatía isquémica. Cerca del 16% de pacientes con TGT que recibieron QT basada en cisplatino presentan al menos obesidad e hipertensión.

Las segundas neoplasias son raras. Aparece un segundo TGT en cerca de un 2% de los pacientes durante el seguimiento, y parece que este riesgo disminuye (prácticamente a 0) si recibieron QT adyuvante. El riesgo de cáncer gastrointestinal (particularmente gástrico) y de sarcomas está aumentado en pacientes que han recibido RT. Por último, el etopósido se ha relacionado con una incidencia aumentada de leucemia aguda no lin-

foblástica; el riesgo es de 0,1-0,5% con dosis acumuladas de 2.000 mg del fármaco, y se incrementa con dosis superiores. La asociación de factores de crecimiento hematopoyético parece incrementar el riesgo[91].

Perspectivas de futuro

Los TGT representan un modelo de enfermedad curable en oncología. Por ello, debe emplearse el tratamiento óptimo en cada situación mediante equipos especializados. La dosificación periódica de los marcadores tumorales séricos, el mantenimiento de la intensidad de dosis de la QT y el empleo juicioso de la cirugía de rescate son piezas claves en este contexto. En los estadios precoces debemos desarrollar factores pronóstico precisos que nos permitan delimitar los subgrupos que más se pueden beneficiar del tratamiento adyuvante, así como optimizar los esquemas de seguimiento. En pacientes con neoplasias avanzadas de buen pronóstico es necesario minimizar las secuelas del tratamiento a largo plazo sin perder su eficacia. Probablemente esté indicado el seguimiento de por vida de todos los enfermos con TGT. En los tumores avanzados de mal pronóstico, así como en las recidivas, el reto actual es tratarlos en grandes centros de referencia y favorecer su inclusión en ensayos clínicos prospectivos. Los resultados obtenidos en la serie del Grupo Germinal oncológico español sugieren que caminamos en una buena línea.

TUMORES GERMINALES OVÁRICOS

Los tumores germinales de origen ovárico son neoplasias de baja incidencia en comparación con los tumores de estirpe epitelial, pero por diversas características merecen ser estudiados de forma separada de éstos. A diferencia de los tumores epiteliales de ovario, los tumores germinales de ovario (TGO) se presentan en edades infantiles y adultos jóvenes. Poseen una exquisita sensibilidad a los tratamientos quimioterapéuticos, consiguiendo curaciones en más del 95% de los casos. Esta alta tasa de curabilidad hace que los esfuerzos en los últimos tiempos se hayan focalizado en preservar la función genésica de estas pacientes.

La incidencia de los TGO es muy inferior a la de los tumores germinales testiculares. Por este motivo, existe limitada literatura en referencia a ellos. Existen pocos estudios prospectivos en la literatura médica, y prácticamente no existen estudios comparativos. Las importantes similitudes que presentan algunos subtipos de TGO con sus homólogos testiculares han permitido la extrapolación de los avances que en estos últimos se han ido produciendo. Por otra parte, los TGO presentan varias características diferenciales que les hacen merecer un capítulo aparte y que se irán exponiendo en las diversas partes de esta sección.

Epidemiología

Los TGO malignos representan tan sólo el 3% de los tumores malignos de ovario, pero la importancia de éstos aumenta si nos centramos en el grupo de pacientes en las dos primeras décadas de la vida, donde los TGO malignos representan más del 60%, y son excepcionales en edades por encima de los 30 años. Por otra parte, los TGO de ovario benignos son mucho más frecuentes y pueden llegar a constituir hasta el 25% del total de tumores de ovario según las series. El TGO más frecuente es el quiste dermoide, cuya génesis y características se discutirán en el siguiente apartado del capítulo[92]. Las edades medias de presentación de los TGO benignos son la cuarta-quinta década de la vida, y los malignos a los 20 años.

Existen diversas situaciones patológicas que predisponen a la aparición de TGO malignos, sobre todo disgerminoma. La disgenesia gonadal es una de estas entidades, y se calcula que hasta un 5% de los disgerminomas asientan sobre dichas gónadas. Los gonadoblastomas son tumores benignos que asientan sobre gónadas disgenéticas y que hasta en la mitad de los casos dan lugar a la aparición de disgerminomas[93]. Se recomienda la exéresis de estos tumores y de las gónadas disgenéticas en las que asientan para evitar esta evolución a disgerminoma.

Tabla 11. Proporción relativa de los diferentes tipos histológicos de tumores germinales en el ovario y el testículo

Histología	Proporción en el ovario (%)	Proporción en el testículo (%)
Teratoma	95	4
Disgerminoma/ seminoma	2	50
Seno endodérmico	1	1
Carcinoma embrionario	0,2	10
Coriocarcinoma	< 0,1	0,3
Poliembrioma	< 0,1	< 1
Tumor mixto	< 1	33

Anatomía patológica

Aunque existan muchas similitudes morfológicas con los tumores germinales de testículo, los TGO presentan ciertas peculiaridades a las que iremos haciendo referencia en este apartado. Diferencias a reseñar, como la alta frecuencia de los quistes dermoides en el ovario y su extremada rareza en el testículo; las diferentes implicaciones del componente inmaduro en los teratomas y sus diferencias en cuanto a biología y genética entre ovario y testículo, o la alta frecuencia del carcinoma embrionario en el testículo comparado con el ovario[92]. En la tabla 11 se representan las proporciones de las diferentes histologías de tumores germinales en el ovario y el testículo.

Teratoma

La proporción relativa de teratoma puro en los tumores germinales es bastante diferente entre las dos gónadas. Representa el 95% del total de los TGO, pero sólo un 4% de los tumores germinales testiculares. En la mayoría de casos el elemento teratomatoso en el testículo se asocia a otras histologías malignas formando parte de lo que llamamos el tumor germinal mixto, que representa un tercio de todos los tumores germinales testiculares, y éstos contienen teratoma hasta en un 50% de los casos. Por otra parte, los tumores germinales mixtos del ovario son poco comunes, y representan menos del 1% de los TGO[1].

Teratoma maduro

Puede aparecer a cualquier edad, aunque es más frecuente durante la edad reproductiva. Mediante técnicas de cuantificación de ADN se conoce que los teratomas maduros son diploides y los estudios citogenéticos confirman que prácticamente siempre presentan un cariotipo normal 46,XX, a diferencia de los teratomas testiculares de la edad pospuberal que son hipertriploides o hipotetraploides, con una citogenética compleja que incluye la amplificación del brazo corto del cromosoma 12 en forma de isocromosoma[94]. El análisis molecular genético muestra que los teratomas maduros de ovario son habitualmente homocigotos para marcadores polimórficos, lo que sugiere un origen en una célula germinal que ha completado la primera meiosis pero no la segunda[95]. El teratoma maduro puro en el ovario se considera un tumor de curso benigno, a diferencia de esta histología en el testículo, donde se debe realizar estudio de extensión y seguimiento como si se tratara de un tumor germinal maligno con posibilidad de metástasis, sobre todo por componentes de otras histologías que pueden estar poco representadas en el tumor primario[96].

Los teratomas ováricos suelen ser de apariencia quística, como en el caso del quiste dermoide, y a nivel microscópico muestran una estructura bien organizada que a menudo duplica los tejidos y relaciones que éstos tienen entre ellos en diversos órganos, por ejemplo, estructuras glandulares pilosebáceas con glándulas sudoríparas en una estructura dérmica o epitelio respiratorio envuelto en músculo liso y cartílago. Estos tejidos no presentan atipias citológicas y tienen escasa actividad mitótica, que habitualmente se concentra en las zonas habituales de proliferación del órgano al que se asemeja[92].

Teratoma inmaduro

El componente inmaduro más frecuente es el neuroepitelial. Existe una clasificación en grados I-III propuesta por Norris y que tiene en consideración la cantidad de neuroepitelio y el grado de diferenciación de éste[97]. Esta semicuantificación de la cantidad de neuroepitelio se correlaciona con supervivencia en el teratoma inmaduro ovárico en pacientes adultos, de modo que los pacientes con grado I tienen una supervivencia del 95%, mientras que las pacientes con tumores con mayores cantidades (grado II o III) presentan un 85%[98]. Esto no es aplicable a los tumores en edad pediátrica, desde que un reciente trabajo demuestra buen pronóstico con cirugía sola independientemente del grado de inmadurez[99]. Los teratomas inmaduros de ovario a menudo se asocian a gliomatosis peritoneal, un hallazgo que no empeora el pronóstico si se compone únicamente de elementos maduros[100]. Recientemente se ha descubierto, utilizando técnicas moleculares modernas, que estos implantes gliales no derivan del tumor, sino de metaplasia de las células submesoteliales inducida por el propio teratoma[101].

Los teratomas malignos podemos distinguirlos según dos orígenes: por una parte, tendríamos los teratomas malignos, que son malignos por derivar de una célula germinal maligna vía diferenciación de otros tumores germinales malignos como el tumor del seno endodérmico o el carcinoma embrionario (transformación maligna preteratomatosa); por otra parte, otros teratomas malignos son malignos por presentar una transformación maligna posteratomatosa de algunos de los componentes histológicos diferenciados del tumor. Esta segunda vía es frecuente en el ovario, y presenta un amplio espectro biológico, desde el teratoma inmaduro de bajo grado, tumores neuroectodérmicos diferenciados (ependimoma) o tumores de alto grado, como carcinoma escamoso, sarcomas, melanoma, tumores neuroectodérmicos o incluso el glioblastoma ovárico[92,94]. La forma de diseminación más común es la transperitoneal, siendo infrecuentes las metástasis ganglionares y aún más las hematógenas.

Teratomas monodérmicos

La forma más frecuente de teratoma monodérmico ovárico es el *estruma ovarii.* Éste puede ser sólido o quístico, y también puede ser funcionante, cursando con un cuadro de hipertiroidismo[102]. Otra forma relativamente frecuente de teratoma monodérmico es el carcinoide gonadal. Son tumores sólidos que con frecuencia presentan un patrón de células insulares o *mid-gut,* y menos frecuentemente un patrón de crecimiento trabecular[103]. Ambas entidades suelen tener un curso clínico benigno, y debe realizarse el diagnóstico diferencial con la afectación metastásica por primario tiroideo o carcinoide de otra localización[102,103].

Disgerminoma

Es el segundo TGO en incidencia y el más frecuente si consideramos los tumores malignos únicamente. Este tumor es el equivalente en el ovario del seminoma clásico, y se parece tanto a éste en el aspecto morfológico como en sus características de quimio y radiosensibilidad. Suele presentarse como estadio I hasta en un 75% de los casos en forma de gran masa anexial de rápido crecimiento. Puede ser bilateral en un porcentaje reducido de casos[92]. Al igual que el seminoma, puede producir cantidades modestas de β-HCG debido a la presencia de células de sincitiotrofoblasto, pero la asociación de α-fetoproteína obliga a considerarlo un tumor no disgerminoma.

Tumor del seno endodérmico

Es el tercero en incidencia de los TGO. A diferencia del testículo, la mayoría de los tumores del seno endodérmico en el ovario se presentan como formas puras no asociadas a otras histologías malignas. Es un tumor altamente agresivo, que se suele presentar sobre todo en la adolescencia y edades infantiles. Se trata de un tumor que deriva de una célula germinal con diferenciación a tejidos extraembrionarios y que se caracteriza por

expresar α-fetoproteína por inmunohistoquímica y también en suero. Suele presentarse como una gran masa confinada al ovario al momento del diagnóstico[92].

Carcinoma embrionario

A diferencia de los tumores testiculares, el carcinoma embrionario puro es excepcional en el global de los TGO. Puede producir β-HCG y α-fetoproteína[92].

Coriocarcinoma

Para el diagnóstico de coriocarcinoma se deben identificar los dos componentes histológicos que son las células de citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto gigante. Producen β-HCG en altas cantidades. Se trata de un tumor con alta capacidad de diseminación a distancia vía hematógena, siendo diagnosticado en ocasiones a raíz de clínica respiratoria como disnea, tos y hemoptisis. El coriocarcinoma puro ovárico es extremadamente raro, y si su diagnóstico se realiza con un antecedente próximo de embarazo o aborto se debe plantear el diagnóstico de coriocarcinoma gestacional. Estos dos tipos de coriocarcinoma presentan la misma apariencia histológica, pero el pronóstico es peor en la variante no gestacional[92].

Presentación clínica

La forma de presentación más habitual de los TGO benignos es el hallazgo casual de una masa quística con calcificaciones en una revisión abdominal. Sin embargo, los TGO malignos suelen presentarse como grandes masas abdominales de rápido crecimiento que a menudo se asocian a dolor abdominal. Este dolor puede incluso presentarse de forma aguda en el caso de presentar ruptura, sangrado o torsión del tumor. La torsión tumoral suele ser más frecuente en tumores benignos.

En este rápido crecimiento puede comprometer la función de órganos vecinos y, por lo tanto, presentar sintomatología relacionada con la afectación de éstos, como la disuria y polaquiuria, tenesmo rectal, metrorragias y ascitis. La presencia de síndrome tóxico con anorexia y pérdida de peso puede ser la forma de presentación en un pequeño porcentaje de casos. Como se ha reseñado ya, algunos tumores producen β-HCG, que puede estar presente en altas cantidades. En situaciones de premenarquia la estimulación hormonal producida por esta hormona produce un síndrome de pubertad precoz secundario, y en adolescentes o adultos jóvenes un cuadro de sangrado ginecológico, hiperemesis e incluso hipertiroidismo.

A diferencia de los tumores germinales testiculares, los TGO presentan la vía peritoneal como la más común en el proceso de diseminación. Esto produce ascitis e implantes peritoneales. También es frecuente la diseminación linfática a los ganglios retroperitoneales. Según el tipo histológico existen diferencias en lo referente a la diseminación, por ejemplo el retroperitoneo raramente se suele afectar en el teratoma y, sin embargo, es frecuente su afectación en el disgerminoma. La vía de diseminación hematógena es rara en general, pero es muy frecuente y se asocia a afectación pulmonar en el caso del coriocarcinoma.

Diagnóstico y estadificación

Esta entidad debe sospecharse siempre que tengamos una paciente joven con masa ginecológica, sobre todo si presenta niveles séricos de marcadores tumorales elevados. La ecografía y la TC nos muestran el tamaño exacto y las características de la masa, si se trata de una lesión quística o sólida, extensión a órganos vecinos o a distancia, presencia de ascitis e implantes peritoneales, presencia de adenopatías retroperitoneales. Se debe estudiar también el tórax para descartar la presencia de metástasis pulmonares.

En la analítica básica nunca deben olvidarse los marcadores tumorales, que en este caso serán la β-HCG, α-fetoproteína y la LDH. La mayoría de los TGO malignos producen estos marcadores en

Tabla 12. Clasificación por estadios del cáncer de ovario (FIGO, *Federation Internationale de Ginecologie et d'Obstetrie*)

Estadio FIGO	Descripción
I	Tumor limitado a ovarios
IA	Tumor limitado a un ovario, no afectación de cápsula ni superficie ovárica, líquido ascítico o lavados peritoneales negativos
IB	Tumor limitado a ambos ovarios, no afectación de cápsula ni superficie ovárica, líquido ascítico o lavados peritoneales negativos
IC	Tumor limitado a ovarios, con afectación capsular o en superficie ovárica, líquido ascítico o lavados peritoneales positivos
II	Tumor ovárico con extensión pélvica
IIA	Extensión y/o implantes en útero o trompa. Ascitis y lavados peritoneales negativos
IIB	Extensión a otros tejidos pélvicos. Ascitis y lavados peritoneales negativos
IIC	Extensión pélvica con ascitis o lavados peritoneales positivos
III	Tumor ovárico con metástasis peritoneales fuera de la pelvis o adenopatías regionales
IIIA	Metástasis peritoneales microscópicas
IIIB	Metástasis peritoneales macroscópicas de hasta 2 cm como dimensión máxima
IIIC	Metástasis peritoneales mayores de 2 cm o presencia de adenopatías regionales
IV	Metástasis a distancia, con exclusión del peritoneo

altas cantidades como lo hacen otros tumores germinales de otras localizaciones. Su determinación preoperatoria en una paciente joven con masa ovárica es diagnóstico de TGO, lo que conlleva una elevada tasa de curación y un abordaje quirúrgico diferente de otras neoplasias malignas de ovario con posibilidades incluso de preservación de la fertilidad. Por otra parte, los marcadores también son útiles en la monitorización de la respuesta y en la detección precoz de la recidiva. Algunos tumores pueden marcar CA 125 incluso en ausencia de otros marcadores; en estos casos el CA 125 puede ser de utilidad. Se ha de tener en cuenta que pueden aparecer elevaciones de marcadores no tumorales secundarios a hipogonadismo o daño hepático yatrógeno.

La laparotomía forma parte del diagnóstico anatomopatológico y de extensión. En el acto quirúrgico se realiza un estudio de extensión intraabdominal completo y la resección, completa o parcial, de la enfermedad neoplásica. El diagnóstico de extensión se realiza según las categorías de la FIGO (Tabla 12), de la misma manera que en los tumores epiteliales de ovario. La distribución por estadios, sin embargo, es diferente. En los TGO, dos tercios de los casos son estadios I, seguidos en frecuencia por los estadios III, que son un 25-30% de los casos. Los diagnósticos en estadios II y IV son infrecuentes.

Factores pronósticos

A pesar de presentar muchas similitudes con los tumores testiculares, algunos de los factores que se integran en la clasificación pronóstica, como los niveles de marcadores tumorales, no han sido validados en los TGO malignos. Algunos estudios iniciales realizados en series con un pequeño número de casos no lograron demostrar una clara correlación pronóstica con el estadio ni los niveles séricos de marcadores tumorales, aunque sí sugerían una correlación pronóstica con la edad, encontrando

que las pacientes por debajo de los 30 años podrían tener un mejor pronóstico[104].

Recientemente ha sido comunicada la serie de pacientes tratadas en el hospital *Charing-Cross* de Londres. Este centro presenta una amplia experiencia en el tratamiento de esta enfermedad, y en una serie de 113 pacientes con estadios IC-IV han conseguido demostrar por primera vez que el estadio y los niveles de marcadores tumorales son factores pronósticos en los TGO malignos. En esta serie la edad al diagnóstico no demostró tener valor pronóstico[105].

Tratamiento

Tratamiento quirúrgico

Tras la laparotomía media, el tratamiento local a realizar es la salpingo-ooforectomía unilateral con preservación de útero y ovario contralateral. La alta curabilidad de esta neoplasia con tratamiento quimioterápico antepone la preservación de la fertilidad a un tratamiento quirúrgico agresivo, como sucede en los tumores epiteliales de ovario.

El siguiente paso en el acto quirúrgico es la inspección visual del ovario contralateral. En el caso de objetivar una alteración éste debe ser biopsiado. Algunos autores abogan por la biopsia del ovario contralateral en el caso de que se trate de un disgerminoma, puro pero esto no es aconsejable en ausencia de sospecha de bilateralidad al existir riesgo de infertilidad debido al proceso adherencial posterior a la maniobra. En el caso de existir afectación bilateral el tratamiento es la ooforectomía bilateral con preservación de útero. En el raro caso de que el ovario contralateral presente un quiste dermoide se recomienda la quistectomía con conservación del resto de ovario[106]. Tras esto se debe realizar una inspección de la pelvis y de la totalidad de la cavidad peritoneal, con biopsias regladas y de las lesiones sospechosas. Si existe ascitis, ésta debe ser evacuada y examinada citológicamente; en su ausencia debe efectuarse lavado peritoneal para evaluación citológica. Por último, se inspeccionarán las regiones ganglionares retroperitoneales y pélvicas, biopsiándose las adenopatías sospechosas. No se considera la práctica de linfadenectomía de estadificación en estas pacientes. En el caso de presentar adenopatías de gran tamaño en retroperitoneo, no está justificada su extracción previa al tratamiento sistémico, como veremos a continuación[106].

En caso de recibir a la paciente tras una intervención no reglada que no permita valorar adecuadamente la extensión, no se considera una reintervención exploratoria si ya es tributaria de QT. La TC abdominopélvica y los marcadores tumorales nos permiten una rápida y correcta valoración en estos casos.

Existen dos situaciones extremas en cuanto a benignidad y en cuanto a malignidad que deben ser consideradas por separado. En un extremo tenemos el tratamiento quirúrgico del quiste dermoide, y por otro lado el de las pacientes con edad avanzada. El quiste dermoide es el tumor benigno de ovario más frecuente en la edad reproductiva, y su diagnóstico mediante ecografía transvaginal es sencillo. En este tumor la cirugía laparoscópica se ha convertido en la técnica preferida para el tratamiento de estas lesiones benignas[107]. Si el quiste dermoide se encuentra en un extremo de los TGO, en el otro extremo encontramos a la paciente con enfermedad avanzada y en la que el peritoneo es el lugar donde asienta la enfermedad diseminada en una mayoría de casos. Se aconseja extirpar toda la enfermedad macroscópica que pueda ser resecada de forma segura e intentando conservar el anejo contralateral y el útero. Las resecciones de gran agresividad, especialmente con resección de intestino y/o de adenopatías retroperitoneales de gran volumen, no están indicadas en los TGO debido a su quimiosensibilidad. Existen dos trabajos en la literatura que podrían apoyar el papel de la cirugía citorreductora. Una primera serie es la del *Gynecologic Oncology Group* (GOG), que con 89 pacientes con tumores no disgerminoma tratados con PVB (cisplatino, vinblastina y bleomicina) demuestran que el 66% de pacientes con enfermedad medible clínicamente al inicio de la QT presentan recidiva, mientras que sólo el 35% de las pacientes sin enfermedad medible lo hacen. En las pacientes operadas con resultado quirúrgico de cirugía óptima (< 2 cm) las recidivas fueron de sólo el 17%, en contra del 58%

en las pacientes en las cuales ésta no pudo realizarse[108]. Un segundo trabajo es la serie del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, con 33 pacientes tratadas con esquemas que incluyeron cisplatino. De este trabajo se extrae que la SLE se encuentra relacionada con el volumen de enfermedad poscirugía. Las pacientes con volumen inferior a 5 cm o sin enfermedad presentaban una SLE del 100%, y ésta disminuía al 83% en los casos con un volumen superior a 5 cm[109]. Las conclusiones que se pueden sacar de ambos trabajos son limitadas, ya que no se trata de estudios aleatorizados sino de revisiones retrospectivas de series de casos, y estos datos pueden deberse tanto a la capacidad citorreductora de la cirugía como a diferencias en la biología tumoral.

Una tercera situación en que la cirugía es importante tras el diagnóstico-estadificación y terapéutico es la de la cirugía secundaria o *second look.* La laparotomía de *second look* tiene como finalidad evaluar la enfermedad tras el tratamiento con QT. En estos tumores disponemos de marcadores séricos y, dada la alta sensibilidad a la QT, hacen que este procedimiento esté menos claro en los TGO que en los tumores epiteliales de ovario. De la poca bibliografía disponible al respecto podemos extraer que la cirugía de *second look* puede obviarse en los casos en que se ha realizado resección completa inicial y en los casos de resección incompleta si no existen elementos teratomatosos en el tumor primario[106,110]. Si existe sospecha de teratoma maduro residual tras QT tiene que ser extirpado ante la posibilidad de crecimiento posterior, como sucede con el síndrome de *growing teratoma* en los tumores testiculares[111]. Una tercera indicación sería como rescate quirúrgico de enfermedad no sensible al tratamiento sistémico con foco tumoral único tras primera línea. En la literatura existen algunas experiencias de rescate de un pequeño número de pacientes con estos abordajes[112].

Tratamiento quimioterápico

El pronóstico de los TGO malignos ha cambiado de forma radical desde la adición del cisplatino al arsenal terapéutico. Los ensayos clínicos con QT en TGO malignos son escasos, y muchas de las pautas actuales de tratamiento son en parte extrapoladas de los avances que se han ido haciendo en los tumores germinales masculinos. Al igual que en el testículo, abordaremos de distinto modo la enfermedad en función de que se trate de un disgerminoma puro o un tumor no disgerminoma.

Disgerminoma

Al igual que el seminoma, es un tumor altamente radiosensible. Se han tratado disgerminomas con RT con alta eficacia[113], sin embargo la RT compromete la fertilidad en estas pacientes, por lo que esto y la incidencia aumentada de segundos tumores en campos de irradiación descrita en otros tumores más frecuentes como el seminoma, han hecho que la RT haya sido desplazada de forma progresiva por la QT.

La QT de elección en los disgerminomas consiste en esquemas basados en platino, como el BEP. En la serie del *MD Anderson,* el total de las 17 pacientes tratadas con este esquema (71% con enfermedad avanzada) se curaron de la enfermedad[114]. La serie del GOG, con 20 pacientes con cirugía incompleta tratadas con BEP o PVB, demuestra también la efectividad de este tratamiento, que consigue curar a 19 de ellas[115]. La serie nacional publicada más larga, la del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, con siete pacientes tratadas con regímenes con cisplatino, entre ellos el BEP, también consigue una curación del 100%[109].

La QT es la terapia de elección en el tratamiento adyuvante tras la exéresis completa en estadios I-III, como tratamiento de la enfermedad avanzada tanto inicial o tras la exéresis incompleta y como tratamiento de la recidiva tras RT o seguimiento (Fig. 11). El tratamiento recomendado son tres o cuatro ciclos de QT según esquema BEP o EP. La RT queda delegada a pacientes con comorbilidad que contraindique el uso de la QT. En los estadios IA y tras una correcta estadificación quirúrgica, el riesgo de recidiva está en torno al 20%. En esta situación una opción es la observación estrecha administrando QT en caso de recidiva temprana, con lo que se consigue la curación en prácticamente todos los casos[116].

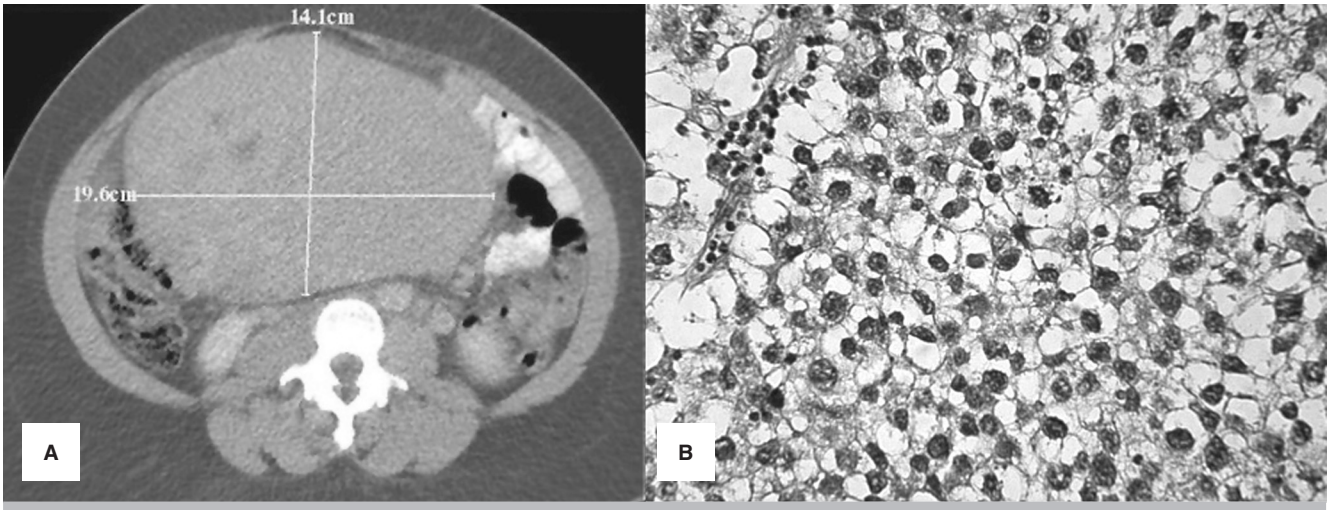


Figura 11. Paciente mujer de 26 años con historia de aumento del perímetro abdominal de menos de 2 meses de evolución. A la exploración destacaba un abdomen distendido con masa en hemiabdomen inferior y la TC abdominal (A) **muestra dicha masa de 20 cm que parece depender del área ginecológica. El estudio de extensión practicado no muestra otra afectación a distancia, y los marcadores tumorales únicamente destacan una discreta elevación del CA 125 y de la β-HCG. La laparotomía mostró que dependía del anejo derecho, y el diagnóstico preoperatorio tras la salpingo-ooforectomía fue de carcinoma indiferenciado de células grandes. Ante la posibilidad de que se tratara de un disgerminoma la cirugía fue interrumpida hasta el diagnóstico definitivo histológico** (B)**. Tras estadiarse como disgerminoma ovárico estadio IB se practicaron dos ciclos de QT BEP.**

No disgerminomas

Antes de la aparición de la QT, menos de un 20% de las pacientes conseguían supervivencias prolongadas con cirugía. El primer régimen utilizado fue el VAC (vincristina, actinomicina-D y ciclofosfamida). Este esquema de tratamiento demostró ser útil administrado tras la cirugía en estadios I, pero los resultados fueron más pobres en pacientes con enfermedad residual tras cirugía o con enfermedad avanzada[117]. La aparición del cisplatino a finales de la década de 1970 consiguió desplazar este régimen por otros que incluían este fármaco. El primer esquema utilizado fue el PVB, al igual que en los tumores testiculares. Los resultados con PVB fueron sensiblemente mejores que los que se conseguían con VAC, tanto en enfermedad resecada como en enfermedad avanzada[118]. Como consecuencia de los resultados conseguidos en los tumores de testículo, PVB fue sustituido por BEP, que había demostrado menor toxicidad e igual eficacia en los tumores testiculares de buen pronóstico, pero mayor eficacia en los de mal pronóstico. El uso del esquema BEP en el tratamiento de los TGO ha permitido obtener muy buenos resultados, con tasas de SLE en torno al 95-100% en el tratamiento adyuvante y del 80% en la enfermedad avanzada[114].

Al igual que en los tumores de testículo, en los TGO malignos también se han desarrollado esquemas de QT alternantes. El grupo del *Charing Cross* ha desarrollado el esquema POMB-ACE (cisplatino, vincristina, metotrexato y bleomicina/actinomicina-D, ciclofosfamida y etopósido), y su experiencia en TGO malignos es interesante. Se administró a 59 pacientes tras cirugía inicial, consiguiéndose una SLE del 86%. La experiencia del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, con el esquema alternante POMB-ACE-PAV en 20 pacientes, mostró una SLE del 100% en enfermedad adyuvante y del 90% en enfermedad avanza-

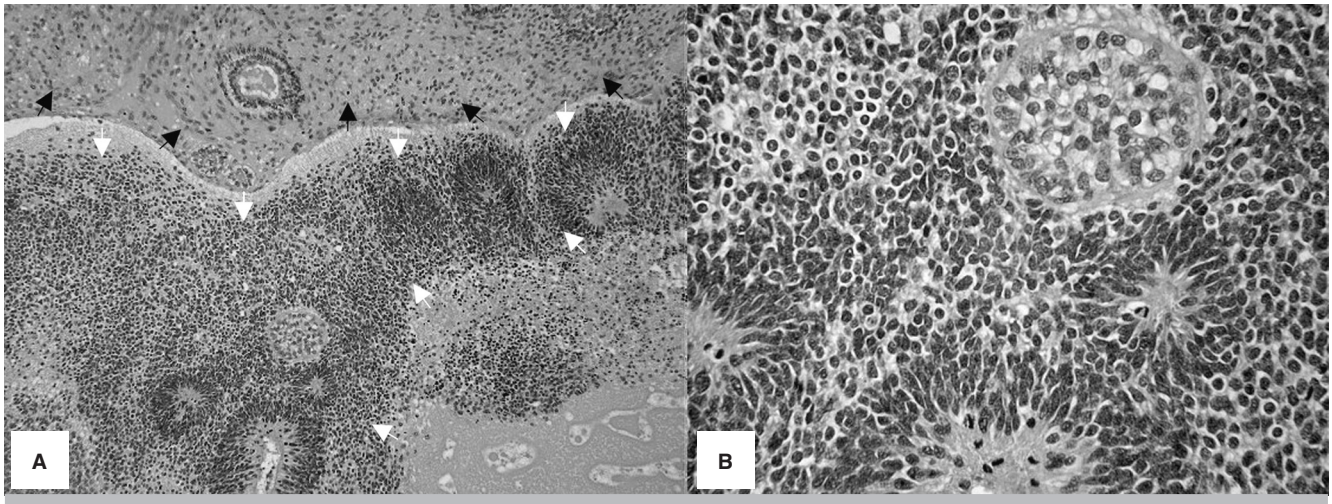


Figura 12. Paciente mujer de 31 años con historia de dolor y aumento del perímetro abdominal de menos de 2 semanas de evolución. La TC abdominal confirma una masa anexial derecha de 14 cm con abundante ascitis. Los marcadores tumorales mostraron una discreta elevación del CA 125 y negatividad para el resto. Se realizó una laparotomía media que mostró importante cantidad de ascitis sin evidencia de implantes macroscópicos. Se practicó una salpingo-ooforectomía derecha y biopsias múltiples peritoneales. El resultado anatomopatológico fue de teratoma inmaduro grado III de Norris. A: **se pueden ver áreas de tejido glial bien diferenciado (flechas color negro) con áreas de tejido neural inmaduro (flechas color blanco). Estas áreas más indiferenciadas a mayor aumento** (B) **muestran la típica morfología en rosetas que es característica. Las biopsias peritoneales mostraron áreas de gliomatosis peritoneal y el estudio citológico del líquido peritoneal fue negativo. Tras la administración de tres ciclos de QT basada en platino la paciente se encuentra libre de recidiva.**

da[120]. Estos esquemas de QT alternante no han sido nunca comparados con el esquema BEP.

La tasa de recidivas tras la resección completa de tumores en estadio I-III es elevada, y por ello está indicado el tratamiento adyuvante con QT. El esquema recomendado y con mayor experiencia en la literatura es la administración de tres o cuatro ciclos de BEP. Aunque con menor experiencia, los esquemas alternantes como el POMB-ACE o el POMB-ACE-PAV también son adecuados en esta situación, sobre todo si existe mucho componente teratomatoso maligno (Fig. 12). La serie más importante de QT adyuvante en esta situación es la del GOG, que incluye a 93 pacientes con TGO no disgerminoma estadios I-III con resección completa. Se administraron tres o cuatro ciclos de QT con esquema BEP. Hasta 89 pacientes permanecieron libres de enfermedad y dos pacientes adicionales lo lograron tras resección de pequeños focos de teratoma inmaduro en la laparotomía de *second look*. Una paciente desarrolló una leucemia no linfoblástica a los 22 meses de finalizar el tratamiento[121]. La serie más recientemente publicada por el *Pediatric Oncology Group* trató a 57 pacientes en edad pediátrica con TGO malignos estadios I-II con resección completa con un esquema BEP modificado de 3 días, con lo que se consigue disminuir la dosis total de etopósido, medicamento de conocido potencial leucemógeno. En este estudio se comunicó una SLE del 95% para el estadio I y del 87% en el estadio II. Pese a disminuir la dosis total de etopósido, también un paciente falleció de leucemia aguda no linfoblástica tras el tratamiento[122]. Estos resultados, junto a los de otras series adicionales, justifican la administra-

ción sistemática de QT en estos pacientes. Una excepción es el teratoma inmaduro grado I y estadio IA, en el que la observación estrecha y la administración de QT sólo en caso de recidiva es una alternativa, al igual que dijimos para el disgerminoma IA[116].

El tratamiento de elección de la enfermedad en estadio III con resección incompleta y del estadio IV es con QT según los mismos esquemas, dependiendo el número de ciclos de la respuesta obtenida. Con este tratamiento se obtiene buen resultado, con curaciones en más del 75% según las series.

Resumen

Los TGO son tumores de baja incidencia pero que afectan a pacientes en edades tempranas de la vida. El pronóstico de estas pacientes ha cambiado desde la introducción del cisplatino, consiguiéndose curaciones en la mayoría de las pacientes, incluso en estadios avanzados de la enfermedad. Es importante sospechar esta entidad en toda paciente de menos de 30 años con masa anexial. Los marcadores tumorales y la biopsia quirúrgica nos dan el diagnóstico. Es fundamental preservar la fertilidad en estas pacientes, por lo que generalmente no se considera indicada una cirugía reglada de tumor epitelial de ovario, siendo de elección la salpingo-ooforectomía unilateral. Tras el acto quirúrgico se realizará QT con cisplatino, siendo el esquema BEP con el que se tiene mayor experiencia. En los casos de disgerminoma IA o teratoma inmaduro grado I estadio IA, el seguimiento estrecho se considera una opción a la QT adyuvante. Tras la QT no es estándar la realización de la exploración quirúrgica de *second look*. Sí se considera aceptada la cirugía de las lesiones residuales si se sospecha que contienen elementos teratomatosos, ya que éstos pueden recrecer con el tiempo o degenerar. Con este abordaje multidisciplinario que integra cirugía y QT se puede afirmar que casi el total de pacientes con TGO en las que se ha practicado una cirugía de resección completa y el 70-90% de las que debutan con enfermedad avanzada sobrevivirán a su enfermedad, con mínimos efectos secundarios y pudiendo preservar en la mayoría de casos la fertilidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Germà-Lluch JR, García del Muro X, Maroto P, et al. Clinical pattern and therapeutic results achieved in 1490 patients with germ cell tumours of the testis: the experience of the Spanish Germ Cell Cancer Group (GG). Eur Urol. 2002;42:553-63.
2. Garner MJ, Turner MC, Ghadirian P, Krewski D. Epidemiology of testicular cancer: an overview. Int J Cancer. 2005;116:331-9.
3. Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ cell cancer. N Engl J Med. 1997;337:242-53.
4. Germà JR, García del Muro X, Martínez M. Marcadores en tumores germinales de testículo. Rev Cancer (Madrid). 1996;10:85-96.
5. Germà JR, Begent RMF, Bagshawe KD. Tumour marker levels and prognosis in malignant teratoma of the testis. Br J Cancer. 1980;42:850.
6. International Germ Cell Cancer Collaborative Group: International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. J Clin Oncol. 1997;15:594-603.
7. Aparicio J, Germà JR. Treatment of stage I testicular germ cell tumors. Med Oncol. 2006;23:305-15.
8. De Wit, Fizazi K. Controversies in the management of clinical stage I testis cancer. J Clin Oncol. 2006;24:5482-92.
9. Heidenreich A, Sesterhenn IA, Mostofi FK, et al. Prognostic risk factors that identify patients with clinical stage I non-seminomatous germ cell tumors at low risk and high risk of for metastases. Cancer. 1998;83:1002-11.
10. Albers P, Siener R, Kliesch S, et al. Risk factors for relapse in clinical stage I non-seminomatous testicular germ cell tumors: results of the German Testicular Cancer Study Group trial. J Clin Oncol. 2003;21:1505-12.
11. Horwich A, Alsanjari N, A'Hern R, et al. Surveillance following orchidectomy for stage I testicular seminoma. Br J Cancer. 1992; 65:775-8.
12. Von der Maase H, Specht L, Jacobsen GK, et al. Surveillance following orchiectomy for stage I seminoma of the testis. Eur J Cancer. 1993;14:1931-4.
13. Warde P, Gospodarowicz MK, Banerjee D, et al. Prognostic factors for relapse in stage I testicular seminoma treated with surveillance. J Urol. 1997;157:1705-10.
14. Warde P, Specht L, Horwich A, et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. J Clin Oncol. 2002;20:4448-52.
15. Aparicio J, García-Puche J, Lomas M, et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance or adjuvant carboplatin: a multivariate analysis on 588 cases. J Clin Oncol. 2006;24 Suppl 18:229[abstract 4552].
16. Heidenreich A. Clinical stage I non-seminomatous testicular germ cell tumors: surgery or watchful waiting, still an issue? Curr Opin Urol. 2002;12:427-30.
17. Alexandre J, Fizazi K, Mahé C, et al. Stage I non-seminomatous germ cell tumours of the testis: identification of a subgroup of patients with a very low risk of relapse. Eur J Cancer. 2001;37:576-82.
18. Vergouwe Y, Steyerberg EW, Eijkemans MJC, et al. Predictors of occult metastasis in clinical stage I non-seminoma: a systematic review. J Clin Oncol. 2003;21:4092-9.
19. Zagars GK. Management of stage I seminoma: radiotherapy. En: Horwich A, ed. Testicular cancer: investigation and management. 2.ª ed. Londres: Chapman & Hall; 1996. p. 99-121.
20. Travis L, Curtis R, Storm H, et al. Risk of second malignant neoplasms among long-term survivors of testicular cancer. J Natl Cancer Inst. 1997;89:1429-39.
21. Zagars GK, Ballo MT, Lee AK, Storm SS. Mortality after cure of testicular seminoma. J Clin Oncol. 2004;22:640-7.
22. Fossa SD, Horwich A, Russell JM, et al. Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: a Medical Research Council randomized trial. J Clin Oncol. 1999;17:1146-54.
23. Jones WG, Fossa SD, Mead GM, et al. Randomized trial of 30 vs. 20 Gy in the adjuvant treatment of stage I testicular seminoma: a report on Medical Research Council Trial TE18, European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Trial 30942. J Clin Oncol. 2005;23:1200-8.
24. Duchesne GM, Horwich A, Dearnaley DP, et al. Orchiectomy alone for stage I seminoma of the testis. Cancer. 1990;65:1115-8.
25. Ramakrishnan S, Champion AE, Dorreen MS, et al. Stage I seminoma of the testis: is post-orchidectomy surveillance a safe alternative to routine radiotherapy? Clin Oncol. 1992;4:284-6.

26. Germà-Lluch JR, Climent MA, Villavicencio H, et al. Treatment of stage I testicular tumours. Br J Urol. 1993;71:473-7.
27. Coleman JM, Coleman RE, Turner AR, et al. The management and clinical course of testicular seminoma: 15 years' experience at a single institution. Clin Oncol. 1998;10:237-41.
28. Daugaard G, Petersen PM, Rorth M. Surveillance in stage I testicular cancer. APMIS. 2003;111:76-83.
29. Choo R, Thomas G, Woo T, et al. Long-term outcome of post-orchiectomy surveillance for stage I testicular seminoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;61:736-40.
30. Oliver RTD, Edmonds PM, Ong YJH, et al. Pilot studies of 2 and 1 course carboplatin as adjuvant for stage I seminoma: should it be tested in a randomized trial against radiotherapy? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1994;29:3-8.
31. Dieckmann KP, Brüggeboes B, Pichlmeier U, et al. Adjuvant treatment of clinical stage I seminoma: is a single course of carboplatin sufficient? Urology. 2000;55:102-6.
32. Reiter WJ, Brodowicz T, Alavi S, et al. Twelve-year experience with two courses of adjuvant single-agent carboplatin therapy for clinical stage I seminoma. J Clin Oncol. 2001;19:101-4.
33. Steiner H, Höltl L, Wirtenberger W, et al. Long-term experience with carboplatin monotherapy for clinical stage I seminoma: a retrospective single-center study. Urology. 2002;60:324-8.
34. Krege S, Kalund G, Otto T, et al. Phase II study: adjuvant single-agent carboplatin therapy for clinical stage I seminoma. Eur Urol. 1997;31:405-7.
35. Oliver RTD, Mason MD, Mead GM, et al. Radiotherapy vs. single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomized trial. Lancet. 2005;366:293-300.
36. Warde P, Gospodarowicz MK, Panzarella T, et al. Stage I testicular seminoma: results of adjuvant irradiation and surveillance. J Clin Oncol. 1995;13:2255-62.
37. Aparicio J, García del Muro X, Maroto P, et al. Multicenter study evaluating a dual policy of post-orchiectomy surveillance and selective adjuvant single-agent carboplatin for patients with clinical stage I seminoma. Ann Oncol. 2003;14:867-72.
38. Aparicio J, Germà JR, García del Muro X, et al. Risk-adapted management for patients with clinical stage I seminoma: the second Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group study. J Clin Oncol. 2005;23:8717-23.
39. Jones RH, Vasey PA. Testicular cancer: management of early disease. Lancet. Oncol 2003;4:730-7.
40. Heidenreich A, Albers P, Hartmann M, et al. Complications of primary nerve sparing retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I non-seminomatous germ cell tumors of the testis: experience of the German Testicular Cancer Study Group. J Urol. 2003;169:1710-4.
41. Foster R, Donohue JP. Retroperitoneal lymph node dissection for the management of clinical stage I non-seminoma. J Urol. 2000;163:1788-92.
42. Janetschek G, Hobisch A, Peschel R, et al. Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I non-seminomatous testicular carcinoma: long-term outcome. J Urol. 2000;163:1793-6.
43. Shelley MD, Burgon K, Mason MD. Treatment of testicular germ cell cancer: a Cochrane evidence-based systematic review. Cancer Treat Rev. 2002;28:237-53.
44. Read G, Stenning SP, Cullen MH, et al. Medical Research Council prospective study of surveillance for stage I testicular teratoma. J Clin Oncol. 1992;10:1762-8.
45. Sturgeon JF, Jewett MA, Alison RE, et al. Surveillance after orchiectomy for patients with clinical stage I non-seminomatous testis tumors. J Clin Oncol. 1992;10:564-8.
46. Sogani PC, Perrotti M, Herr HW, et al. Clinical stage I testis cancer: long-term outcome of patients on surveillance. J Urol. 1998;159:855-8.
47. Spermon JR, Roeleveld TA, Van der Poel HG, et al. Comparison of surveillance and retroperitoneal lymph node dissection in stage I non-seminomatous germ cell tumors. Urology. 2002;59:923-9.
48. Cullen MH, Stenning SP, Parkinson ME, et al. Short-course adjuvant chemotherapy in high-risk stage I non-seminomatous germ cell tumors of the testis: a Medical Research Council report. J Clin Oncol. 1996;14:1106-13.
49. Böhlen D, Borner M, Sonntag RW, et al. Long-term results following adjuvant chemotherapy in patients with clinical stage I non-seminomatous malignant germ cell tumors with high risk factors. J Urol. 1999;161:1148-52.
50. Oliver RTD, Raja MA, Ong J, et al. Pilot study to evaluate impact of a policy of adjuvant chemotherapy for high risk stage I malignant teratoma on overall relapse rate of stage I cancer patients. J Urol. 1992;148:1453-6.
51. Cullen MH, Billingham LJ, Cook J, Woodroffe CM. Management preferences in stage I non-seminomatous germ cell tumours of the testis: an investigation among patients, controls and oncologists. Br J Cancer. 1996;74:1487-91.
52. Albers P, Siener R, Krege S, et al. One course of adjuvant PEB chemotherapy vs. retroperitoneal lymph node dissection in patients with stage I non-seminomatous germ cell tumors (NSGCT): results of the German Prospective Multicenter Trial (AUO/GTCSG Trial 01-94). J Clin Oncol. 2006;24 Suppl 18:220[abstract 4512].
53. Pont J, Albrecht W, Postner G, et al. Adjuvant chemotherapy for high-risk clinical stage I non-seminomatous testicular germ cell cancer: long-term results of a prospective trial. J Clin Oncol. 1996;14:441-8.
54. Klepp O, Dahl O, Flodgren P, et al. Risk-adapted treatment of clinical stage I non-seminoma testis cancer. Eur J Cancer. 1997;33:1038-44.
55. Ondrus D, Matoska J, Belan V, et al. Prognostic factors in clinical stage I non-seminomatous germ cell testicular tumors: rationale for different risk-adapted treatment. Eur Urol. 1998;33:562-6.
56. Studer UE, Fey MF, Calderoni A, et al. Adjuvant chemotherapy after orchiectomy in high-risk patients with clinical stage I non-seminomatous testicular cancer. Eur Urol. 1993;23:444-9.
57. Maroto P, García del Muro X, Aparicio J, et al. Multicentre risk-adapted management for stage I non-seminomatous germ cell tumours. Ann Oncol. 2005;16:1915-20.
58. Dearnaley DP, Fossa SD, Kaye SB, et al. Adjuvant bleomycin, vincristine and cisplatin (BOP) for high-risk stage I non-seminomatous germ cell tumours: a prospective trial (MRC TE17). Br J Cancer. 2005;92:2107-13.
59. Schmoll HJ, Souchon R, Krege S, et al. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). Ann Oncol. 2004;15:1377-99.
60. Jones RH, Vasey PA. Testicular cancer: management of advanced disease. Lancet Oncol. 2003;4:738-47.
61. Einhorn LH, Williams SD, Loehrer PJ, et al. Evaluation of optimal duration of chemotherapy in favourable-prognosis disseminated germ cell tumors: a Southeastern Cancer Study Group protocol. J Clin Oncol. 1989;7:387-91.
62. Bosl GJ, Geller NL, Bajorin D, et al. A randomized trial of etoposide + cisplatin vs. vinblastine + bleomycin + cisplatin + cyclophosphamide + datinomycin in patients with good-prognosis germ cell tumors. J Clin Oncol. 1988;6:1231-8.
63. De Wit R, Stoter G, Kaye SB, et al. Importance of bleomycin in combination chemotherapy for good-prognosis testicular non-seminoma: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. J Clin Oncol. 1997;15:1837-43.
64. Loehrer PJ Sr, Johnson D, Elson P, et al. Importance of bleomycin in favourable-prognosis disseminated germ cell tumors. An Eastern Cooperative Oncology Group trial. J Clin Oncol. 1995;13:470-6.
65. Bajorin DF, Sarosdy MF, Pfister DG, et al. Randomized trial of etoposide and cisplatin vs. etoposide and carboplatin in patients with good-risk germ cell tumors: a multiinstitutional study. J Clin Oncol. 1993;11:598-606.
66. Horwich A, Sleijfer DT, Fossa SD, et al. Randomized trial of bleomycin, etoposide, and cisplatin compared with bleomycin, etoposide, and carboplatin in good-prognosis metastatic non-seminomatous germ cell cancer: a multiinstitutional Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer trial. J Clin Oncol. 1997;15:1844-52.
67. Culine S, Kerbrat P, Bouzy J, et al. The optimal chemotherapy regimen for good-risk metastatic non-seminomatous germ cell tumors (MNSGCT) is 3 cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin: mature results of a randomized trial. ASCO Proc. 2003;22:382[abstract 1536].
68. Toner GC, Stockler MR, Boyer MJ, et al. Comparison of two standard chemotherapy regimens for good-prognosis germ cell tumours: a randomised trial – Australian and New Zealand Germ Cell Trial Group. Lancet. 2001;357:739-45.
69. Arranz Arija JA, García del Muro X, Gumà J, et al. E400P in advanced seminoma of good prognosis according to the International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) classification: the Spanish Germ Cell Cancer Group experience. Ann Oncol. 2001;12:487-91.
70. Williams SD, Birch R, Einhorn LH, et al. Treatment of disseminated germ cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. N Engl J Med. 1987;316:1435-40.

71. De Wit R, Stoter G, Sleijfer DT, et al. Four cycles of BEP vs. an alternating regime of PVB and BEP in patients with poor-prognosis metastatic testicular non-seminoma: a randomised study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. Br J Cancer. 1995;71:1311-4.
72. Nichols CR, Williams SD, Loehrer PJ, et al. Randomized study of cisplatin dose intensity in poor-risk germ cell tumors: a Southeastern Cancer Study Group and Southwest Oncology Group protocol. J Clin Oncol. 1991;9:1163-72.
73. Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, et al. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors. An Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B study. J Clin Oncol. 1998;16:1287-93.
74. Kaye SB, Mead GM, Fossa S, et al. Intensive induction-sequential chemotherapy with BOP/VIP-B compared with treatment with BEP/EP for poor-prognosis metastatic non-seminomatous germ cell tumors: a randomized Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer study. J Clin Oncol. 1998;16:692-701.
75. Bajorin DF, Nichols CR, Margolin KA, et al. Phase III trial of conventional-dose chemotherapy alone or with high-dose chemotherapy for metastatic germ cell tumor patients: a cooperative group trial by Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, ECOG, SWOG, and CALGB. J Clin Oncol. 2006;24 Suppl 18:219[abstract 4510].
76. Husband DJ, Green JA. POMB/ACE chemotherapy in non-seminomatous germ cell tumours: outcome and importance of dose intensity. Eur J Cancer. 1992;28:86-91.
77. Germà JR, García del Muro X, Tabernero JM, et al. BOMP/EPI intensive alternating chemotherapy for IGCCC poor-prognosis germ cell tumors: the Spanish Germ Cell Cancer Group experience (GG). Ann Oncol. 1999;10:289-93.
78. Hinton S, Catalano PJ, Einhorn LH, et al. Cisplatin, etoposide, and either bleomycin or ifosfamide in the treatment of disseminated germ cell tumors: final analysis of an intergroup trial. Cancer. 2003;97:1869-75.
79. De Wit R, Louwerens M, De Mulder PH, et al. Management of intermediate-prognosis germ cell cancer: results of a phase I/II study of Taxol-BEP. Int J Cancer. 1999;83:831-3.
80. Decatris MP, Wilkinson PM, Welch RS, et al. High-dose chemotherapy and autologous haematopoietic support in poor risk non-seminomatous germ cell tumours: an effective first-line therapy with minimal toxicity. Ann Oncol. 2000;11:427-34.
81. Motzer RJ, Mazumdar M, Bajorin DF, et al. High-dose carboplatin, etoposide, and cyclophosphamide with autologous bone marrow transplantation in first-line therapy for patients with poor-risk germ cell tumors. J Clin Oncol. 1997;15:2546-52.
82. Motzer RJ, Nichols CJ, Margolin KA, et al. Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors. J Clin Oncol. 2007;25:247-56.
83. Fizazi K, Tjulandin S, Salvioni R, et al. Viable malignant cells after primary chemotherapy for disseminated non-seminomatous germ cell tumors: prognostic factors and role of postsurgery chemotherapy: results from a international study group. J Clin Oncol. 2001;19:2647-57.
84. De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C, et al. 2-18 fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. J Clin Oncol. 2004;22:1034-9.
85. Kondagunta GV, Motzer RJ. Chemotherapy for advanced germ cell tumors. J Clin Oncol. 2006;24:5493-502.
86. Loehrer PJ, Lauer R, Roth BJ, et al. Salvage therapy in recurrent germ cell cancer: ifosfamide and cisplatin plus either vinblastine or etoposide. Ann Intern Med. 1988;109:540-6.
87. Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A, et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. J Clin Oncol. 2005;23:6549-55.
88. Beyer J, Kramar A, Mandanas R, et al. High-dose chemotherapy as salvage treatment in germ cell tumors: a multivariate analysis of prognostic variables. J Clin Oncol. 1996;14:2638-45.
89. Pico JL, Rosti G, Kramar A, et al. A randomized trial of high-dose chemotherapy in the salvage treatment of patients mailing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumours. Ann Oncol. 2005;16:1152-9.
90. Oldenburg J, Martin JM, Fossa SD. Late relapses of germ cell malignancies: incidence, management, and prognosis. J Clin Oncol. 2006;24:5503-11.
91. Le Deley MC, Suzan F, Cutuli B, et al. Anthracyclines, mitoxantrone, radiotherapy, and granulocyte colony-stimulating factor: risk factors for leukemia and myelodysplastic syndrome after breast cancer. J Clin Oncol. 2007;25:292-300.
92. Ulbright TM. Germ cell tumors of the gonads: a selective review emphasizing problems in differential diagnosis, newly appreciated, and controversial issues. Mod Pathol. 2005;18 Suppl 2:61-79.
93. Scully RE. Gonadoblastoma: a review of 74 cases. Cancer. 1970; 25:1340-56.
94. Poulos C, Cheng L, Zhang S, Gersell DJ, Ulbright TM. Analysis of ovarian teratomas for isochromosome 12p: evidence supporting a dual histogenic pathway for teratomatous elements. Mod Pathol. 2006;19:766-71.
95. Surti U, Hoffner L, Chakravarti A, Ferrell RE. Genetics and biology of human teratomas. I. Cytogenetic analysis and mechanism of origin. Am J Hum Genet. 1990;47:635-43.
96. Leibovitch I, Foster RS, Ulbright TM, Donohue JP. Adult primary pure teratoma of the testis: the Indiana experience. Cancer. 1995;75:2244-50.
97. Norris HJ, Zirkin HJ, Benson WL. Immature (malignant) teratoma of the ovary: a clinical and pathologic study of 58 cases. Cancer. 1976;37:2359-72.
98. O'Connor DM, Norris HJ. The influence of grade on the outcome of stage I ovarian immature (malignant) teratomas and the reproducibility of grading. Int J Gynecol Pathol. 1994;13:283-9.
99. Marina NM, Cushing B, Giller R, et al. Complete surgical excision is effective treatment for children with immature teratomas with or without malignant elements: a Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group Intergroup Study. J Clin Oncol. 1999; 17:2137-43.
100. Nielsen SN, Scheithauer BW, Gaffey TA. Gliomatosis peritonei. Cancer. 1985;56:2499-503.
101. Ferguson AW, Katabuchi H, Ronnett BM, Cho KR. Glial implants in gliomatosis peritonei arise from normal tissue, not from the associated teratoma. Am J Pathol. 2001;159:51-5.
102. Roth LM, Talerman A. The enigma of struma ovarii. Pathology. 2007;39:139-46.
103. Davis KP, Hartmann LK, Keeney GL, Shapiro H. Primary ovarian carcinoid tumors. Gynecol Oncol. 1996;61:259-65.
104. Coger M, Fife K, Holden L, et al. Chemotherapy for ovarian germ cell tumours. Eur J Cancer. 1996;32:593-597.
105. Marugaesu N, Schmid P, Dancey G, et al. Malignant ovarian germ cell tumors: identification of novel prognostic markers and long-term outcome after multimodality treatment. J Clin Oncol. 2006;24:4862-6.
106. Williams SD, Gershenson DM. Management of germ cell tumors of the ovary. En: Markman M, Hoskins WJ, eds. Cancer of the ovary. Nueva York: Raven Press; 1993. p. 375-84.
107. Berg C, Berndorff U, Dietrich K, Malik E. Laparoscopic management of ovarian dermoid cysts: a series of 83 cases. Arch Gynecol Obstet. 2002;266:126-9.
108. Williams SD, Blessing JA, Moore DH, Homesley HD, Adcock L. Cisplatin, vinblastine, and bleomycin in advanced and recurrent ovarian germ cell tumors: a trial of the Gynecologic Oncology Group. Ann Intern Med. 1989;111:22-7.
109. Germà JR, Izquierdo MA, Seguí MA, et al. Malignant ovarian germ cell tumors: the experience at the Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Gynecol Oncol. 1992;45:153-9.
110. Sood AK. Second look laparotomy for ovarian germ cell tumors: to do or not to do? J Postgrad Med. 2006;52:246-7.
111. Geisler JP, Goulet R, Foster RS, Sutton GP. Growing teratoma syndrome after chemotherapy for germ cell tumors of the ovary. Obstet Gynecol. 1994;84:719-21.
112. Rezk Y, Sheinfeld J, Chi DS. Prolonged survival following salvage surgery for chemorefractory ovarian immature teratoma: a case report and review of the literature. Gynecol Oncol. 2005;96:883-7.
113. De Palo G, Lattuada A, Kenda R, et al. Germ cell tumors of the ovary: the experience of the National Cancer Institute of Milan. I. Dysgerminoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1987;13:853-60.
114. Gershenson DM, Morris M, Candir A, et al. Treatment of malignant germ cell tumors of the ovary with bleomycin, etoposide, and cisplatin. J Clin Oncol. 1990;8:715-20.
115. Williams SD, Blessing JA, Hatch KD, Homesley HD. Chemotherapy of advanced dysgerminoma: trials of the Gynecologic Oncology Group. J Clin Oncol. 1991;9:1950-5.

116. Dark GG, Coger M, Newlands ES, Paradinas F, Rustin GJ. Surveillance policy for stage I ovarian germ cell tumors. J Clin Oncol. 1997;15:620-4.
117. Gerhenson DM, Copeland LJ, Kavanagh JJ, et al. Treatment of malignant non-dysgerminomatous germ cell tumors of the ovary with vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide. Cancer. 1985;56:2756-61.
118. Carlson RW, Sikic BI, Turbow MM, Ballon SC. Combination cisplatin, vinblastine, and bleomycin chemotherapy (PVB) for malignant germ cell tumors of the ovary. J Clin Oncol. 1983;1:645-51.
119. Coger M, Fife K, Holden L, et al. Chemotherapy for ovarian germ cell tumours. Eur J Cancer. 1996;32:593-7.
120. Germà JR, Piera JM, Barnadas A, Badia J. Sequential combination chemotherapy for malignant germ cell tumors of the ovary. Cancer. 1988;61:913-8.
121. Williams S, Blessing JA, Liao SY, Ball H, Hanjani P. Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide, and bleomycin: a trial of the Gynecologic Oncology Group. J Clin Oncol. 1994;12:701-6.
122. Rogers PC, Olson TA, Cullen JW, et al. Treatment of children and adolescents with stage II testicular and stages I and II ovarian malignant germ cell tumors: a Pediatric Intergroup Study-Pediatric Oncology Group 9048 and Children's Cancer Group 8891. J Clin Oncol. 2004;22:3563-9.

Tumores germinales extragonadales

Miguel Sánchez Parra, Laura Basterretxea Badiola y Josep Manuel Piera Pibernat

INTRODUCCIÓN

Aunque poco frecuentes en comparación con otras neoplasias, los tumores germinales son los de mayor incidencia en los varones entre los 15-35 años. En un 5% del total de casos se diagnostica un origen extragonadal. A nivel patológico y citogenético los tumores de origen testicular y los extragonadales son similares, pero su comportamiento clínico es diferente, de modo que es importante descartar un tumor primario de origen gonadal. Con esta finalidad se recomienda efectuar una ecografía testicular en todos los casos, con biopsia de las lesiones sospechosas. No queda claro que la presencia de un carcinoma *in situ* o una zona de infarto testicular puedan ser los causantes de una diseminación de la enfermedad, por lo que no se recomienda la biopsia testicular a ciegas.

Se han descrito tumores germinales extragonadales afectando a estructuras de la línea media como la región pineal, la región sacrocoxígea, la próstata, la vagina y la órbita, aunque las zonas más frecuentemente afectadas son el mediastino y el retroperitoneo. El presente capítulo trata de los tumores extragonadales germinales que afectan al retroperitoneo, el mediastino y el sistema nervioso central (SNC). No se incluyen los tumores sacrocoxígeos, propios de la infancia.

TUMORES GERMINALES RETROPERITONEALES

Introducción

Inicialmente se pensaba que los tumores germinales retroperitoneales tenían un comportamiento clínico igual que sus análogos testiculares y que su tratamiento debía ser similar, por lo que no se les consideraba de forma aislada en la mayor parte de textos sobre tumores extragonadales. Sin embargo, desde la publicación por Bokemeyer[1] de un estudio realizado sobre casos pertenecientes a 11 centros, que reunía a 283 pacientes afectos de tumores extragonadales retroperitoneales, se sabe que el pronóstico de los pacientes con tumores de estirpe no seminomatosa es peor que cuando son de origen testicular y se les agrupa aparte.

Epidemiología y factores de riesgo

Los tumores germinales retroperitoneales representan entre el 1-4% de todas las neoplasias germinales. Son los segundos tumores extragonadales en incidencia tras los tumores del mediastino, citándose un origen retroperitoneal en 283/635 pacientes (45%) en la revisión de Bokemeyer.

La mayoría de los tumores malignos se dan en varones entre los 15-35 años (más del 90% de los casos), y a diferencia de los de origen testicular la mayoría son del tipo histológico no seminoma (524/635 pacientes [83%] en la revisión de Bokemeyer). A nivel histológico estos tumores son exactamente iguales a los de origen testicular. Se acepta en general que estos tumores provienen de la transformación tumoral de elementos residuales germinales que no migraron en la embriogénesis temprana.

No se conocen factores de riesgo para este tipo de tumores, pero se ha observado una asociación entre la existencia de lesiones premalignas de significado incierto en el testículo y la aparición de tumores germinales retroperitoneales.

Diagnóstico y estadificación

Este tipo de tumores suele permanecer asintomático hasta que las masas adquieren un tamaño importante o dan metástasis. Bokemeyer describe los siguientes síntomas: dolor abdominal (29%), dolor lumbar (14%), pérdida de peso (9%), fiebre (8%), trombosis de la cava (9%), tumor abdominal palpable (6%), adenopatías cervicales (4%), edema escrotal (5%), ginecomastia (3%) y disfagia (3%). Además, los tumores no seminomatosos presentan un 49% de metástasis pulmonares, un 25% de metástasis hepáticas, un 5% de metástasis cerebrales y un 3% de metástasis óseas. El 48% de los pacientes son de mal pronóstico según la clasificación del *International Germ Cell Cancer Collaborative Group* (IwCCG). Los diámetros de las masas tumorales retroperitoneales son similares para los seminomas y los no seminomas.

A pesar de que un 50% de estos tumores presentan elevada la α-fetoproteína en plasma y un 74% la β-HCG, es necesario obtener un diagnóstico histológico para poder efectuar un tratamiento adecuado. Puede bastar con una punción dirigida, con apoyo de la inmunohistoquímica, o si no es posible mediante una biopsia de una lesión accesible endoscópicamente o por minilaparotomía. En el estudio de extensión hay que practicar una exploración física detallada que incluya la exploración testicular, una analítica completa con determinación de los marcadores α-fetoproteína y β-HCG, una radiografía simple de tórax y una TC toracoabdominopélvica, pudiéndose ampliar las exploraciones en función de la clínica del paciente y de los resultados obtenidos en las pruebas. Es necesario practicar una ecografía testicular para descartar un tumor primario a este nivel, efectuando una biopsia si hay lesiones sospechosas.

En estos casos no se ha observado un aumento de la incidencia de tumores no germinales, pero sí de segundas neoplasias de testículo, que suelen ser seminomas en estadios locales con buen pronóstico. El riesgo acumulativo a 10 años es de un 14% en los tumores no seminomatosos retroperitoneales, y de un 1,4% en caso de los seminomas[2].

Tratamiento

Teratomas retroperitoneales

En el caso de los teratomas maduros e inmaduros el tratamiento es la cirugía radical. Aunque se trata de un tumor benigno pueden alcanzar un gran tamaño, con fuertes adherencias a estructuras adyacentes que a veces requieren resecciones amplias. Aunque sólo sea posible una resección parcial es importante efectuarla, dado que suelen tener una lenta progresión. No está indicado ningún tipo de tratamiento adyuvante.

Seminomas retroperitoneales

Cirugía

En la actualidad el abordaje quirúrgico tiene un papel básicamente diagnóstico. La resección quirúrgica completa sólo se recomienda en el caso de tumores pequeños que no afecten a las estructuras adyacentes y que sean de fácil extirpación, algo inhabitual, por lo que siempre se recomienda un tratamiento radioterápico o quimioterápico adyuvante con vistas a evitar las recaídas locales. En los tumores más avanzados la cirugía reductora no aporta ningún beneficio para el paciente, e incluso puede retrasar otras modalidades terapéuticas, aumentando además la morbilidad del tratamiento.

Radioterapia

Los seminomas retroperitoneales son muy sensibles al tratamiento con RT, la modalidad más clásica de tratamiento pero que hoy en día ha sido superada por la quimioterapia (QT). En la revisión de Bokemeyer, sólo seis de los 52 seminomas retroperitoneales (12%) fueron tratados exclusivamente con RT, siete casos (13%) recibieron RT y QT y 39 pacientes (75%) fueron tratados exclusivamente con QT. Los casos tratados con RT presentaron más recaídas, aunque no existieron di-

ferencias en la supervivencia debido a que la mayoría fueron rescatados con QT.

En los tumores exclusivamente locorregionales que progresan tras la QT está indicada una RT radical, que suele ser bastante efectiva. En los tumores diseminados refractarios a la QT se puede efectuar una RT paliativa, según la clínica. No está indicada la irradiación de las masas residuales tras la QT, a no ser que sean resecadas y se encuentre tumor maligno activo en el estudio histológico.

Es difícil establecer recomendaciones sobre la dosis de RT, aunque la mayoría de los autores recomiendan dosis entre 35-45 Gy. El campo de irradiación debe incluir el retroperitoneo, pero no se recomienda la RT profiláctica sobre el mediastino.

Quimioterapia

La QT de combinación basada en el cisplatino resulta muy efectiva en el tratamiento de los seminomas avanzados de testículo. Del mismo modo, se considera el tratamiento de elección en el caso de los seminomas retroperitoneales diseminados. Últimamente se observa una tendencia a tratar también con estos regímenes de QT a los tumores locorregionales. En la revisión de Bokemeyer, de los 52 seminomas retroperitoneales con enfermedad locorregional, a 39 (75%) se les administró QT de entrada, siete casos (13%) recibieron QT y RT, y sólo seis (12%) fueron tratados con RT exclusiva. La supervivencia del conjunto es del 88% a los 2 años. Es de destacar que los pacientes tratados con RT presentaron un intervalo libre de progresión más corto y precisaron más QT de rescate, lo cual puede aumentar el riesgo de segundas neoplasias. Revisando el tipo de QT empleado, 37 pacientes recibieron combinaciones de cisplatino, con una tasa de respuestas del 93%, y ocho recibieron combinaciones con carboplatino con un porcentaje de respuestas del 80%, sin que la diferencia fuese significativa.

Existe disparidad de opiniones sobre la actitud a seguir ante las masas residuales. Algunos autores piensan que la mayoría son necróticas, independientemente de su diámetro, y recomiendan seguirlas de cerca, actuando quirúrgicamente sólo en caso de progresión de las mismas. Otros autores recomiendan la resección de las masas residuales de más de 3 cm de diámetro. También se discute la utilidad de la PET para valorar dichas masas, pues unos autores piensan que no tiene utilidad y otros defienden que podría ser útil para detectar tumor maligno residual en las masas de más de 3 cm.

Recomendaciones de tratamiento en los seminomas retroperitoneales

- En los de buen pronóstico del IGCCCG, tres ciclos de QT tipo BEP.
- En los de pronóstico intermedio del IGCCCG, cuatro ciclos de QT tipo BEP.
- Ante una masa residual se recomienda la observación si es inferior a 3 cm, y si no la resección quirúrgica total.
- Para los tratamientos de segunda línea se remite al lector al capítulo 55 de esta obra.

Tumores retroperitoneales no seminomatosos

Cirugía

La cirugía como primera maniobra sólo tiene una indicación diagnóstica. La extirpación total sólo se practica en lesiones tumorales pequeñas que no afecten a las estructuras importantes y sean extirpables, lo que ocurre en muy pocas ocasiones. En la revisión de Bokemeyer, de los 55 pacientes que tenían tumores exclusivamente locales (24% del total) sólo a dos pacientes (0,9%) se les efectuó una resección total de entrada, y en tal caso se recomienda siempre un tratamiento quimioterápico adyuvante para prevenir las metástasis. En los tumores más avanzados la cirugía reductora no tiene ningún interés y retrasa el inicio de la QT, pudiendo incluso aumentar los efectos secundarios del tratamiento.

Sin embargo, los tumores locales que presentan una evolución desfavorable con la QT pueden beneficiarse de una resección radical del tumor, con

intención curativa, incluso con los marcadores tumorales positivos. También es necesaria la resección radical de las masas residuales tras la QT.

Quimioterapia

El tratamiento habitual de los tumores testiculares no seminomatosos avanzados es la poli-QT, basada sobre todo en el cisplatino, con una alta tasa de curaciones. Existía la creencia de que los tumores no seminomatosos retroperitoneales tenían una evolución similar, hasta que Bokemeyer demostró que tenían un peor pronóstico, con una supervivencia global (SG) a 5 años del 63% en los 227 pacientes. Esta supervivencia es, a su vez, significativamente mejor que la de los tumores mediastínicos (de tan sólo el 49% a los 5 años). Dichas diferencias no dependen únicamente del hecho de que el 48% de los pacientes tengan criterios de mal pronóstico del IGCCCG (a los que corresponde una SG del 59%), pues incluso los tumores de riesgo bajo e intermedio tienen una tasa de curación del 61%. Estos datos hacen que esta clasificación no sea aplicable a este tipo de pacientes.

Hay un pequeño estudio, con dosis altas de QT en primera línea, que incluye 10 tumores retroperitoneales no seminomatosos, alcanzando en ellos una tasa de curación del 80%[3]. Es una ganancia aparente, que habría que corroborar en estudios prospectivos.

En la revisión de Bokemeyer, 101 de los 227 pacientes (44%) fueron tratados con resección quirúrgica de las masas residuales tras la QT: 85 casos en el retroperitoneo, ocho a nivel de tórax, cuatro en tórax y abdomen, tres en el hígado y uno a nivel cervical. La anatomía patológica reveló la presencia de tumor germinal viable en 23 pacientes (25%), teratoma maduro en 15 pacientes (16%), tejido necrótico en 54 pacientes (59%) e inclasificable en los nueve restantes.

Por otra parte, este autor describe la evolución de los pacientes que presentan progresión y los resultados de la QT a altas dosis en ese momento. De los 61 pacientes con tumor retroperitoneal resistente al tratamiento, 18 (30%) siguen vivos a largo plazo independientemente de que hayan recibido o no QT a dosis altas. Estos resultados son similares a los obtenidos con tratamientos de rescate en primarios testiculares, y mejores que en el caso de tumores mediastínicos. También tiene su papel la cirugía de rescate en los tumores localizados refractarios al tratamiento quimioterápico, independientemente del nivel de marcador que presenten.

Recomendaciones de tratamiento en los tumores retroperitoneales no seminomatosos

- Cuatro ciclos de QT tipo BEP (independientemente del grupo pronóstico del IGCCCG en el que puedan ser incluidos).
- La actitud en los casos de masa residual será la resección completa.

TUMORES GERMINALES MEDIASTÍNICOS

Introducción

Los tumores germinales son de origen extragonadal en sólo el 5% de los casos, siendo la localización mediastínica la más frecuente. Aunque tanto a nivel patológico como citogenético son tumores similares, su comportamiento clínico es diferente en el caso de los tumores no seminomatosos, que tienen un pronóstico claramente peor. Por este motivo, es importante descartar un origen testicular del tumor. De todos modos, no queda claro que un carcinoma *in situ* o una zona de infarto testicular puedan ser los causantes de una diseminación de la enfermedad, por lo que no se recomienda la biopsia testicular a ciegas.

Epidemiología y factores de riesgo

Los tumores germinales mediastínicos suponen el 10-15% de los tumores del mediastino anterosuperior, siendo excepcional su presentación en el mediastino posterior. La mayoría de los tumores

malignos se da en varones de 20-35 años (más del 90% de los casos), mientras que los teratomas maduros (los más frecuentes, que suponen el 60-70% del total) se dan con igual frecuencia en ambos sexos. Se acepta generalmente que estos tumores provienen de la transformación tumoral de elementos residuales germinales que no migraron en la embriogénesis temprana. En la revisión de Bokemeyer estos tumores suman 341/635 casos (54%).

A nivel histológico estos tumores son exactamente iguales a los tumores germinales de origen testicular. A diferencia de los tumores primarios testiculares, en los tumores malignos el tipo histológico que se da con mayor frecuencia es el no seminoma, que representa el 84% de los casos en la revisión de Bokemeyer. Se ha descrito una asociación entre el síndrome de Klinefelter y los tumores germinales mediastínicos no seminomatosos, hecho que no se da ni en los seminomas mediastínicos ni en los tumores germinales testiculares. Es probable que las alteraciones cromosómicas asociadas a este síndrome puedan tener un papel en el desarrollo de estos tumores. En un estudio de la Universidad de Indiana, con 22 pacientes consecutivos, uno tenía el síndrome y cuatro más tenían confirmación cariotípica 47 XXY.

Diagnóstico y estadificación

Los tumores mediastínicos permanecen asintomáticos en el momento del diagnóstico en el 20-30% de los pacientes. El resto de los casos presenta síntomas por invasión local de las estructuras mediastínicas: disnea (25%), dolor torácico (23%), tos (17%), fiebre (13%), pérdida de peso (11%), oclusión de la cava (6%), cansancio (6%), adenopatías cervicales (2%), hemoptisis (1%), disfagia (1%) y ronquera (1%)[1].

En general, los seminomas tienen un crecimiento más lento que los tumores no seminomatosos, y en ellos es más frecuente el diagnóstico casual con el hallazgo de grandes masas (son diagnosticados con una media de 9 cm de diámetro, frente a los 5 cm que tienen los no seminomas). En los seminomas aparecen metástasis en un 40% de los pacientes, con un 2% de afectación hepática y un 4% de afectación ósea. Los tumores no seminomatosos presentan metástasis en el momento del diagnóstico en el 50% de los pacientes, con afectación hepática en el 8%, ósea en el 5% y del SNC en el 4%. En el análisis multivariado para la supervivencia realizado por Bokemeyer los únicos factores importantes son la histología no seminoma, las metástasis extrapulmonares, el primario mediastínico o la elevación de la β-HCG, que confieren peor pronóstico[1].

Siempre es necesario tener un diagnóstico patológico en este tipo de tumores. Resulta esencial identificar el subtipo histológico y descartar la presencia de elementos tumorales no germinales, pues existen tumores no germinales capaces de producir marcadores, especialmente β-HGC. Algunos centros obtienen buenos resultados con la punción aspiración con aguja fina, pero para una mejor tipificación pensamos que es preferible una biopsia, obteniendo una muestra lo más amplia posible que permita una baja morbilidad. Sólo en caso de urgencia vital estará justificado iniciar el tratamiento sin confirmación histológica. En 1a revisión de Bokemeyer un 75% de los tumores tienen elevada la α-fetoproteína y un 38% la β-HCG.

En cuanto al estudio de extensión, es necesario efectuar una exploración clínica completa con exploración testicular. Como pruebas complementarias, una analítica completa con marcadores, una radiografía simple de tórax y una TC toracoabdominopélvica. Según los hallazgos obtenidos pueden ser necesarias otras exploraciones complementarias. Siempre hay que practicar una ecografía testicular para descartar un tumor primario a este nivel.

Se ha descrito una asociación entre los tumores mediastínicos no seminomatosos y neoplasias hematológicas como la leucemia mieloide aguda, la eritroleucemia, el síndrome mielodisplásico o la histiocitosis maligna. Estas enfermedades afectan al 5-14% de los pacientes de las diferentes series, y se suelen diagnosticar en los 24 meses siguientes al descubrimiento del tumor mediastínico, a veces incluso simultáneamente. Suelen ser de evolución fatal en breve plazo, resultando refractarias a cualquier tipo de tratamiento. No se considera que estén inducidas por la QT, y en muchos casos se

observa una anormalidad cariotípica con un isocromosoma 12. Se trata de un marcador citogenético descrito en tumores germinales de testículo y extragonadales, que no se ha asociado a ningún otro tipo de enfermedad hematológica. También se han descrito varios casos de púrpura trombótica idiopática asociada a tumores no seminomatosos mediastínicos, en los que no existe destrucción inmune de las plaquetas y el número de megacariocitos es normal. Este cuadro clínico no suele mejorar ni con la prednisona ni con la esplenectomía.

No se ha visto ningún aumento de la incidencia de tumores no germinales, aunque sí de segundas neoplasias de testículo, que suelen ser seminomas de buen pronóstico en estadios locales. El riesgo acumulativo de segundo tumor testicular a los 10 años es de un 6,2% en los seminomas y de un 10,3% en los no seminomas mediastínicos[2].

Tratamiento

Teratomas mediastínicos

El tratamiento óptimo de los teratomas maduros es la cirugía radical. Son tumores benignos pero pueden presentar un gran tamaño, con importantes adherencias a estructuras mediastínicas y al pulmón que pueden requerir resecciones extensas. Aunque tan sólo sea posible una resección parcial es recomendable efectuarla, pues resultará útil para el paciente al ser muy raros los casos de progresión de esta enfermedad. En cualquier caso no estará indicado ningún tipo de tratamiento adyuvante.

Los teratomas inmaduros son tumores de un comportamiento más incierto. En principio se considera que en pacientes menores de 15 años su comportamiento y manejo son equivalentes a los de los teratomas maduros. En los casos de edad superior pueden tener un comportamiento más agresivo, dependiendo del grado de diferenciación del tumor y del nivel de elevación de los marcadores tumorales, y habitualmente se tratan igual que el resto de los tumores germinales no seminomatosos de mediastino.

Seminomas mediastínicos

Cirugía

Actualmente el papel de la cirugía en los seminomas de mediastino es habitualmente diagnóstico. La resección quirúrgica completa se reserva para el caso de tumores pequeños, que no afecten a las estructuras importantes y que sean resecables sin dificultad, algo que tan sólo se observa en el 10-15% de los pacientes. En tales casos se recomienda siempre un tratamiento radioterápico o quimioterápico adyuvante con el fin de prevenir las recidivas. En los tumores más avanzados no parece que la cirugía reductora tenga ningún beneficio para el paciente, y puede retrasar el uso de otras modalidades terapéuticas, a la vez que aumenta la morbilidad del tratamiento.

Radioterapia

Al igual que sus equivalentes testiculares, los seminomas de mediastino son tumores muy sensibles al tratamiento con RT, que ha sido la modalidad clásica de tratamiento en los tumores locorregionales. Sin embargo, hoy en día se obtienen mejores resultados con una QT de entrada, como se verá más adelante. La tabla 1 muestra los resultados obtenidos en las diferentes series publicadas, en las que 112 de 162 pacientes (69%) alcanzan una supervivencia específica superior a los 2 años (límites de los estudios del 50-87%). En 49 (30%) de los casos analizados se efectuó una resección quirúrgica completa antes de la irradiación (límites de los estudios del 8-100%). En la revisión de Bokemeyer[1] sólo tres de 51 pacientes (6%) fueron tratados con RT de entrada.

Es difícil establecer recomendaciones sobre la dosis de RT, aunque la mayoría de los autores recomiendan administrar entre 35-45 Gy. En cuanto al campo de irradiación, éste debe incluir el mediastino y los ganglios supraclaviculares, no recomendándose efectuar una RT profiláctica sobre los ganglios retroperitoneales.

Tabla 1. Seminomas primitivos de mediastino. Resultados con la RT de entrada sólo (con o sin cirugía previa)

Autor, año. Institución (ref.)	N.º pacientes	N.º totalmente resecados (%)	Dosis RT (Gy)	Supervivencia específica a 2 años
Aygun, 1984. Revisión4 Aygun, 1984. Revisión[4]	77	13 (17%)	20-60	58 (75%)
Raghavan, 1980. Royal Marsden[5]	5	1 (20%)	35-45	3 (60%)
Bush, 1981. New Mexico[6]	13	1 (8%)	25-60	7 (54%)
Economou, 1982. Baltimore[7]	10	3 (30%)	30-58	8 (80%)
Knapp, 1985. *Mayo Clinic*[8]	24	9 (38%)	13-45	12 (50%)
Jain, 1984. MSKCC[9]	7	7 (100%)	18-46	4 (57%)
Kiffer, 1989. Melbourne[10]	3	3 (100%)	30-37	2 (66%)
Giaccone, 1991. Turín[11]	2	2 (100%)	40	1 (50%)
Lemarie, 1992. Tours[12]	8	6 (75%)	–	7 (88%)
Dulmet, 1993. París[13]	8	2 (25%)	30-60	6 (75%)
Fizazi, 1998. Goustave-Roussy[14]	5	2 (40%)	40-45	4 (80%)
Total	162	49 (30%)		112 (69%)

Quimioterapia

La QT basada en combinaciones del platino, sobre todo cisplatino, obtiene una alta tasa de curaciones en los seminomas testiculares avanzados. En el caso de los seminomas mediastínicos, este tipo de tratamiento es también el más efectivo frente a los tumores diseminados. Actualmente se tiende a tratar en primera línea con regímenes de poli-QT basados en el platino, tanto en los tumores locorregionales como en los diseminados. La tabla 2 resume los resultados de los estudios publicados, incluyendo la revisión de Bokemeyer (en la cual 38 de los 51 casos [75%] fueron tratados con QT, 10 [20%] con QT y RT, y sólo tres pacientes [6%] recibieron RT como tratamiento inicial), y podemos comprobar que la QT obtiene una supervivencia libre de enfermedad (SLE) superior a los 2 años en 108 de 129 pacientes (84%) (límites de los estudios del 50-100%).

Estos resultados son en apariencia mejores que los obtenidos con la RT, que ofrece una supervivencia específica de 2 años en 112 de 162 pacientes (69%) (Tabla 1). Aunque en las series más recientes la QT ha permitido rescatar alguna recidiva después de la RT, los resultados parecen peores que los que se obtienen utilizando la QT de entrada. El hecho de que este tipo de tumores sea muy poco frecuente impide la realización de estudios aleatorizados, por lo que la única fórmula de la que disponemos es la valoración retrospectiva de los estudios publicados, que puede estar sujeta a desequilibrios entre los tipos de pacientes estudiados. Un posible factor de confusión sería la existencia de una resección completa del tumor, practicada en el 30% de los casos tratados con RT, que podría asociarse a un pronóstico más favorable. Otro posible factor de confusión sería la variable proporción de casos con el tumor diseminado o locorregionalmente muy avanzado, factores pronósticos adversos que, aunque no estén bien registrados, son más frecuentes en los pacientes seleccionados para tratamiento quimioterápico.

La única muerte tóxica registrada en relación con el tratamiento quimioterápico se dio en uno

Tabla 2. Seminomas primitivos de mediastino. Resultados con la QT de entrada (conteniendo cisplatino o carboplatino, en monoterapia o en combinación)

Autor, año. Institución (ref.)	N.º pacientes	N.º diseminados	N.º totalmente resecados	N.º radioterapia	Remisión completa QT	SLE*
Pizzocaro, 1986. Milán[15]	2	2	0	0	2 (100%)	1 (50%)
Logothetis, 1985. MDACC[16]	4	–	–	–	4 (100%)	4 (100%)
Kiffer, 1989. Melbourne[10]	1	1	0	–	0	0
Giaccone, 1991. Turín[11]	7	–	0	7	3/5 (60%)	4 (57%)
Lemarie, 1992. Tours[12]	12	–	0	9	10 (83%)	11 (92%)
Bukowski, 1993. SWOG[17]	8	–	0	0	5 (62%)	5 (62%)
Childs, 1993. Auckland[18]	7	4	–	4	6 (85%)	7 (100%)
Gutiérrez Delgado, 1993. Moscú[19]	6	–	–	–	6 (100%)	5 (83%)
Mencel, 1994. MSKCC[20]	19	–	–	–	19 (100%)	18 (95%)
Goss, 1994. Toronto[21]	8	–	0	1	8 (100%)	8 (100%)
Bower, 1997. Charing Cross[22]	4	1	0	0	3 (75%)	2 (50%)†
Bokemeyer, 2002. Revisión[1]	51	10	–	10	45/48 (92%)	43 (88%)
Total	129					108 (84%)

*A los 2 años.
†Una muerte tóxica por la QT POMB/ACE.

de los cuatro pacientes tratados con POMB/ACE[22], que probablemente resulte un esquema demasiado agresivo para este tipo de pacientes. Para pacientes con tumores de riesgo bajo del IGCCCG el tratamiento recomendado serían cuatro ciclos de QT tipo EP con el fin de evitar las posibles complicaciones de la bleomicina sobre el pulmón si en algún momento fuese necesario recurrir a la RT. Los tumores de riesgo intermedio del IGCCCG recibirían cuatro ciclos de QT tipo BEP.

En lo referente al uso de la RT tras el tratamiento quimioterápico, ésta no parece mejorar los resultados de la QT aislada (Tabla 2). La irradiación empírica de las masas residuales no es aconsejable.

Algunos autores piensan que la mayoría de masas residuales tras la QT consiste en restos necróticos, y que sólo deben resecarse quirúrgicamente en caso de progresión radiológica, mientras que otros recomiendan la resección de masas residuales de más de 3 cm de diámetro. Del mismo modo, unos piensan que la PET carece de utilidad en la evaluación de las masas residuales y otros aseguran que puede evidenciar la presencia de tumor maligno residual en las masas de más de 3 cm.

Tabla 3. Tumores germinales no seminomatosos de mediastino. Estudios recientes + QT con combinaciones de platino

Autor, año. Institución (ref.)	N.º pacientes	N.º diseminados	Remisión completa (± cirugía)	Procesos hematológicos asociados	SLE a los 2 años
Bokemeyer, 2002. Revisión[1]	287	142	178 (62%)	14	141 (49%)
Bukowsky SWOG, 1993. SWOG[17]	16	–	9 (56%)	0	11 (69%)
Bower, 1997. Charing Cross[22]	12	8	11 (92%)	1	9 (75%)
Fizazi, 2002. MDACC[23]	14	?	10 (71%)	1	9 (64%)
Christian 2003. Royal Marsden[24]	10	?	9 (90%)	1	8 (80%)
Rosti, 2004. Europa[3]	11	?	8 (73%)	0	7 (64%)

Recomendaciones de tratamiento para los seminomas mediastínicos

- Tumores de riesgo bajo según el IGCCCG: cuatro ciclos de QT tipo EP.
- Tumores de riesgo intermedio según el IGCCCG: cuatro ciclos de QT tipo BEP.

Tumores mediastínicos no seminomatosos

Quimioterapia

Los tratamientos locales con cirugía y/o RT se han mostrado ineficaces en el tratamiento de estos tumores, sin obtener ninguna curación. Tampoco lo era la QT anterior al platino, al obtener la curación en sólo un 5% de los casos. La introducción de la poliQT intensiva basada en el cisplatino significó una mejoría significativa en la supervivencia de estos pacientes, sin alcanzar el mismo nivel que en los tumores no seminomatosos de origen testicular. En la revisión de Bokemeyer se plasma una SG a los 2 años del 49% (Tabla 3), incluyendo los fallecidos por problemas hematológicos, que son aproximadamente un 5%. Por esa razón este tipo de tumores es incluido en el grupo de mal pronóstico del IGCCCG.

Resulta difícil establecer una recomendación acerca del régimen de QT a usar, dado el escaso número de pacientes incluidos en las diferentes series y los diferentes tipos de combinaciones, que raramente son analizadas. Parece existir una mejoría de los resultados cuando se introduce el VP16, con tendencia a aumentar el porcentaje de remisiones completas cuando se trata con BEP, aunque probablemente existan otros factores, como la intervención más decidida sobre las masas residuales, incluso en casos con marcadores tumorales positivos. Dado que en el estudio aleatorizado publicado en pacientes con tumores germinales de mal pronóstico se incluyen pacientes con primarios mediastínicos, debemos considerar la QT tipo BEP como el tratamiento estándar.

La tabla 3 compara los resultados de la revisión de Bokemeyer (que refleja una tasa de curaciones del 49%) con varios estudios que ofrecen unos resultados más prometedores. En cuatro de las series se utilizan regímenes alternantes de QT y en otra se emplea QT a altas dosis con apoyo de precursores hematológicos. En las dos primeras series la QT se asocia a una cirugía precoz. Por una parte, está la de Bukowsky[17], que con VBP-EPAB alternante y cirugía tras el cuarto ciclo de tratamiento, incluso con marcador positivo, obtiene una SLE a 2 años del 69%, aunque a costa de una importante toxicidad hematológica y de mucosas (la QT contiene adriamicina). En segundo lugar, está la serie de Bower[22], con POMB-ACE y cirugía precoz entre las semanas 12-16, que obtiene una supervivencia del 75% a 2 años con una toxicidad menor. Fizazi[23], que alterna BOP-CISCA-POMB-ACE en pacientes de alto o moderado riesgo, incluye 14 tumores de

mediastino con un 64% de curaciones, aunque el total de su serie presenta 4/58 (7%) pacientes muertos por toxicidad y una leucemia. Christian[24], con CBOP-BEP alternante en pacientes de alto riesgo, incluye 10 tumores de mediastino con una curación del 80%, aunque con 3/54 (6%) pacientes muertos por toxicidad y otra leucemia. Rosti[3] usa dosis altas de QT con precursores medulares periféricos, e incluye 11 tumores mediastínicos con una curación del 64%, sin muertes tóxicas ni procesos hematológicos malignos secundarios.

Aparte del tipo de QT, es fundamental el abordaje quirúrgico completo de las masas residuales, efectuando resecciones agresivas incluso con plastias vasculares, ya que en todas las series la mayoría de las remisiones completas se obtiene tras la intervención quirúrgica. Lo más habitual es efectuar estas resecciones cuando se logra una negativización del marcador, pero, como se ha referido previamente, hay dos autores[17,22] que abogan por una resección precoz, incluso con marcador positivo, con la intención de que no se generen resistencias a la QT. En la revisión de Bokemeyer, a 143 pacientes (50%) se les resecó la masa residual, hallando tumor viable en 49 (34%), tumor maligno no germinal en dos (1,4%), teratoma maduro en 37 (26%) y necrosis en 53 (37%) pacientes.

En lo referente a los tratamientos de segunda línea y de rescate, los resultados obtenidos en estos tipos de tumores también son más pobres que los obtenidos en los tumores testiculares, con una baja tasa de remisiones y una durabilidad escasa, ya que incluso usando dosis altas de QT con soporte medular la SG en las diferentes series revisadas por Bokemeyer es del 8% en los pacientes con tumores mediastínicos, contrastando con el 30% que se alcanza tras la recaída en el caso de tumores retroperitoneales.

Recomendaciones de tratamiento en los tumores no seminomatosos de mediastino

- Quimioterapia tipo BEP en cuatro ciclos.
- Si existen masas residuales se recomienda efectuar una resección total.

TUMORES GERMINALES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Introducción

Son tumores muy raros, que se dan en su mayoría en pacientes pediátricos. Entre los tumores malignos los más frecuentes son los germinomas, que tienen una alta tasa de diseminación espinal y una alta tasa de curación con la RT. Estos hechos confieren una gran importancia a los enfoques que limitan los efectos secundarios del tratamiento, sin comprometer la curación de los pacientes. Los tumores no germinomatosos tienen peor pronóstico, y suelen tratarse siguiendo las directrices de los tumores pediátricos, con numerosas tandas de QT, e incluso añadiendo RT cuando se alcanza la remisión completa con la QT. Este hecho puede aumentar la morbilidad a largo plazo de los tratamientos.

Epidemiología y factores de riesgo

Los tumores germinales primarios del SNC representan menos del 2% de los tumores intracraneales en pacientes de menos de 20 años. La incidencia es mayor en Japón, donde representan el 12% de los tumores malignos intracraneales, sin que se conozca la razón. Por edades, la mayor incidencia se da entre los 10-12 años, presentándose el 68% de los casos antes de los 20 años, aunque se han registrado casos de hasta 68 años. Son tumores que se diagnostican con mayor frecuencia en los varones que en las mujeres, siendo la diferencia más marcada en los no germinomas (razón de 3,25:1) que en los germinomas (razón de 1,88:1).

Se piensa que estos tumores se originan a partir de la transformación maligna de elementos germinales residuales que no han migrado correctamente durante la fase embrionaria. A nivel anatomopatológico no hay ninguna diferencia entre estos tumores y los de origen testicular. En la revisión de Jennings[25], que reúne a 389 pacientes, el 65% corresponden a germinomas, el 18% a teratomas y el 17% a otros tipos histológicos o a tumores mixtos. En una serie japonesa de 153 casos, el 41% corresponden a germinomas, el 20% a teratomas y el 39% a otras histologías o a tumores

mixtos[26]. Hay otros estudios japoneses que, dentro de los germinomas, encuentran un peor pronóstico en aquellos que tienen áreas de sincitiotrofoblasto[26,27]. Del mismo modo, en el país nipón se ha establecido una clasificación pronóstica basada en el tipo histológico, siendo de buen pronóstico los germinomas puros y los teratomas maduros; de pronóstico intermedio los germinomas con sincitiotrofoblasto, teratomas inmaduros, teratomas con transformación maligna y tumores mixtos con mayoría de germinoma o teratoma; y de mal pronóstico los coriocarcinomas, tumores del seno endodérmico y carcinomas embrionarios[28].

La mayoría de los tumores (95%) se originan en la región del tercer ventrículo, a lo largo de un eje que va desde la cisterna supraselar hasta la glándula pineal. La presentación más habitual es la glándula pineal (48%), y se observa una afectación simultánea de estas dos áreas entre el 6-15% de los pacientes. También se pueden originar, con menor frecuencia, en los ganglios basales, ventrículos laterales, cerebelo y en el cuerpo calloso. Los germinomas se originan preferentemente en el área supraselar (57%) y los no germinomas en la glándula pineal (68%). En las mujeres los tumores se originan generalmente en el área supraselar.

Diagnóstico y estadificación

La presentación clínica varía dependiendo de la localización del tumor y de las estructuras adyacentes que se ven afectadas por su crecimiento. Los síntomas más frecuentes son inespecíficos, relacionándose con el aumento de la presión intracraneal por hidrocefalia obstructiva. Ésta se observa más a menudo en los tumores de la glándula pineal, en los cuales pueden aparecer también un síndrome de Parinaud o disfunciones talámicas. Los tumores supraselares suelen presentar alteraciones visuales, diabetes insípida e hipopituitarismo. La diseminación leptomeníngea espinal se da en el 11% de los germinomas y en el 23% de los no germinomas. La diseminación sistémica, de entrada, es excepcional, aunque con el tiempo pueden aparecer metástasis en el 3% de los pacientes, a nivel abdominal en la mayoría de los casos y habitualmente relacionadas con el *shunt* ventriculoperitoneal. Este tipo de diseminación afecta al 10% de los portadores del *shunt*.

Se considera imprescindible obtener un diagnóstico histológico, ya sea mediante cirugía a cielo abierto, por biopsia estereotáxica (potencialmente peligrosa en los tumores pineales, por su cercanía a estructuras vasculares importantes) o por biopsia endoscópica transventricular. Clásicamente, se efectuaba un test de sensibilidad del tumor a dosis bajas de RT (15-20 Gy), catalogándolo de germinoma si respondía a este tratamiento, pero hoy en día no se considera correcto un planteamiento así. Tampoco tiene utilidad la determinación de los marcadores α-fetoproteína y β-HCG, tanto en sangre como en el líquido cefalorraquídeo (LCR), para determinar el tipo histológico del tumor germinal.

La RM es superior a la TC para el estudio de este tipo de tumores por su mayor resolución, y porque permite ver en diferentes planos el tumor local y porque es el método más fiable para detectar la diseminación leptomeníngea. Otras pruebas que hay que efectuar en todos los casos son una citología del LCR y una determinación de los marcadores α-fetoproteína y α-HCG, tanto en sangre como en el LCR.

Tratamiento

Teratomas del sistema nervioso central

El tratamiento de elección para los teratomas, ya sean maduros o inmaduros, es la resección quirúrgica completa, cuando es factible. En los casos en que el tumor ha sido resecado parcialmente, la administración de una RT adyuvante puede mejorar la evolución de la enfermedad.

Germinomas del sistema nervioso central

Cirugía

La resección quirúrgica completa está contraindicada en los germinomas, por el riesgo que

Tabla 4. Tumores germinales germinomatosos del SNC. Revisión de Rogers de 2005 sobre RT en 788 pacientes[29]

Tipo de campos de irradiación	N.º pacientes	Recidivas totales	Recidiva sólo local	Recidiva sólo espinal
Craneoespinal y sobreimpresión	343	13 (4%)	1 (< 1%)	4 (1%)
Completa craneal o ventricular y sobreimpresión	278	21 (8%)	7 (3%)	8 (3%)
Local	133	31 (23%)	9 (7%)	15 (11%)

supone para el paciente y porque no mejora la evolución de la enfermedad. Al margen de la finalidad diagnóstica, las intervenciones quirúrgicas se limitan a la práctica de *shunts* de derivación, habitualmente ventriculoperitoneales, en los pacientes que presentan un aumento de la presión intracraneal con hidrocefalia, aproximadamente el 40-60% de los pacientes.

Radioterapia

Es el tratamiento de elección en este tipo de tumores. La tasa de curaciones, clásicamente alta, se ha visto incrementada por los sucesivos adelantos técnicos. Jennings revisa varias series antiguas, sumando 189 pacientes con germinoma confirmado histológicamente, de los cuales 122 (65%) alcanzaban una SLE superior a los 5 años[25]. La dosis de RT considerada óptima era de unos 50 Gy (oscilando entre los 45-55 Gy), y solía combinar una irradiación craneal total con una RT espinal profiláctica hasta los 30-35 Gy. Por su parte, Rogers[29] efectúa una revisión de los estudios más recientes, publicados desde 1988, incluyendo un total de 788 pacientes tratados con RT, de los cuales el 66% tenía una confirmación histológica de germinoma y un correcto estudio de la enfermedad a nivel espinal. De éstos el 90% estaban vivos y sin enfermedad a los 10 años, habiendo recibido una irradiación media de 48,6 Gy (rango de 12-62 Gy). No existe acuerdo en la literatura sobre la dosis óptima de RT. Rogers recomienda una dosis de 40-45 Gy en las zonas con tumor presente, y 20-24 Gy en las áreas profilácticas.

También existe controversia acerca del volumen apropiado a irradiar. Las opciones son una irradiación craneoespinal con sobreimpresión, una irradiación ventricular o craneal con sobreimpresión o una irradiación únicamente local. En la revisión de Rogers (Tabla 4) se comprueba cómo varía el patrón de recidiva según el área tratada. De 343 pacientes tratados con irradiación craneoespinal con sobreimpresión, 13 (4%) recidivaron, uno (< 1%) lo hizo a nivel local y cuatro (1%) a nivel espinal sólo. De los 278 pacientes tratados con una irradiación ventricular o craneal con sobreimpresión, 21 (8%) recidivaron, siete (3%) a nivel local y ocho (3%) espinal. Del total de 133 pacientes tratados con una irradiación únicamente local recidivaron 31 (23%), siendo en nueve ocasiones (7%) a nivel local y 15 (11%) sólo espinal. Así, lo que parecería el tratamiento más adecuado es una irradiación ventricular o craneal con sobreimpresión.

En aquellos casos en que se objetive radiológicamente una invasión de las leptomeninges o que presenten una citología positiva en el LCR, la dosis de RT será de unos 30-35 Gy, con una sobreimpresión de 10-15 Gy en las zonas afectas.

El volumen y la dosis de RT tienen importancia, porque al tratarse de pacientes jóvenes y curables es necesario evitar las secuelas a largo plazo, que en la mayoría de los casos son leves y suelen ser de tipo neurológico u hormonal. También se ha descrito una mayor incidencia de se-

Tabla 5. Tumores germinales germinomatosos del SNC. Estudios con QT previa a la RT

Autor, año. Institución (ref.)	N.º pacientes	Dosis RT (Gy)	RT espinal	Tipo QT	Supervivencia específica a 2 años
Allen, 1987. MSKCC[30]	11	30 (RC) - 50 (RP)	7 (64%)	8 CFM 3 PVB + CFM	9 (82%)*
Calaminus, 1994. Europa[31]	30	–	14 (47%)	CDDP + X	27 (90%)†
Allen, 1994. MSKCC[33]	11	30 (RC) - 50 (RP)	4 (36%)	CBDCA	10 (91%)
Plowman, 1997. St. Bartolomew[34]	8	3	–	CBDCA + VP16 + VCR	8 (100%)
Sawamura, 1998. Okaido[35]	17	24	3 (18%)	EP o EPI	17 (100%)
Buckner, 1999. *Mayo Clinic*[36]	9	30 (RC) - 54 (RP)	3 (33%)	CDDP + VP16	9 (100%)
Bouffet, 1999. Francia[37]	57	40	7 (12%)	CBDCA + VP16	55 (96%)
Farng, 1999. Taipei[38]	11	–		BEP + Vb	11 (100%)
Kitamura, 1999. Obihiro[39]	15	24	2 (13%)	EP + IFOS	15 (100%)
Matsutani, 2001. Japón[28]	75	–	–	EP	67 (89%)
Aoyama, 2002. Sapporo[40]	16	24	–	EP	16 (100%)
Silvani, 2005. Milán[41]	18	30	1 (6%)	PVB	18 (100%)
Total	278				260 (94%)

*Un paciente muerto por leucosis.
†Dos pacientes muertos por infección.
CFM: ciclofosfamida; PVB: cisplatino, vinblastina, bleomicina; CDDP: cisplatino; X: esquemas diversos o no especificados; CBDCA: carboplatino; VP16: etopósido; VCR: vincristina; EP: etopósido, cisplatino; EPI: etopósido, cisplatino, ifosfamida; BEP: bleomicina, etopósido, cisplatino; Vb: vinblastina; IFOS: ifosfamida.

gundos tumores, sobre todo de la astroglia, que en una serie alcanzan el 12% a 20 años.

Quimioterapia

Los germinomas son tumores muy sensibles al tratamiento quimioterápico, indicado cuando existe una progresión de la enfermedad tras el tratamiento radioterápico en zonas previamente irradiadas. Normalmente se usan combinaciones basadas en el platino, altamente eficaces en estas situaciones.

Con el fin de disminuir la morbilidad del tratamiento y las secuelas a largo plazo, varios autores han experimentado el uso de la QT de inducción asociada a dosis bajas de RT local (mientras unos defienden 30 Gy, otros proponen 30 Gy si se obtiene una remisión completa con la QT, y 50 Gy en caso de remisión parcial). Se han publicado 12 estudios (Tabla 5) con un total de 278 pacientes, de los cuales 260 (94%) permanecen vivos sin enfermedad después de 2 años (límites de los estudios 82-100%), lo cual equivaldría al 90% de curaciones obtenidas con la RT sola. En el primer estudio, publicado por Allen[30], los 11 pacientes habían recibido tratamiento con ciclofosfamida (en tres casos combinada con PVB modificado), y uno de ellos falleció por leucosis. En el resto de las series se utilizan combinaciones con carboplatino o cisplatino, con resultados aparentemente similares (al usar el carboplatino se pretende disminuir la ototoxicidad producida por la RT posterior). En

una de las series se han descrito dos muertes tóxicas por neutropenia e infección[31].

También se ha utilizado la QT sola, sin RT de entrada. Hoffman[32] trató a seis pacientes con combinaciones de platino, cinco por presentar diseminación leptomeníngea y otro por tener 8 meses de edad. En el momento de publicar los resultados estaban todos vivos y sin enfermedad. Calaminus[31] comunica siete pacientes tratados sólo con QT, de los cuales tres recayeron y fallecieron por la enfermedad. Balmaceda[42] trató 45 casos de germinoma con cuatro ciclos de QT con carboplatino, etopósido y bleomicina, seguidos de dos ciclos más en caso de RC o dos ciclos de QT intensificada con ciclofosfamida y cirugía de masas residuales en caso de RP. Obtuvo una remisión completa en 37 casos (82%), de los cuales 20 sufrieron una recaída. La tasa de supervivencia es del 84% a los 2 años, pues aunque la tasa de recidivas es muy alta éstas se rescatan con el tratamiento posterior y cerca de la mitad de los pacientes se ahorran el tratamiento radioterápico.

En cuanto al tratamiento de rescate con dosis altas de QT y rescate con precursores hematopoyéticos hay poca experiencia, pero positiva, con dos pacientes vivos y sin evidencia de enfermedad a 12 y 30 meses del trasplante[43].

Tumores no germinomatosos del sistema nervioso central

Cirugía

Aunque la cirugía de entrada queda limitada a la toma de biopsia con la menor morbilidad posible (estereotáxica o a cielo abierto) o bien a la derivación ventriculoperitoneal (aproximadamente en el 40-60% de los pacientes), la resección de las masas residuales después de la QT está tomando un papel cada vez más importante, sobre todo si los marcadores tumorales son negativos[42,44].

Radioterapia

Antes de los modernos esquemas de QT, los resultados que se obtenían en este tipo de tumores con la resección quirúrgica (cuando era técnicamente posible) y la RT eran muy pobres, alcanzándose una SLE a los 2 años inferior al 25% de los casos[25,26]. A diferencia de los germinomas, estos tumores son bastante radiorresistentes, recomendándose una irradiación craneal total o periventricular hasta 20-34 Gy, con una sobreimpresión local hasta los 54-60 Gy. También el índice de recaídas leptomeníngeas es mayor que en los germinomas, por lo que siempre está indicada la irradiación espinal profiláctica en los pacientes que no reciben QT. Es práctica habitual asociar la RT después del tratamiento quimioterápico, sobre todo si quedan masas residuales no resecables o si al resecarlas se encuentra tumor maligno activo en la pieza. No queda clara la dosis de RT necesaria tras la QT, y la mayoría de los autores administran 30-50 Gy. Tampoco queda clara la necesidad de efectuar un tratamiento craneoespinal tras la QT, pudiéndose efectuar un tratamiento localizado sobre las áreas previamente afectas por el tumor.

Quimioterapia

Estos tumores también se han beneficiado de la poli-QT inicial basada en el platino, a la cual se asocia la RT en la mayoría de los casos. Una revisión de los trabajos publicados con más de cinco pacientes nos brinda un total de 17 series (Tabla 6) que suman 266 pacientes, de los que 169 (64%) están vivos y sin enfermedad a los 2 años (límites de los estudios del 33-100%). Estos resultados son mejores que los obtenidos con la cirugía y la RT, que, como se ha comentado previamente, no alcanzan el 25% de largos supervivientes.

Resulta difícil sacar conclusiones sobre el esquema de QT a utilizar. La mayoría de los estudios usan combinaciones de cisplatino o carboplatino con etopósido, a los que en ocasiones se asocian otros fármacos. Tampoco parece que se obtengan peores resultados al utilizar carboplatino. En el estudio de Calaminus[31] se aprecia una asociación significativa entre la dosis de cisplatino y la supervivencia libre de eventos en los 27 pacientes tratados, siendo ésta del 86%

Tabla 6. Tumores germinales no germinomatosos del SNC. Combinaciones de QT con cisplatino como primer tratamiento. Series con más de cinco pacientes

Autor, año. Institución (ref.)	N.º pacientes	RT asociada	Supervivencia > 2 años
Yoshida, 1993. Tokio[27]	27 (9 recidivas)	–	13 (48%)
Calaminus, 1994. Europa[31]	27	27	20 (74%)
Chang, 1995. Taipei[45]	7	3	3 (43%)
Itoyama, 1995. Kumamoto[46]	8	5	6 (75%)
Schild, 1996. Mayo Clinic[47]	20	20	11 (56%)
Balmaceda, 1996. Internacional[42]	26	0	16 (62%)
Robertson, 1997. New York U.[48]	18	17	12 (67%)
Calaminus, 1997. Italia-Alemania[49]	19	19	16 (84%)
Baranzelli, 1998. Lille[50]	18	5	12 (67%)
Aoyama, 1998. Sapporo[51]	9	9	4 (44%)
Buckner, 1999. *Mayo Clinic*[36]	8	8	8 (100%)
Choi, 1998. Seúl [52]	16	–	8 (50%)
Matsutani, 2001. Japón[28]	9	9	3 (33%)
Jaing, 2002. Taoyuan[53]	17	12	7 (41%)
Ayoama, 2002. Sapporo[40]	6	6	6 (100%)
Kochi, 2003. Kumamoto[54]	11	11	10 (91%)
Kellie, 2004. Sidney[55]	20	3	14 (70%)
Total	266		169 (64%)

en los que recibieron 400 mg/m^2 (cuatro ciclos de QT) y de sólo el 56% en los que recibieron 200 mg/m^2 (dos ciclos).

La mayoría de autores administran RT de consolidación después de la QT, pero hay cuatro estudios que la omitieron en el tratamiento inicial. En el estudio de Balmaceda, 21 pacientes de un total de 26 alcanzaron una remisión completa (en ocho casos asociando cirugía). De estos 21 pacientes, ocho (38%) progresaron posteriormente y recibieron tratamiento de rescate. Al final, 16/26 pacientes (67%) se encontraban vivos sin enfermedad a los 2 años, sin haber empleado la RT en la mitad de los casos[42]. Baranzelli, en otro estudio, refiere que de 13 pacientes tratados sólo con QT recayeron 12 (92%) y seis fueron rescatados. Por el contrario, cinco pacientes tratados de entrada con QT y RT permanecían vivos, sin evidencia de enfermedad[50]. En una tercera serie, Chang[45] expone que cuatro pacientes tratados únicamente con QT recayeron y fallecieron, mientras que tres pacientes que recibieron QT y RT seguían vivos y sin enfermedad. En la publicación más reciente, Kellie[55] presenta sus resultados sobre 20 pacientes. De 16 pacientes evaluables que no habían recibido RT recayeron 11 (69%) y seis fueron rescatados con QT y RT. En conjunto, 14/20 (70%) permanecían vivos sin enfermedad. Dado que tres pacientes recibieron RT inicial por violación del protocolo, el total de irradiados es de nueve casos, un 45%. A la vista de estos resultados y a la espera de que salgan más estudios con esta estrategia terapéutica, parece razonable seguir administrando el tratamiento radioterápico después de la QT.

Una opción a considerar, para los pacientes que recaen tras el tratamiento con QT y RT, es el rescate con dosis altas de QT y soporte medular. Se han publicado los resultados sobre dos casos, que permanecen vivos y sin enfermedad a los 22 y 30 meses del tratamiento[56].

Recomendaciones de tratamiento en los tumores no germinomatosos del sistema nervioso central

- Tratamiento quimioterápico tipo BEP o CEB en cuatro ciclos.
- Si se obtiene una remisión completa, añadir RT en campo limitado con dosis de 30-50 Gy.
- Si existe una masa residual con marcador negativo, y es resecable sin secuelas, se recomienda la cirugía. En ausencia de tumor residual activo se puede pasar al seguimiento, o bien asociar RT local hasta 30 Gy. Si se encuentra tumor viable en la pieza se efectuará RT local sobre las áreas afectas hasta completar 50 Gy. La irradiación puede extenderse a todo el neuroeje por riesgo de una posible contaminación quirúrgica.
- Cuando exista una masa residual con marcador negativo pero no resecable se asociará un tratamiento radioterápico localizado sobre las áreas afectas, completando 50 Gy.
- En el caso de que exista una masa residual con marcador positivo, ausencia de respuesta a la QT o progresión de la enfermedad, se efectuará un tratamiento radioterápico craneoespinal hasta 24-30 Gy con sobreimpresión en las áreas afectas en el cráneo hasta los 54-60 Gy, y con sobreimpresión en las áreas afectas a nivel de médula espinal hasta 50-54 Gy.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bokemeyer C, et al. Extragonadal germ cell tumors of the mediastinum and retroperitoneum: results from an international analysis. J Clin Oncol. 2002;20(7):1864-73.
2. Hartmann JT, et al. Incidence of metachronous testicular cancer in patients with extragonadal germ cell tumors. J Natl Cancer Inst. 2001;93(22):1733-8.
3. Rosti G, et al. First-line high-dose chemotherapy for patients with poor prognosis extragonadal germ cell tumors: the experience of the European Bone Marrow Transplantation (EBMT) Solid Tumors Working Party. Bone Marrow Transplant. 2004; 34(12):1033-7.
4. Aygun C, et al. Primary mediastinal seminoma. Urology. 1984; 23(2):109-17.
5. Raghavan D, Barrett A. Mediastinal seminomas. Cancer. 1980; 46(5):1187-91.
6. Bush SE, Martínez A, Bagshaw MA. Primary mediastinal seminoma. Cancer. 1981;48(8):1877-82.
7. Economou JS, et al. Management of primary germ cell tumors of the mediastinum. J Thorac Cardiovasc Surg. 1982;83(5):643-9.
8. Knapp RH, et al. Malignant germ cell tumors of the mediastinum. J Thorac Cardiovasc Surg. 1985;89(1):82-9.
9. Jain KK, et al. The treatment of extragonadal seminoma. J Clin Oncol. 1984;2(7):820-7.
10. Kiffer JD, Sandeman TF. Primary malignant mediastinal germ cell tumors: a study of eleven cases and review of the literature. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1989;17(4):835-41.
11. Giaccone G. Multimodality treatment of malignant germ cell tumours of the mediastinum. Eur J Cancer. 1991;27(3):273-7.
12. Lemarie E, et al. Primary mediastinal germ cell tumors. Results of a French retrospective study. Chest. 1992;102(5):1477-83.
13. Dulmet EM, et al. Germ cell tumors of the mediastinum. A 30-year experience. Cancer. 1993;72(6):1894-901.
14. Fizazi K, et al. Initial management of primary mediastinal seminoma: radiotherapy or cisplatin-based chemotherapy? Eur J Cancer. 1998;34(3):347-52.
15. Pizzocaro G, et al. Cisplatin combination chemotherapy in advanced seminoma. Cancer. 1986;58(8):1625-9.
16. Logothetis CL, et al. Chemotherapy of extragonadal germ cell tumors. J Clin Oncol. 1985;3(3):316-25.
17. Bukowski RM, et al. Alternating combination chemotherapy in patients with extragonadal germ cell tumors: a Southwest Oncology Group study. Cancer. 1993;71(8):2631-8.
18. Childs WJ, et al. Primary malignant mediastinal germ cell tumors: improved prognosis with platinum-based chemotherapy and surgery. Br J Cancer. 1993;67(5):1098-101.
19. Gutiérrez Delgado F, Tjulandin SA, Garin AM. Long-term results of treatment in patients with extragonadal germ cell tumours. Eur J Cancer. 1993;29(7):1002-5.
20. Mencel PJ, et al. Advanced seminoma: treatment results, survival, and prognostic factors in 142 patients. J Clin Oncol. 1994; 12(1):120-6.
21. Goss PE, et al. Extragonadal germ cell tumors: a 14-year Toronto experience. Cancer. 1994;73(7):1971-9.
22. Bower M, et al. POMB/ACE chemotherapy for mediastinal germ cell tumours. Eur J Cancer. 1997;33(6):838-42.
23. Fizazi K, et al. Alternating dose-dense chemotherapy in patients with high volume disseminated non-seminomatous germ cell tumours. Br J Cancer. 2002;86(10):1555-60.
24. Christian JA, et al. Intensive induction chemotherapy with CBOP/BEP in patients with poor prognosis germ cell tumors. J Clin Oncol. 2003;21(5):871-7.
25. Jennings MT, Gelman R, Hochberg F. Intracranial germ cell tumors: natural history and pathogenesis. J Neurosurg. 1985; 63(2):155-67.
26. Matsutani M, et al. Primary intracranial germ cell tumors: a clinical analysis of 153 histologically verified cases. J Neurosurg. 1997;86(3):446-55.
27. Yoshida J, et al. Prognosis of intracranial germ cell tumours: effectiveness of chemotherapy with cisplatin and etoposide (CDDP and VP-16). Acta Neurochir (Wien). 1993;120(3-4):111-7.
28. Matsutani M, et al. Combined chemotherapy and radiation therapy for CNS germ cell tumors: the Japanese experience. J Neurooncol. 2001;54(3):311-6.
29. Rogers SJ, et al. Radiotherapy of localised intracranial germinoma: time to sever historical ties? Lancet Oncol. 2005;6(7):509-19.
30. Allen JC, Kim JH, Packer RJ. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed germ cell tumors of the central nervous system. J Neurosurg. 1987;67(1):65-70.
31. Calaminus G, et al. Intracranial germ cell tumors: a comprehensive update of the European data. Neuropediatrics. 1994;25(1): 26-32.
32. Hoffman HJ, et al. Intracranial germ cell tumors in children. J Neurosurg. 1991;74(4):545-51.
33. Allen JC, et al. A phase II trial of preirradiation carboplatin in newly diagnosed germinoma of the central nervous system. Cancer. 1994;74(3):940-4.

34. Plowman PN, et al. Clinical efficacy of perceived 'CNS friendly' chemoradiotherapy for primary intracranial germ cell tumours. Clin Oncol (R Coll Radiol). 1997;9(1):48-53.
35. Sawamura Y, et al. Induction chemotherapy followed by reduced-volume radiation therapy for newly diagnosed central nervous system germinoma. J Neurosurg. 1998;88(1):66-72.
36. Buckner JC, et al. Phase II trial of primary chemotherapy followed by reduced-dose radiation for CNS germ cell tumors. J Clin Oncol. 1999;17(3):933-40.
37. Bouffet E, et al. Combined treatment modality for intracranial germinomas: results of a multicentre SFOP experience. Br J Cancer. 1999;79(7-8):1199-204.
38. Farng KT, et al. Pediatric intracranial germinoma treated with chemotherapy alone. Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei). 1999; 62(12):859-66.
39. Kitamura K, et al. Preirradiation evaluation and technical assessment of involved-field radiotherapy using computed tomographic (CT) simulation and neoadjuvant chemotherapy for intracranial germinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999; 43(4):783-8.
40. Aoyama H, et al. Induction chemotherapy followed by low-dose involved-field radiotherapy for intracranial germ cell tumors. J Clin Oncol. 2002;20(3):857-65.
41. Silvani A, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy for intracranial germinomas in adult patients: a single-institution study. J Neurooncol. 2005;71(3):271-6.
42. Balmaceda C, et al. Chemotherapy without irradiation: a novel approach for newly diagnosed CNS germ cell tumors: results of an international cooperative trial. The First International Central Nervous System Germ Cell Tumor Study. J Clin Oncol. 1996; 14(11):2908-15.
43. Mahoney DH, et al. High-dose melphalan and cyclophosphamide with autologous bone marrow rescue for recurrent/progressive malignant brain tumors in children: a pilot pediatric oncology group study. J Clin Oncol. 1996;14(2):382-8.
44. Herrmann HD, et al. Treatment of non-germinomatous germ cell tumors of the pineal region. Neurosurgery. 1994;34(3):524-9; discussion 529.
45. Chang T, Wong TT, Hwang B. Combination chemotherapy with vinblastine, bleomycin, cisplatin, and etoposide (VBPE) in children with primary intracranial germ cell tumors. Med Pediatr Oncol. 1995;24(6):368-72.
46. Itoyama Y, et al. Treatment of intracranial non-germinomatous malignant germ cell tumors producing α-fetoprotein. Neurosurgery. 1995;36(3):459-64; discussion 464-6.
47. Schild SE, et al. Non-germinomatous germ cell tumors of the brain. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1996;36(3):557-63.
48. Robertson PL, DaRosso RC, Allen JC. Improved prognosis of intracranial non-germinoma germ cell tumors with multimodality therapy. J Neurooncol. 1997;32(1):71-80.
49. Calaminus G, et al. Secreting germ cell tumors of the central nervous system (CNS). First results of the cooperative German/Italian pilot study (CNS sGCT). Klin Padiatr. 1997;209(4):222-7.
50. Baranzelli MC, et al. An attempt to treat pediatric intracranial α-FP and β-HCG secreting germ cell tumors with chemotherapy alone. SFOP experience with 18 cases. J Neurooncol. 1998;37(3): 229-39.
51. Aoyama H, et al. Retrospective multi-institutional study of radiotherapy for intracranial non-germinomatous germ cell tumors. Radiother Oncol. 1998;49(1):55-9.
52. Choi JU, et al. Treatment of germ cell tumors in the pineal region. Childs Nerv Syst. 1998;14(1-2):41-8.
53. Jaing TH, et al. Intracranial germ cell tumors: a retrospective study of 44 children. Pediatr Neurol. 2002;26(5):369-73.
54. Kochi M, et al. Successful treatment of intracranial non-germinomatous malignant germ cell tumors by administering neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy before excision of residual tumors. J Neurosurg. 2003;99(1):106-14.
55. Kellie SJ, et al. Primary chemotherapy for intracranial non-germinomatous germ cell tumors: results of the second international CNS germ cell study group protocol. J Clin Oncol. 2004;22(5): 846-53.
56. Graham ML, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue in patients with recurrent and high-risk pediatric brain tumors. J Clin Oncol. 1997;15(5):1814-23.

Sección M
Cáncer de cabeza y cuello

Manuel González Barón

Capítulo 57

Cáncer de cabeza y cuello: generalidades
Juan Jesús Cruz Hernández, Emilio Fonseca Sánchez, César Augusto Rodríguez Sánchez y Elvira del Barco Morillo

Capítulo 58

Cáncer de laringe
Antonio Colmenarejo Rubio, Pedro Carlos Menéndez Fernández y José Luis García López

Capítulo 59

Cáncer de cavidad oral, orofaringe e hipofaringe
Dolores Isla Casado, Raquel Andrés Conejero y Julio Lambea Sorrosal

Capítulo 60

Carcinoma de nasofaringe
Ricard Mesía Nin, Manel Mañós Pujol y Ramon Galiana Santamaría

Capítulo 61

Tumores de cabeza y cuello de otras localizaciones
José María del Campo Fornis, Susana Cedrés Pérez, Sergio Peralta Muñoz y Aleix Prat Aparicio

Capítulo 62

Tumores de cabeza y cuello: enfermedad recurrente/metastásica
Marta Hernández García, María José Echarri Gonzaléz y Ricardo Hitt Sabag

Cáncer de cabeza y cuello: generalidades

Juan Jesús Cruz Hernández, Emilio Fonseca Sánchez, César Augusto Rodríguez Sánchez y Elvira del Barco Morillo

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cabeza y cuello (CCC), o tumores de vías aerodigestivas superiores, como son otras veces denominados, comprenden un grupo de neoplasias localizadas en senos paranasales, nasofaringe, orofaringe, hipofaringe, laringe, cavidad oral, labio y glándulas salivares[1]. Se excluyen de este grupo el resto de tumores de la vía aerodigestiva superior, neoplasias cutáneas, del sistema nervioso y tiroides. Debido a la gran diversidad de estos tumores, tanto epidemiológica como histológica, localización, historia natural, etc., el abordaje del tratamiento del cáncer de cabeza y cuello debe ser multidisciplinar.

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de cabeza y cuello es el tercer tumor más prevalente en el mundo, por detrás del cáncer de mama y colorrectal, un 7% de los 24,5 millones de individuos diagnosticados de cáncer. Se estima que su prevalencia en el año 2002 sería de 1,6 millones de individuos, 740.039 de cáncer de cavidad oral, 268.662 de cáncer de oro/hipofaringe, 454.248 de cáncer de laringe y 207.512 de cáncer de nasofaringe. El 73% de los mismos serán varones, frente al 27% de mujeres[2].

La mortalidad en este año fue de 351.740 pacientes con cáncer de cabeza y cuello, de ellos 127.459 de cáncer de cavidad oral, 83.993 de cáncer de oro/hipofaringe, 89.956 de cáncer de laringe y 50.332 de cáncer de nasofaringe (Tablas 1 y 2). Como ocurre con otras localizaciones, la mortalidad es mayor en los países en vías de desarrollo, tanto para hombres como para mujeres[2].

En EE.UU., en el año 2004, se estima que hubo 20.010 casos nuevos de cavidad oral, 8.250 casos nuevos de cáncer de faringe y 10.270 casos nuevos de laringe[3]. Representa el 3% de los cánceres nuevos diagnosticados anualmente en este país. La cifra absoluta de tumores de cavidad oral/faringe es aproximadamente de 30.000 anualmente desde 1985; sin embargo, el número de casos nuevos de cáncer de laringe disminuye desde 1993 con 12.600 casos nuevos[4]. Uno de cada tres cánceres de cavidad oral/faringe y uno de cada cinco de laringe ocurre en mujeres. La población femenina, tanto blanca como negra, tiene la misma incidencia de afectación por tumores, pero los hombres negros tienen un 30% más de tumores de cavidad oral/faringe y los hombres y mujeres negros el doble que los blancos en la afectación laríngea. Los hispanos tienen una menor proporción de cánceres de cavidad oral/faringe y los asiáticos de cáncer de laringe[5].

La incidencia varía según la localización; así, en las regiones del sur y centro de Asia la incidencia de tumores de localización de cavidad oral/faringe es de 157.542 casos, el 70% de todos los cánceres de cabeza y cuello. La incidencia del cáncer de nasofaringe en China (26.117 casos) representa el 64% del total del continente asiático[2].

En Europa, en el año 2002, la incidencia de estos tumores fue de 118.941 casos, de los cuales el 37% correspondió al cáncer de cavidad oral, 35% al cáncer de laringe, 25% al cáncer de oro/hipofaringe y el 3% al cáncer de nasofaringe. El 40% de los

Tabla 1. Incidencia y mortalidad del cáncer de cabeza y cuello

	Incidencia			Mortalidad		
	Varones	Mujeres	Total	Varones	Mujeres	Total
EE.UU.	25.687	12.843	38.530	7.399	3.238	11.237
Asia	253.560	101.093	354.653	157.058	62.854	219.912
Europa	118.941	24.664	143.605	58.249	10.138	68.387
España	10.154	1.359	11.513	3.491	477	3.968
Mundial	477.161	166.708	643.869	256.770	343.648	351.740

Fuentes: Jemal A, et al. GLOBOCAN 2002; INE.

Tabla 2. Incidencia según la localización del tumor

	Cavidad oral	Oro/hipofaringe	Laringe	Nasofaringe
EE.UU.	20.010	8.250	10.270	1.406
Asia	155.824	73.000	74.777	57.052
Europa	58.943	34.485	45.421	4.756
España	4.995	2.112	3.912	494
Mundial	274.289	130.296	159.241	80.043

Fuentes: Jemal A, et al. GLOBOCAN 2002; INE.

cánceres de laringe tienen lugar en la Europa del Este, frente al 29% del sur de Europa[2].

En nuestro país, en el año 2002, se estimaban 11.513 pacientes, 7.107 de localización en cavidad oral/faringe y 3.912 de localización laríngea. Según los datos del Instituto Nacional de Estadística[6], en este mismo periodo, se produjeron 3.968 muertes, el 88% de ellos varones; 1.744 correspondieron a muertes por cáncer laríngeo, afectando solamente el 4% a mujeres.

La edad media de aparición al diagnóstico se sitúa en torno a los 60 años, si bien parece que la incidencia en adultos menores de 40 años va en aumento, fundamentalmente en relación con el cáncer de lengua[7].

FACTORES DE RIESGO

Clásicamente, los factores de riesgo implicados en la aparición del cáncer de cabeza y cuello son fundamentalmente el consumo de tabaco y alcohol, si bien existen otros varios relacionados con su aparición.

Tabaco

Numerosos estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto la relación entre el consumo de tabaco en todas sus formas y el cáncer de cabeza y cuello, así como la disminución del riesgo cuando este hábito cesa. La actividad carcinogénica reside en las múltiples y diversas partículas que contiene el humo del tabaco que actúan como iniciadores, promotores o como cocarcinógenos. Este riesgo en el fumador se incrementa entre 3-12 veces, estando en relación con la duración del hábito y la dosis de tabaco, aunque en la actualidad parece que el efecto carcinogénico guarda más relación con la edad de inicio del consumo de tabaco y la duración que con la intensidad de

la exposición[4]. También se ha comprobado la asociación del cáncer de nasofaringe y de senos paranasales con el hábito de fumar[8].

La forma de consumo del tabaco influye en la aparición de este tumor; así, fumar puros o pipa aumentaría menos el riesgo que fumar cigarrillos, si bien los fumadores de pipa desarrollan displasias y cáncer en el sitio donde suelen mantener la misma, por lo que se sugiere que el trauma físico y térmico podrían ser factores que contribuyeran a su aparición[4]. Las partículas depositadas en la saliva hacen que en los tumores de la cavidad oral la afectación del suelo de la boca y la superficie ventral y lateral de la lengua sean los más frecuentes[9]. El masticar tabaco mezclado con nuez de areca y betel, muy común en los países del centro y sur de Asia, hace que el cáncer de cavidad oral sea el más frecuente en esta zona geográfica[10].

Asimismo, la exposición prolongada al humo del tabaco en no fumadores se ha reconocido legalmente como factor de riesgo[11] en relación con la dosis de exposición[12]. Este riesgo parece más elevado en mujeres (RR: 8,00) y en los que trabajan en este ambiente (RR: 10,16)[13].

Alcohol

Es un importante promotor de carcinogénesis en los cánceres de cabeza y cuello. El consumo de tabaco y alcohol es el responsable del 73% de los cánceres de cavidad oral y oro/hipofaringe en personas de raza blanca no hispanos, y del 83% en americanos de raza negra[14].

El riesgo de aparición de carcinoma aumenta con el mayor consumo de bebidas alcohólicas, no pareciendo existir relación con el tipo de bebida, sino que dependería de su contenido en alcohol[15]. Sin embargo, el mayor efecto cancerígeno se produce al potenciar el efecto del tabaco, asociación muy frecuente en esta enfermedad. Este efecto es aditivo, si bien en algunas localizaciones el efecto es multiplicativo[16].

Asimismo, se ha indicado el influjo etiológico de algunos colutorios comercializados que tienen un contenido elevado de alcohol[17].

Infecciones

Solamente existe evidencia científica de la posible relación de dos agentes infecciosos virales relacionados con la aparición de CCC, el virus de Epstein-Barr (VEB) y el *human papillomavirus*, subtipo 16 (HPV-16). Otros agentes como el herpes simple o el *Helicobacter pylori* podrían ser también factores de riesgo, pero se precisan estudios confirmatorios[4].

Las oncoproteínas E6 y E7 del HPV-16 están implicadas en la degradación de la p53 y en la supresión de la función *pRb*. Mediante el empleo de diversas técnicas, se ha encontrado ADN de HPV en diferentes CCC, principalmente en orofaringe, y sin relación con el consumo de tabaco. También se ha podido comprobar el riesgo mayor de presentar cáncer de orofaringe en aquellas personas con seropositividad a HPV[18], así como una mayor incidencia en relación con algunas prácticas sexuales[19]. Todo ello confiere una entidad epidemiológica, clínica y molecular diferente a los CCC asociados a HPV[19].

Estudios epidemiológicos y serológicos realizados en mucosa y en sangre en pacientes con cáncer de nasofaringe, en cualquiera de sus tres tipos, han puesto en evidencia la relación entre el virus y esta enfermedad. Asimismo, la presencia de ADN VEB en sangre periférica se ha mostrado como factor pronóstico de supervivencia[20].

Factores dietéticos

Estudios epidemiológicos han establecido una relación inversa entre el consumo de frutas, verduras, productos frescos, aceite de oliva y la incidencia de CCC, y una relación directa con el consumo de grasa animal y el pescado ahumado y salado, posiblemente debido al alto contenido en nitrosaminas.

Ciertas vitaminas como la A, β-carotenos, C y E podrían ejercer un papel protector, aunque es difícil poder determinar la implicación de la dieta, precisándose estudios más precisos para definir la relación existente entre la dieta y los niveles séricos de los diferentes micronutrientes[4].

Factores ambientales

La exposición laboral a asbesto se ha implicado en la aparición de cáncer de laringe, y la mayor incidencia de cáncer de senos paranasales aparece en trabajadores de metalurgia, carpintería, refinerías, e industrias textiles y cueros.

Radiaciones

La exposición a luz ultravioleta explica la alta incidencia de cáncer de labio inferior comparado con el superior en personas con trabajo al aire libre y en individuos de piel clara[9]. La exposición a radiación γ se ha asociado con cáncer de tiroides, sarcomas de cabeza y cuello, cáncer de glándulas salivares y senos paranasales. La irradiación de CCC no incrementa la aparición de segundas neoplasias epidermoides en las vías aerodigestivas superiores, pero sí la aparición de sarcomas en esta localización. También la irradiación con fines diagnósticos de esta área se ha relacionado con el cáncer de glándulas salivares en dependencia con la dosis administrada[4].

Susceptibilidad genética

Estudios poblacionales han demostrado un riesgo incrementado de 3-8 veces de CCC en personas con antecedentes familiares de primer grado, implicando una susceptibilidad genética en su aparición. Determinadas diferencias genotípicas y fenotípicas estarían implicadas en el metabolismo de carcinógenos, mecanismos de reparación de ADN, control del ciclo celular, etc.[4]. La identificación de individuos de alto riesgo mediante el empleo de biomarcadores podría ser de gran utilidad en la prevención primaria y en el diagnóstico precoz de la enfermedad.

Mucosa condenada

Los cambios moleculares que se producen en la mucosa del tracto aerodigestivo como resultado de una exposición prolongada a carcinógenos pueden acabar provocando lesiones premalignas, CCC y segundos tumores. Esto está basado en evidencias, como el incremento de riesgo en individuos que han abandonado el hábito de fumar, la aparición de segundos tumores en pacientes con CCC aunque hayan dejado de fumar y beber, y la aparición de lesiones premalignas, leucoplasia y eritroplasia en fumadores, que acaban transformándose en cáncer[4].

Otros factores de riesgo

Aunque algún estudio reciente ha puesto en relación el consumo de marihuana, dependiendo de la dosis, con el CCC, en un estudio retrospectivo de 648.855 consumidores no se ha podido encontrar dicha relación[21].

Mientras que la educación y el estatus ocupacional no se encuentran relacionados de forma independiente en cuanto al riesgo de CCC, factores relativos a la inestabilidad social se asocian con un incremento del riesgo cuando se controlan otras variables. Individuos divorciados, solteros y aquellos que pasaron largo tiempo en el desempleo durante la edad laboral activa tienen 1,5-2,4 veces más riesgo de su desarrollo[21].

También el reflujo gastroesofágico se relaciona con la aparición del cáncer de laringe con independencia de la edad, sexo y hábito tabáquico o enólico[4].

BIOLOGÍA MOLECULAR

Aunque es bien conocido el papel del consumo del tabaco y alcohol en la etiología del CCC, las alteraciones genéticas que llevan a la transformación del cáncer no se conocen completamente; la tendencia del epitelio del tracto aerodigestivo superior a sufrir transformación en unos individuos y no en otros cuando se exponen a los mismos agentes cancerígenos, refleja la existencia de alteraciones de predisposición hereditarias en la mucosa. El desarrollo del cáncer invasivo lleva con-

sigo unos pasos previos a la progresión maligna a través de grados crecientes de displasia, que son el resultado de la acumulación de diversas alteraciones genéticas[22].

Los modelos más recientes de génesis tumoral muestran que es un proceso en el que median múltiples alteraciones moleculares, a través de las cuales se activan protooncogenes que estimulan el crecimiento celular, y los genes supresores, que inhiben la proliferación celular en condiciones normales, se vuelven inactivos y conducen a la célula hacia una proliferación neoplásica[23].

Alteraciones citogenéticas

Mediante técnicas de hibridación cromosómica *in situ,* se ha determinado que la inestabilidad genómica en las células del tracto aerodigestivo superior aumenta el riesgo de desarrollo de CCC. El análisis en muestras de CCC ha mostrado pérdidas heterocigóticas desplegadas consistentes en varias regiones que incluyen 3p, 8p, 13q y 17p. La pérdida heterocigótica en 9p en el cáncer de cavidad oral se ha caracterizado más y se ha encontrado que ocurre en el 71% de las lesiones preinvasivas, lo que sugiere que la pérdida de esta región cromosómica es una manifestación relativamente precoz en su desarrollo[24].

Alteraciones en protooncogenes

Aunque los oncogenes por sí solos no son suficientes para la transformación de las células epiteliales, parecen ser importantes iniciadores del proceso. Varios oncogenes son los implicados en la carcinogénesis del CCC: la expresión aberrante del protooncogén receptor del crecimiento epidérmico (EFGR), miembros de la familia de los genes *ras, c-myc, int-2, hst-1, PRAD-1 y Bcl-1,* entre otros.

El aumento de expresión del *transforming growth factor* tipo α (TGF α) y su receptor (EFGR) induce el crecimiento autocrino y es un acontecimiento precoz en la génesis tumoral, regulando el crecimiento y la supervivencia de las células tumorales. Este aumento aparece tanto en las lesiones premalignas como en el carcinoma.

El c-erbB2 es otro factor de crecimiento cuya sobreexpresión aparece también en estos tumores y cuyo descenso parece ser efectivo en la predicción de supervivencia libre de enfermedad y en la progresión clínica de la enfermedad[25].

El *transforming growth factor* β (TGF β) está entre los factores que promueven la supresión tumoral, así como el receptor del ácido retinoico (RAR). Algunas mutaciones en el receptor TGF β se han encontrado en estos tumores. Niveles bajos de RAR β están estrechamente asociados con la respuesta al ácido retinoico en la quimioprevención.

Algunos estudios han indicado que los miembros de la familia *ras* están sobreexpresados en cánceres orales. Las mutaciones son raras en la progresión del cáncer oral en el mundo occidental, pero muy frecuentes en la población asiática, especialmente asociado con el hábito de masticar nuez de areca mezclada con betel y tabaco[26].

Las ciclinas del tipo D representan un eslabón entre los estímulos de mitosis y la regulación del gen supresor del tumor *pRB*. La sobreexpresión de ciclina D1, codificada por el gen *PRAD-1,* localizado en 11q13, ha sido correlacionada con un peor pronóstico en cuanto a supervivencia y aparición de metástasis ganglionares en pacientes con cáncer de lengua y cavidad oral[27].

Genes supresores

El acontecimiento crucial en la transformación de una célula premaligna a maligna es la inactivación de los reguladores negativos celulares. Frecuentemente se vuelven inactivos por mutaciones puntuales, deleciones y reestructuraciones en ambas copias del gen.

La deleción del cromosoma 17p se traduce en la inactivación de la p53, hecho que acontece con mucha frecuencia en los CCC así como en el resto de tumores. El área que se deleciona comúnmente en estos tumores está situada en el cromosoma 9p21-22. La pérdida de 9p21 se produce en la mayoría de los tumores invasivos, y está también presente, con una alta frecuencia, en las lesiones

precoces. Es en esta región donde se codifica el gen *p16,* que es un potente inhibidor de los complejos ciclina D1/CDK4 y DCK6. La inactivación de *p16* no sólo lleva a la proliferación celular desenfrenada, sino que contribuye a escapar a otros mecanismos de control como el envejecimiento celular y la apoptosis. La inactivación es creciente en función del grado de alteración histopatológica[22].

La falta de expresión de *pRb,* gen supresor del retinoblastoma, se ha observado en el 66% de carcinomas epidermoides orales y en el 64% de lesiones precancerosas, aunque su papel en la carcinogénesis no está aún aclarada.

Genes que regulan la apoptosis

El crecimiento celular depende del equilibrio entre crecimiento celular y muerte celular programada o apoptosis. El cociente entre los antagonistas *(Bcl-2, Bcl-xL)* y sus promotores *(Bax, Bcl-xs, bad, bid)* determina la forma en que la célula responde a un estímulo apoptótico. Algunos estudios realizados en CCC muestran expresión de *Bcl-2* en el 32% de los casos en relación con el grado de diferenciación[28].

Otras alteraciones moleculares

Son otras muchas las alteraciones moleculares que aparecen en el CCC, aunque se desconoce su importancia a falta de más estudios epidemiológicos y funcionales. Así, se han descrito alteraciones en genes que regulan la reparación de ADN, como polimorfismo de hCHK2/hCds1, de XRCC1 o activación de la telomerasa que parece frecuente y precoz en el cáncer de cavidad oral.

Las alteraciones también afectan a la progresión o invasión local o a distancia del tumor. Se han observado alteraciones en la expresión del *vascular endotelial growth factor* (VEGF) y de la trombospondina 1 (TSP-1), cuya elevada expresión se correlaciona con un mejor factor pronóstico al ejercer un efecto inhibidor sobre la vascularización tumoral[29]. También se han detectado cambios en la expresión de integrinas, e-cadherinas, selectinas o metaloproteinasas que están implicadas en la evolución tumoral.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Más del 90% de los CCC son carcinomas epidermoides que se inician en la mucosa. La presencia de otro tipo de tumor como sarcoma, melanoma, osteosarcoma, etc., suele ser excepcional.

En algunas ocasiones, el carcinoma epidermoide presenta alguna variante que puede estar en relación con la localización anatómica. Así, el carcinoma indiferenciado o linfoepitelioma se localiza fundamentalmente en la nasofaringe y presenta una gran infiltración linfocitaria con escasa queratinización; su comportamiento biológico es diferente, y su tratamiento y pronóstico es, asimismo, diferente. El carcinoma verrugoso es una variante del carcinoma epidermoide que se caracteriza por presentar un crecimiento exofítico y muy queratinizado, que en ocasiones puede confundirse con hiperqueratosis. Asienta generalmente en la cavidad oral o en la laringe, su crecimiento suele ser local y su tratamiento fundamentalmente quirúrgico.

El carcinoma fusocelular o carcinosarcoma es una variante poco frecuente que se caracteriza por presentar focos de carcinoma escamoso asociado a un componente pleomórfico de células fusiformes, con grandes núcleos hipercromáticos, nucléolos prominentes y múltiples mitosis. Se comporta de forma similar al carcinoma epidermoide.

En las glándulas salivares el tumor maligno más frecuente es el mucoepidermoide, carcinoma adenoide quístico y el adenocarcinoma.

Es importante, con vistas al tratamiento y al pronóstico de la enfermedad, conocer el tamaño tumoral, grado de diferenciación, número de mitosis, afectación de los bordes de resección, infiltración vascular o la infiltración linfática[30].

HISTORIA NATURAL

Los CCC suelen iniciarse en la mucosa, rara vez lo hacen en la submucosa. Pueden ir precedidos o

no de lesiones precancerosas como leucoplasias o eritroplasias.

La invasión locorregional ósea y nerviosa es tardía, mientras que el músculo puede afectarse de forma precoz. Hueso y cartílagos actúan como barreras contra la infiltración local. La invasión perineural es una vía importante de propagación, siendo la responsable de síntomas neurológicos, aunque, como en el caso de los tumores de nasofaringe, estos síntomas se deben fundamentalmente a la infiltración del espacio parafaríngeo y su ascenso hasta la base del cráneo con la afectación del seno esfenoidal, y a través de él el seno cavernoso y la fosa media afectando a los pares III, IV, V y VI. La invasión lateral puede afectar al agujero rasgado posterior y lesionar los cuatro últimos pares craneales.

La diseminación linfática se produce con relativa facilidad. La afectación de los mismos depende del origen primario del tumor; así, el 30% de los pacientes con cánceres orales tienen metástasis ganglionares y, en el cáncer de nasofaringe, esta afectación es del 60%, pudiendo llegar al 80-90% en los indiferenciados. Por el contrario, en la afectación glótica y de senos paranasales en los que existen escasos linfáticos, la invasión ganglionar es escasa y más tardía[31].

Como puede apreciarse en la figura 1, existe una amplia red de nódulos linfáticos distribuidos por todo el territorio y que pueden agruparse en cinco niveles. Es importante conocer el drenaje de cada región anatómica para determinar el tratamiento locorregional más adecuado en función del mismo, así:

- La primera estación de ganglios submentonianos y sublinguales es la localización más frecuente de los cánceres de laringe, suelo de boca, labio, dos tercios anteriores de lengua, encías y mucosa de la región yugal.
- La estación ganglionar retroauricular es un lugar de asiento frecuente de los cánceres de nasofaringe.
- La estación submandibular se afecta con frecuencia por los cánceres de nasofaringe, cavidad oral, faringe y laringe.
- En la zona media del músculo esternocleidomastoideo, en su parte anterior, metastatizan los tumores de tiroides y nasofaringe.

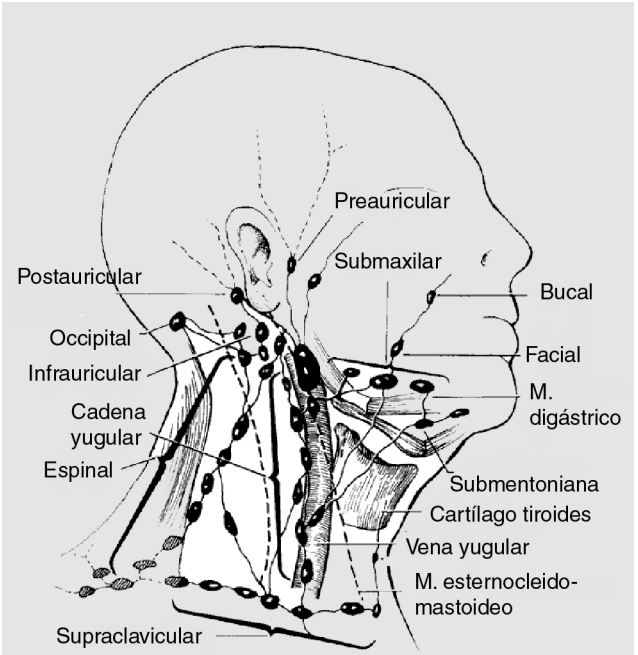


Figura 1. Regiones ganglionares cervicofaciales.

- En la zona posterior del músculo esternocleidomastoideo, nasofaringe, cavidad oral, faringe y tiroides.
- En la región supraclavicular se recoge el drenaje linfático del tiroides, seno piriforme y esófago cervical.

No es infrecuente encontrar pacientes con tumores de origen desconocido que se presentan con adenopatías ganglionares cervicales, obligando a realizar una búsqueda exhaustiva en la zona ORL, tratándose a estos pacientes como si fueran portadores de un tumor de esta localización aunque no encontremos el primario.

La diseminación por vía hemática generalmente es tardía. La incidencia de metástasis a distancia se sitúa en torno al 10%, aunque asciende de manera significativa cuando se determinan sobre autopsias. Es más frecuente en los tumores de nasofaringe, orofaringe, laringe supraglótica e hipofaringe, especialmente cuando existe afectación ganglionar o si son de gran tamaño. El órgano que con mayor frecuencia es invadido a distancia es el pulmón, seguido del hueso, hígado y sistema nervioso central.

Los pacientes con CCC presentan a menudo segundos tumores metacrónicos y/o sincrónicos en el tracto aerodigestivo superior. De hecho, los pacientes con CCC en estadio precoz tienen mayor riesgo de morir de un segundo tumor maligno que de hacerlo por recidiva de la enfermedad primaria. Los tumores malignos secundarios no son inducidos por el tratamiento, sino que, por el contrario, reflejan la exposición de la mucosa a los mismos carcinógenos que provocaron el carcinoma primario. Estos tumores pueden desarrollarse en cabeza y cuello, pulmón o esófago.

DIAGNÓSTICO

La clínica es muy variada y depende de la localización. Suelen debutar como induraciones, excrecencias, masas, disfonía, disfagia, odinofagia, obstrucción nasal unilateral, rinorrea, etc. También puede haber disfunciones orgánicas como pérdida de audición y, si existe invasión de la base del cráneo, especialmente en tumores de nasofaringe, diplopía u otra sintomatología neurológica. Es frecuente la otalgia refleja también en el cáncer de nasofaringe. Si en el momento del diagnóstico de un CCC existe hemoptisis debe descartarse la coexistencia de un tumor en el árbol bronquial, ya que la presencia de otros tumores sincrónicos de la vía aerodigestiva superior (esófago superior, carcinoma broncogénico) no es infrecuente,10-15% de los casos, debido a que comparten con el CCC diversos factores de riesgo, especialmente el hábito tabáquico.

La exploración física debe realizarse de una forma completa y rigurosa, con especial atención a las áreas ganglionares, e incluyendo la realización de laringoscopia indirecta.

Para determinar la extensión local de la enfermedad es recomendable la realización de tomografía axial computarizada (TC) y/o resonancia magnética nuclear (RM), eligiéndose una u otra en función de la rentabilidad diagnóstica y terapéutica según la localización; así, por ejemplo, la RM parece más útil que la TC en la determinación de la extensión de los tumores de base de lengua o nasofaringe.

El diagnóstico definitivo de un CCC viene dado por el estudio histológico del tumor primario. Cuando esto no es posible debe realizarse la biopsia de alguna de las adenopatías afectas (es preferible la biopsia a la realización de PAAF). En las lesiones que son fácilmente abordables es posible realizar la biopsia en la consulta con anestesia local. Sin embargo, es recomendable realizar una panendoscopia directa bajo anestesia general con toma de biopsias de todas aquellas lesiones sospechosas de malignidad, tanto en la esfera ORL como las que puedan apreciarse en el árbol bronquial y esofágico.

El estudio de extensión a distancia incluye de forma rutinaria una radiografía de tórax con el fin de descartar metástasis pulmonares o la existencia de un cáncer de pulmón concomitante. En pacientes con N2 o N3 es recomendable la realización de TC torácica y abdominal. La realización de otros estudios como gammagrafía ósea estará indicada solamente si existe sospecha clínica de metástasis ósea. En los últimos años ha cobrado una especial importancia la realización de TC/PET (tomografía con emisión de positrones) en la detección de recidivas e incluso en la estadificación inicial[32].

ESTADIFICACIÓN

Se sigue la clasificación TNM de la UICC[1], en la que existen variaciones dependiendo de la localización para describir la extensión del tumor primario en función del tamaño o de la afectación de estructuras vecinas. La clasificación ganglionar es común para todos con excepción del carcinoma de nasofaringe.

Tumor primario

Cáncer de labio y cavidad oral

– TX: no puede evaluarse el tumor primario.
– T0: no hay prueba de tumor primario.
– Tis: carcinoma *in situ*.

– T1: tumor ≤ 2 cm en su dimensión mayor.
– T2: tumor > 2 cm pero ≤ 4 cm en su dimensión mayor.
– T3: tumor mayor de 4 cm en su dimensión mayor.
– T4: (labio) tumor que invade a través del hueso cortical, nervio alveolar inferior, suelo de boca, o piel facial, por ejemplo, mentón o nariz.
  • T4a: (cavidad oral) tumor que invade las estructuras adyacentes (p. ej. a través del hueso cortical, a los músculos profundos (extrínsecos) de la lengua (geniogloso, hiogloso, palatogloso y estilogloso), seno maxilar y piel facial.
  • T4b: el tumor invade el espacio masticatorio, placas pterigoideas o la base del cráneo o encierra la arteria carótida interna.

Nota: la erosión superficial por sí sola de la cuenca del hueso/diente por gingival primaria no es suficiente para clasificar un tumor como T4.

Cáncer de orofaringe

– TX: no puede evaluarse tumor primario.
– T0: no hay prueba de tumor primario.
– Tis: carcinoma *in situ*.
– T1: tumor ≤ 2 cm en su dimensión mayor.
– T2: tumor > 2 cm pero ≤ 4 cm en su dimensión mayor.
– T3: tumor > 4 cm en su dimensión mayor.
– T4a: tumor que invade la laringe, el músculo profundo o extrínseco de la lengua, el pterigoideo medio, el paladar duro o la mandíbula.
– T4b: tumor que invade el músculo pterigoideo lateral, las placas pterigoideas, la nasofaringe lateral o la base del cráneo o cubre la arteria carótida.

Hipofaringe

– TX: no puede evaluarse el tumor primario.
– T0: no hay prueba de tumor primario.
– Tis: carcinoma *in situ*.
– T1: tumor limitado a un subsitio de la hipofaringe y ≤ 2 cm en su mayor dimensión.
– T2: tumor invade más de un subsitio de la hipofaringe o un sitio adyacente, o mide > 2 cm pero ≤ 4 cm en su mayor diámetro sin fijación de la hemilaringe.
– T3: tumor > 4 cm en su mayor diámetro con fijación de la hemilaringe.
– T4a: el tumor infiltra el cartílago tiroide/cricoide, el hueso hioides, glándula tiroides, esófago o el tejido blando del compartimiento central, el cual incluye los músculos estriados prelaríngeos y la grasa subcutánea.
– T4b: el tumor infiltra la fascia prevertebral, envuelve la arteria carótida o envuelve las estructuras mediastínicas.

Los subsitios de la hipofaringe son los siguientes:
  • Unión faringoesofágica (p. ej. el área poscricoidea), la cual se extiende desde los cartílagos aritenoides y los pliegues conectores hasta el borde inferior del cartílago cricoides.
  • Seno piriforme, el cual se extiende desde el pliegue faringoepiglótico hasta el extremo superior del esófago, limitado lateralmente por el cartílago tiroideo y en el medio por la superficie del pliegue ariepiglótico y los cartílagos aritenoides y cricoides.
  • Pared faríngea posterior, la cual se extiende desde el piso de la vallécula a las articulaciones cricoaritenoides.

Nasofaringe

– TX: no puede evaluarse el tumor primario.
– T0: no hay prueba de tumor primario.
– Tis: carcinoma *in situ*.
– T1: el tumor está confinado a la nasofaringe.
– T2: el tumor se extiende a los tejidos blandos.
  • T2a: el tumor se extiende a la orofaringe o la fosa nasal sin extensión parafaríngea.
  • T2b: cualquier tumor con extensión parafaríngea.

– T3: el tumor invade las estructuras óseas, los senos paranasales o ambos.
– T4: tumor con extensión intracraneal o compromiso de los nervios craneales o ambos; fosa intratemporal, la hipofaringe, la órbita ocular o el espacio masticador.

Nota: la extensión parafaríngea denota infiltración posterolateral del tumor más allá de la fascia faringobasilar.

Laringe

– TX: no puede evaluarse el tumor primario.
– T0: no hay prueba de tumor primario.
– Tis: carcinoma *in situ*.

Supraglotis

– T1: tumor limitado a una sección de la supraglotis con movilidad normal de las cuerdas vocales.
– T2: tumor que invade la mucosa o más de una sección adyacente de la supraglotis o glotis, o región fuera de la supraglotis (p. ej. la mucosa de la base de la lengua, vallécula o pared media del seno piriforme) sin fijación de la laringe.
– T3: tumor limitado a la laringe con fijación de la cuerda vocal o invade área poscricoidea, pared medial del seno piriforme, o tejidos preepiglóticos, espacio paraglótico, o erosión menor del cartílago tiroidal (p. ej. corteza interior).
– T4a: tumor que invade a través de los cartílagos tiroidales, o invade los tejidos más allá de la laringe (p. ej. tráquea, tejidos suaves del cuello como los músculos profundos extrínsecos de la lengua, músculos estriados, tiroidea o esófago).
– T4b: el tumor invade el espacio prevertebral, envuelve la arteria carótida, o invade las estructuras del mediastino.

Los subsitios incluyen los siguientes:
• Bandas ventriculares (cuerdas falsas).
• Aritenoides.
• Epiglotis suprahioidea.
• Epiglotis infrahioidea.
• Pliegues aritenoepiglóticos.

Glotis

– T1: tumor limitado a la(s) cuerda(s) vocal(es) que podría afectar la comisura anterior o posterior con movilidad normal.
  • T1a: tumor limitado a una cuerda vocal.
  • T1b: tumor que afecta ambas cuerdas vocales.
– T2: tumor que se extiende a la supraglotis o a la subglotis, o con deterioro de la movilidad de la cuerda vocal.
– T3: tumor limitado a la laringe con fijación de la cuerda vocal o que invade el espacio paraglótico, o erosión menor del cartílago tiroidal (p. ej. corteza interior).
– T4a: tumor que invade a través de los cartílagos tiroidales o invade los tejidos más allá de la laringe (p. ej. tráquea, tejidos blandos del cuello incluyendo los músculos profundos extrínsecos de la lengua, músculos estriados, tiroidea o esófago).
– T4b: el tumor invade el espacio prevertebral, envuelve la arteria carótida o invade las estructuras del mediastino.

Subglotis

– T1: tumor limitado a la subglotis.
– T2: tumor se extiende a la(s) cuerda(s) vocal(es) con movilidad normal o deteriorada.
– T3: tumor limitado a la laringe con fijación de la cuerda vocal.
– T4a: tumor que invade cartílagos tiroidales o cricoide, o invade los tejidos más allá de la laringe (p. ej. tráquea, tejidos blandos del cuello como los músculos profundos extrínsecos de la lengua, músculos estriados, tiroidea o esófago).
– T4b: el tumor invade el espacio prevertebral, envuelve la arteria carótida o invade las estructuras del mediastino.

Cavidad nasal y senos paranasales

Seno maxilar

- TX: no puede evaluarse el tumor primario.
- T0: no hay prueba de tumor primario.
- Tis: carcinoma *in situ.*
- T1: tumor limitado a la mucosa del seno maxilar sin erosión o destrucción del hueso.
- T2: tumor causante de erosión o destrucción incluyendo extensión hacia el paladar duro o a la mitad del meato nasal, excepto extensión a la pared posterior del seno maxilar y placas pterigoideas.
- T3: tumor que invade cualquiera de los siguientes: los huesos de la pared posterior del seno maxilar, tejido subcutáneo, piso o pared medial de la órbita, fosas pterigoideas, senos etmoideos.
- T4a: tumor que invade el contenido orbital anterior, piel de la mejilla, placas pterigoideas, fosa infratemporal, placa cribiforme, esfenoides o senos frontales.
- T4b: el tumor invade cualquiera de lo siguiente: ápex orbital, dura, cerebro, fosa craneal media, nervios craneales excepto la división maxilar del nervio trigémino (V_2), nasofaringe o *clivus.*

Cavidad nasal y seno etmoidal

- TX: el tumor primario no puede evaluarse.
- T0: no hay prueba de un tumor primario.
- Tis: carcinoma *in situ.*
- T1: tumor restringido a cualquier subsitio con invasión ósea o sin ésta.
- T2: el tumor invade dos subsitios en una sola región o se extiende hasta implicar una región adyacente dentro del complejo nasoetmoide con invasión ósea o sin ésta.
- T3: el tumor se extiende a invadir la pared media o piso orbital, seno maxilar, paladar o placa cribiforme.
- T4a: el tumor invade cualquiera de lo siguiente: contenido orbital anterior, piel de la nariz o mejillas, extensión mínima a la fosa craneal anterior, placas pterigoideas, esfenoides o senos frontales.
- T4b: el tumor invade cualquiera de lo siguiente: ápex orbital, dura, cerebro, fosa craneal media, nervios craneales excepto la división maxilar del nervio trigémino (V_2), nasofaringe o *clivus.*

Glándulas salivares

- TX: el tumor primario no puede ser evaluado.
- T0: no hay prueba de tumor primario.
- T1: tumor ≤ 2 cm en su mayor dimensión sin extensión extraparenquimal.
- T2: tumor > 2 cm pero no ≤ 4 cm en su mayor dimensión sin extensión extraparenquimal.
- T3: tumor > 4 cm o extensión extraparenquimal.
- T4a: tumor que infiltra la piel, mandíbula, canal del oído, el nervio facial o ambos.
- T4b: tumor que infiltra la base del cráneo o los platos pterigoides o envuelve la arteria carótida o ambos.

Nota: la extensión extraparenquimal es de por sí prueba de que existe infiltración clínica o macroscópica de los tejidos blandos. El que exista prueba macroscópica por sí sola no constituye extensión extraparenquimal para los propósitos de clasificación.

Ganglios linfáticos regionales

Ganglios linfáticos regionales (excepto nasofaringe)

- NX: no pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales.
- N0: no hay metástasis a ganglios linfáticos regionales.
- N1: metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, 3 cm o menos en dimensión mayor.
- N2: metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, > 3 cm pero ≤ 6 cm en su dimen-

sión mayor; o en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno ≤ 6 cm en su dimensión mayor; o en los ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno ≤ 6 cm en su dimensión mayor.
  - N2a: metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral ≤ 3 cm pero no > 6 cm en su dimensión mayor.
  - N2b: metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno > 6 cm en su dimensión mayor.
  - N2c: metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno > 6 cm en su dimensión mayor.
- N3: metástasis en un ganglio linfático > 6 cm en su dimensión mayor.

En evaluación clínica, se deberá medir el tamaño real de la masa ganglionar y se deberá dar tolerancia para los tejidos blandos que intervienen. La mayoría de las masas que tienen > 3 cm en diámetro no son ganglios solos sino ganglios aglomerados o tumor en los tejidos blandos del cuello. Hay tres estadios de ganglios clínicamente positivos: N1, N2 y N3. No se requiere el uso de subgrupos a, b y c pero se recomienda. Los nódulos de línea media se consideran nódulos homolaterales.

Ganglios linfáticos regionales (nasofaringe)

- NX: no pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales.
- N0: no hay metástasis a ganglios linfáticos regionales.
- N1: metástasis unilateral en ganglio(s) linfático(s) ≤ 6 cm en su mayor dimensión por encima de la fosa supraclavicular.
- N2: metástasis bilateral en ganglio(s) linfático(s) ≤ 6 cm en su mayor dimensión, por encima de la fosa supraclavicular.
- N3: metástasis en ganglio(s) linfático(s) > 6 cm o la fosa supraclavicular.
  - N3a: > 6 cm.
  - N3b: extensión a la fosa supraclavicular.

Metástasis a distancia (M)

- MX: no puede evaluarse la metástasis a distancia.
- M0: no hay metástasis a distancia.
- M1: metástasis a distancia.

Agrupación por estadios del *American Joint Committee on Cancer.* Excepto glándulas salivares

Estadio 0
- Tis, N0, M0.

Estadio I
- T1, N0, M0.

Estadio IIA
- T2a, N0, M0.

Estadio IIB
- T1, N1, M0.
- T2, N1, M0.
- T2a, N1, M0.
- T2b, N0, M0.
- T2b, N1, M0.

Estadio III
- T1, N2, M0.
- T2a, N2, M0.
- T2b, N2, M0.
- T3, N0, M0.
- T3, N1, M0.
- T3, N2, M0.

Estadio IVA
- T4, N0, M0.
- T4, N1, M0.
- T4, N2, M0.

Estadio IVB
- Cualquier T, N3, M0.

Estadio IVC
- Cualquier T, cualquier N, M1.

Agrupación por estadios del *American Joint Committee on Cancer.* Glándulas salivares

Estadio I
- T1, N0, M0.

Estadio II
– T2, N0, M0.
Estadio III
– T3, N0, M0.
– T1, N1, M0.
– T2, N1, M0.
– T3, N1, M0.
Estadio IVA
– T4a, N0, M0.
– T4a, N1, M0.
– T1, N2, M0.
– T2, N2, M0.
– T3, N2, M0.
– T4a, N2, M0.
Estadio IVB
– T4b, cualquier N, M0.
– Cualquier T, N3, M0.
Estadio IVC
– Cualquier T, cualquier N, M1.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sobin LH, Wittekind C, eds. International Union Against Cancer (UICC): TNM Classification of Malignant Tumours. 6.ª ed. Nueva York 2002.
2. GLOBOCAN 2002. Disponible en: www-depdb.iarc.fr/globocan 2002.htm.
3. Jemal A, et al. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 2004;54:8-29.
4. Sturgis EM, Wei Q, Spitz MR. Descriptive epidemiology and risk factors for head and neck cancer. Semin Oncol 2004;31:726-33.
5. SEER. Cancer statistics review 1973-1999. Disponible en: www.seer.cancer.gov/.
6. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte 2002. Disponible en: www.ine.es.
7. Myers JN, et al. Squamous cell carcinoma of the tongue in young adults: increasing incidence and factors that predict treatment outcomes. Otolaryngol Head Neck Surg 2000;122:44-51.
8. Zhu K, et al. Case-control study evaluating the homogeneity and heterogeneity of risk factors between sinonasal and nasopharyngeal cancers. Int J Cancer 2002;99:119-23.
9. Neville BW, Day TA. Oral cancer and precancerous lesions. CA Cancer J Clin 2002;52:195-215.
10. Merchant A, et al. Paan without tobacco: an independent risk factor for oral cancer. Int J Cancer 2000;86:128-31.
11. Trock B. Out of he mouths of babes: oral premalignant lesions and use of alternative tobacco products. Cancer Epidemiol Biomark Prev 2000;9:637-8.
12. Lofff B, Cordner S. Passive smoking test case wins in Australia. Lancet 2001;357:1511.
13. Zhang ZF, et al. Environmental tobacco smoking, mutagen sensitivity, and head and neck squamous cell carcinoma. Cancer Epidemiol Biomark Prev 2000;9:1043-9.
14. Tan EH, et al. Squamous cell head and neck cancer in nonsmokers. Am J Clin Oncol 1997;20:146-50.
15. Day GL, et al. Racial differences in risk oral and pharyngeal cancer. Alcohol, tobacco, and other determinants. J Natl Cancer Inst 1993;85:465-73.
16. Kabat GC, Wynder EL. Type of alcohol beverage and oral cancer. Int J Cancer 1989;43:190-4.
17. Neville BW, Day TA. Oral cancer and precancerous lesions. CA Cancer J Clin 2002;52:195-215.
18. Winn DM, et al. Mouthwash in the etiology of oral cancer in Puerto Rico. Cancer Causes Control 2001;12:419-29.
19. Mork J, et al. Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2001;344:1125-31.
20. Gillison ML. Human papillomavirus-associated head and neck cancer is a distinct epidemiologic, clinical, and molecular entity. Semin Oncol 2004;31:744-54.
21. Lin JC, et al. Detection of Epstein-Barr virus DNA in the peripheral blood cells of patients with nasopharyngeal carcinoma: relationship to distant metastasis and survival. J Clin Oncol 2001;19:2607-17.
22. Casiglia J, Woo SB. A comprehensive review of oral cancer. Gen Dent 2001;1:72-82.
23. Santos A, et al. Estudio de la expresión de ciclina D1, p16, MIB-1 y p53 en lesiones precancerosas orales. Rev Oncol 2004;6:353-9.
24. Tood R, et al. Cell cycle dysregulation in oral cancer. Crit Rev Oral Biol Med 2002;13:51-61.
25. Lipman SM, Hong WK. Molecular markers of the risk of oral cancer. N Engl J Med 2001;344:1323-5.
26. Khan AJ, et al. Characterization of the HER-2/neu oncogene by immunohistochemical and fluorescence *in situ* hybridation analysis in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. Clin Cancer Res 2002;8:540-8.
27. Xu J, et al. Alterations of p53, cyclin D1, Rb, and H-ras in human oral carcinomas related to tobacco use. Cancer 1998;83:204-12.
28. Capaccio P, et al. Cyclin D1 expression is predictive of occult metastases in head and neck cancer patients with clinically negative cervical lymph nodes. Head Neck 2000;22:234-40.
29. Stoll C, Kildal W, Ahrens C, Lörs U. Prognostic significance of apoptosis and associated factors in oral squamous cell carcinoma. Virch Arch 2000;436:102-8.
30. Yao L, et al. Thrombospondin-1 expression in oral squamous cell carcinomas: correlations with tumor vascularity, clinicopathological features and survival. Oral Oncol 2000;36:539-44.
31. Fonseca E. Factores de riesgo e historia natural del cáncer de cabeza y cuello. En: Díaz Rubio E, ed. Monografías de oncología médica. Madrid: You & Us; 2006. p. 3-14.
32. Pérez-Manga G, Calvo F. Carcinoma de nasofaringe. En: Pérez Manga, ed. Oncología médica. Madrid: Nova Sidonia; 2001. p. 357-63.

Cáncer de laringe

Antonio Colmenarejo Rubio, Pedro Carlos Menéndez Fernández y José Luis García López

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de cabeza y cuello (CCC) representa, aproximadamente, el 3% del total de los cánceres, si bien este dato se produce, fundamentalmente, en los países occidentales, ya que este porcentaje puede variar de manera importante en función de la región geográfica que se analice. Así, mientras el CCC es relativamente raro en EE.UU., llega a ocupar el quinto lugar en incidencia en el resto del mundo[1]. Incluso en algunos lugares estas neoplasias representan los tumores malignos con mayor incidencia en los hombres. En Asia sur-central, donde habita un quinto de la población mundial, el CCC tuvo una incidencia en 1990 de aproximadamente 155.400 nuevos casos (17% de todos los cánceres y 25% de todos los cánceres que se diagnosticaron en los varones)[2]. Además de estas diferencias en la incidencia, también existen diferencias en cuanto a la distribución de las localizaciones tumorales según las áreas geográficas que se tomen en consideración. Por ejemplo, en la misma zona del Asia sur-central, el 80% de los cánceres de cabeza y cuello son de la cavidad oral y de la faringe, excluyendo la nasofaringe, mientras en otras regiones son el cáncer de laringe y el cáncer de la nasofaringe los que ocupan los primeros lugares en cuanto a incidencia. En referencia exclusiva al cáncer de laringe, en el mundo desarrollado constituye aproximadamente un tercio de los cánceres de cabeza y cuello, llegando en el sur y este de Europa al 40%, aproximadamente, de todos los cánceres de cabeza y cuello[2].

En España los datos disponibles[3] muestran que en 2002 se produjeron 1.670 muertes por cáncer de laringe en varones, tasa bruta 8,63 muertes/100.000 habitantes, con una media de edad de 66 años. En cuanto a las mujeres, el número total de fallecimientos fue de 77, con una tasa bruta de 0,38 muertes/100.000, y edad media de 65 años. Recientemente se ha publicado la incidencia estimada para el periodo 1997-2006, con cifras de 3.705 casos/año para los varones y 852 para las mujeres[4].

ANATOMÍA DE LA LARINGE. PATRONES DE DISEMINACIÓN

La laringe constituye uno de los órganos de las vías aéreas superiores, junto a las fosas nasales, los senos paranasales y la nasofaringe. Se inicia, cefálicamente, en la base de la lengua y finaliza, caudalmente, en la tráquea, a la altura del cartílago cricoides. Está constituida por varios cartílagos (hioides, cercano a la base de la lengua, tiroides, aritenoides y cricoides, en el inicio de la tráquea), unidos por ligamentos y músculos recubiertos, todos ellos, por una mucosa que en su mayor parte es idéntica a la mucosa pituitaria que recubre las fosas nasales y los senos paranasales. Esta mucosa se caracteriza por presentar un epitelio de tipo respiratorio, prismático y seudoestratificado, con células ciliadas y células mucosas caliciformes que se apoyan en una membrana basal y en un corion de tejido conjuntivo. Existen, sin embargo, dos zonas particulares: la superficie anterior y la parte superior de la superficie posterior de la epiglotis, que están revestidas por un epitelio escamoso estratificado no queratinizado;

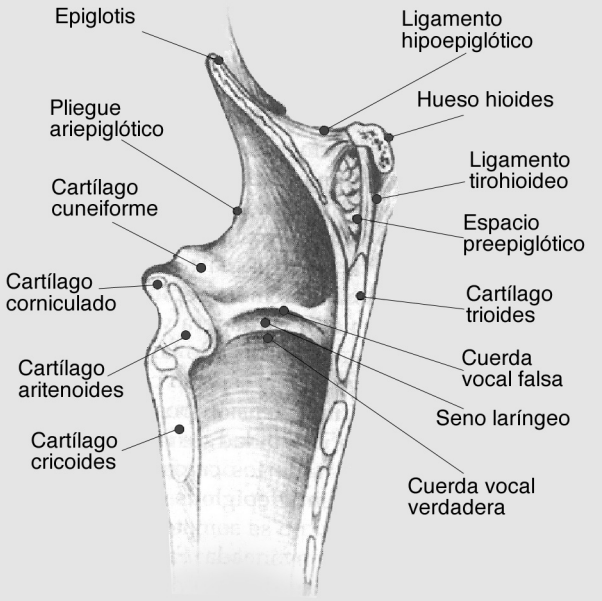


Figura 1. Corte sagital de la laringe en el que se muestran las diferentes partes de su anatomía.

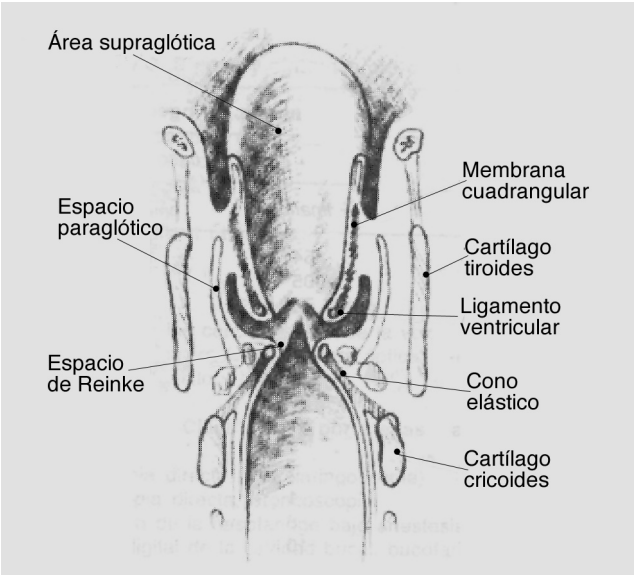


Figura 2. Corte coronal de la laringe que muestra las relaciones de sus tres diferentes partes.

y las cuerdas vocales, que se encuentran rodeadas, asimismo, por un epitelio pavimentoso estratificado no queratinizado que descansa sobre un corion aglandular y sin vasos, atravesado a su vez por el ligamento vocal insertado en el músculo vocal.

La laringe, anatómicamente hablando, se divide en tres zonas, tomando como referencia la parte central, que son las cuerdas vocales: la región supraglótica, la glotis, propiamente dicha, y la subglotis. En la supraglotis se encuentran la epiglotis, las cuerdas vocales falsas, los ventrículos, el repliegue aritenoepiglótico y el propio cartílago aritenoides. La glotis contiene las cuerdas vocales verdaderas y las comisuras anterior y posterior. Por su parte, la subglotis es el espacio de aproximadamente 3 cm que abarca desde la glotis hasta el margen superior del primer anillo traqueal (Figs. 1 y 2).

Esta división anatómica tiene interés no sólo por su propia naturaleza sino, además, y desde un punto de vista oncológico, por la diferente vascularización linfática existente entre ellas y que determina, al menos en parte, el comportamiento biológico de los tumores. Así, las neoplasias que asientan en la región supraglótica encuentran un abundante plexo linfático que, tras pasar por el espacio preepiglótico, drena a los ganglios linfáticos subdigástricos y, más raramente, a la parte inferior de ambas cadenas yugulares. Esta circunstancia provoca que en el momento del diagnóstico el 55% de los tumores muestren afectación ganglionar, de los que el 16% ya son bilaterales[5]. Esta propensión a la diseminación ganglionar se manifiesta incluso desde los estadios más precoces (T1 y T2 = 40%). En los tumores más avanzados, que afectan a estructuras extralaríngeas como el seno piriforme, la valécula o la base de la lengua, este riesgo es aún mayor (T3 = 60% y T4 = 80%). En contraste, las cuerdas vocales verdaderas no tienen apenas vascularización linfática, por lo que los tumores originados en ellas no suelen provocar metástasis ganglionares, excepto si progresan hacia el espacio supra o subglótico (T1 y T2 con menos de 8% de diseminación ganglionar, T3 = 20% y T4 = 30%)[6]. La extensión tumoral hacia la supraglotis se asocia a metástasis yugulodigástricas, mientras que la afectación de la comisura anterior y del área subglótica provoca metástasis en ganglios en la cadena yugular en su parte media y

baja. La subglotis se encuentra en una situación intermedia, con un 10% de ganglios positivos en el momento del diagnóstico. Su drenaje linfático es moderado y se comunica anteriormente, y a través de la membrana cricotiroidea, con los ganglios pretraqueales del istmo tiroideo, el denominado «ganglio délfico», y con los ganglios más inferiores de las cadenas yugulares. Asimismo, los tumores subglóticos pueden drenar, de manera posterior y a través de la membrana cricotraqueal, hacia ganglios paratraqueales.

Por otra parte, el drenaje linfático no afecta a la diseminación hematógena que, en el caso del cáncer de laringe, es un proceso infrecuente y tardío que suele producirse, cuando sucede, en pacientes con tumores avanzados o con recidivas tras un primer intento curativo. Los lugares más habituales para las metástasis hematógenas son el pulmón, el sistema esquelético y el hígado.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

La anatomía patológica analiza los carcinomas de laringe de manera similar a otras neoplasias: macroscópica y microscópicamente. Desde un punto de vista macroscópico las lesiones pueden tener aspecto y comportamiento distinto en función del lugar en que se originen, de manera que también pueden establecerse diferencias entre las tres regiones antes mencionadas. En la supraglotis, desde este punto de vista, se diferencia la epiglotis suprahioidea, la epiglotis infrahioidea, las cuerdas vocales falsas y el pliegue ariepiglótico. En la primera, las lesiones pueden tener un aspecto exofítico, en cuyo caso se producirá poca afectación del cartílago y de las estructuras vecinas, si bien en otras ocasiones el tumor puede infiltrar la epiglotis y, posteriormente, la valécula, zona de unión entre la base de la lengua y la epiglotis, el espacio preepiglótico y las paredes laterales de la faringe. Los tumores de la epiglotis infrahioidea tienden a un crecimiento irregular y circunferencial con invasión precoz y simultánea del espacio preepiglótico, de las cuerdas vocales falsas, del pliegue aritenoepiglótico y, posteriormente, del seno piriforme y del pliegue faringoepiglótico. En estadios avanzados estos tumores invaden las cuerdas vocales y la comisura anterior, llegando incluso a afectar a la subglotis. Excepcionalmente, pueden crecer hacia el cartílago epiglótico y el espacio epiglótico, afectando posteriormente a la valécula y la base de la lengua, sin afectar a la epiglotis suprahioidea. Los carcinomas que se originan en las cuerdas vocales falsas se muestran como masas submucosas, siendo difícil su delimitación en el examen clínico. Se extienden hacia el cartílago tiroides, que se suele asociar a invasión de la cuerda vocal verdadera, y hacia el seno piriforme y epiglotis infrahioidea. Los tumores que se originan en el pliegue ariepiglótico suelen ser exofíticos y pueden llegar a fijar la laringe por afectación del músculo cricoaritenoideo. En los estadios más avanzados afectan a la base de la lengua y a la faringe.

De otra manera, los carcinomas originados en las cuerdas vocales verdaderas surgen en la parte superior y libre de las mismas, por lo que son fácilmente reconocibles durante la exploración clínica. Cuando se diagnostican, casi todos ellos están limitados a una de las dos cuerdas, si bien es frecuente la afectación de la comisura anterior. Según progresa, la lesión es capaz de afectar al ventrículo, la cuerda vocal falsa y la subglotis para, al hacerse infiltrante, llegar al ligamento vocal, los músculos tiroaritenoideos y el cartílago tiroides. En los procesos más avanzados se puede ver afectada, a través de este cartílago, la propia glándula tiroidea. Por último, los tumores subglóticos son los de localización más infrecuente, siendo difícil, al diagnosticarlos, apreciar si se ha originado en la cuerda vocal o en el espacio subglótico propiamente dicho. En estos tumores es frecuente la fijación de la cuerda vocal y la afectación precoz del cartílago cricoideo.

Desde la visión microscópica, y comoquiera que casi todos los tumores de la laringe se originan en su epitelio, se puede decir que la inmensa mayoría son carcinomas escamosos (95% de los casos), o algunas de sus variantes, como el carcinoma verrucoso, el carcinoma fusocelular, el carcinoma basaloide escamoso y el carcinoma adenoescamoso. Otros tumores que pueden aparecer en la laringe son los sarcomas de partes blandas,

linfomas, carcinomas neuroendocrinos de células pequeñas e, incluso, plasmocitomas.

El proceso de transformación desde el epitelio normal hasta el carcinoma invasivo requiere una serie de pasos a través de los cuales un clon celular adquiere las modificaciones genéticas necesarias para convertirse en una célula tumoral. En este proceso aparecen, previamente al carcinoma propiamente dicho, una serie de estadios premalignos entre los que cabe destacar, por el orden en que se producen, la hiperplasia escamosa, la displasia y, por último, el carcinoma *in situ*. El término displasia invoca modificaciones histológicas como el aumento de tamaño y de hipercromatismo de los núcleos, modificaciones en la disposición de las células en las capas del epitelio y alteraciones en la diferenciación celular, como la queratinización de las células de la capa basal y la aparición de mitosis atípicas. En el carcinoma *in situ* existen mitosis en la totalidad de las capas del epitelio, y las células más superficiales han perdido su polaridad.

Los rasgos histológicos habituales del carcinoma escamoso invasivo de laringe son similares a los que pueden encontrarse en cualquier carcinoma escamoso de otros órganos de la economía. Estos rasgos que identifican al carcinoma escamoso hacen referencia, de manera estandarizada, a una proliferación de células epiteliales atípicas que forman un tejido en el que son frecuentes las mitosis y las necrosis, y en el que se muestra la existencia de puentes intercelulares y de «perlas de queratina». Al igual que en otras neoplasias, se pueden apreciar varios grados de diferenciación, en función de su similitud con el epitelio escamoso del que provienen (bien, moderada y pobremente diferenciados). Como se ha mencionado previamente, existen variantes del carcinoma escamoso que afectan a la laringe con mucha menos frecuencia que el carcinoma escamoso ya descrito. El carcinoma verrucoso se caracteriza por mostrar células muy diferenciadas sin displasia ni mitosis. La queratinización, por lo tanto, es muy intensa y el patrón de crecimiento se realiza por compresión de las estructuras vecinas y no por infiltración. Clínicamente, esta peculiaridad se manifiesta en un buen pronóstico y la ausencia de metástasis. Otra variante histológica infrecuente es el carcinoma fusocelular o carcinosarcoma. Se caracteriza por la presencia de carcinoma escamoso típico junto a zonas en las que el componente celular está compuesto por células fusiformes con núcleos grandes e hipercromáticos con mitosis y atipias. Puede existir diferenciación hacia otra clase de tejidos, como el hueso o el cartílago, y su pronóstico es malo, ya que tiene una gran capacidad para originar metástasis.

Por otra parte, también se han utilizado algunos otros aspectos importantes de la anatomía patológica como posibles factores pronósticos asociados al tumor. Estos factores, que pueden identificarse en las preparaciones histológicas habituales, son el grado tumoral, en función de la diferenciación, la profundidad de la infiltración, el patrón de invasión, la afectación linfática o perineural, la densidad en microvasos y el estado de los márgenes de resección.

Junto a estos aspectos histológicos, desde hace años se ha iniciado el estudio de otros marcadores biológicos basados en las modificaciones genéticas del epitelio, que son las que de manera ineludible conducen, finalmente, a la aparición del carcinoma epidermoide. La mayoría de los tipos de cáncer, incluyendo el carcinoma escamoso de laringe, se desarrollan como un proceso de múltiples pasos en el cual hay una activación secuencial de oncogenes, así como una inactivación de genes supresores de tumores, y todo ello en un mismo clon celular. Estos cambios genéticos generan de forma concomitante cambios fenotípicos en las células tumorales que les permiten que continúen en su expansión y supervivencia. En el carcinoma epidermoide se ha encontrado un cierto número de alteraciones genéticas en los oncogenes y en los genes supresores de tumor, algunas definitivamente identificadas y otras inferidas de las alteraciones cromosómicas específicas del tumor. Aunque no se han delimitado todas las alteraciones que se requieren de manera específica para explicar esta progresión, sí se ha podido establecer un modelo molecular que sirva como base de trabajo (Fig. 3).

El cambio genético más frecuente, y que se produce de manera más precoz, es la pérdida de la región cromosómica 9p21 que contiene el gen *p16*[7]. La pérdida de heterocigosidad (LOH, *loss of heterozygosity*), junto con la hipermetilación del

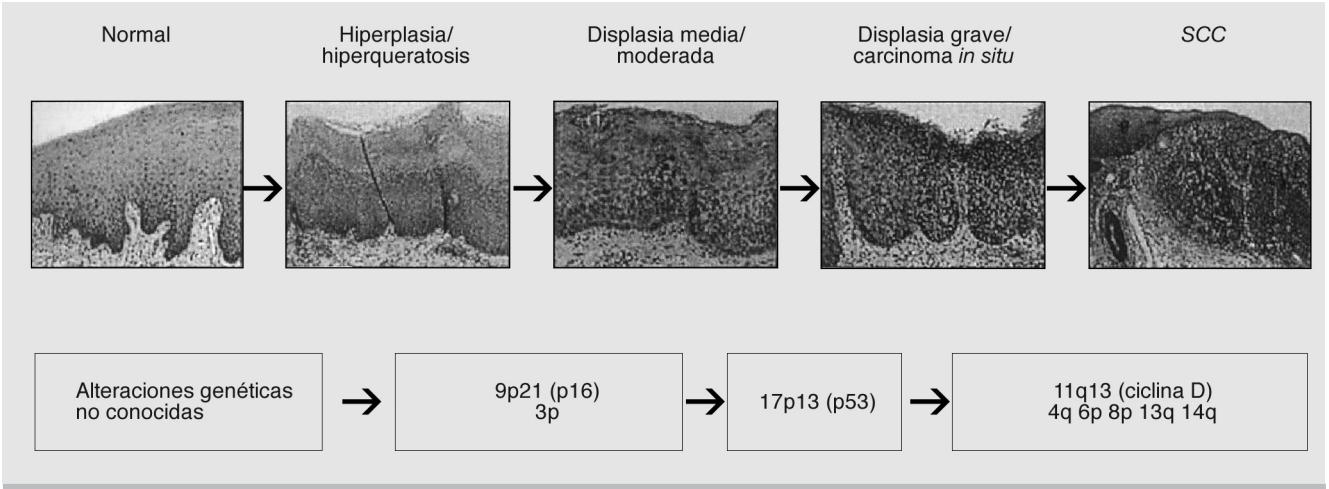


Figura 3. Progresión histológica y molecular del carcinoma escamoso. En el panel superior se aprecian las alteraciones histológicas desde el epitelio normal hasta el carcinoma escamoso. En el renglón inferior las alteraciones genéticas que se corresponden con las modificaciones que se pueden apreciar en la histología (*modificado de Lingen M, Cumar V. Head and neck. En: Robins & Cotran Pathological Basis of Disease. 7.ª ed. Filadelfia [PA]: Elsevier; 2004. p. 781*).

promotor en este *locus,* da lugar a una inactivación del gen *p16* que funciona como un inhibidor de las cinasas dependientes de ciclinas (CDK, *cyclin dependent kinase*). Esta alteración ocurre antes del desarrollo de una atipia visible histológicamente y puede ser encontrada en mucosas hiperplásicas e hiperqueratósicas. La LOH en 3p es otra alteración adicional a la descrita previamente. Se han encontrado tres regiones distintas para la deleción en 3p en el carcinoma escamoso, y cada una de estas regiones contiene un gen potencialmente supresor de tumores. La alteración genética que se produce a continuación es la LOH en 17p13, con mutación o inactivación del gen supresor de tumores *p53*, y que ocurre aproximadamente en el 50% de los carcinomas escamosos. De manera importante, la alteración de la función de *p53* se asocia con la progresión desde la displasia al cáncer invasivo[8].

Se ha demostrado, asimismo, que las alteraciones genómicas macroscópicas de 4q, 6p, 8p, 11q, 13q y 14q podrían actuar como predictores de progresión hacia la malignidad. Finalmente, la amplificación y sobreexpresión del gen de la ciclina *D1* (localizado en el cromosoma 11q13), cuya función es activar la progresión del ciclo celular, es también un suceso común y tardío. La sobreexpresión y amplificación de su proteína se ha reconocido entre el 40-60% de los carcinomas escamosos y se ha asociado con un peor pronóstico debido a que esta alteración podría provocar ventajas para que ciertos clones celulares consiguieran la capacidad de invadir tejidos vecinos[9].

Aunque este modelo parece excelente para explicar los cambios moleculares que ocurren en el desarrollo de este tumor, es incompleto e impreciso. Así, mientras se muestra alguna de las alteraciones genómicas macroscópicas correlacionadas con genes importantes conocidos en el carcinoma escamoso (tales como *p16, p53* y ciclina *D1*), no se explican otras posibles alteraciones en otros genes que se deben producir, y aún son desconocidas. Por ejemplo, este modelo de trabajo no tiene en cuenta alteraciones en genes tales como el gen del receptor del factor de crecimiento epidermoide (EGFR, *epidermal growth factor receptor*), el cual se sobreexpresa en un alto porcentaje de carcinomas escamosos y es objeto en la actualidad, como diana terapéutica, en esta enfermedad.

Desde un punto de vista del diagnóstico, a estos datos sobre alteraciones de oncogenes y genes supresores, se han añadido el estudio de la utilidad de

la genómica y de la proteómica, ciencias que caracterizan genes específicos y proteínas que podrían ser recogidos en un posible panel de biomarcadores.

Como la mayoría de las neoplasias, los carcinomas escamosos exhiben una inestabilidad cromosómica que podría ser el resultado, al menos en parte, de cambios en la estructura cromosómica, errores en el metabolismo del ADN, errores en la reparación de la recombinación o en la disregulación del ciclo celular. Como se ha comentado, se están estudiando las alteraciones genómicas macroscópicas que puedan ser usadas como un biomarcador, incluyendo el análisis para la LOH y la ploidía del ADN. Aunque han probado su utilidad, tienen algunas limitaciones, ya que no todos los carcinomas escamosos han demostrado alteraciones genómicas macroscópicas que puedan ser identificadas por la ploidía o por el análisis de LOH.

Desde la descripción inicial de estos cambios genéticos que se producen en las neoplasias ha habido un incremento muy importante del número de las publicaciones que investigan la utilidad de la genómica en el diagnóstico, terapéutica y pronóstico del cáncer. En el caso de los carcinomas escamosos permanece por desarrollarse un considerable trabajo para establecer un mapa genómico del tumor. Sin embargo, recientemente se han hecho grandes acuerdos en la identificación de las diferencias transcripcionales que están presentes en el mismo[10]. La proteómica es un campo aún menos evolucionado pero que podría ser más prometedor que la genómica debido a que el desarrollo de biomarcadores con relevancia diagnostica podría ser más fácil de trasladar a un test con utilidad clínica.

ETIOPATOGENIA

Son múltiples los factores que se han involucrado en la etiología del cáncer de laringe. Así, se ha estudiado el posible papel del reflujo gastroesofágico, de algunas infecciones virales, como los ADN virus del VPH, el uso y abuso de bebidas alcohólicas, la dieta, algunos factores ocupacionales y hormonales, mayor frecuencia en varones, factores inmunológicos y, sobre todo, y fundamentalmente, el hábito de fumar tabaco en forma de cigarrillos.

La posible influencia del reflujo gastroesofágico se ha basado en estudios observacionales y de casos aislados. El mecanismo etiopatológico se basaría en la acción continuada del ácido gástrico, pepsina, sobre la mucosa de la laringe, no preparada para recibir esta agresión de forma crónica. Así, en 2001, se publicó un estudio retrospectivo de casos y controles sobre un total de 111.000 pacientes[11], de los cuales 22.200 eran pacientes con diagnóstico de cáncer de laringe o de faringe. El resto, 88.800, eran pacientes que se estudiaron como controles. El diagnóstico de reflujo gastroesofágico se asoció de manera significativa a un mayor riesgo de cáncer de laringe (OR: 2,40 [IC 95%: 2,15-2,69]) y de faringe (OR: 2,38 [IC 95%: 1,87-3,02]).

Otros agentes involucrados en la génesis del carcinoma escamoso de laringe han sido los virus. Si bien esta relación no está tan probada como en los tumores de la cavidad oral y, sobre todo, en el cáncer de amígdala, hay algunos datos en la actualidad que apoyan esta relación. En general, se ha sugerido que son varios los tipos de virus que desempeñan un papel en la carcinogénesis del cáncer escamoso de cabeza y cuello, aunque, basándose en evidencias científicas actuales, sólo el virus de Epstein-Barr (VEB) y el virus del papiloma humano (VPH) podrían implicarse como agentes etiológicos. El VEB parece estar asociado con la mayoría de los carcinomas de la nasofaringe y el VPH (fundamentalmente, VPH-16) se asocia, aproximadamente, con el 50% de los carcinomas de la orofaringe. En relación con la laringe, se ha encontrado ADN de VPH en la papilomatosis juvenil y del adulto y en el carcinoma de células escamosas, de manera que podría existir una fuerte vinculación de los subtipos de VPH-6 y VPH-11 con la papilomatosis laríngea y el carcinoma de células escamosas que se origina a partir de una papilomatosis preexistente. También, y para demostrar la importancia de la infección por VPH en la carcinogénesis laríngea, se ha estudiado, asimismo, la prevalencia de la infección por VPH y la expresión del EGFR[12]. Se ha detectado ADN de VPH en el 35,7% de los tumores, con predominio absoluto de los genotipos VPH-16, VPH-18 y VPH-33, los tres muy oncogénicos, encontrándose, además, un aumento de EGFR

en el 47,6% de los tumores. Este aumento de EGFR se asoció a la infección por VPH y era significativamente superior en los casos con infección por VPH. Estos hallazgos respaldan la hipótesis de la participación de la infección por VPH en el carcinoma de laringe y que el aumento de la expresión y la activación del EGFR puede ser una consecuencia de la infección por VPH. Además de estas evidencias, se han propuesto algunos posibles mecanismos etiopatogénicos que apoyarían, asimismo, esta relación[13]. Así, las oncoproteínas de VPH-16 son codificadas por los genes E6 y E7. La diana de la proteína E6 es el gen supresor de tumores *p53,* al que afecta por degradación y ubiquitinación, de manera que la inutilización de *p53* en las células VPH+ es completamente dependiente de la presencia de E6. La oncoproteína E7, sin embargo, está envuelta en la supresión de la función del gen *pRb,* siendo la reducción de la expresión de *pRb* común en los tumores de amígdalas VPH+. Estos dos mecanismos producirían la aparición de la neoplasia al alterar el funcionamiento de genes fundamentales como *p53* y *pRb.*

De todos los factores etiológicos que pueden tener relación con la aparición del cáncer de laringe, el más estudiado, sin duda, y del que más datos se poseen, tanto desde un punto de vista epidemiológico como fisiopatológico, es el hábito de fumar cigarrillos. Así, estudios epidemiológicos realizados en poblaciones con cáncer de laringe han comprobado que el porcentaje de fumadores entre los pacientes con esta neoplasia puede llegar hasta el 97%[14]. Se sabe que un consumo superior a los 40 cigarrillos/día puede aumentar el riesgo de desarrollar un cáncer de laringe 13 veces respecto a una persona no fumadora, y que si el hábito se ha iniciado antes de los 15 años de edad los cocientes de riesgo se duplican. También, y como en otras neoplasias como el cáncer de pulmón, los fumadores importantes mantienen el riesgo elevado, hasta tres veces respecto al no fumador, hasta los 10 años de haber abandonado el consumo de tabaco. Al igual que con el cáncer de pulmón, los fumadores pasivos también parecen tener aumentado el riesgo de cáncer de laringe.

Desde un punto de vista fisiopatológico, y como se ha mencionado en el apartado de anatomía patológica al describir el proceso desde la displasia al cáncer, se conoce que la primera alteración producida por el tabaco es un aumento del grosor de la capa de queratina de las cuerdas vocales, con posterior hiperplasia epitelial y metaplasia y edema e inflamación crónica de la submucosa. Varios son los agentes químicos del tabaco que se han implicado como agentes promotores y/o iniciadores del cáncer de laringe, y que provocarían en un primer paso los cambios antes mencionados. Entre éstos cabe mencionar la acroleína, la nicotina, el monóxido de carbono y, especialmente, los hidrocarburos aromáticos presentes en el alquitrán (benzopirenos). Otros hidrocarburos policíclicos con acción cancerígena demostrada son el dibenzopireno, el dibenzoantraceno, el benzofenantreno, la dibenzoacridina y el dibenzocarbazol. La acción carcinogénica del tabaco tiene, asimismo, una base patológica comprobada en múltiples estudios que han demostrado la relación de algunos de estos componentes con la aparición de mutaciones en genes que intervienen en el control del proceso neoplásico. Así, en los tumores relacionados con el tabaco es frecuente encontrar alteraciones de *p53* con mutaciones del tipo transversiones (cambio de una purina [Pu] por una pirimidina [Pi] o cambio de una pirimidina [Pi] por una purina [Pu]), como el cambio de guanina por timidina y transiciones (cambio de una purina [Pu] por otra purina o bien cambio de una pirimidina [Pi] por otra pirimidina), como los cambios de guanina por adenina. Las primeras se relacionan con la acción de los benzopirenos y las segundas con la de las nitrosaminas[15].

Al lado del tabaco siempre ha aparecido el consumo de alcohol como otro factor determinante para el cáncer de laringe. La mayoría de estudios demuestran una mayor incidencia de cáncer de laringe en las personas que, además de fumadoras, tienen una alta ingesta de alcohol. Esta situación parece especialmente cierta para el carcinoma supraglótico, en el que la proporción de pacientes con antecedentes de ingesta alcohólica importante alcanza el 88%. Sin embargo, hay discrepancias en el papel real que desempeña el alcohol en la etiopatogenia. Algunos autores no encuentran ninguna sinergia entre la acción del tabaco y la del alcohol y los valoran como factores independientes[16], mientras que otros, por el contrario, sí consideran que existe un efecto sinér-

gico entre ambos, ya que algunos estudios han hallado que la exposición conjunta al tabaco y al alcohol aumentaba el riesgo de cáncer de laringe en más de un 50% de lo que era esperable[17]. Independientemente del mecanismo por medio del cual actúe el alcohol, es cierto que un alto porcentaje de pacientes con cáncer de laringe, sobre todo, y como se ha dicho antes, supraglótico, son fumadores y bebedores, pudiéndose establecer que el alcohol tiene una acción irritante sobre la mucosa laríngea que, posteriormente, favorece la acción cancerígena de los componentes del tabaco.

En la etiología-etiopatogenia del cáncer de laringe también se ha estudiado el posible papel de la dieta, si bien los estudios sobre este aspecto han hecho referencia, fundamentalmente, al conjunto de los cánceres del área ORL. En este sentido, la evidencia epidemiológica de estudios tradicionales con diseño de casos y controles sugiere que una dieta alta en grasas animales y baja en frutas y vegetales podría ser un factor de riesgo para estos tumores. Así, en un estudio poblacional de casos y controles, en población china, la ingesta rica en cítricos y vegetales de hoja verde y amarilla oscura se asociaba con un menor riesgo para padecer cáncer de laringe, mientras que el consumo de pescado ahumado y la carne, así como los alimentos fritos, estaba correlacionado con un incremento del riesgo del cáncer laríngeo[18]. La vitamina A, y los β-carotenos en general, también podrían ser responsables del efecto protector de las dietas con altos contenidos en frutas y vegetales, y que la deficiencia de los mismos podría ser el factor de riesgo para los carcinomas del área ORL. Sin embargo, la complejidad de las dietas y la dificultad para su validación, ya que a menudo hay inexactitudes a la hora de traducir los alimentos en los nutrientes que los constituyen, hacen necesarios más estudios que, en primer lugar, definan y precisen correctamente la relación entre la dieta y los niveles séricos de los micronutrientes y, en segundo lugar, su relación con la protección frente a estos tumores. A lo anteriormente mencionado se une, como motivo de confusión, la relación del tabaquismo con ciertos déficits nutricionales, de manera que, por ejemplo, el hábito del tabaco ha sido asociado con una reducción de la ingesta y una disminución de los niveles séricos de carotenoides, siendo estas deficiencias las que también desempeñarían un importante papel, junto al daño producido por las sustancias cancerígenas que porta el propio tabaco, a la hora de la génesis del tumor.

Otros factores que se han implicado en la génesis del cáncer de laringe, aunque de menos importancia, o menos estudiados, son los factores que tienen que ver con el ambiente en que se habita, factores ocupacionales o ambientales. A pesar de que su influencia no está tan claramente establecida como ocurre en otros tipos de neoplasias, algunos estudios han demostrado esta posible relación. Así, la exposición al polvo de madera puede multiplicar por cinco el riesgo de padecer cáncer de laringe, y autores noruegos han comunicado que los trabajadores de las refinerías de níquel presentan una incidencia de cáncer de laringe 3,9 veces superior a la esperada[19]. Otros factores laborales que se han relacionado con el cáncer de laringe son el asbesto, el gas mostaza, el ácido sulfúrico, los gases tóxicos pesados, el polvo de piedra y de mármol, el carbón y el grafito[20].

El factor hormonal se ha implicado por el hecho de que el cáncer de laringe afecta, predominantemente, al sexo masculino. Este dato puede hacer pensar que hay un componente hormonal que determina este hecho, si bien no existen estudios que muestren resultados concluyentes. Otro dato a favor, desde el punto de vista fisiopatológico, es la presencia de receptores androgénicos, tanto en la mucosa laríngea normal como en los carcinomas epidermoides, aunque la frecuencia de presentación varía entre un 28-91%.

Al igual que en la oncología en general, el factor inmunológico también podría estar involucrado en la aparición del carcinoma escamoso de laringe si falla en la vigilancia que el sistema inmunitario se asume que desarrolla en el reconocimiento y eliminación de las células neoplásicas. Hay pocos datos sobre la influencia de las alteraciones inmunológicas en el cáncer de laringe, aunque algunas de ellas han sido descritas por autores españoles que han encontrado que ciertas alteraciones de los antígenos de histocompatibilidad (HLA) de la clase I y II sí se podrían relacionar con el comportamiento y pronóstico del cáncer de laringe[21].

Mientras no existan tratamientos eficaces, y sin secuelas, para todos los estadios de la enfermedad, la única forma para disminuir la incidencia y mortalidad consiste en continuar las actuales campañas de salud pública que hacen hincapié en la necesidad de evitar el contacto con los agentes cancerígenos conocidos (campañas contra el abuso del tabaco y del alcohol, esencialmente).

CLÍNICA

Como hemos mencionado previamente, los carcinomas de laringe no tienen un crecimiento uniforme, sino que dependen, en parte, del lugar donde se originan. Además, y en función de las estructuras que afectan durante el mismo, producen, como otras neoplasias, distintos síntomas locales, regionales o a distancia que ayudan en el diagnóstico clínico de las mismas.

Los síntomas locales son consecuencia de la infiltración de las estructuras vecinas al tumor primario. Los más frecuentes son: disfonía, dolor, disfagia y disnea. Los síntomas regionales son producto de la infiltración ganglionar, siendo la cadena cervical yugular el primer nivel linfático de diseminación para los tumores de laringe. Por último, los síntomas debidos a la diseminación a distancia son secundarios a las metástasis viscerales que llegan a producir los carcinomas de laringe en etapas tardías de su evolución. Los órganos que se afectan, por orden de frecuencia, son los pulmones, seguidos del hígado, sistema óseo y sistema nervioso central.

La mayoría de los tumores de laringe, a partir de su localización inicial, crecen en superficie y profundidad, invadiendo la mucosa y submucosa adyacentes e infiltrando los músculos y el cartílago laríngeo. Los tumores de la supraglotis suelen ser más indiferenciados y, clínicamente hablando, más agresivos que los de las cuerdas vocales. La mayoría de las lesiones supraglóticas aparecen en la epiglotis. Raramente producen síntomas y, a menudo, se manifiestan mediante la infiltración de una adenopatía cervical. Cuando, en cambio, producen síntomas, los más frecuentes son dolor, referido a la localización del tumor, o en el oído (otalgia). Los pacientes también pueden referir sensación de cuerpo extraño faríngeo y carraspeo, llegando durante la progresión a manifestar ingestión dolorosa (odinofagia) y/o disfagia, puesto que la laringe supraglótica también participa en las funciones deglutorias. No es infrecuente la aparición de neumonía por aspiración secundaria a incompetencia del mecanismo de la válvula supraglótica.

Los tumores de las cuerdas vocales, al carecer de drenaje linfático y estar limitados por el ligamento de la comisura anterior, desarrollan con más lentitud la extensión regional. La mayoría de los cánceres de las cuerdas vocales se producen en los dos tercios anteriores de dicha estructura, un pequeño porcentaje de ellos se desarrolla en la comisura anterior, y, más raramente, se producen en la comisura posterior. La manifestación clínica más frecuente es la disfonía por la evidente alteración que una masa tumoral produce en el mecanismo de fonación. Cuando el tumor es vegetante y alcanza cierto tamaño puede llegar a provocar disnea por obstrucción mecánica de la vía aérea.

Por último, los tumores subglóticos son poco frecuentes y, habitualmente, asintomáticos hasta su diseminación linfática. Cuando producen síntomas de manera inicial, éstos suelen ser disnea y/o estridor y, si alcanzan la glotis, disfonía. Esta última puede producirse, asimismo, por afectación del recurrente laríngeo. En otras ocasiones puede aparecer, inclusive, hemoptisis.

DIAGNÓSTICO Y ESTUDIO DE EXTENSIÓN. ESTADIFICACIÓN

Una vez se ha establecido la duda clínica acerca de la existencia de un posible carcinoma laríngeo se debe proceder a la realización de la confirmación diagnóstica. Como es habitual en otras enfermedades, se debe realizar, en primer lugar, una correcta y detallada historia clínica consignando los síntomas, descritos previamente, y su duración.

Tras la anamnesis se realiza una completa exploración física. En ella se presta atención, en primer lugar, a la inspección, que no suele mostrar alteraciones significativas excepto en estadios

Tabla 1. Clasificación TNM para el cáncer de laringe	
Supraglotis	
Tis	Carcinoma *in situ*
T1	Una sola localización con cuerdas vocales móviles
T2	Más de una localización con cuerdas vocales móviles
T3	Limitado a laringe con cuerda fija y/o invade área poscricoidea, porción medial, seno piriforme o preepiglotis
T4a	Invade tejidos extralaríngeos o a través de cartílago tiroides, tráquea, esófago, lengua, tiroides
T4b	Invade espacio prevertebral, estructuras mediastínicas, arteria carótida
Glotis	
Tis	Carcinoma *in situ*
T1a	Limitado a una cuerda. Movilidad conservada
T1b	Limitado a dos cuerdas. Movilidad conservada
T2	Limitado a laringe con extensión supra o subglótica con cuerda móvil o movilidad disminuida
T3	Limitado a laringe con una o ambas cuerdas vocales fijas, erosión del cartílago tiroideo
T4a	Invade tejidos extralaríngeos o a través de cartílago tiroides, tráquea, esófago, lengua, tiroides
T4b	Invade espacio prevertebral, estructuras mediastínicas, arteria carótida
Subglotis	
Tis	Carcinoma *in situ*
T1	Limitado a la subglotis
T2	Extensión a cuerda(s) vocal(es) con movilidad normal o disminuida
T3	Tumor limitado a la faringe con fijación de la cuerda vocal
T4a	Invade tejidos extralaríngeos o a través de cartílago tiroides, tráquea, esófago, lengua, tiroides
T4b	Invade espacio prevertebral, estructuras mediastínicas, arteria carótida
Afectación ganglionar	
N0	Ausencia de adenopatías
N1	Adenopatía única homolateral ≤ 3 cm
N2a	Adenopatía única, homolateral, entre 3,1-6 cm
N2b	Más de una adenopatía homolateral ≤ 6 cm
N2c	Adenopatía contralateral o bilateral ≤ 6 cm
N3	Adenopatías de tamaño > 6 cm

avanzados que pueden deformar las paredes cervicales. Tras la inspección se realizará la palpación de toda el área cervical, en busca de adenopatías patológicas, y del suelo de la boca, amígdala y lengua en un intento de descubrir la posible infiltración de estos órganos. También se puede apreciar fijación de la laringe y la constitución del cartílago tiroides. La aparición de dolor a la palpación suele ser signo de mal pronóstico, pues puede indicar infiltración de varias estructuras y, consecuentemente, existencia de tumores avanzados.

La exploración física debe continuarse con una completa exploración ORL. Ésta se inicia con la visualización de la cavidad oral donde se puede apreciar el estado de la mucosa y, muy importante, la movilidad de la lengua. Posteriormente, se intenta visualizar directamente el tumor para apreciar sus características y para la imprescindible toma de material para estudio anatomopatológico. Hay diversas técnicas que se utilizan para conseguir este objetivo. El primer método, y más sencillo, es la laringoscopia indirecta. En ella, mediante un espejo de exploración se puede apreciar la base de la lengua, la valécula, los senos piriformes, la laringe y endolaringe y la hipofaringe. Durante la misma es posible, en un alto porcentaje de las ocasiones, visualizar el tumor y sus características macroscópicas y, asimismo, advertir la extensión del mismo y la movilidad de las cuerdas vocales. Sin embargo, este método puede ser insuficiente para una correcta visualización tumoral, por ejemplo, en tumores subglóticos y del ventrículo, y tumores infiltrantes que pueden simular laringitis crónica. Estas limitaciones pueden obviarse con un buen entrenamiento por parte del explorador y prestando atención a signos indirectos de la presencia de un tumor, como son el abombamiento de una banda con mucosa lisa, la parálisis vocal o el edema de valécula[22].

Cuando la laringoscopia indirecta no es capaz de visualizar correctamente el tumor es preciso acudir a técnicas más sofisticadas y complejas. La fibrolaringoscopia utiliza un endoscopio flexible provisto de una óptica y un punto de luz. Permite el acceso a zonas no visibles por otros medios y es muy útil para el diagnóstico de tumores supraglóticos. Si no ha sido posible visualizar la enfermedad mediante las técnicas descritas previamente puede ser necesario acudir a la laringoscopia directa, que consiste en la visualización directa de la laringe a través de un laringoscopio rígido. Con esta exploración, que precisa de anestesia total, se consigue una perfecta observación de la laringe y de la glotis, permitiendo, asimismo, la toma de biopsias e, incluso, la realización de pequeñas cirugías, como una cordectomía. Otras exploraciones menos utilizadas son la telelaringoscopia y la estroboscopia.

Tras la visualización de la enfermedad, el diagnóstico de certeza del cáncer de laringe se obtiene mediante la biopsia del tumor primario, que debe realizarse, a ser posible, de una zona no necrótica. En ocasiones puede obtenerse el material mediante una PAAF (punción aspiración con aguja fina), método útil, sobre todo, para la tipificación de las adenopatías cervicales dudosas. El material para el estudio anatomopatológico se obtiene mediante laringoscopia directa o indirecta. Dada la frecuencia de tumores multicéntricos, es preciso, asimismo, biopsiar cualquier zona sospechosa, y algunos autores, debido a que en un 4-5% de los casos existe más de un tumor primario, recomiendan la triple endoscopia en el diagnóstico: laringoscopia, esofagoscopia y broncoscopia.

Una vez realizado el diagnóstico, es preciso completar el estudio del paciente. Desde una perspectiva general, y comoquiera que un alto porcentaje de los mismos recibirá algún procedimiento quirúrgico como parte del tratamiento, se debe practicar análisis de sangre completo que incluya hemograma, con velocidad de sedimentación, iones, función hepática, función renal y coagulación. Asimismo, es preciso realizar una Rx de tórax (PA y lateral) como actuación preanestésica y para comprobar la no existencia de metástasis pulmonares y/o una segunda neoplasia pulmonar, circunstancia no infrecuente en pacientes con fuerte hábito tabáquico.

Tras el estudio general se debe realizar el estudio de extensión tumoral, que nos servirá para estadificar el enfermo. En este sentido, las técnicas radiológicas más antiguas, como la Rx de laringe y la tomografía laríngea, han sido desplazadas por los procedimientos radiológicos más modernos, y que ofrecen una mayor fiabilidad a la hora de estadificar correctamente al enfermo. Con estas

Tabla 2. Clasificación por estadios del AJCC para el cáncer de laringe

M0	N0	N1	N2	N3
T1	I	III	IV A	IV B
T2	II	III	IV A	IV B
T3	III	III	IV A	IV B
T4a	IV A	IV A	IV A	IV B
T4b	IV B	IV B	IV B	IV B
M1	**Nx**			
Tx	IV C			

técnicas pueden obtenerse detalles de la extensión tumoral, la permeabilidad de la vía respiratoria, la afectación cartilaginosa, la extensión subglótica, la infiltración de espacios paralaríngeos y la posible extensión a la hipofaringe. Tanto la tomografía axial computarizada (TC) como la resonancia nuclear magnética (RM) del área cervical permiten apreciar con efectividad la invasión de la base de la lengua, la extensión tumoral hacia el espacio retrocricoideo, la diseminación extralaríngea y la afectación de los ganglios linfáticos. Aunque la RM parece mejor que la TC, es más sensible a la hora de valorar la posible afectación de los cartílagos[23]. La TC se ha convertido en el método de exploración radiológica en el cáncer de laringe. Su inconveniente es la no realización de imágenes sagitales. Los signos que determinan la presencia de un tumor son hiperdensidad con el contraste, presencia de una masa, y posible disminución de la luz laríngea. Cuando una estructura aparece rodeada por el tumor y sin plano de clivaje, se puede considerar infiltrada por el mismo. La RM es mejor que la TC al obtener imágenes en todos los planos del espacio, aunque es más difícil de realizar en enfermos agitados o poco colaboradores.

La tomografía por emisión de positrones (PET) no es, en la actualidad, un método rutinario en la estadificación del cáncer de laringe, si bien ha demostrado utilidad en el diagnóstico de recidivas, fibrosis posradioterapia frente a recidiva tumoral, y en la complementación de algunos resultados obtenidos con los métodos antes mencionados.

Una vez finalizado el estudio de extensión local se realiza el estudio de búsqueda de posibles metástasis. Para ello se puede realizar una radiografía simple de tórax, como se ha comentado previamente, al ser el pulmón el órgano de metastatización más frecuente. Otros estudios, como la TC torácica y abdominal, la gammagrafía ósea y la TC cerebral, sólo se realizan cuando existe sospecha clínica de afectación metastásica.

En ausencia de diagnóstico histológico puede existir la necesidad de realizar un diagnóstico diferencial con otras enfermedades laríngeas. En este sentido se deberían valorar los papilomas, los pólipos y nódulos vocales, los fibromas y los granulomas. Los papilomas pueden afectar a la epiglotis y las cuerdas vocales, llegando, incluso, a la subglotis; suelen presentarse en niños y adolescentes. Los pólipos y nódulos vocales aparecen en la comisura anterior y dos tercios anteriores de las cuerdas vocales en personas con antecedentes de abuso en el uso de la voz. Los granulomas, en la actualidad, suelen ser secundarios a largas intubaciones, si bien pueden observarse, hoy en día, granulomas tuberculosos en el seno de una tuberculosis pulmonar activa. Su imagen es muy similar a una neoplasia, pues produce una gran destrucción de la zona afecta, incluida en algunos casos la epiglotis.

Una vez diagnosticado y realizado el estudio de extensión, se procede a la estadificación de la enfermedad. El propósito de este sistema es facilitar la comparación de resultados entre diversos tipos de tratamiento para una misma situación clínica y establecer una base con la que informar del pronóstico de la enfermedad a los pacientes. A pesar de algunas deficiencias, como situar en el mismo grupo tumores, enfermos con pronósticos claramente diferentes, se ha llegado a un consenso sobre la utilidad de estas clasificaciones, de manera que su uso es universalmente aceptado.

Para la estadificación del cáncer de laringe se emplea habitualmente la clasificación TNM de la UICC, que se resume en la tabla 1[24]. La clasificación por estadios se presenta en la tabla 2. La clasificación completa de la UICC –criterios, nomenclatura y estadificación– es idéntica a la publicada por el *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), representando este acuerdo el deseo de disponer de una única clasificación estándar[25].

En estos sistemas la «T» representa la extensión, tamaño, del tumor primario. Presenta variaciones dependiendo de la localización y depende de la infiltración local y de las estructuras vecinas. La «N» define la afectación ganglionar, valorándose, asimismo, tamaño y localización de las adenopatías. La «M» informa de la presencia o no de metástasis a distancia. Los tumores metastásicos son estadificados como estadio IV C.

PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La cirugía continúa siendo uno de los pilares del tratamiento del cáncer de laringe, si bien en los últimos años la unión de la RT-quimioterapia (QT) se ha convertido en una opción terapéutica similar a la cirugía, sobre todo en los estadios localmente avanzados, y con la ventaja de poder preservar el órgano, y con él la importante función que desarrolla. Estos hechos han aconsejado que los casos nuevos sean revisados, y conocidos, por un equipo multidisciplinario en el que al menos estarán representadas las tres armas: cirugía, RT y QT, que será el que adopte las decisiones terapéuticas más convenientes, desde la unión de los diversos puntos de vista. En este capítulo revisaremos las aproximaciones quirúrgicas al tratamiento del cáncer de laringe, dejando la integración de las diferentes técnicas para un apartado posterior de este capítulo en el que se establecerán las indicaciones para el tratamiento multidisciplinario.

Siguiendo a algunos autores[22] las técnicas quirúrgicas que se utilizan para el tratamiento del carcinoma de laringe se pueden clasificar en funcionales, radicales o mixtas. Las técnicas funcionales se denominan así porque, además de la radicalidad en la extirpación tumoral, permiten conservar la función del órgano. Su índice de curación es igual al de las técnicas más radicales, y se caracterizan porque suelen realizarse aplicando resecciones parciales, es decir, el tumor y zonas circundantes, si bien siempre deben tener en cuenta las vías de metastatización de las diferentes áreas y las barreras anatómicas intralaríngeas. Se clasifican, a su vez, en horizontales y verticales (Tabla 3).

Tabla 3. Técnicas quirúrgicas funcionales en el cáncer de laringe

Verticales	Horizontales
Cordectomía (laringofisura/endoscópica)	Laringuectomía supraglótica
Hemiglotectomía	Glosohioepiglosectomía
Hemilaringuectomía	

Si la lesión, por extensión o por localización, no permite la aplicación de una técnica funcional, la opción quirúrgica será más radical. En éstas, la intención curativa se sitúa por encima del empeoramiento en la calidad de vida que significa, por lo general, la pérdida de la voz, si bien en alguna de estas intervenciones quirúrgicas es posible preservar la misma. Así, las técnicas radicales se pueden dividir en fonatorias, como la fístula fonatoria, y no fonatorias. Entre estas últimas se encuentran la laringuectomía total, la laringuectomía total ampliada y la laringofaringuectomía total.

Por último, es posible utilizar procedimientos mixtos en los que se intenta preservar la función fonatoria, a pesar de la mutilación quirúrgica a que obliga la neoplasia. En este grupo se encuentran cirugías como la laringuectomía supracricoidea con cricohioidopexia, la laringuectomía supracricoidea con cricohioidoepiglotopexia, la laringuectomía casi total y la suprahemilaringuectomía.

La cordectomía consiste en la extirpación de una o ambas cuerdas vocales. Habitualmente se ha realizado mediante laringofisura, pero en la actualidad se realiza, por laringoscopia directa, mediante láser. Esta última reduce la morbilidad, la estancia hospitalaria y el coste total del tratamiento, pero debe limitarse a tumores del tercio medio de cuerda vocal móvil y en pacientes que no presenten dificultades anatómicas para la exposición endoscópica de la lesión. En caso de utilización de la laringofisura, se pueden extirpar tumores glóticos que se limitan a la cuerda vocal, no invaden supra ni subglotis, y mantienen la movilidad de cuerda. Hoy en día existe evidencia

publicada para la utilización del láser como tratamiento único del cáncer de laringe en estadio precoz y, si bien no existen trabajos prospectivos aleatorizados que determinen una evidencia completa, nivel I, existen múltiples estudios en los que se comparan el control local, la supervivencia, la conservación laríngea, la calidad de voz y otros aspectos entre las diferentes formas de tratamiento. Estos análisis permiten afirmar que, en los estadios iniciales, como el carcinoma *in situ* y el T1, los resultados obtenidos son comparables con las otras técnicas aceptadas[26]. Asimismo, no se ha descrito un aumento de la tasa de complicaciones postoperatorias en la cirugía de rescate que se practica en los casos de recaída tras el tratamiento endoscópico con láser.

Otra de las técnicas funcionales verticales más utilizada es la hemilaringuectomía. En ella, se extirpa en bloque un ala del cartílago tiroides, la banda, el ventrículo y la cuerda donde asienta la lesión. Está indicada en las lesiones originadas en la cuerda vocal y en las que ya hay afectación contralateral, pero no existe afectación del ventrículo ni del espacio paraglótico. La fijación de la cuerda, por invasión del músculo tiroaritenoideo, no contraindica, en principio, la utilización de esta técnica quirúrgica.

La técnica horizontal funcional más universalmente utilizada es la laringuectomía supraglótica. Como su nombre indica, consiste en la extirpación de la supraglotis, excepto los cartílagos aritenoides (véase *supra*). Se utiliza para la extirpación de las neoplasias supraglóticas que no invaden regiones cercanas, glotis fundamentalmente, si bien la afectación de alguna de ellas, como la base de la lengua o el seno piriforme, no la contraindican formalmente. Sí debe evitarse si están afectados los aritenoides, el cartílago tiroides o existe fijación de las cuerdas vocales, si bien en estos casos el tumor suele estar localmente avanzado, contraindicando, por este hecho, la cirugía funcional. En la laringuectomía supraglótica «estándar» se extirpa la epiglotis, la porción anterior de los pliegues ariepiglóticos, las bandas ventriculares y el espacio preepiglótico. En la laringuectomía «extendida», como se ha mencionado previamente, se puede llegar a extirpar parte del seno piriforme, la valécula y base de la lengua y un cartílago aritenoide. La preservación de la glotis hace posible la fonación, con la implicación que ello tiene para la calidad de vida, aunque si es preciso ampliarla a la base de la lengua, o al aritenoides, puede acarrear neumonías aspirativas, que obligan a su ampliación posterior a una laringuectomía total.

La laringuectomía total es, probablemente, la técnica quirúrgica más utilizada, hasta la aparición de los tratamientos conservadores, en el tratamiento del cáncer de laringe. La pérdida de la voz, y la realización del traqueostoma, implicaba una evidente disminución de la calidad de vida en estos enfermos. Es una técnica radical en la que se extirpa la totalidad de la laringe y de alguna de sus estructuras vecinas, ya que en muchos de los casos en los que se practica están invadidas por la neoplasia, como por ejemplo el cartílago aritenoides o el espacio paraglótico.

Desde el inicio de la utilización de la cirugía para el tratamiento del cáncer de laringe se advirtió la necesidad que existía para tratar no sólo la lesión primaria, sino que era necesario abordar, también, los ganglios cervicales donde el tumor podía extenderse en un primer paso de su evolución. Desde esta perspectiva se pueden distinguir dos situaciones: los enfermos sin afectación ganglionar cervical en el momento del diagnóstico y los que sí la padecen.

Los pacientes que no presentan ganglios en el estudio de extensión realizado tras el diagnóstico de carcinoma de laringe se denominan N0 (véase *supra*). Sin embargo, esto no significa que no puedan existir ganglios cervicales afectados por la neoplasia. Es conocido que aproximadamente el 40% de los enfermos de cáncer de laringe presentan metástasis ganglionares en el momento del diagnóstico, pero este porcentaje varía en función de la localización del tumor primario. Así, por ejemplo, y en el caso de la laringe, los tumores glóticos, que como se ha dicho tienen poco drenaje linfático, no suelen tener diseminación linfática, por lo que, en general, no se realiza tratamiento ganglionar cervical. En los enfermos con tumores de la supraglotis, que sí tienen un importante drenaje linfático, sí se recomienda el mismo. En cualquiera de los casos, en los enfermos con N0 se realiza vaciamiento funcional bilateral profiláctico, el cual se caracteriza por la extirpación del

compartimiento aponeurótico del cuello, que contiene todos los ganglios linfáticos a los que drenan la laringe y faringe.

Los enfermos con afectación ganglionar en el momento del diagnóstico se denominan N1 o N2-N3. En ellos la cirugía ha abogado, tradicionalmente, por la realización del vaciamiento cervical ganglionar. Se ha diferenciado el vaciamiento funcional, reservado para los enfermos con ganglios con cápsula íntegra, y que se ha descrito previamente, y el vaciamiento radical, para los enfermos con ganglios que poseían la cápsula rota. En éste se extirpa el compartimiento aponeurótico, el músculo esternocleidomastoideo, la vena yugular interna y el nervio espinal. En algunos casos se puede preservar alguna de estas estructuras, vaciamiento cervical radical modificado, o es preciso, por el contrario, ampliar la extirpación a otras estructuras, como la carótida, en cuyo caso se habla de vaciamiento radical ampliado. Este último realmente es poco utilizado, ya que es muy agresivo para el enfermo, y sus posibilidades de éxito son escasas. En la actualidad, casi todos estos enfermos reciben tratamiento conservador al inicio de la enfermedad o radioterapia (RT) complementaria tras la cirugía.

PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

La RT en el cáncer de laringe representa el tratamiento alternativo a la cirugía en algunos tumores T1 y T2, así como el tratamiento adyuvante a la cirugía en la enfermedad localmente avanzada y el tratamiento de elección en la enfermedad localmente avanzada no resecable. Los cambios recientes en las técnicas de RT han abierto una nueva indicación en el cáncer de laringe localmente avanzado resecable, para preservar la laringe, dejando la cirugía como tratamiento de rescate.

Hasta hace unos años el papel de la RT en el cáncer de laringe era un tema controvertido para los T1 de cuerda vocal y supraglóticos. Aunque los resultados eran similares entre cirugía y RT, ésta dificultaba el seguimiento del área irradiada para detectar recidivas y segundos tumores, así como para confirmar las respuestas, y podía, asimismo, presentar efectos secundarios como disfagia, fibrosis, hipotiroidismo o tumores radioinducidos. A pesar de estas circunstancias, en los últimos años se han producido importantes avances en el tratamiento con RT del cáncer de laringe, tanto para la enfermedad localizada como para la enfermedad localmente avanzada.

Uno de los cambios más recientes en las expectativas del tratamiento radioterápico se debe a la introducción de regímenes de RT con fraccionamiento alterado, tanto hiperfraccionamiento como fraccionamiento acelerado, que han supuesto un mejor control local de la enfermedad, pero sin repercusión, por el momento, en la supervivencia, aunque con mayor toxicidad aguda[27]. A estos cambios en el fraccionamiento clásico se ha unido la mejora en los sistemas de imagen que han representado la TC helicoidal, la RM y la PET, que han supuesto una mayor precisión a la hora de delimitar el volumen tumoral en tres dimensiones, preservando así los tejidos sanos vecinos que pueden presentar riesgo con la radiación.

Otro aspecto de mejora ha sido la aparición de la RT con modulación de intensidad (IMRT, *intensity-modulated radiation therapy*), que representa un importante avance, ya que permite administrar la dosis total sobre el tumor con escasa repercusión en los tejidos sanos vecinos. Esta técnica es de reciente instauración, por lo que apenas existen datos a largo plazo. Sin embargo, los resultados actuales muestran un incremento de las respuestas locales con una menor toxicidad, lo que ha hecho crecer su interés clínico y una extensión de su uso clínico[28]. Los nuevos ácidores dotados de IMRT incorporan sistemas informáticos que permiten descomponer el haz de radiación en múltiples segmentos, para adaptar las curvas de isodosis al tumor, al mismo tiempo que protegen los órganos y tejidos vecinos. Una técnica emergente de IMRT es la «tomoterapia», que combina la RT IMRT con la TC, facilitando la aplicación de la RT sobre los tejidos diana detectados mediante control con TC durante la irradiación[29]. Dentro de la IMRT también han mejorado las técnicas de planificación. En la RT con el simulador convencional se toman como referencia las estructuras óseas visibles en la radiografía. En la planificación de la IMRT, por el

contrario, se contornea el tumor en tres dimensiones y se detallan las dosis que debe recibir cada volumen tumoral, y en la planificación para la tomoterapia se utiliza PET-TC para una mejor delimitación del tejido tumoral a tratar.

Otro de los aspectos que ha recibido mayor empuje en los últimos años ha sido la asociación de la QT con la RT para el tratamiento de los tumores de laringe localmente avanzados, que se ha traducido en una mejora del control local y la supervivencia. El beneficio sobre la supervivencia de la asociación concomitante de QT y RT frente a RT sola ha sido confirmado recientemente para la enfermedad localmente avanzada, tanto en el entorno adyuvante como en la enfermedad irresecable[30,31].

También los conocimientos de biología tumoral han tenido influencia en la utilización de la RT. El mejor conocimiento de la biología molecular de las células tumorales está facilitando la aparición de nuevos tratamientos que actúan sobre dianas específicas en las células tumorales. El EGFR, como se ha dicho previamente, está presente en la mayoría de los carcinomas escamosos de laringe. Cetuximab es un anticuerpo monoclonal quimérico, murino/humano, diseñado para bloquear el dominio externo del EGFR. La asociación de RT convencional y cetuximab ha mostrado un mejor control locorregional de la enfermedad avanzada frente a RT sola y con prolongación de la supervivencia[32], lo que ha conducido a la autorización, por parte de la Agencia Europea del Medicamento, de la indicación de cetuximab más RT en pacientes diagnosticados de estadios III y IV de carcinoma escamoso de cabeza y cuello. Este hallazgo es de especial relevancia debido a la baja toxicidad de cetuximab en comparación con la QT. No obstante, no existen todavía datos de estudios aleatorios que comparen la RT-QT con la RT más cetuximab, aunque los incrementos de supervivencia observados en el estudio antes mencionado son equivalentes a los observados en los estudios previos con RT-QT.

Por último, y quizás el aspecto más importante, ha sido la demostración de la posibilidad de utilizar RT para la preservación de órgano. La preservación de la laringe en los tumores localmente avanzados resecables se ha consolidado como una opción alternativa a la cirugía en el ensayo aleatorio de la RTOG, en el que la RT-QT concurrente mostró mejor tasa de preservación de órgano que la RT sola o la RT-QT secuencial[33]. Esta conservación de la laringe en un amplio porcentaje de pacientes, sin detrimento del control local y de la supervivencia, da lugar a una mejora en la calidad de vida de estos pacientes, evitando la minusvalía que supone la pérdida de la voz.

PRINCIPIOS DE TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO

El cáncer de laringe, al igual que la mayoría de los tumores que se incluyen dentro del área de cabeza y cuello, presenta una buena quimiosensibilidad. Estudios recientes demuestran unas tasas de respuestas objetivas que pueden alcanzar el 90%, con remisiones completas de hasta un 60%[34]. La QT, por este motivo, forma parte del tratamiento multimodal de los pacientes con cáncer de laringe. El uso de la QT se plantea en diferentes momentos de la enfermedad y con diferentes objetivos:

- Quimioterapia de la enfermedad metastásica o recurrente irresecable: su objetivo es paliar los síntomas derivados del crecimiento tumoral y, con ello, mejorar la calidad de vida y la supervivencia de estos pacientes.
- Quimioterapia neoadyuvante: realizada para inducir respuesta tumoral antes del tratamiento local. El objetivo principal es aumentar las posibilidades de preservación de la laringe cuando se utiliza antes de la RT, y, por supuesto, mejorar la supervivencia de los pacientes que son tratados sólo con cirugía o RT.
- Quimioterapia concurrente con RT: utilizada para mejorar los resultados de la RT, en cuanto a la preservación laríngea, el control locorregional de la enfermedad y la supervivencia de los pacientes.
- Quimioterapia adyuvante: utilizada tras el tratamiento local con el objetivo de mejorar el pronóstico de estos pacientes, previniendo la recidiva local y la diseminación a distancia.

A continuación se analizan estos distintos aspectos de la utilización de la QT en el cáncer de laringe.

El tratamiento quimioterápico de los pacientes con enfermedad avanzada y/o recurrente del cáncer de laringe se ha estudiado dentro de los pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello metastásico y/o recurrente. En los últimos años diferentes fármacos han demostrado actividad en estos pacientes: metotrexato, bleomicina, cisplatino, carboplatino, fluorouracilo, paclitaxel, docetaxel, etc. A pesar de poder demostrar algún beneficio en términos de respuesta objetiva, ningún fármaco ha proporcionado una mejor supervivencia que otro. Sólo un pequeño ensayo clínico, con cisplatino en monoterapia, ha podido demostrar que el uso de la QT frente al mejor cuidado de apoyo supone un beneficio en supervivencia para estos pacientes[35]. Las combinaciones de fármacos han demostrado un aumento de la tasa de respuestas y una toxicidad mayor, sin mostrar una mejoría de la supervivencia global (SG). Por otra parte, los metaanálisis que analizan la eficacia de la QT paliativa en estos pacientes han mostrado que variables como el tiempo hasta la progresión y la supervivencia se ven influidas por otros factores independientes del agente quimioterápico empleado (Tabla 4).

Tabla 4. Factores que se asocian con el mal pronóstico de los pacientes con cáncer escamoso de cabeza y cuello metastásico y/o recurrente tratados con QT[34]

Factores
Relacionado con el paciente
Mal estado general
Presencia de comorbilidad
Ausencia de apoyo social
Uso de carcinógenos: tabaco, alcohol, etc.
Relacionado con la enfermedad
Estado avanzado, enfermedad *bulky*
Historia de enfermedad agresiva
Hipercalcemia tumoral
Relacionada con el tratamiento
Tratamientos previos
Ausencia o mínima respuesta

El mal estado general del paciente, historia de tratamientos previos y una enfermedad muy avanzada condicionan una peor tasa de respuesta. Los resultados de dos ensayos clínicos que comparaban el uso de la combinación de cisplatino y fluorouracilo con metotrexato en monoterapia, el primero, y cisplatino o 5-fluorouracilo (5-FU), el segundo, mostraron una tasa de respuestas significativamente mayor con la combinación, pero no se observaron diferencias en supervivencia[36,37]. Estudios posteriores han evaluado si la adición de taxanos al cisplatino o carboplatino proporcionaban mejores resultados. En un ensayo aleatorizado de pacientes con enfermedad metastásica o recurrente, la combinación de paclitaxel y cisplatino presenta tasas de respuesta y proporciona una supervivencia que no se diferencia estadísticamente de lo que la combinación de cisplatino y 5-FU consigue[38]. Aunque la triple combinación de taxanos, platino con ifosfamida o 5-FU muestran una alta tasa de respuestas en estudios fase II, no hay ensayos aleatorizados que demuestren superioridad frente a la combinación de cisplatino y 5-FU en pacientes con enfermedad metastásica o recurrente[34]. Basados en estos resultados la combinación de cisplatino y 5-FU (PF) se ha considerado el estándar de tratamiento. Pero, a pesar de esto, la individualización del tratamiento del paciente debe realizarse teniendo en cuenta aquellos factores que pueden predecir su respuesta (Tabla 4).

Otra de las situaciones de utilización de la QT es la denominada QT neoadyuvante o de inducción. Como en otros tumores, es aquella que se realiza antes del tratamiento local definitivo (cirugía o RT-QT). Los objetivos de utilizar un tratamiento sistémico de forma precoz consisten en evitar la diseminación metastásica de la enfermedad y reducir el tamaño tumoral antes del tratamiento local. De este modo, la hipótesis plantea que se reduciría el riesgo de recurrencia de la enfermedad, localmente, por favorecer una mayor eficacia de la RT o cirugía, y a distancia, disminuyendo el riesgo de aparición de metástasis. Algunos estudios demuestran cómo la respuesta al tratamiento de inducción y el volumen tumoral están correlacionados con la respuesta a la RT

Tabla 5. Guía de recomendaciones sobre estrategias de preservación laríngea

Estadio y localización	Tratamiento recomendado	Otras opciones
Estadio I y II supraglótico (T2 favorable, con tumor superficial)	Laringuectomía supraglótica o RT	Resección endoscópica en casos seleccionados
Estadio II supraglótico desfavorable (T2 invasivo)	Laringuectomía supraglótica	RT
Estadio I glótico	Resección endoscópica o RT	Laringuectomía parcial
Estadio II glótico favorable (T2 superficial)	Laringuectomía parcial o RT	Resección endoscópica
Estadio II glótico desfavorable (T2 invasivo)	Laringuectomía parcial	RT
Estadios III y IV	RT-QT o cirugía de preservación del órgano en casos muy seleccionados	RT

Adaptado de Pfister, et al.[46]

posterior. Diferentes autores han demostrado la correlación existente entre un volumen tumoral menor y un control local mejor del cáncer de laringe con RT[39]. Basados en estas premisas, diferentes estudios han evaluado la eficacia del uso de distintos esquemas de QT de inducción. A pesar de la elevada tasa de respuestas y de las remisiones completas que esquemas como la combinación de cisplatino y 5-FU obtienen, no se ha conseguido mejorar la supervivencia en ensayos clínicos aleatorizados. Cuando el objetivo es la preservación de la laringe, este esquema ha sido considerado el tratamiento estándar. Estudios recientes han demostrado mejores resultados asociando un taxano al esquema. Vermorken, et al. demuestran, en un ensayo aleatorizado, que la combinación de docetaxel, cisplatino y 5-FU, administrada antes del tratamiento radioterápico en pacientes irresecables, produce una tasa de respuestas mayor y una supervivencia significativamente más elevada que la combinación, hasta ahora estándar, de cisplatino y 5-FU[40]. En este estudio se han apoyado las agencias reguladoras de la comercialización de nuevos medicamentos para la aprobación de docetaxel en combinación, como tratamiento neoadyuvante en pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello localmente avanzado. El mismo tipo de estudio, pero sustituyendo docetaxel por paclitaxel en pacientes con enfermedad resecable e irresecable, ha sido realizado por Hitt, et al.[41]. Demuestran una tasa de respuestas superior y una mejor tolerancia; pero, aunque detectan una tendencia a mejorar la supervivencia, las diferencias no son significativas. Estudios recientes han detectado que la respuesta precoz a la QT de inducción puede predecir la respuesta al tratamiento radioterápico y, con ello, identificar a aquellos pacientes que con mayor probabilidad se beneficiarán del tratamiento quimiorradioterápico.

Como hemos comentado en el capítulo dedicado a la RT (véase *supra*), la opción de tratamiento concomitante, RT y QT, siempre se ha mostrado como una línea de investigación interesante en el cáncer de cabeza y cuello, y en particular en el cáncer de laringe, pues está, en este caso, asociado al objetivo de preservar el órgano fonatorio. Con este objetivo, preservar la función laríngea y mejorar el pronóstico de los pacientes con estadios III y IV del cáncer de laringe, el Intergrupo americano pone en marcha un ensayo clínico aleatorizado (RTOG 91-11)[33,42] en el que 547 pacientes fueron aleatorizados en tres ramas: cisplatino y 5-FU de inducción seguido de RT, tratamiento concurrente de RT con cisplatino y RT como único tratamiento. No se detectaron diferencias significativas en supervivencia entre las tres ramas, pero sí una reducción absoluta del riesgo de laringuectomía del 43% con el uso simultáneo de cisplatino y RT, y, por lo tanto, una tasa de preservación laríngea que es signifi-

cativamente mayor frente a las otras dos ramas. La incidencia de metástasis a distancia fue inferior en las ramas de QT, siendo la diferencia estadísticamente significativa al comparar los resultados del uso del cisplatino concurrente frente a la RT sola. Este estudio ha permitido considerar el tratamiento concurrente de cisplatino con RT como estándar en los pacientes con cáncer de laringe estadios III y IV en los que se quiere preservar la función laríngea. Un metaanálisis de los ensayos clínicos en el global de pacientes con carcinoma escamoso localmente avanzado de cabeza y cuello demuestra una mejoría significativa de la SG (del 8% a los 5 años) con el uso de RT-QT concurrente[43].

La RT concurrente con cisplatino adyuvante también se ha empleado para mejorar el pronóstico de los pacientes resecados. Dos ensayos clínicos aleatorizados han evaluado este tratamiento, demostrando un mejor control local de la enfermedad y una mejor supervivencia libre de enfermedad (SLE). El impacto del esquema fue estadísticamente más beneficioso en aquellos pacientes que mostraban algunas características de alto riesgo de recidiva, como lo fueron la presencia de márgenes quirúrgicos positivos y la afectación ganglionar extracapsular[44].

En el mismo sentido del apartado anterior, la QT adyuvante después del mejor tratamiento local se ha utilizado tras la cirugía y la RT para eliminar la enfermedad microscópica residual y las metástasis. Aunque su uso disminuye la incidencia de metástasis a distancia, no se ha demostrado un beneficio en la supervivencia, ni en control local de la enfermedad. Como se ha descrito previamente, sólo cuando se asocia a la RT ha demostrado mejorar el pronóstico de los pacientes resecados[44].

TRATAMIENTO POR LOCALIZACIONES Y ESTADIOS

Cáncer de laringe localizado en supraglotis

Los tumores de supraglotis son menos frecuentes que aquellos que se localizan en las verdaderas cuerdas vocales. El tumor localizado cercano a la glotis produce síntomas de forma más precoz. A pesar de esto, cerca del 60% de los pacientes con tumores de supraglotis tendrán un estadio T3 o T4. Puesto que la supraglotis presenta una importante infiltración linfática, los tumores mostrarán una rápida diseminación a los ganglios regionales (40% en pacientes con enfermedad T1)[45]. Por este mismo motivo, la recidiva de la enfermedad en esta localización suele ser con mayor frecuencia cervical. Todos estos aspectos condicionan el tratamiento indicado en los diferentes estadios de la enfermedad[45-47] (Tabla 5).

Estadios I y II

La laringuectomía supraglótica es el tratamiento más aceptado en este grupo de pacientes porque permite preservar la función laríngea y puede proporcionar un menor riesgo de recidivas que la RT. Puesto que es necesaria la traqueostomía transitoria y el riesgo de aspiración tras la cirugía está aumentado, la RT es un tratamiento aceptado. En pacientes con comorbilidad, mala función respiratoria o en aquellos que rechazan la cirugía, la RT es la opción más adecuada. Las tasas de control local son altas, y puede proporcionar un pronóstico funcional mejor. En estos pacientes la recidiva debe rescatarse con una laringuectomía total.

Dada la alta frecuencia de afectación ganglionar y su mal pronóstico, se recomienda disección cervical funcional bilateral en los pacientes con tumores T1 y T2 supraglóticos tratados con cirugía. Si se realiza tratamiento radioterápico, éste debe considerar el tratamiento de ambos lados del cuello.

Estadios III y IV (resecables)

En este grupo de pacientes se debe plantear la posibilidad de mantener la función laríngea, por lo que el tratamiento radioterápico con cisplatino concurrente sería la primera opción a considerar.

En estos pacientes la QT neoadyuvante ha demostrado altas tasas de respuesta y ha permitido preservar la laringe a un elevado número de pacientes. Está por demostrar el impacto que tiene en supervivencia frente al uso de RT-QT sola.

En aquellos pacientes sometidos a laringuectomía se recomienda la linfadenectomía cervical bilateral.

Debe considerarse el uso de RT adyuvante tras la cirugía en pacientes que presenten algún factor de mal pronóstico menor: pT4, N2 o N3, invasión perineural o embolismos vasculares. En aquellos pacientes de alto riesgo de recidiva, es decir, que presentan dos o más factores de riesgo menores o alguno de los mayores (afectación de márgenes y/o invasión ganglionar extracapsular), la RT-QT adyuvante puede proporcionar un mejor control local y una mejor SLE[44]. En algunas guías de tratamiento, la existencia de un pT4 es suficiente para recomendar RT-QT adyuvante.

Se discute la necesidad de realizar linfadenectomía cervical electiva (vaciamiento ganglionar cervical en tumores con afectación ganglionar al diagnóstico) en pacientes con tumores N2-N3 tratados con RT-QT radical. Cuando se realiza tratamiento radioquimioterápico para preservar la función laríngea, la persistencia tumoral debe ser rescatada quirúrgicamente.

Estadios III y IV (irresecable)

El tratamiento de elección es la RT-QT con cisplatino. Está en estudio la utilidad del tratamiento quimioterápico de inducción para mejorar la supervivencia de estos pacientes tratados sólo con RT-QT.

Enfermedad recurrente y/o metastásica

El tratamiento de elección es la QT sistémica. Se debe descartar la posibilidad de rescate quirúrgico. En algunos casos de recidiva local se ha planteado la reirradiación para mejorar el control local de la enfermedad y la paliación de los síntomas.

Cáncer de laringe localizado en glotis[45-47]

Son tumores que producen síntomas de forma precoz, por lo que aproximadamente un 60% se presentarán como T1 y un 20% como T2. Puesto que las cuerdas vocales tienen muy poco drenaje linfático, las metástasis cervicales en los tumores T1 y T2 son infrecuentes.

Estadios I y II

El tratamiento radioterápico o la laringuectomía parcial son los tratamientos a considerar. La resección endoscópica de pacientes con T1 seleccionados puede ser suficiente.

En estos pacientes no está indicada la linfadenectomía. Tras el tratamiento quirúrgico correcto no hay indicación de RT adyuvante.

El manejo terapéutico de los pacientes con estadio III y IV glóticos deberá seguir las mismas directrices que se siguen en los pacientes con tumores supraglóticos.

Cáncer de laringe localizado en subglotis[45-47]

Son tumores muy poco frecuentes y de comportamiento silente, por lo que la mayoría de los pacientes se presentarán con lesiones T3 y T4. Es una región con un rico drenaje linfático y, por ello, con alta incidencia de diseminación ganglionar cervical. Este comportamiento se asemeja más a los tumores supraglóticos, por lo que el tratamiento seguirá unas indicaciones similares. En cuanto al tratamiento quirúrgico, este tipo de pacientes se controlará en la mayoría de los casos con laringuectomía total y disección cervical ganglionar. En estadios avanzados se recomienda el uso de RT adyuvante, como se consideraba en los pacientes con tumores supraglóticos.

PERSPECTIVAS DE FUTURO DEL CÁNCER DE LARINGE

Una de las estrategias de investigación prioritarias en el cáncer de laringe, desde hace muchos años, es la optimización de los tratamientos conservadores, ya que el deterioro funcional ocasionado por la cirugía, e incluso por la unión de cirugía y RT, en estos pacientes es muy importante. En este sentido, se han iniciado diferentes ensayos clínicos que intentan valorar la eficacia de la QT de inducción, con nuevos esquemas y antes del tratamiento quimiorradioterápico. El objetivo de esta estrategia es alcanzar el mayor porcentaje de pacientes que puedan conservar la función laríngea, proporcionándoles, a la vez, una mejor supervivencia. Los resultados obtenidos en los estudios fase III con el uso de la triple combinación de taxanos, cisplatino y 5-FU frente a cisplatino y 5-FU neoadyuvante han sido prometedores, siendo ésta una de las posibles estrategias para el futuro.

El mayor conocimiento de la biología de estos tumores ha hecho posible el desarrollo de nuevos fármacos orientados hacia dianas moleculares específicas. Entre ellos, cetuximab, un inhibidor del EGFR, es el que se ha estudiado más ampliamente, mostrando una actividad modesta en pacientes con enfermedad metastásica o recurrente resistente a cisplatino[48]. Su uso en combinación con cisplatino induce un mayor porcentaje de respuestas que el cisplatino solo, pero no aumenta la supervivencia libre de progresión ni la SG que se consigue con cisplatino en monoterapia. Se han iniciado múltiples estudios para valorar la asociación de QT y otras moléculas nuevas y diferentes[48].

El estudio de los mecanismos de resistencia de esta enfermedad y de los factores predictivos de respuesta al tratamiento podrán facilitarnos en el futuro el diseño de nuevas estrategias terapéuticas que mejoren el pronóstico, tanto de curación como de calidad de vida, de nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. Int J Cancer. 2001;94:153-6.
2. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J . Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. Int J Cancer. 1999;80:827-41.
3. Mortalidad por cáncer y otras causas en España, año 2002. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. Disponible en: http://193.146.50.130/htdocs/cancer//mort2002.txt.
4. López-Abente G, Pollán M, Aragonés N, et al. Situación del cáncer en España: incidencia. An Sist Sanit Navar. 2004;27(2):165-73.
5. Lindberg RD. Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. Cancer. 1972;29:1446-9.
6. Mendenhall WM, Amdur RJ, Morris CG, et al. T1-T2 N0 squamous cell carcinoma of the glotic larynx treated with radiation therapy. J Clin Oncol. 2001;19:4029-36.
7. Reed AL, Califano J, Cairos P, et al. High frequency of p16 (CDKN2/MTS-1/INK4A) inactivation in head and neck squamous cell carcinoma. Cancer Res. 1996;56:3630-3.
8. Boyle JO, Hakim J, Koch W. The incidence of *p53* mutations increases with progression of head and neck cancer. Cancer Res. 1993;53:4477-80.
9. Capaccio P, Pruneri G, Carboni N, et al. Cyclin *D1* expression is predictive of occult metastases in head and neck cancer patients with clinically negative cervical lymph node. Head Neck. 2000; 22:234-40.
10. Belbin TJ, Singh B, Barber I, et al. Molecular classification of head and neck squamous cell carcinoma using cDNA microarrays. Cancer Res. 2002;62:1184-90.
11. El-Serag HB, Hepwort EJ, Lee P, et al. Gastroesophageal reflux disease is a risk factor for laryngeal and pharyngeal cancer. Am Gastroenterol. 2001;96:2013-8.
12. Almadori G, Cadoni G, Cattani P, et al. Human papillomavirus infection and epidermal growth factor receptor expression in primary laryngeal squamous cell carcinoma. Clin Cancer Res. 2001;7(12):3988-93.
13. Gillison ML, Shah KV. Human papillomavirus – Associated head and neck squamous cell carcinoma: mounting evidence for an etiologic role for human papillomavirus in a subset of head and neck cancers. Curr Opin Oncol. 2001;13:183-8.
14. Maier H, Gewelke U, Dietz A, et al. Risk factors of cancer of the larynx: results of the Heidelberg case control study. Otolaryngology Head Neck Surg. 1992;107:577-82.
15. Maestro R, Dolcetti R, Gasparotto D, et al. High frequency of p53 gene alterations associated with protein overexpression in human squamous cell carcinoma of the larynx. Oncogene. 1992;7:1159-66.
16. Cann I, Fried P, Rothman S. Epidemiology of squamous carcinoma of the head and neck. Clin North Am. 1985;18:367-88.
17. Flanders D, Rothman S. Interaction of alcohol and tobacco in laryngeal cancer. Am J Epidemiol. 1982;115:371-9.
18. Zheng W, Blot WJ, Shu XO, et al. Diet and other risk factors for laryngeal cancer in Shanghai, China. Am Epidemiol. 1992;136:178-91.
19. Pederson A, Hogetuit C, Anderson A. Cancer of the respiratory tract among workers at a nickel refinery in Norway. Int J Cancer. 1973;12:32-41.
20. Cann C, Fried M, Rothman K. Epidemiology of squamous carcinoma of the head and neck. Otolaryngol Clin North Am. 1985;18:367-88.
21. Esteban F, Ruiz-Cabello F, Concha A, et al. Relationship of 4F2 antigen with local growth and metastatic potential of squamous cell carcinoma of the larynx. Cancer. 1990;66:1493-8.
22. Álvarez Vicent JJ, Brandáriz JA, García A. Cáncer de laringe. En: Cortés Funes H, Díaz Rubio E, García Conde, et al., eds. Oncología médica. 1.ª ed. (1 vol) Madrid-Barcelona: 1999. p. 325-42.
23. Castelijns JA, Gerritsen GJ, Kaiser MC, et al. Invasion of laryngeal cartilage by cancer: comparison of CT and MR imaging. Radiology. 1987;166:199-206.
24. Sobin LH, Witteking C, eds. International Union Against Cancer (UICC): TNM Classification of malignant tumours. 6.ª ed. Nueva York: Willey-Liss; 2002.
25. Greene Fl, Page D, Morrow M, et al., eds. AJCC Cancer Staging Manual. 6.ª ed. Nueva York: Springer; 2002.
26. Dey P, Arnold D, Wight R, Mackenzie K, Kelly C, Wilson J. Radiotherapy vs. open surgery vs. endolaryngeal surgery (with or without laser) for early laryngeal squamous cell cancer [review]. Cochrane Database Syst Rev. 2002;2:CD002027.
27. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, el al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. Lancet. 2006;368:843-54.
28. Ozyigit G, Yang T, Chao KS. Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer. Curr Treat Options Oncol. 2004;5:3-9.
29. Beavis AW. Is tomotherapy the future of IMRT? Br J Radiol. 2004;77:285-95.

30. Bourthis J, Armand C, Pignon JP. Update of MACH-NC (meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer) database focused on concomitant chemoradiotherapy. ASCO Annual Meeting Proceedings (post-meeting edition). J Clin Oncol. 2004;22 Suppl 14[abstract 5505].
31. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med. 2004;350:1945-52.
32. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of head and neck. N Engl J Med. 2006;354:567-78.
33. Forastiere AA, Maor R, Weber RS, et al. Long-term results of Intergroup RTOG-91-11: a phase III trial to preserve the larynx-induction cisplatin/5-FU and radiation therapy vs. concurrent cisplatin and radiation therapy vs. radiation therapy. Proc Am Ass Clin Oncol. 2006[abstract 5517].
34. Colevas AD. Chemotherapy options for patients with metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol. 2006;24:2644-52.
35. Morton RP, et al. Cisplatinum and bleomycin for advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomised factorial phase III controlled trial. Cancer Chemother Pharmacol. 1985;15:283-9.
36. Forastiere AA, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil vs. methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol. 1992;10:1245.
37. Jacobs C, et al. A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol. 1992;10:257.
38. Gibson MK, et al. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil vs. cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol. 2005;23:3562.
39. Gibson MK, et al. Reassessment of the role of induction chemotherapy for head and neck cancer. Lancet Oncol. 2006;7:565-74.
40. Vermorken JB, et al. Standard cisplatin/infusional 5-fluorouracil (PF) vs. docetaxel (T) plus PF (TPF) as neoadjuvant chemotherapy for nonresectable locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a phase III trial of the EORTC Head and Neck Cancer Group (EORTC #24971). Proc Am Soc Clin Oncol. 2004;23(Suppl):490[abstract].
41. Hitt R, et al. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. J Clin Oncol. 2005;23:8636.
42. Forastiere AA, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. N Engl J Med. 2003;349:2091.
43. Pignon JP, et al. Individual patient data meta-analyses in head and neck carcinoma: what have we learnt? Cancer Radiother. 2005;9:31-6.
44. Bernier J, et al. Adjuvant therapy in patients with resected poor-risk head and neck cancer. J Clin Oncol. 2006;24:2629-35.
45. Ridge JA, et al. Head and neck tumors. En: Pazdur R, et al. Cancer management: a multidisciplinary approach. Cap 17. 3.ª ed. Melville (NY): PRR; 1999. p. 369-408.
46. Pfister DG, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline for the Use of Larynx-Preservation Strategies in the Treatment of Laryngeal Cancer. J Clin Oncol. 2006;22:3693-704.
47. Cruz JJ. Documentos consenso oncología: cáncer de cabeza y cuello. Madrid: Nova Sidonia Oncología; 2000. 150 pág.
48. Cohen EEW. Role of epidermal growth factor receptor pathway-targeted in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol. 2006;24:2659-65.

Cáncer de cavidad oral, orofaringe e hipofaringe

Dolores Isla Casado, Raquel Andrés Conejero y Julio Lambea Sorrosal

CÁNCER DE CAVIDAD ORAL

Epidemiología y factores de riesgo

En Europa la incidencia de cáncer de cavidad oral en el año 2002 fue de 58.943 casos (un 37% de todos los cánceres de cabeza y cuello)[1]; en España de 4.995, según el Instituto Nacional de Estadística[2]. En el año 2004 la incidencia de cáncer en Europa fue de 2.886.800 casos, de cavidad oral y faringe de 97.800 (3,4% de todos los cánceres diagnosticados)[3] (Fig. 1). Según el proyecto EUROCARE 2003[4], la supervivencia a los 5 años de los 10.746 casos de cáncer de cavidad oral diagnosticados en Europa entre 1990-1994 era de 40,6% en varones (en España 36%) y 56,9% en mujeres (en España 52%). En 2004 la mortalidad de los cánceres de cavidad oral y faringe en Europa fue de 40.100 pacientes (2,3% de todos los cánceres)[3]. La edad de incidencia comienza a partir de los 45 años, y es un cáncer directamente asociado al consumo de tabaco y alcohol.

Diagnóstico y estadificación

La cavidad oral se extiende desde la unión del bermellón de la piel en la parte anterior de los labios a la unión de los paladares duro y blando en la parte superior, y a la línea de papilas circunvaladas en la parte inferior (Fig. 2)[5]. Está dividida en las siguientes áreas específicas o sublocalizaciones: mucosa labial, dos tercios de la parte anterior de la lengua (Fig. 3), mucosa yugal, suelo de la boca (Fig. 4), encía o reborde alveolar inferior, trígono retromolar, encía o reborde alveolar superior y paladar duro.

Es un área con un rico aporte linfático, excepto en el labio, que se caracteriza por su baja frecuencia de diseminación linfática (aunque depende de la localización, peor en labio superior y comisuras, tamaño y grado de diferenciación). Las rutas principales de diseminación son a los ganglios linfáticos del nivel I (submentoniano, submaxilar), II (yugular superior) y III (yugular medio) (Fig. 5). Los sitios cercanos a la línea media a menudo drenan bilateralmente. La afectación ganglionar regional al diagnóstico se produce en un 30% de los pacientes, pero el riesgo varía según la sublocalización (p. ej. los tumores de labio, paladar duro o encía raramente presentan afectación ganglionar, mientras que en un 50-60% en los tumores de lengua sí la presentan), la categoría T y la profundidad de la lesión. El nivel de los ganglios afectados (peor inferiores) y la extensión extracapsular tienen valor pronóstico. Los pulmones son los órganos más comunes de diseminación metastásica; menos frecuentes son las metástasis óseas y hepáticas.

La mayoría de los cánceres de cavidad oral (95%) son carcinomas de células escamosas (Fig. 6) y pueden ser precedidos por diversas lesiones precancerosas. El carcinoma verrucoso es un carcinoma escamoso de bajo grado localizado sobre todo en la cavidad oral (fundamentalmente en encía y mucosa yugal), con crecimiento lento y relacionado con el consumo de tabaco masticado. Los tumores de glándulas salivales menores no son ra-

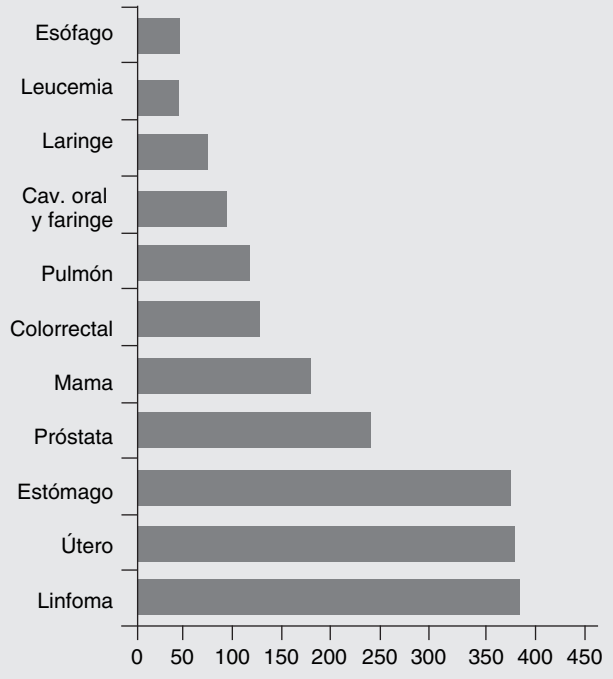


Figura 1. Incidencia de cáncer en Europa en 2004 (miles de casos).

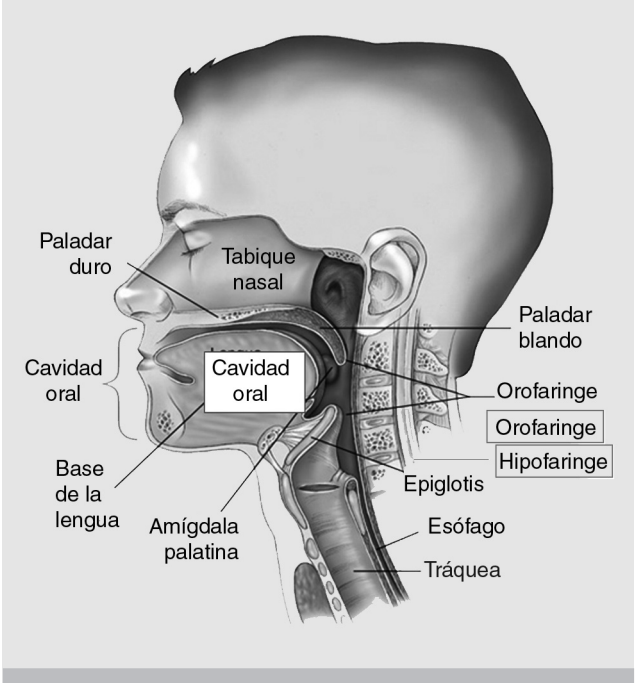


Figura 2. Localizaciones anatómicas de los cánceres de cavidad oral, orofaringe e hipofaringe.



Figura 3. Carcinoma de lengua.

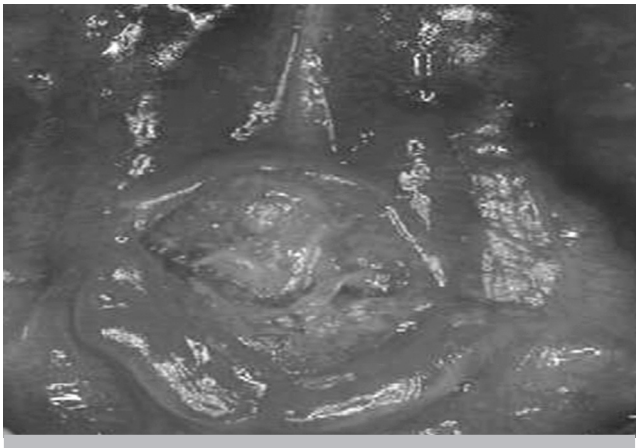


Figura 4. Carcinoma de suelo de boca.

ros en estas localizaciones. Otros tumores pueden ser de origen en tejido linfoide, de tejidos blandos, de hueso y de cartílago, y requieren consideración especial. Tiene importancia pronóstica la invasión tumoral en profundidad, y la invasión vascular o perineural. Estos tumores pueden aparecer con

tres presentaciones diferentes: endofítico, exofítico y ulcerado. Es importante conocer el grado histológico pues tiene valor pronóstico.

El diagnóstico y la estadificación tumoral se llevarán a cabo mediante la inspección y palpación de la cavidad oral (bimanual) y del cuello, toma de biopsia y TC craneocervicotorácica (se prefiere respecto de la RM porque provoca menos artefactos con los movimientos respiratorios). Por la relativa frecuencia de segundos tumores primarios simultáneos en el tracto aerodigestivo, se recomienda la realización de broncoscopia y esofagoscopia. El PET, y aún mejor PET/TC, puede ser útil para la estadificación inicial, con elevada eficacia para la detección de adenopatías cervicales no palpables[6], planificación más perfecta de la radioterapia, valoración de eficacia del tratamiento (p. ej. de quimioterapia neoadyuvante), el diagnóstico de la enfermedad residual postratamiento y de recidivas. La *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) establece esta clasificación TNM[5] (Tablas 1 y 2) con la distribución anatómica de los ganglios linfáticos regionales en sublocalizaciones o niveles (Fig. 5). Se recomienda una exhaustiva evaluación dental, especialmente en esta localización, y también un buen estudio del estado nutricional.

Los síntomas que con mayor frecuencia presentan estos pacientes son: hemorragia, disfagia, disartria y halitosis. Estos tumores afectan de forma importante a funciones fisiológicas (respiración, masticación y deglución), los sentidos (gusto), la apariencia física y la voz. Todas estas alteraciones condicionan la calidad de vida del paciente, que deberá medirse con las oportunas escalas (EORTC-HN35, UW-QOL, FACT-HN).

El estadio TNM, la resecabilidad, el grado de diferenciación tumoral, el estado general, la pérdida de peso, el tratamiento previo con radioterapia y las comorbilidades son los factores pronósticos conocidos más importantes para los tumores de la cavidad oral[7]. El espesor/profundidad de la invasión tumoral condiciona el riesgo de metástasis ganglionares, y, en general, una biología más agresiva con una peor supervivencia[8]. Se están estudiando factores predictivos de sensibilidad al tratamiento, entre los que destacan marcadores relacionados con hipoxia y radioterapia: osteopontina, nimarazol, PET con 18F-misonidazol[9]. En general, para tumores de cabeza y cuello existen factores que identifican un peor pronóstico, entre los que destacan la expresión de EGFR (presente en la mayoría de estos cánceres)[10].

El riesgo de segundos tumores primarios en el tracto aerodigestivo para los tumores de cabeza y cuello, en general, es de un 3-7%/año, relacionado con el consumo de alcohol y tabaco tras finalizar el tratamiento[11].

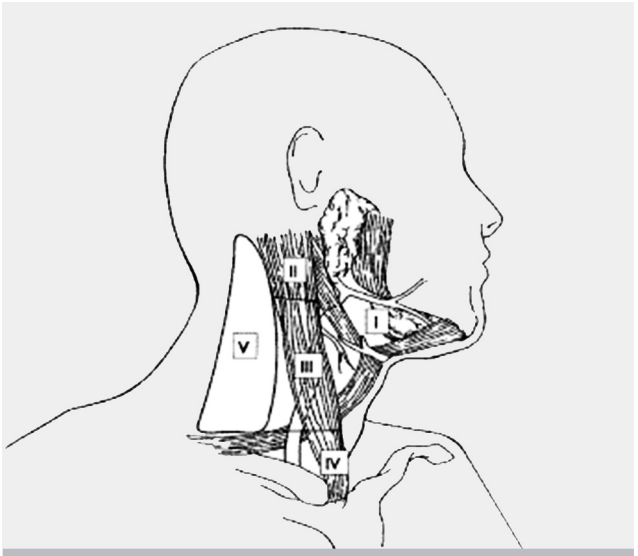


Figura 5. Niveles ganglionares linfáticos en cáncer de cabeza y cuello.

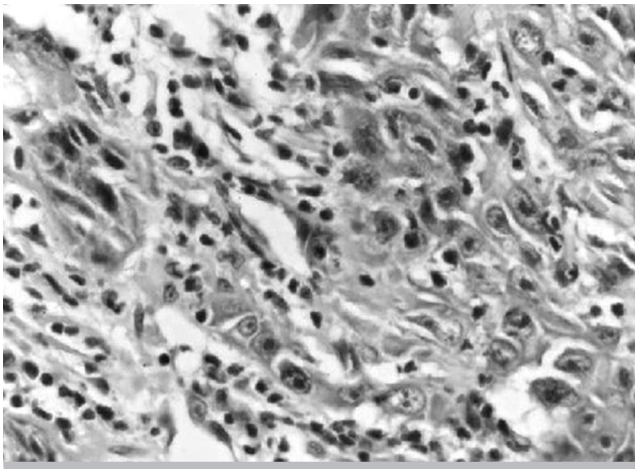


Figura 6. Carcinoma escamoso moderadamente diferenciado de lengua.

Tabla 1. Clasificación TNM del cáncer de cavidad oral

Tumor primario (T)
TX: no puede evaluarse el tumor primario
T0: no hay indicios de tumor primario
Tis: carcinoma *in situ*
T1: tumor de ≤ 2 cm en diámetro mayor
T2: tumor > 2 cm pero ≤ 4 cm en dimensión mayor
T3: tumor > 4 cm en dimensión mayor
T4: (labio) tumor invade a través del hueso cortical, nervio alveolar inferior, piso de la boca, o piel facial, por ejemplo, mentón o nariz
– T4a: (cavidad oral) tumor invade las estructuras adyacentes (p. ej. a través del hueso cortical, a los músculos profundos [extrínsecos] de la lengua [geniogloso, hiogloso, palatogloso y estilogloso], seno maxilar y piel facial
– T4b: el tumor invade el espacio masticatorio, placas pterigoideas o la base del cráneo o encierra la arteria carótida interna
Nota: la erosión superficial por sí sola de la cuenca del hueso/diente por gingival primaria no es suficiente para clasificar un tumor como T4
Ganglios linfáticos regionales (N)
NX: no pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales
N0: no hay metástasis a ganglios linfáticos regionales
N1: metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, 3 cm o menos en dimensión mayor
N2: metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, > 3 cm pero ≤ 6 cm en dimensión mayor; o en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno ≤ 6 cm en dimensión mayor; o en los ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno ≤ 6 cm en dimensión mayor
– N2a: metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral ≤ 3 cm pero no más de 6 cm en dimensión
– N2b: metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno ≤ 6 cm en su dimensión mayor
– N2c: metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno ≤ 6 cm en su dimensión mayor
N3: metástasis en un ganglio linfático > 6 cm en su dimensión mayor
En evaluación clínica, se deberá medir el tamaño real de la masa ganglionar y se deberá dar tolerancia para los tejidos blandos que intervienen. La mayoría de las masas que tienen > 3 cm en diámetro no son ganglios solos sino ganglios aglomerados o tumor en los tejidos blandos del cuello. Hay tres estadios de ganglios clínicamente positivos: N1, N2 y N3. No se requiere el uso de subgrupos a, b y c, pero se recomienda. Los nódulos de línea media se consideran nódulos homolaterales
Metástasis a distancia (M)
MX: no puede evaluarse la metástasis a distancia
M0: no hay metástasis a distancia
M1: metástasis a distancia

Tratamiento

La cirugía y la radioterapia representan el tratamiento estándar de los estadios precoces y las lesiones localmente avanzadas resecables del cáncer de cavidad oral. Se consiguen resultados de supervivencia a 5 años del 50-70%. El tratamiento específico quedará definido por el estadio T y N y el riesgo de afectación ganglionar en los casos N0. La elección del tratamiento vendrá determi-

Tabla 2. Clasificación por estadios del cáncer de cavidad oral	
Estadio 0	Tis, N0, M0
Estadio I	T1, N0, M0
Estadio II	T2, N0, M0
Estadio III	T3, N0, M0 T1, N1, M0 T2, N1, M0 T3, N1, M0
Estadio IVA	T4a, N0, M0 T4a, N1, M0 T1, N2, M0 T2, N2, M0 T3, N2, M0 T4a, N2, M0
Estadio IVB	Cualquier T, N3, M0 T4b, cualquier N, M0
Estadio IVC	Cualquier T, cualquier N, M1

nada individualmente según los resultados funcionales y cosméticos, y la experiencia del cirujano u oncólogo radioterapeuta. Es particularmente importante la participación de un equipo multidisciplinario para establecer la indicación del mejor tratamiento para esta localización tumoral, porque se ven implicadas funciones fisiológicas críticas como la masticación, deglución y la articulación del habla. El tratamiento con radioterapia de los tumores T1-2 N0 se realiza con irradiación externa con o sin braquiterapia a dosis igual o superior a 70 Gy (2,0 Gy/d) sobre el tumor primario, e igual o superior a 50 Gy (2,0 Gy/d) a nivel cervical (si hay riesgo). Complementar con fuentes de radiación intersticial permite lograr dosis adecuadas para tumores primarios grandes, pero en tumores resecables existe preferencia por el tratamiento quirúrgico y, sobre todo, en las sublocalizaciones de la lengua[12], mucosa yugal y suelo de boca, por los mejores resultados que ofrece. Los avances en la reconstrucción usando técnicas microvasculares, injertos (de grasa, cutáneos, de rotación miocutáneos o libres), colgajos de mucosa local o prótesis dentales han permitido mejores resultados funcionales. La cirugía en estadios T1-2 N0 consistirá en escisión del tumor primario con o sin disección cervical selectiva (no se resecan los cinco niveles ganglionares, sólo tres o más según la localización de la lesión) uni o bilateral. Está indicada la quimiorradioterapia concomitante postoperatoria[13-15] en tumores T1-2 N0 con características de elevado riesgo de recidiva (extensión extracapsular y/o márgenes positivos), con dosis igual o superior a 60 Gy en tumor primario y a nivel cervical igual o superior a 60 Gy (2,0 Gy/d) si riesgo alto, y 50 Gy (2,0 Gy/d) si riesgo bajo; y con cisplatino 100 mg/m^2/21 días en 3 ciclos. Este tratamiento adyuvante concomitante determina una mayor toxicidad, precisando una mejor terapia de apoyo y buenas condiciones físicas del paciente. Con características de menor riesgo de recidiva (invasión perineural, linfática o vascular) se indicará radioterapia postoperatoria o quimiorradioterapia (sólo si múltiples ganglios afectos). Es importante que este tratamiento adyuvante se inicie pronto por razones biológicas de repoblación tumoral, frecuente cuando la cirugía precisa una complicada técnica de reconstrucción[16].

Los pacientes con lesiones resecables T3 N0 o T1-3 N1-3 serán intervenidos quirúrgicamente practicándose exéresis del tumor primario y disección cervical selectiva (si N0) o disección radical modificada (con preservación de nervio espinal accesorio = tipo I, también de la vena yugular interna = tipo II, y además del músculo esternocleidomastoideo = tipo III) uni o bilateral, y si existen características de riesgo de recidiva deberán además recibir quimiorradioterapia adyuvante.

Los tumores T4 resecables con o sin afectación ganglionar en pacientes seleccionados se pueden tratar con cirugía (puede ser necesario practicar mandibulectomía, maxilectomía, glosectomía, etc.) y después quimiorradioterapia.

Para lesiones localmente avanzadas irresecables (definidas cuando no es posible una reconstrucción funcional, provocan trismus, cruzan la línea media de la pared faríngea, afectan a tejidos blandos del cuello, o presentan ganglios cervicales que están fijos a la arteria carotídea, a la

mastoides, base de cráneo o columna cervical)[17], o en resecables para preservación de órgano (aunque no ha sido específicamente estudiada esta estrategia en esta localización), el tratamiento de elección es la quimiorradioterapia si presenta buen estado general, con presencia de sustancial toxicidad. La dosis es igual o superior a 70 Gy (2,0 Gy/d) en el tumor primario y a nivel cervical afectado, y de ≥ 50 Gy (2,0 Gy/d) a nivel cervical de bajo riesgo, con quimioterapia concomitante con cisplatino 100 mg/m^2/21 días en 3 ciclos[17,18] (este esquema de quimioterapia se ha modificado en algunos estudios para mejorar la tolerancia, pendiente de demostrarse si se mantiene el beneficio). Si tras este tratamiento persiste enfermedad residual a nivel de tumor primario y/o cervical, o se trataba de N2-3 al diagnóstico, se practicará cirugía de rescate y/o disección cervical. Otras opciones menos recomendables serían quimioterapia de inducción a radioterapia, o sólo radioterapia en pacientes con estado general pobre[16]. En el metaanálisis MACH-NC se demostró beneficio en supervivencia a 5 años del 8% ($p < 0,0001$) cuando se administraba quimioterapia concomitante con el tratamiento locorregional, y del 5% ($p < 0,01$) para quimioterapia de inducción con el régimen cisplatino + 5-fluorouracilo (5-FU) (PF), fundamentalmente por el mejor control locorregional y no tanto por disminución de metástasis a distancia, sin que se observaran diferencias según el *timming* de radioterapia (fraccionamiento convencional *vs* alterado), mono frente a poliquimioterapia (aunque mejor si basada en platino; $p < 0,01$), localización del tumor o estadio (precoz *vs* localmente avanzado)[19,20]. En un estudio fase III italiano se demuestra que, sobre todo, la quimioterapia de inducción con PF mejora la supervivencia respecto de sólo una terapia locorregional en tumores irresecables (a 10 años 16 *vs* 6% de pacientes vivos, respectivamente)[21]. Se dispone ya de resultados de estudios aleatorizados fase III, en tumores irresecables sobre todo, pero también en algún caso resecables comparando quimioterapia de inducción estándar (régimen PF) con docetaxel + cisplatino + 5-FU (TPF) o paclitaxel + cisplatino + 5-FU (PCF), y luego quimiorradioterapia o radioterapia, con resultados satisfactorios y favorables para los regímenes con taxanos y tumores irresecables, y con mejor tolerancia que PF[22-24]. Se encuentran en marcha estudios aleatorizados que comparan quimiorradioterapia con o sin quimioterapia de inducción tipo TPF para definir definitivamente esta opción terapéutica (estudio Decide, estudio Paradigm...), y de algunos ya disponemos de resultados favorables[16,25,26]. La supervivencia a 5 años conseguida en el cáncer de cavidad oral localmente avanzado es del 25-40%.

Para la enfermedad recurrente locorregional no previamente irradiada se considerará la resección quirúrgica si es posible con o sin radioterapia; si no es resecable se administrará quimiorradioterapia concomitante (con cisplatino o carboplatino). Si ya se había irradiado se valorará la posibilidad de reirradiación o quimioterapia. En la recidivas a distancia o enfermedad diseminada al diagnóstico (5%) se administrará tratamiento con quimioterapia con un solo agente o una combinación según el estado general del paciente, comorbilidades, etc. Se han introducido recientemente nuevos fármacos con resultados a tener en consideración, recomendándose la participación en ensayos clínicos (véase cap. 13.6)[16].

CÁNCER DE OROFARINGE

Epidemiología y factores de riesgo

Según el proyecto EUROCARE 2003[4], la supervivencia a los 5 años de los 6.185 casos de cáncer de orofaringe diagnosticados en Europa entre 1990-1994 era del 27,7% en varones y 43,5% en mujeres; y en 2004 la mortalidad de los 97.800 cánceres de cavidad oral y faringe diagnosticados en Europa fue de 40.100 pacientes[3] (Fig. 2).

Aparece entre la quinta y la séptima décadas de la vida y es entre tres-cinco veces más frecuente en varones que en mujeres. El abuso del consumo de tabaco y alcohol, especialmente la eliminación defectuosa de acetaldehído, carcinógeno producido por el metabolismo del alcohol[27], y la infección por HPV (en pacientes más jóvenes y tumores más avanzados al diagnóstico) son los factores de riesgo más importantes.

Diagnóstico y estadificación

Es la parte de la faringe que se extiende desde el plano de la superficie superior del paladar blando a la superficie superior del hueso hioides. Comprende la base de lengua, la superficie inferior del paladar blando y la úvula, los pilares amigdalinos anterior y posterior, los surcos glosoamigdalinos, las amígdalas faríngeas (Fig. 7) y las paredes laterales y posterior de la faringe[28]. El riesgo de diseminación linfática es elevado al diagnóstico (entre 15-75% según la sublocalización), sobre todo a nivel de ganglios yugulares superiores y medios, y con menor frecuencia a los submentonianos y submandibulares (Fig. 5). Son también en esta localización anatómica los pulmones los órganos más frecuentes de diseminación a distancia, después del hígado y el hueso.

Casi todos los cánceres de orofaringe son carcinomas escamosos; otras histologías son carcinomas de glándulas salivales menores, linfomas y linfoepiteliomas. Son frecuentes los cánceres sincrónicos múltiples por el proceso de cancerización de campo consecuencia de la exposición crónica a los carcinógenos[29].

El diagnóstico y la estadificación tumoral se llevarán a cabo contando con un equipo multidisciplinario incluyendo la inspección, palpación, faringolaringoscopia indirecta y directa (con anestesia general) con toma de biopsia, y TC craneocervicotorácica (se prefiere respecto de RM porque determina menos artefactos con los movimientos respiratorios) (Fig. 8). Por la relativa frecuencia de segundos tumores primarios simultáneos en el tracto aerodigestivo, se recomienda la realización de broncoscopia y esofagoscopia. El PET (mejor aún PET/TC) puede ser útil para la estadificación inicial[6], mejor planificación de la radioterapia, valoración de eficacia de los tratamientos (p. ej. quimioterapia de inducción), el diagnóstico de enfermedad residual postratamiento y de recidivas. La AJCC establece esta clasificación TNM[28] (Tablas 3 y 4) con una distribución anatómica de los ganglios linfáticos regionales en sublocalizaciones o niveles (Fig. 5). Se recomienda también una evaluación dental previa al inicio del tratamiento.

Los síntomas más frecuentemente producidos por estos tumores son: disfagia, dolor a menudo irradiado al oído, trismus (por afectación del músculo pterigoideo), hemorragia y pérdida de peso. Con frecuencia se diagnostican en estadio avanzado por aparecer estos síntomas tardíamente.



Figura 7. Cáncer de amígdala izquierda.

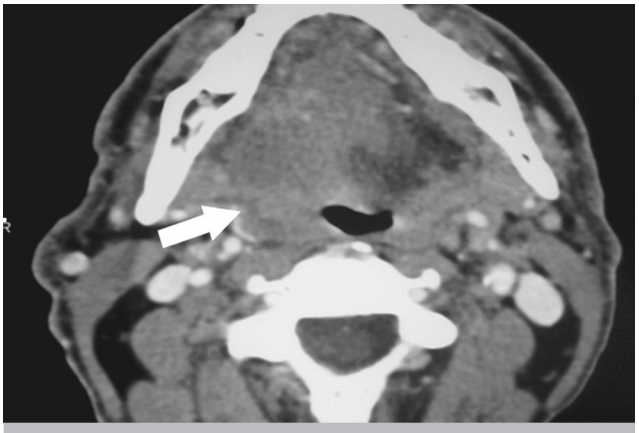


Figura 8. TC de un carcinoma en lengua y base de lengua.

En cuanto al pronóstico, de nuevo son los factores clínicos relacionados con T, N y estadio los más importantes. Los tumores positivos para HPV suelen aparecer más habitualmente en esta localización, con una frecuencia del 25%, y se asocian con mejor supervivencia respecto de los HPV negativos en distintos estudios, pudiéndose convertir incluso en un biomarcador pronóstico en un futuro y con posible repercusión en las decisiones terapéuticas[30].

Tabla 3. Clasificación TNM del cáncer de orofaringe

Tumor primario (T)
TX: no puede evaluarse tumor primario
T0: no hay indicios de tumor primario
Tis: carcinoma *in situ*
T1: tumor ≤ 2 cm en dimensión mayor
T2: tumor > 2 cm, pero ≤ 4 cm en dimensión mayor
T3: tumor > 4 cm en dimensión mayor
T4a: tumor invade la laringe, el músculo profundo o extrínseco de la lengua, el pterigoideo medio, el paladar duro o la mandíbula
T4b: tumor invade el músculo pterigoideo lateral, las placas pterigoideas, la nasofaringe lateral o la base del cráneo o cubre la arteria carótida
Ganglios linfáticos regionales (N)
NX: no pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales
N0: no hay metástasis a ganglios linfáticos regionales
N1: metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, ≤ 3 cm en su dimensión mayor
N2: metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, > 3 cm, pero ≤ 6 cm en su dimensión mayor, o en ganglios linfáticos ipsilaterales múltiples, ninguno ≤ 6 cm en su dimensión mayor, o en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno ≤ 6 cm en su dimensión mayor
– N2a: metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral > 3 cm, pero no ≤ 6 cm en su dimensión mayor
– N2b: metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales múltiples, ninguno ≤ 6 cm en su dimensión mayor
– N2c: metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno ≤ 6 cm en su dimensión mayor
N3: metástasis en un ganglio linfático > 6 cm en su dimensión mayor
En una evaluación clínica, deberá medirse el tamaño real de la masa ganglionar, y se deberán tomar en consideración los tejidos blandos que se interponen. La mayoría de las masas con > 3 cm en diámetro no son ganglios solos sino ganglios confluentes o tumores en tejido blando del cuello. Hay tres etapas de ganglios clínicamente positivos: N1, N2 y N3. El uso de los subgrupos a, b y c no se requiere pero se recomienda. Los ganglios de la línea media se consideran ganglios homolaterales
Metástasis a distancia (M)
MX: metástasis a distancia, no puede ser evaluada
M0: no hay metástasis a distancia
M1: hay metástasis a distancia

Tratamiento

En los estadios precoces (T1-2, N0-1) del cáncer de orofaringe[16,31] se recomienda el tratamiento con radioterapia radical cuando concurren características de buen pronóstico (dosis total 70 Gy con fraccionamiento convencional, 2,0 Gy/d), asociando quimioterapia concomitante si afectación N1 (se prefiere fraccionamiento alterado: radioterapia acelerada con sobreimpresión concomitante, dosis total de 72 Gy/6 semanas [1,8 Gy/d, 1,5 Gy/d como sobreimpresión], o hiperfraccionamiento con dosis total 81,6 Gy/7 semanas [1,2 Gy 2/d]). El estudio fase III EORTC 22791 comparó radioterapia hiperfraccionada frente a convencional en cáncer de orofaringe T2-3 N0-1, con diferencias a favor de la radioterapia hiperfraccionada ($p = 0,01$)[32]. Otros dos estudios más (EORTC 22851 y RTOG 90-03), con radioterapia acelerada y sobreimpresión concomitante, también demostraron mejores resultados, aunque mayor toxicidad[33,34].

Tabla 4. Clasificación por estadios del cáncer de orofaringe	
Estadio 0	Tis, N0, M0
Estadio I	T1, N0, M0
Estadio II	T2, N0, M0
Estadio III	T3, N0, M0 T1, N1, M0 T2, N1, M0 T3, N1, M0
Estadio IVA	T4a, N0, M0 T4a, N1, M0 T1, N2, M0 T2, N2, M0 T3, N2, M0 T4a, N2, M0
Estadio IVB	T4b, cualquier N, M0 Cualquier T, N3, M0
Estadio IVC	Cualquier T, cualquier N, M1

Otra opción menos recomendada por los peores resultados funcionales (sobre todo dificultades para la deglución) es la exéresis del tumor primario con o sin disección cervical uni o bilateral y radioterapia adyuvante (si afectación de un ganglio) o quimiorradioterapia (si afectación ganglionar extracapsular, márgenes positivos y/o múltiples ganglios afectos). La radioterapia postoperatoria se administra a dosis ≥ 60 Gy (2,0 Gy/d) sobre el tumor primario y estaciones ganglionares de alto riesgo, y dosis ≥ 50 Gy (2,0 Gy/d) si bajo riesgo. El régimen de quimioterapia más ampliamente utilizado es cisplatino 100 mg/m^2/21 días en 3 ciclos[13-15,35]. La elección de cirugía o radioterapia dependerá de factores funcionales, y la cirugía puede también considerarse si enfermedad residual tras radioterapia o enfermedad recurrente. La supervivencia a 5 años del cáncer de orofaringe en estadio precoz es del 50-70%.

Para la enfermedad localmente avanzada (T3-4, N0-3) el tratamiento de elección es quimiorradioterapia concomitante[17,18,35] (con toxicidad sustancial), que se prefiere a la segunda opción, que sería cirugía y después radioterapia ± quimioterapia (si factores adversos) por los déficits funcionales de la cirugía (sobre todo alteraciones en la deglución), y, desde luego, nunca cirugía en tumores irresecables (por afectación de raíz de la lengua, de la región pterigoidea, de la pared faríngea o de los tejidos blandos del cuello, o presentan ganglios cervicales que están fijos a la arteria carotídea, a la mastoides, base de cráneo o columna cervical)[17]. La dosis de radioterapia es ≥ 70 Gy (2,0 Gy/d) en tumor primario y a nivel cervical afecto, y de 50 Gy (2,0 Gy/d) a nivel cervical de bajo riesgo, y si tras este tratamiento persiste enfermedad residual a nivel de tumor primario y/o cervical o se trataba de N2-3 al diagnóstico, se practicará cirugía de rescate y/o disección cervical[16]. Recientemente, hemos conocido los resultados de un metaanálisis de 15 estudios que valora el papel de la radioterapia con fraccionamiento alterado frente al convencional en pacientes con cáncer de cabeza y cuello (sobre todo de orofaringe y laringe), presentando un 74% estadios III-IV no metastásicos. Hay un beneficio significativo en supervivencia a favor de los fraccionamientos alterados (3,4% a 5 años; HR: 0,92; p = 0,003), siendo significativamente más alto para la radioterapia hiperfraccionada (8% a 5 años) respecto de acelerada; también en control locorregional (6,4% a 5 años; p < 0,0001) y más alto en menores de 50 años (HR: 0,78)[36]. El beneficio con radioterapia hiperfraccionada también se observa si se asocia quimioterapia[37].

Respecto a la quimioterapia de inducción, parece que su efecto se produce por la reducción de metástasis a distancia, y sobre todo en pacientes N2-3 y tumores irresecables[16]. En un metaanálisis este beneficio era del 5% en supervivencia a 5 años sólo para el esquema PF (p < 0,01)[19,20]. Las combinaciones de taxanos con PF como tratamiento de inducción a quimiorradioterapia o radioterapia también han demostrado en cáncer de orofaringe ser superiores a PF en diversos estudios fase III[22-24,26]. Si no se consigue respuesta con la inducción se indicaría cirugía y radioterapia con o sin quimioterapia (si factores adversos). Los pacientes con enfermedad voluminosa al diagnóstico (sobre todo N2-N3) o si existe enfermedad residual al finalizar el tratamiento, serán sometidos a intervención quirúrgica. Estas terapias secuenciales se indican en pacientes con buenas condiciones físicas (PS 0-1, funciones orgánicas normales, etc.), y se encuentra pendiente de demostrar si esta estrategia es o no superior al tratamiento estándar de quimiorradio-

terapia y si permite de forma satisfactoria la preservación de órgano en estudios que están en marcha (estudio S0427 sólo para cáncer de orofaringe con el objetivo primero de preservación de órgano, estudio Paradigm, estudio Decide...).

Recientemente, hemos conocido los resultados de un estudio fase III en cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado (orofaringe, hipofaringe y laringe) de radioterapia con un anticuerpo monoclonal contra el receptor del EGFR, cetuximab, frente a radioterapia sola[38]. Los resultados fueron favorables para la combinación, con un mejor control locorregional y supervivencia (mediana de 49 *vs* 29,3 meses; HR: 0,74), con tolerancia aceptable, y positivo en el análisis no planeado por subgrupos sólo para orofaringe y radioterapia hiperfraccionada. Sin embargo, por no ser el tratamiento de radioterapia el estándar en estos momentos, es preciso evaluar la actividad de esta estrategia comparándola con quimiorradioterapia (estudio del grupo francés GORTEC en marcha) o asociándola a quimioterapia (con radioterapia acelerada en el estudio RTOG 405-22), contemplando también la posibilidad de administrar quimioterapia de inducción con o sin cetuximab.

En general, en cáncer de cabeza y cuello, tanto los fraccionamientos alterados como la quimioterapia concomitante a radioterapia no aportan beneficios respecto de la radioterapia convencional si la edad es superior a 70 años en varios metaanálisis, parcialmente condicionado por causas relacionadas con la edad[39]. La supervivencia global conseguida a 5 años en el cáncer de orofaringe localmente avanzado es del 25-30%.

El tratamiento de la enfermedad recurrente locorregional o a distancia, o de la enfermedad diseminada al diagnóstico, difiere poco entre localizaciones (véase cap. 13.6).

CÁNCER DE HIPOFARINGE

Epidemiología y factores de riesgo

La supervivencia a los 5 años de los 4.897 casos de cáncer de hipofaringe diagnosticados en Europa entre 1990-1994 según el proyecto EUROCARE

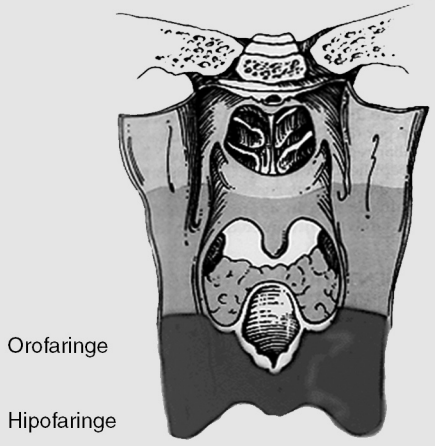


Figura 9. Anatomía de la orofaringe e hipofaringe.

2003[4] fue de 23,2% en varones y 32,3% en mujeres. En 2004 la mortalidad de los 97.800 cánceres de cavidad oral y faringe diagnosticados en Europa fue de 40.100 pacientes[3] (Fig. 2).

Los factores de riesgo más importantes son también el consumo de alcohol y tabaco, aunque algunos casos se relacionan con déficits nutricionales (sobre todo entre mujeres). La edad de incidencia es más frecuente a los 50-60 años.

Diagnóstico y estadificación

Se extiende desde el borde superior del hueso hioides hasta el borde inferior del cartílago cricoides. Comprende los senos piriformes, las paredes hipofaríngeas laterales y la posterior, y la región poscricoidea[28] (Fig. 9). Existe un riesgo elevado de diseminación ganglionar (50-60% al diagnóstico), sobre todo hacia los ganglios parafaríngeos, paratraqueales y yugulares medios e inferiores, con elevada frecuencia de forma bilateral. La afectación metastásica a distancia es también bastante elevada (60% en series de autopsias); los pulmones son los órganos más frecuentes de diseminación a distancia, después del hígado y el hueso. Todo esto condiciona un pobre pronóstico para esta neoplasia.

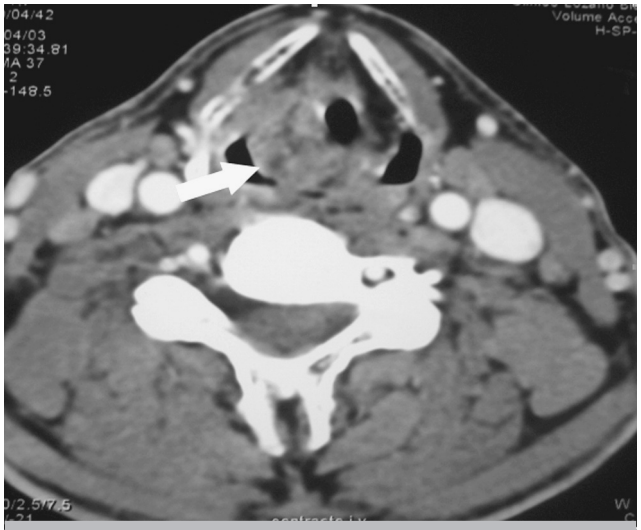


Figura 10. TC de cáncer de seno piriforme derecho.

La mayoría de los cánceres hipofaríngeos son carcinomas de células escamosas, y es frecuente la existencia de múltiples tumores primarios sincrónicos como consecuencia de la cancerización de campo (en un estudio retrospectivo, un 25% de pacientes mostraban segundos tumores primarios[40]).

Un equipo multidisciplinario llevará a cabo el diagnóstico y la estadificación. Se realizará palpación a nivel cervical, una faringolaringoscopia indirecta y directa (con anestesia general) con toma de biopsia, y TC craneocervicotorácica (Fig. 10). La broncoscopia y esofagoscopia deben llevarse a cabo por la relativa elevada incidencia de segundos tumores primarios sincrónicos. El PET (aún mejor PET/TC) puede ser útil para la estadificación inicial con elevada eficacia para la detección de adenopatías cervicales no palpables[6], planificación más perfecta de la radioterapia, valoración de eficacia del tratamiento (p. ej. quimioterapia neoadyuvante), el diagnóstico de la enfermedad residual postratamiento y de recidivas. También se recomienda una adecuada evaluación dental. La AJCC establece esta clasificación TNM[28] (Tablas 5 y 6) con una distribución anatómica de los ganglios regionales en sublocalizaciones o niveles (Fig. 5).

En aproximadamente la mitad de los pacientes se objetiva presencia de tumoración a nivel cervical al diagnóstico. Otros síntomas frecuentes son: disfagia, odinofagia, otalgia y disfonía (por infiltración de la laringe o del nervio recurrente).

Su pronóstico es adverso, y los principales factores pronósticos son el estadio, la edad y el estado general, factores que van a condicionar la posibilidad de recibir un tratamiento oportuno y eficaz. Por otra parte, se conocen anomalías genéticas que determinan también peor pronóstico (p. ej. amplificación del cromosoma 11q13)[41].

Tratamiento

Los estadios muy precoces resecables (T1 N0-1, T2 de pequeño tamaño N0, en los que no sería necesaria la laringectomía total) pueden ser tratados con radioterapia radical (dosis total de 70 Gy en tumor primario y adenopatías, 50 Gy en estaciones ganglionares de bajo riesgo), con cirugía de rescate si no se consigue la respuesta completa. Otra opción terapéutica sería la cirugía, aunque menos recomendada por sus resultados funcionales en relación con la disfagia y la necesidad tal vez de injertos, reconstrucciones y rehabilitación de la capacidad deglutoria: laringofaringectomía parcial con disección selectiva cervical (si N0) o radical modificada (si N2), y posteriormente radioterapia adyuvante con quimioterapia si factores adversos (extensión extracapsular, márgenes afectos, o incluso si múltiples ganglios afectos). La radioterapia adyuvante se administraría a dosis igual o superior a 60 Gy a nivel de tumor primario y cervical en localizaciones de alto riesgo, y a dosis igual o superior a 50 Gy a nivel cervical con bajo riesgo. La quimioterapia concomitante recomendada es cisplatino 100 mg/m^2/21 días en 3 ciclos[13-16]. El tratamiento con láser CO en cáncer de hipofaringe se ha ensayado con resultados interesantes[42], pero se recomienda una selección cuidadosa de los pacientes para su indicación.

Para los estadios resecables pero más avanzados (T1 N2-3, T2-4 N0-3)[16] el tratamiento puede ser laringofaringectomía total con disección selectiva cervical (si N0) o radical modificada (si N+), y radioterapia postoperatoria con quimioterapia concomitante si factores adversos, aunque resulta una opción con resultados funcionales y estéticos pobres. Otra posibilidad terapéutica es la quimio-

Tabla 5. Clasificación TNM del cáncer de hipofaringe

Tumores primarios (T)

TX: no puede evaluarse el tumor primario

T0: no hay indicios de tumor primario

Tis: carcinoma *in situ*

T1: tumor limitado a un subsitio* de la hipofaringe y ≤ 2 cm en su mayor dimensión

T2: tumor invade más de un subsitio* de la hipofaringe o un sitio adyacente, o mide > 2 cm, pero ≤ 4 cm en su mayor diámetro sin fijación de la hemilaringe

T3: tumor mide > 4 cm en su mayor diámetro con fijación de la hemilaringe

T4a: el tumor infiltra el cartílago tiroide/cricoide, el hueso hioide, glándula tiroides, esófago o el tejido blando del compartimiento central, el cual incluye los músculos estriados prelaríngeos y la grasa subcutánea

T4b: el tumor infiltra la fascia prevertebral, envuelve la arteria carótida o envuelve las estructuras mediastínicas

*Los subsitios de la hipofaringe son los siguientes:

- Unión faringoesofágica (p. ej. el área poscricoidea), la cual se extiende desde los cartílagos aritenoides y los pliegues conectores hasta el borde inferior del cartílago cricoides
- Seno piriforme, el cual se extiende desde el pliegue faringoepiglótico hasta el extremo superior del esófago, limitado lateralmente por el cartílago tiroideo y en el medio por la superficie del pliegue ariepiglótico y los cartílagos aritenoides y cricoides
- Pared faríngea posterior, la cual se extiende desde el piso de la valécula a las articulaciones cricoaritenoides

Ganglios linfáticos regionales (N)

NX: no pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales

N0: no hay metástasis de los ganglios linfáticos regionales

N1: metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, ≤ 3 cm en dimensión mayor

N2: metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, > 3 cm, pero ≤ 6 cm en su mayor dimensión o en ganglios linfáticos ipsilaterales múltiples, ninguno ≤ 6 cm en dimensión mayor, o en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno ≤ 6 cm en su mayor dimensión

- N2a: metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral > 3 cm, pero ≤ 6 cm en su mayor dimensión
- N2b: metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales múltiples, ninguno ≤ 6 cm en su mayor dimensión
- N2c: metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno ≤ 6 cm en su mayor dimensión

N3: metástasis en un ganglio linfático > 6 cm en su mayor dimensión

En una evaluación clínica, deberá medirse el tamaño real de la masa ganglionar y deberán tomarse en consideración los tejidos blandos que intervienen. La mayoría de las masas > 3 cm en diámetro no son ganglios únicos sino ganglios confluentes o tumores en tejidos blandos del cuello. Hay tres estadios de ganglios clínicamente positivos: N1, N2 y N3. No se requiere el uso de subgrupos a, b y c, pero se recomienda. Los ganglios de la línea media se consideran ganglios homolaterales

Metástasis a distancia (M)

MX: no pueden reunirse los requisitos mínimos para evaluar la presencia de metástasis a distancia

M0: no hay metástasis a distancia (que se conozca)

M1: presencia de metástasis a distancia

Tabla 6. Clasificación por estadios del cáncer de hipofaringe	
Estadio 0	Tis, N0, M0
Estadio I	T1, N0, M0
Estadio II	T2, N0, M0
Estadio III	T3, N0, M0 T1, N1, M0 T2, N1, M0 T3, N1, M0
Estadio IVA	T4a, N0, M0 T4a, N1, M0 T1, N2, M0 T2, N2, M0 T3, N2, M0 T4a, N2, M0
Estadio IVB	T4b, cualquier N, M0 Cualquier T, N3, M0
Estadio IVC	Cualquier T, cualquier N, M1

rradioterapia concomitante[17], con resección quirúrgica de la enfermedad residual, o incluso con disección cervical si N2-3 al diagnóstico. La quimioterapia de inducción (esquema PF) previa a la radioterapia ha sido comparada con cirugía + radioterapia en un estudio de la EORTC para cáncer de hipofaringe[43]. Los resultados de supervivencia fueron similares, también las recidivas locorregionales, con diferencias en la tasa de metástasis a distancia (p = 0,041) a favor de tratamiento no quirúrgico, permitiendo la preservación de laringe en un 42% de pacientes. Actualmente los esquemas de quimioterapia de inducción se basan en un taxano + PF, y existe la posibilidad de preservación de órgano en una proporción elevada de pacientes (80,3% si esquema TPF vs 57,6% para PF) cuando después se administra radioterapia[44]. Se contempla cirugía de la enfermedad residual si no hay respuesta completa, y también en general disección cervical si N2-3 al diagnóstico. Si no se consigue respuesta con la inducción se indicaría cirugía y radioterapia con o sin quimioterapia (si factores adversos). Está pendiente de confirmarse como tratamiento estándar cuando se conozcan los resultados definitivos de los estudios aleatorizados frente a quimiorradioterapia.

En tumores localmente avanzados irresecables (aquellos que cruzan la línea media de la pared posterior de la faringe o fijos a la columna cervical, o que presentan ganglios cervicales fijos a la arteria carotídea, a la mastoides, base de cráneo o columna cervical)[17], aunque el tratamiento con quimiorradioterapia es el estándar[17], las terapias secuenciales con quimioterapia de inducción a la quimiorradioterapia también han dado resultados satisfactorios[22-24], y estamos a la espera de resultados de estudios aleatorizados, con resultados preliminares prometedores[25,26].

También los tumores de hipofaringe localmente avanzados fueron incluidos en el estudio fase III de radioterapia con cetuximab frente a radioterapia[38], con resultados favorables para la combinación, con un mejor control locorregional y supervivencia (mediana de 49 vs 29,3 meses; HR: 0,74), aunque en el análisis por subgrupos el beneficio fue significativo sólo para orofaringe y radioterapia hiperfraccionada, con una tolerancia aceptable. Sin embargo, por no ser la radioterapia el tratamiento estándar en estos momentos, es preciso evaluar la actividad de esta estrategia comparándola con quimiorradioterapia asociando o no cetuximab, contemplando también la posibilidad de administrar quimioterapia de inducción con o sin cetuximab. Ya existen estudios en marcha.

Para una edad superior a 70 años, los fraccionamientos alterados y la quimioterapia concomitante a radioterapia no aportan beneficios respecto a la radioterapia convencional en cáncer de cabeza y cuello en varios metaanálisis, condicionado parcialmente por muertes por la edad[39]. La supervivencia a 5 años conseguida en el cáncer de hipofaringe localmente avanzado es del 20-30%.

La terapia de la enfermedad recurrente locorregional o a distancia, o de la enfermedad diseminada al diagnóstico difiere poco entre localizaciones (véase cap. 13.6).

SEGUIMIENTO

Tras finalizar el tratamiento inicial, los pacientes deberán realizar un seguimiento con el objetivo de la detección precoz de recidivas y segundos tumores

primarios potencialmente curables. Aunque es un tema controvertido, se recomienda un examen físico que condicionará la realización de pruebas diagnósticas como TC, PET, RM, endoscopias con biopsia, etc. Deberá practicarse una TC basal a los 2 meses de finalizar el tratamiento que sirva de referencia, y anualmente un control de la función tiroidea en pacientes con irradiación a nivel cervical y Rx de tórax. Es importante la rehabilitación del habla y la deglución en los casos necesarios. La frecuencia de revisiones es cada 1-2 meses los primeros 2 años, cada 3 meses el tercer año, cada 6 meses el cuarto-quinto, y anualmente después[31,45,46].

PREVENCIÓN

Los pacientes con cáncer de cabeza y cuello tienen un riesgo aumentado para el desarrollo de segundos tumores primarios en el tracto aerodigestivo alto (2,7-4%/año) por la combinación de la exposición a carcinógenos (tabaco y alcohol) y la predisposición genética[47]. La prevención de esta neoplasia resulta una estrategia atractiva. La prevención primaria, dirigida a tratar de evitar los grandes factores de riesgo que son el consumo del alcohol y el tabaco, que tendría un gran impacto en la incidencia de estos tumores, es desgraciadamente difícil de conseguir, con un alto grado de fracasos para el cambio de dichos hábitos. La quimioprevención consiste en la intervención farmacológica de la población con riesgo elevado de transformación maligna para detener, prevenir o retrasar la aparición del cáncer invasivo. Muchas de las moléculas y vías que están expresadas de manera anormal en estos tumores lo hacen también durante la fase de premalignización; así pues, muchos agentes contra dianas están siendo considerados para quimioprevención[48].

El uso de biomarcadores para los estudios de quimioprevención en cáncer de cabeza y cuello aporta múltiples beneficios: mostrar la variabilidad en su expresión a través de las diferentes etapas de la carcinogénesis, ser detectados precozmente durante la carcinogénesis, el agente quimiopreventivo debería ser capaz de modular el marcador, y el grado de modulación reflejaría la eficacia del agente. Existen algunos biomarcadores prometedores actualmente en proceso de valoración para su uso en quimioprevención: COX-2, glutatión-S-transferasa, metilación del ADN, ciclina D1, Ki-67, EGFR, etc.

Entre los retinoides, el ácido 13-cis-retinoico ha sido el producto más ampliamente estudiado. Su administración como agente único a dosis tolerables es ineficaz para revertir lesiones avanzadas premalignas. Su asociación con tocoferol α oral e IFN α produjo mejores resultados para lesiones laríngeas respecto de orales[49]. Este tratamiento combinado ha proporcionado resultados esperanzadores en pacientes con diagnóstico de cáncer de cabeza y cuello tras haber recibido una terapia locorregional. En un estudio fase II se consiguen supervivencias del 92% a los 2 años, superiores a los controles históricos[50], resultados que se encuentran pendientes de confirmar en estudios aleatorizados.

El BBIC es un inhibidor de proteasas presente en la soja que ha sido ensayado en pacientes con leucoplasia oral, con disminución del área de lesión, y también en asociación con antiinflamatorios no esteroideos.

Las lesiones premalignas sobreexpresan EGFR, por ello gefitinib o erlotinib podrían ser eficaces en quimioprevención. De momento no disponemos de resultados de eficacia.

La COX-2 está expresada en lesiones premalignas de la mucosa oral; su inhibición con agentes como celecoxib para revertirlas está siendo estudiada en la actualidad. Otros agentes naturales que se encuentran en el té (epigalocatequina y curcumina) tienen efectos antioxidantes, antiangiogénicos, antiproliferativos y de inhibición de COX. También se dispone de algún dato reciente en relación con ingesta de larga duración de ácido acetilsalicílico con efecto protector en pacientes con cáncer de cabeza y cuello en un estudio retrospectivo de casos y controles[51].

Actualmente existe un interés por las combinaciones de agentes quimiopreventivos con sinergismo terapéutico conocido (p. ej. celecoxib con EGFR-TKI[52]), por el conocimiento de biomarcadores de carcinogénesis e identificación de poblaciones de alto riesgo. Aunque disponemos de

algún resultado prometedor, ningún agente puede ser utilizado todavía fuera de ensayos clínicos[46].

AVANCES RECIENTES Y PERSPECTIVAS DE FUTURO

La optimización de las terapias antineoplásicas en cáncer de cabeza y cuello se orienta hacia la intensificación de las mismas para mejorar el control locorregional y a distancia, y de ese modo la supervivencia. Los avances recientes y las perspectivas futuras incluyen:

- Técnicas de imagen funcionales y moleculares (PET, nuevos TC o RM) que permitan identificar de forma más precisa los volúmenes de radioterapia con mayor beneficio terapéutico, menor toxicidad y mejor calidad de vida[53].
- Técnicas quirúrgicas para conservación de órgano y función: cirugía parcial abierta, láser CO, etc.
- Radioterapia con fraccionamiento dosis-tiempo alterado, que consigue reducir el tiempo total de tratamiento hasta en un 15% (radioterapia acelerada)[54], o la dosis total hasta en un 15% (hiprefraccionamiento). Existe un metaanálisis con pequeño beneficio para fraccionamientos alterados[36], y se ha ensayado la combinación de fraccionamientos alterados con quimioterapia concomitante mejorando el control locorregional[37,55-57]. Están en marcha estudios aleatorizados de radioterapia acelerada frente a radioterapia convencional concomitante con quimioterapia: RTOG H029, GORTEC 99-01.
- Mejora en la distribución de la dosis con aplicación de técnicas de radioterapia como IMRT (radioterapia con intensidad modulada), que son técnicas de radioterapia conformada 3D más precisas que condicionan un mejor índice terapéutico, menos toxicidad tardía (evita órganos críticos, mejora la calidad de vida), permitiendo la administración de dosis más elevadas sobre el tumor o lecho tumoral, y también una cirugía más segura tras quimiorradioterapia. Se han llevado a cabo estudios fase II con resultados satisfactorios[58], y están en marcha estudios fase III (estudio GORTEC 2004-01 de cisplatino con IMRT a dosis de 75 Gy). Es de gran importancia la mejora en tolerancia por su impacto en la supervivencia, como se ha podido demostrar en un reciente metaanálisis del grupo RTOG[59].
- Nuevos agentes citotóxicos, sobre todo combinados con radioterapia, con el objetivo de mejorar el control a distancia. Aumentan la toxicidad aguda y desconocemos si también aumentan la toxicidad tardía. Tirapazamina es un agente citotóxico en condiciones de hipoxia; se está valorando su eficacia en estudios aleatorizados con cisplatino y radioterapia (estudio EFC 46-90 y 55-12).
- Agentes biológicos: parece que los mayores avances se van a derivar de la mejor comprensión de los mecanismos moleculares de las células tumorales que nos permitan el desarrollo de terapias más específicas, identificar subgrupos con diferente pronóstico y marcadores moleculares para predecir la eficacia de los tratamientos. Son fármacos con toxicidad controlada, lo que facilita su administración a largo plazo. De momento los agentes más ensayados son: cetuximab, panitumumab, erlotinib, celecoxib, lonafarnib, sorafenib, sunitinib y lapatinib; su actividad es escasa, y por ello se han diseñado estudios en combinación con otros compuestos biológicos (para actuar sobre varias vías de señalización), con fármacos citotóxicos y con radioterapia. Podría considerarse su uso también para estadios precoces de forma adyuvante.

CONCLUSIONES

La evaluación inicial, el diagnóstico y la elaboración de un plan de tratamiento de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello requieren un equipo multidisciplinario formado por expertos en todas las áreas implicadas, igualmente para el manejo y prevención de las secuelas de dichos tratamientos. El abordaje terapéutico de este tipo de tumores es complejo. La extensión de la enfermedad, los hallazgos patológicos y la localización

específica establecerán el procedimiento quirúrgico, los campos de irradiación, dosis y fraccionamiento, y las indicaciones de quimioterapia. El tratamiento con cirugía y/o radioterapia es el recomendado para la mayoría de los pacientes con estadios precoces (I o II), que representan el 30-50%. Sin embargo, para el 50-60% de los casos que presentan enfermedad localmente avanzada al diagnóstico, el tratamiento recomendado es el combinado, pudiéndose conseguir la preservación del órgano y función en una proporción importante, con gran repercusión en su calidad de vida, siendo de interés la participación en ensayos clínicos. Hay que destacar la importancia de la toxicidad asociada a la intensificación de los diferentes tratamientos y la necesidad de nuevas intervenciones que permitan reducirla (fármacos mejor tolerados, IMRT, terapia de apoyo más eficaz, etc.), así como considerar la selección clínica de pacientes a la hora de administrar terapias agresivas. En un 5-10% de los diagnósticos aparecen metástasis a distancia, y en la actualidad se dispone de nuevos fármacos y terapias biológicas con actividad, así como otros en estudio para el tratamiento de la enfermedad avanzada. Los avances tecnológicos, el descubrimiento de nuevos agentes desarrollados en ensayos clínicos y la quimioprevención son las perspectivas futuras más destacadas en cáncer de cabeza y cuello.

BIBLIOGRAFÍA

1. GLOBOCAN 2002. Disponible en: www.depdb.iarc.fr/globocan 2002.htm.
2. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte 2002. Disponible en: www.ine.es.
3. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. Ann Oncol 2005;16:481-8.
4. Coleman MP, et al. EUROCARE-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. Ann Oncol 2002;14 Suppl 5:128-49.
5. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. Lip and oral cavity. En: American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. 6.ª ed. Nueva York: Springer; 2002. p. 23-32.
6. Ng SH, Yen TC, Chang JT, et al. Prospective study of (18F) fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography and magnetic resonance imaging in oral cavity squamous cell carcinoma with palpably negative neck. J Clin Oncol 2006; 24:4367-8.
7. Argiris A, Forastiere A. Prognostic factors and long-term survivorship in patients with recurrent or metastatic carcinoma of the head and neck. Cancer 2004;101:2222-9.
8. Po Wing Yuen A, Lam KY, Lam LK, et al. Prognostic factors of clinically stage I and II oral tongue carcinoma: a comparative study of stage, thickness, shape, growth pattern, invasive front malignancy grading, Martínez-Gimeno score, and pathologic features. Head Neck 2002;4:513-20.
9. Eschmann SM, Paulsen F, Reimold M, et al. Prognostic impact of hypoxia imaging with 18F-misonidazole PET in non-small cell lung cancer and head and neck cancer before radiotherapy. J Nucl Med 2005;46:253-60.
10. Dassonville O, Formento JL, Francoual M, et al. Expression of epidermal growth factor receptor and survival in upper aerodigestive tract cancer. J Clin Oncol 1993;11:1873-8.
11. Do KA, Johnson MM, Doherty DA, et al. Second primary tumors in patients with upper aerodigestive tract cancers: joint effects of smoking and alcohol (United States). Cancer Causes Control 2003;14:131-8.
12. Sessions DG, Spector GJ, Lenox J, et al. Analysis of treatment results for oral tongue cancer. Laryngoscope 2002;112:616-25.
13. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med 2004;350:1945-52.
14. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2004;350:1937-44.
15. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501). Head Neck 2005;27:843-50.
16. NCCN Practice Guidelines in Oncology. v.1.2006. Head and Neck Cancers. Disponible en: www. nccn.org.
17. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, 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;21:92-8.
18. Al-Sarraf M, Pajak TF, Marcial VA, et al. Concurrent radiotherapy and chemotherapy with cisplatin in inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck: an RTOG Study. Cancer 1987; 59:259-65.
19. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, et al., on behalf of the MACH-NC Collaborative Group. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. Lancet 2000;355:949-55.
20. Bouhris J, Armand C, Pignon JP, on behalf of the MACH-NC Collaborative Group. Update of MACH-NC (Meta-analyses of Chemotherapy in Head and Neck Cancer) database focused on concomitant chemoradiotherapy. J Clin Oncol 2004;22:14.
21. Zorat PL, Paccagnella A, Cavaniglia G, et al. Randomized phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in head and neck cancer: 10-year follow-up. J Natl Cancer Inst 2004;96:1714-7.
22. Remenar E, Van Herpen C, Germa Lluch J, et al. A randomized phase III multicenter trial of neoadjuvant docetaxel plus cisplatin and 5-fluorouracil (TPF) vs. neoadjuvant PF in patients with locally advanced unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck. Final analysis of EORTC 24971. J Clin Oncol 2006; 24:284.
23. Posner M, Hershock D, Le Lann L. Special session. 42nd Annual Meeting, American Society of Clinical Oncology; junio 2006; Atlanta (GA).
24. Hitt R, López-Pousa A, Martínez-Trufero J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. J Clin Oncol 2005;23:8636-44.
25. Paccagnella A, Buffoli A, Koussis H, et al. Randomized phase II trial of concomitant CT/RT vs. TPF followed by concomitant CT/RT in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol 2006;24:284.
26. Hitt R, Grau J, López-Pousa A, et al. Randomized phase II/III clinical trial of induction chemotherapy with either cisplatin/5-fluorouracil or docetaxel/cisplatin/5-fluorouracil followed by chemoradiotherapy vs. chemoradiotherapy alone for patients with unresectable locally advanced head and neck cancer. J Clin Oncol 2006;24:283.
27. Yokoyama A, Watanabe H, Fukuda H, et al. Multiple cancers associated with esophageal and oropharyngolaryngeal squamous cell carcinoma and the aldehyde dehydrogenase-2 genotype in male Japanese drinkers. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2002;11:895-900.
28. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. Pharynx (including base of tongue, soft palate and uvula). En: American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. 6.ª ed. Nueva York: Springer; 2002. p. 31-46.
29. Braakhuis BJ, Tabor MP, Leemans CR, et al. Second primary tumors and field cancerization in oral and oropharyngeal cancer: molecular techniques provide new insights and definitions. Head Neck 2002;24:198-206.

30. Licitra L, Perrone F, Suardi S, et al. High-risk papillomavirus affects prognosis in patients with surgically treated oropharyngeal squamous cell carcinoma. J Clin Oncol 2006;24:5630-6.
31. Quon H, Hershock D, Feldman M, et al. Cáncer de cabeza y cuello. En: Abeloff M, Armitage JO, Niederhuber JE, et al., eds. Oncología clínica. 3.ª ed. España: Elsevier; 2005. p. 1497-560.
32. Horiot JC, Le Fur R, N'Guyen T, et al. Hyperfractionation vs. conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. Radiother Oncol 1992;25:231-41.
33. Horiot JC, Bontemps P, Lagarde C. Accelerated fractionation (AF) compared to conventional fractionation (CF) improves locoregional control in the radiotherapy of advanced head and neck cancers: results of EORTC 22851 trial. Radiother Oncol 1997;44:111-21.
34. Fu KK, Pajak TF, Trotti A, et al. A radiation therapy oncology group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48:7-16.
35. Denis F, Garaud P, Bardet E, et al. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. J Clin Oncol 2004;22:69-76.
36. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. Lancet 2006;368:843-54.
37. Bensadoun RJ, Benezery K, Dassonville O, et al. French multicenter phase III randomized study testing concurrent twice-a-day radiotherapy and cisplatin/5-fluorouracil chemotherapy (BiRCF) in unresectable pharyngeal carcinoma: results at 2 years (FNCLCC-GORTEC). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;64:983-94.
38. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2006;354:567-78.
39. Bourhis J, Le Maitre A, Pignon J, et al. Impact of age on treatment effect in locally advanced head and neck cancer: two individual patient data meta-analyses. J Clin Oncol 2006;24:280.
40. Raghavan U, Quraishi S, Bradley PJ. Multiple primary tumors in patients diagnosed with hypopharyngeal cancer. Otolaryngol Head Neck Surg 2003;128:419-25.
41. Rodrigo JP, González MV, Lazo PS, et al. Genetic alterations in squamous cell carcinomas of the hypopharynx with correlations to clinicopathological features. Oral Oncol 2002;38:357-63.
42. Steiner W, Ambrosch P, Hess CF, et al. Organ preservation by transoral laser microsurgery in piriform sinus carcinoma. Otolaryngol Head Neck Surg 2001;124:58-67.
43. Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. J Natl Cancer Inst 1996;88:890-9.
44. Calais G, Pointreau Y, Alfonsi M, et al. Randomized phase III trial comparing induction chemotherapy using cisplatin (P) fluorouracil (F) with or without docetaxel (T) for organ preservation in hypopharynx and larynx cancer. Preliminary results of GORTEC 2000-2001. J Clin Oncol 2006;24:281.
45. Pivot X, Kataja VV, Jelic S. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of squamous cell carcinoma of the head and neck. Ann Oncol 2005;16 Suppl 1:62-3.
46. Mendenhall WM, Riggs CE Jr, Cassisi NJ. Treatment of head and neck cancers. En: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer: principles and practice of oncology. 7.ª ed. Filadelfia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 662-732.
47. Papadimitrakopoulou VA. Chemoprevention of head and neck cancer: an update. Curr Opin Oncol 2002;14:318-22.
48. Gustin DM. Chemoprevention of head and neck cancer. Semin Oncol 2004;31:769-77.
49. Papadimitrakopoulou VA, Clayman GL, Shin DM, et al. Biochemoprevention for dysplastic lessions of the upper aerodigestive tract. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1999;125:1083-9.
50. Shin DR, Khuri FR, Murphy B, et al. Combined IFN α, 13-cisretinoic acid, and α-tocoferon in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: novel bioadjuvant phase II trial. J Clin Oncol 2001;19:3010-7.
51. Jayaprakash V, Rigual NR, Moysich KB, et al. Chemoprevention of head and neck cancer with aspirin: a case-control study. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2006;132:1231-6.
52. Lippman SM, Gibson N, Subbaramaiah K, et al. Combined targeting of the epidermal growth factor receptor and cyclooxygenase-2 pathways. Clin Cancer Res 2005;11:6097-9.
53. Bentzen SM. Theragnostic imaging for radiation oncology: dose-painting by numbers. Lancet Oncology 2005;6:112-7.
54. Bourhis J, Lapeyre M, Tortochaux J, et al. Phase III randomized trial of very accelerated radiation therapy compared with conventional radiation therapy in squamous cell head and neck cancer: a GORTEC trial. J Clin Oncol 2006;24:2873-8.
55. Eisbrunch A, Normolle DP. Testing new chemoradiation regimens for head-and-neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;61:5-6.
56. Budach V, Stuschke M, Budach W, et al. Hyperfractionated accelerated chemoradiation with concurrent fluorouracil-mytomicin is more effective than dose-escalated hyperfractionated accelerated radiation therapy alone in locally advanced head and neck cancer: final results of the radiotherapy cooperative clinical trials group of the German Cancer Society 95-06 Prospective Randomized Trial. J Clin Oncol 2005;23:1125-35.
57. Staar S, Rudat V, Stuetzer H, et al. Intensified hyperfractionated accelerated radiotherapy limits the additional benefit of simultaneous chemotherapy: results of a multicentric randomized German trial in advanced head-and-neck cancer. Int J Radiat Oncol Bio Phys 2001;50:1161-71.
58. Teh BS, Mai WY, Grant WH, et al. Intensity modulated radiotherapy (IMRT) decreases treatment-related morbidity and potentially enhances tumor control. Cancer Invest 2002;20:437-51.
59. Soares HP, Kumar A, Daniels S, et al. Evaluation of new treatments in radiation oncology: are they better than standard treatments? JAMA 2005;293:970-8.

Carcinoma de nasofaringe

Ricard Mesía Nin, Manel Mañós Pujol y Ramon Galiana Santamaría

INTRODUCCIÓN

Los tumores de la nasofaringe tienen una biología distinta a los demás tumores del área de cabeza y cuello. Se caracterizan por una mayor predisposición a la diseminación linfática y metastásica y por presentar una excelente sensibilidad a la radioterapia (RT) y la quimioterapia (QT). Existe una clara relación patogénica entre el virus de Epstein-Barr (VEB) y el carcinoma de nasofaringe. Su peculiar localización anatómica, la especial biología y la compleja clínica de estos tumores provoca que se retrase el tiempo entre el primer síntoma de la enfermedad y el diagnóstico histológico, así como dificultan la utilización de la cirugía como tratamiento curativo. Es frecuente en nuestro medio atender a pacientes con síntomas de la enfermedad de meses de evolución, diagnosticados en estadios avanzados de la misma.

ANATOMÍA

La faringe es un área anatómica que se extiende, en dirección craneocaudal, desde la base del cráneo hasta el esófago. Se divide en tres partes: 1) nasofaringe, *cavum* o epifaringe; 2) orofaringe o mesofaringe, y 3) hipofaringe. La nasofaringe o *cavum* se extiende desde la base del cráneo superiormente hasta el inicio del paladar blando caudalmente y por detrás de las fosas nasales. Tiene una forma cuboidal, con una pared superior que se continúa con la pared posterior. En los adultos el diámetro anteroposterior oscila entre los 3-5 cm.

Límites y estructura

La nasofaringe consta, pues, de cuatro límites anatómicos de acuerdo con su forma cuboidal:

- Anterior: comunica libremente con la parte posterior de ambas fosas nasales a cada lado del tabique nasal.
- Techo: lo forman la base del esfenoides y el occipital hasta el tubérculo faríngeo. La parte más posterior alcanza el arco anterior del atlas.
- Pared posterior: el techo del *cavum* continúa curvándose en dirección posterior hasta la pared posterior, la cual se extiende desde el tubérculo faríngeo hasta el inicio del paladar blando. La forman: el atlas, las fascias, musculatura y ligamentos prevertebrales.
- Pared lateral: es la más importante desde el punto de vista clínico. En ella localizamos:

- El *torus tubaricus,* orificio faríngeo de la trompa de Eustaquio formado por una porción cartilaginosa móvil en el que se inserta el músculo tensor del velo palatino. Entre el *torus tubaricus* y la pared posterior se halla un receso anatómico capital, llamado fosa de Rosenmüller o receso faríngeo lateral[1]. Su tamaño es variable, pero en los chinos meridionales alcanza una profundidad de 1,5 cm. Su visualización es difícil y requiere la utilización de métodos ópticos de exploración: endoscopios o fibroscopios. Las relaciones de la fosa de Rosenmüller son capitales, ya que su vértice alcanza la vertiente anterior del canal carotídeo; la parte interna la forman el músculo elevador del velo palatino y mucosa que recubre la trompa de Eustaquio; la porción posterior de esta fosa la forman la fascia faringobasilar desde el músculo constrictor superior de la faringe hasta el seno de Morgagni, estando el vértice en relación cercana a la rama maxilar del nervio trigémino. Su proximidad a los espacios parafaríngeos es importante recordarla para comprender la clínica del cáncer de nasofaringe.

La aponeurosis faríngea está situada por debajo de la mucosa; en posición más profunda a la aponeurosis se halla el plano muscular formado por el músculo constrictor superior de la faringe. Cerca de la base del cráneo, esta pared muscular es incompleta, presentando un defecto muscular pequeño que se llama tubérculo o seno de Morgagni. Esta relación anatómica es importante ya que los tumores de nasofaringe pueden progresar a través de esta dehiscencia e infiltrar la base de cráneo lateral[2].

Tabla 1. Clasificación patológica de los tumores de la nasofaringe

Tumores benignos
Angiofibroma juvenil
Tumores malignos
Carcinoma de nasofaringe – Tipo 1 de la OMS – Carcinoma escamoso queratinizante – Tipo 2 de la OMS – Carcinoma no queratinizante (desdiferenciado) – Tipo 3 de la OMS – Carcinoma indiferenciado Linfoma no Hodgkin Linfoma de Hodgkin Carcinoma adenoide quístico Adenocarcinoma y tumores de glándulas salivares menores Plasmocitoma Melanoma Sarcoma (especialmente rabdomiosarcoma) Cordoma

Histología, inervación, irrigación arterial y drenaje venoso

La mucosa que tapiza la nasofaringe es distinta según la edad. En los niños es un epitelio respiratorio típico cilíndrico ciliado seudoestratificado con glándulas mucosas. Con la edad este epitelio sufre una transformación metaplásica a un epitelio escamoso, con sólo áreas aisladas de epitelio respiratorio y zonas de epitelio transicional. La inervación sensitiva la aporta el nervio glosofaríngeo; la inervación motora la aportan la rama maxilar del trigémino y ramas procedentes de los nervios vago y espinal. La irrigación arterial corre a cargo de las arterias faríngea ascendente y palatina, ramas de las arterias facial y maxilar interna, respectivamente. El drenaje venoso de la nasofaringe lo recogen dos plexos venosos bien diferenciados: plexo interno submucoso y plexo externo faríngeo. El primero drena a las venas palatinas, linguales y laríngea superior; el segundo drena directamente a la vena yugular interna. Existen unas venas comunicantes también con el seno cavernoso.

Drenaje linfático

La nasofaringe posee un rico y extenso plexo capilar linfático submucoso. Los vasos eferentes drenan tanto a los ganglios linfáticos ipsilaterales

como a los contralaterales. Este rico plexo linfático submucoso drena a los ganglios retrofaríngeos de Rouvière, localizados en la parte posterolateral de la nasofaringe y que no son palpables. Estos ganglios van a ser el primer escalón o *relé* en la expansión del cáncer de nasofaringe. A partir de los ganglios retrofaríngeos, el drenaje linfático se continúa caudalmente hacia los ganglios superiores de las cadenas linfáticas yugular (subdigástricos) y espinal (triángulo posterior)[3].

Cabe recordar que en la infancia gran parte de la nasofaringe está ocupada por la amígdala faríngea o vegetaciones adenoideas que, junto con las amígdalas palatinas, la amígdala lingual y las amígdalas tubáricas forman el anillo linfático faríngeo de Waldeyer. La amígdala faríngea se atrofia en la pubertad.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

En la tabla 1 se describe la clasificación patológica de los tumores de la nasofaringe. Tumores de varios tipos histológicos pueden darse en esta zona, aunque en más de un 95% son carcinomas epiteliales de la nasofaringe, que se clasifican en tres tipos según la diferenciación del componente epitelial (clasificación OMS): 1) tipo 1 o carcinoma de células escamosas queratinizante; 2) tipo 2 o carcinoma no queratinizante, y 3) tipo 3 o carcinoma indiferenciado (linfoepitelioma clásico). El término linfoepitelioma describe un carcinoma con un infiltrado reactivo linfocítico donde el componente epitelial puede formar agregados bien definidos (patrón Regaud) o estar difusamente mezclado con células inflamatorias (patrón Schmincke). La tendencia actual es clasificar estos tumores según la diferenciación del componente epitelial, ya que la infiltración linfocítica puede producirse en ambos patrones y no parece tener significado pronóstico.

Hasta hace poco tiempo se pensaba que el carcinoma escamoso era biológicamente distinto del carcinoma indiferenciado, sin asociación con el VEB. Técnicas de hibridación *in situ* han demostrado la presencia de ARN de VEB en las tres formas histológicas, aunque es menos abundante es las formas más diferenciadas. Además, existe evidencia epidemiológica de un incremento de riesgo de los tumores más indiferenciados entre los grandes fumadores de áreas endémicas.

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

El cáncer de nasofaringe es una entidad distinta de las otras neoplasias, presentando una distribución geográfica y racial típica asociada a unos factores etiológicos y patológicos únicos[4]. Es muy raro en la mayoría de países; sin embargo, su máxima incidencia se produce en la China meridional: Kwantung (Canton) y Hong Kong, de 10-50 casos anuales/10^5 habitantes[5]. En Taiwán representa el 42% de todos los cánceres de cabeza y cuello[6,7]. Su incidencia es también alta entre los esquimales de Alaska y Groenlandia: 15-20 casos anuales/10^5 habitantes. La incidencia es intermedia en el norte de la China, norte de África, sur de Italia, Grecia, Turquía y el sudeste de Asia[8]. En los chinos que han emigrado a otro país la incidencia permanece igual en la primera generación y va disminuyendo en las generaciones siguientes[4]. En la raza blanca la incidencia es menor; en España es de 1,12 casos anuales/10^5 habitantes (494 nuevos casos diagnosticados en 2002), siendo de las más altas de Europa[6].

La relación hombre:mujer es de 3:1[2,4]. La edad de presentación suele ser más precoz que en los otros cánceres de cabeza y cuello, sobre todo en el carcinoma indiferenciado, que es más frecuente en menores de 30 años. En EE.UU. el rango de presentación sigue una curva bimodal con dos picos de máxima incidencia, el mayor entre los 20-29 años y el segundo entre los 60-69 años[9].

La distribución geográfica descrita sugiere un factor racial en la etiología del cáncer de nasofaringe. Se han descrito varios factores etiológicos. Uno de ellos es el medio ambiente, por la inhalación de humo de incienso que contiene nitrosaminas; para otros autores no es un factor importante al no hallarse una mayor incidencia de este cáncer entre los monjes budistas que están expuestos al humo de incienso todo el día durante todo el año[1,2,4]. La dieta parece ser otro factor

etiológico en los chinos que habitan en botes en los ríos: comen mucha pesca salada rica en nitrosaminas y muy poca vitamina C. La vitamina C bloquea la nitrificación de las aminas y así previene el desarrollo del tumor[10,11].

Otro factor etiológico es el VEB, cuya relación con el carcinoma de nasofaringe ha sido firmemente establecida[2,4,12] y es independiente de cualquier factor geográfico. El VEB desempeña un papel patogénico y pronóstico en el carcinoma de nasofaringe. La naturaleza clonal del ADN del VEB en estos carcinomas sugiere que estos tumores representan progenies desde una célula individual que fue inicialmente infectada por el VEB. La presencia de ADN clonal en lesiones preinvasivas e invasivas justifica su contribución en fases precoces de la patogénesis[13].

CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

La clínica puede ser muy insidiosa y de difícil interpretación, sobre todo en los estadios iniciales de la enfermedad. Ello es la causa de que con frecuencia su diagnóstico se retrase.

Clínica

- Los síntomas y signos del cáncer de nasofaringe pueden agruparse en forma de síndromes, si bien en la mayoría de casos la presentación clínica no suele incluir la totalidad de signos y síntomas de cada síndrome[1,2,4].
- Síndrome nasal. La rinorrea hemática posterior es uno de los síntomas iniciales más frecuentes; por el contrario, no suele cursar con epistaxis. Los tumores de gran volumen que obstruyan la/s coana/s provocan obstrucción nasal.
- Síndrome cervical. Se manifiesta por la presencia de adenopatías laterocervicales, a veces de gran tamaño, localizadas sobre todo a nivel del triángulo posterior y superior del cuello. La presencia de necrosis o hemorragia en el interior del ganglio puede provocar el aumento súbito de tamaño del mismo. La adenopatía laterocervical suele ser en muchas ocasiones la única manifestación clínica de este tumor. Pueden ser ipsilaterales, contralaterales o bilaterales.
- Síndrome neurológico. Aparece en una cuarta parte de los pacientes y suele indicar que la neoplasia ha salido de los confines de la nasofaringe para infiltrar estructuras vecinas y la base del cráneo. La más frecuente es la afectación de la rama maxilar del nervio trigémino, debido a la progresión de la neoplasia hacia el foramen *lacerum* y el orificio oval. Se manifiesta clínicamente como: cefaleas temporal y facial, e hipoestesia facial. La segunda manifestación neurológica más frecuente es la afectación del VI par, y con ello la presencia de diplopía. Si la neoplasia infiltra el seno cavernoso o la fisura orbitaria superior se produce una oftalmoplejía completa por afectación de los pares craneales III, IV y VI. En el caso de afectación del canal pterigoideo se aprecia una parálisis o paresia del nervio facial. La progresión del tumor por la base del cráneo y/o los espacios parafaríngeos provoca la presencia de parálisis de pares craneales bajos: IX, X, XI y XII. Asimismo, la infiltración de simpático cervical provocará la aparición de un síndrome de Bernard-Horner. Los ganglios retrofaríngeos se afectan de forma precoz pero no son accesibles a la evaluación clínica. Sin embargo, si la musculatura prevertebral está infiltrada, el paciente refiere: dolor a la hiperextensión y flexión del cuello, cefalea retroorbitaria y otalgia refleja.
- Síndrome otológico. La mayoría de los tumores de nasofaringe se originan en la fosa de Rosenmüller, por lo que de forma precoz suele infiltrar la parte distal de la trompa de Eustaquio provocando una otitis serosa unilateral, dato que en un adulto es altamente sospechoso de un proceso expansivo en la nasofaringe, y con ello una hipoacusia de transmisión.
- También se han descrito, aunque muy raramente, algunos síndromes paraneoplásicos como: síndrome de Cushing, dermatomiositis y síndrome de Eaton-Lambert.

Diagnóstico

El diagnóstico, sobre todo en fase precoz, no es nada sencillo, ya que la clínica inicial es insidiosa y en muchas ocasiones el tumor primitivo no es fácilmente demostrable por su localización submucosa, a pesar de presentar grandes adenopatías cervicales.

Se basa en: 1) una historia clínica completa y detallada; 2) una exploración ORL completa que incluya la exploración de todos los pares craneales; 3) pruebas de diagnóstico por la imagen, y 4) estudios patológicos de muestras sospechosas obtenidas por biopsia del primario y/o punción aspiración con aguja fina (PAAF).

- Historia clínica: se basará en la búsqueda y recogida de síntomas de sospecha clínica.
- Exploración física: por una parte, irá dirigida a buscar signos clínicos de sospecha; por otra, irá dirigida a la exploración de la nasofaringe, pero ésta es difícil al ser una zona de difícil acceso, siendo precisas práctica y experiencia. La introducción de los métodos de exploración con instrumentos de endoscopia rígida y flexible facilita en muchos casos la detección y sospecha del tumor, así como han relegado a la historia los métodos de exploración clásica mediante rinoscopia posterior indirecta. Cabe recordar, sin embargo, que, en un número no despreciable de casos en los que el tumor es submucoso, la única forma de localizar y demostrar la existencia del tumor será la realización de una biopsia y legrado de la nasofaringe bajo anestesia general.
- Diagnóstico por imagen: es fundamental, tanto para la localización diagnóstica como para conocer la extensión del tumor primario y el grado de afectación de los ganglios linfáticos retrofaríngeos y laterocervicales. La tomografía computarizada (TC) aporta una mejor evaluación de la destrucción ósea producida por el tumor, la infiltración de la base craneal y la presencia de adenopatías laterocervicales; la resonancia magnética (RM), por su parte, aporta una mejor evaluación de la infiltración de estructuras endocraneales, seno cavernoso y espacios para y retrofaríngeos. Ambos métodos pueden ser complementarios. La introducción de la tomografía por emisión de positrones (PET) es útil en aquellos casos en que la sospecha clínica es alta, a pesar de que TC y RM sean negativas, así como en la detección y evaluación de recidivas[14]. También el PET permite realizar un estudio de la presencia de metástasis a distancia, las más frecuentes en pulmón, hueso e hígado.
- Diagnóstico patológico. Es importante insistir en que muchas veces va a ser necesario el repetir la biopsia de nasofaringe que se ha informado como negativa, si la sospecha clínica es lo suficientemente evidente, ya que la tendencia a la localización submucosa del tumor puede hacer insuficiente la práctica de una única toma de biopsia. Por otra parte, la realización de una PAAF de las adenopatías cervicales confirma la sospecha clínica si la información que aporta la citología es compatible con carcinoma indiferenciado. Por último, pero no menos importante, cabe insistir en que debe desterrarse de una praxis clínica oncológicamente correcta la realización de biopsias ganglionares escisionales, que van a convertir una adenopatía cervical metastásica en un carcinoma cervical secundario.
- Estudio de extensión. Otras pruebas básicas a realizar: Rx de tórax, hemograma y bioquímica básica (incluyendo LDH). En caso de alguna alteración en ese estudio básico, sospecha de metástasis, grandes volúmenes de enfermedad (T4) o afectación ganglionar importante (N2, N3), se recomienda realizar un estudio de extensión con ECO/TC abdominal y gammagrafía ósea. Algunos autores recomiendan realizar también biopsia de médula ósea, aunque la probabilidad de hallazgo de metástasis a este nivel es inferior al 2%.

ESTADIACIÓN

Se han propuesto múltiples clasificaciones para la estadiación del carcinoma de nasofaringe, aunque las dos más utilizadas son las de Ho[15] y la de la UICC[16]. La clasificación de Ho se elaboró en las áreas endémicas de la enfermedad y ha sido ma-

Tabla 2. Estadiación del carcinoma de nasofaringe

Ho (1978)	UICC (1997)
T1: tumor limitado a la nasofaringe	**T1**: tumor confinado a la nasofaringe
T2: tumor que sobrepasa la nasofaringe hacia: **n**: fosa nasal **o**: orofaringe **p**: región parafaríngea	**T2**: tumor que se extiende al tejido blando de la orofaringe y/o fosa nasal **T2a**: sin extensión parafaringes **T2b**: con extensión parafaringes
T3a: afectación ósea por debajo de la base del cráneo incluyendo el suelo del seno esfenoidal **T3b**: afectación de la base del cráneo **T3c**: parálisis de un par craneal **T3d**: invasión de la órbita, hipofaringe o fosa infratemporal	**T3**: tumor que invade estructuras óseas y/o senos paranasales **T4**: tumor con extensión intracraneal y/o afectación de los pares craneales, hipofaringe u órbita
N0: no adenopatías cervicales palpables **N1**: ganglio/s por encima del pliegue cutáneo con extensión lateral y posterior desde el cartílago tiroides **N2**: ganglio/s por debajo del pliegue cutáneo pero por encima de la fosa supraclavicular **N3**: ganglios supraclaviculares	**N0**: no se demuestran metástasis ganglionares regionales **N1**: metástasis unilateral en uno o más ganglios linfáticos, de diámetro máximo ≤ 6 cm, por encima de la fosa supraclavicular **N2**: metástasis bilaterales en uno o más ganglios linfáticos de diámetro máximo ≤ 6 cm, por encima de la fosa supraclavicular **N3**: metástasis en uno o más ganglios linfáticos: **N3a**: de diámetro máximo > 6 cm **N3b**: en la fosa supraclavicular
M0: sin metástasis a distancia **M1**: mestástasis a distancia	**M0**: sin metástasis a distancia **M1**: mestástasis a distancia

yoritariamente utilizada en esos países. En pacientes tratados en el Sudeste asiático se comparó la clasificación de Ho con la clasificación de la UICC-1989, demostrándose que la clasificación de Ho es superior en la predicción de recurrencia local, recurrencia metastásica y supervivencia[17]. Las críticas realizadas a la clasificación de la UICC-1989 comportaron que se introdujeran modificaciones significativas en la revisión de la clasificación de 1997[16], que, de hecho, es la que actualmente más se utiliza en todos los países occidentales. La tabla 2 compara ambas clasificaciones. En la tabla 3 se representa la agrupación de la extensión de la enfermedad por estadios.

TRATAMIENTO

Elección del tratamiento

La RT es considerada como tratamiento de elección en el carcinoma de nasofaringe en lugar de la cirugía, debido a su alta radiosensibilidad y a que la proximidad de la base del cráneo y sus órganos adyacentes vitales impiden establecer los márgenes deseados (Fig. 1). En los estadios I y II, el tratamiento se realiza con RT exclusiva con tasas de supervivencia superior al 80%[18]. En el tratamiento de los tumores localmente avanzados (estadios III y IV M0), el estudio del Intergroup[19] estableció la quimio-RT concomitante (QT + RT) seguida de QT adyuvante como el nuevo estándar.

La utilización exclusiva de QT + RT[20] parece provocar un cambio en el patrón habitual de recurrencia, con una tasa relativa superior de recurrencia metastásica. Para intentar controlar tanto la recurrencia local como la metastásica, parece claro que la QT + RT debe suplementarse con regímenes activos de QT. En este sentido, la utilización de QT complementaria utilizada en el estudio del Intergroup[19] (tres ciclos adicionales de cisplatino + 5-fluorouracilo [5-FU]) obtiene una baja tasa de recurrencia metastásica, a pesar de que sólo el 50% completan el tratamiento proyectado.

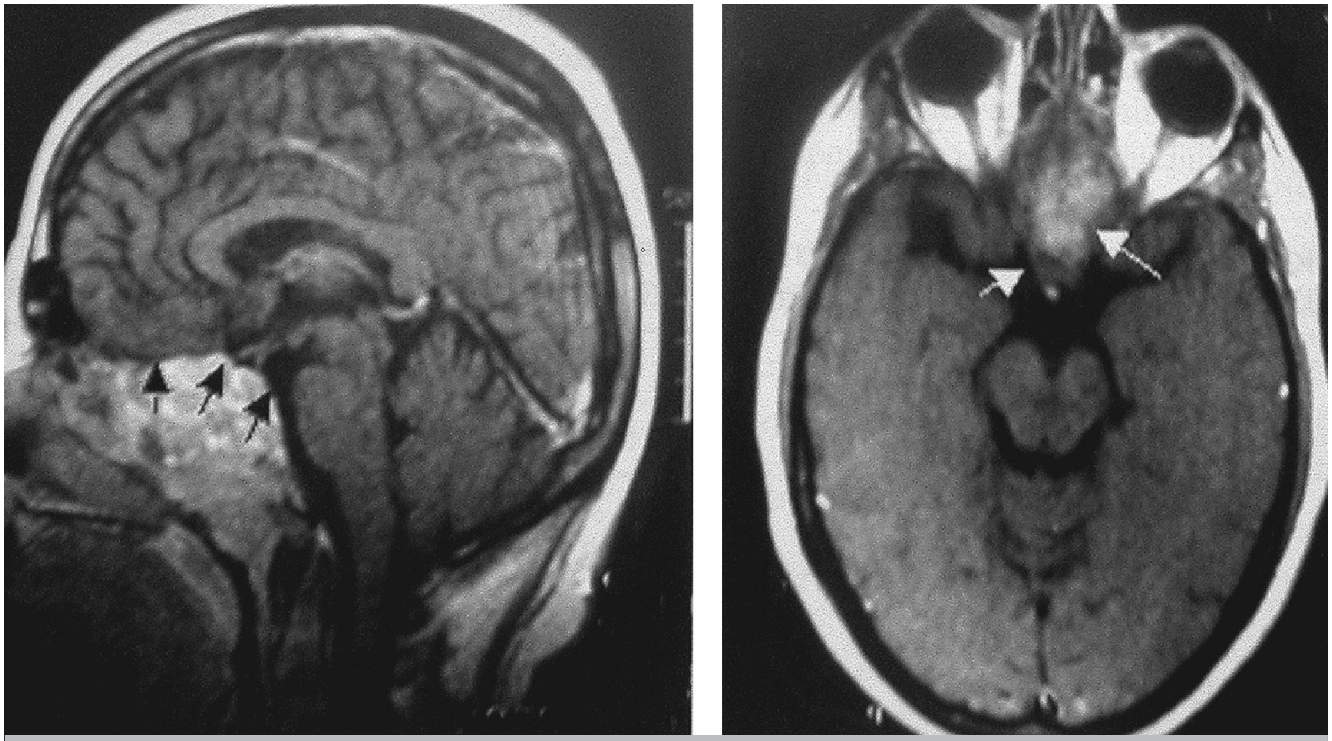


Figura 1. Tumor de nasofaringe detectado por RM cervical.

Tabla 3. Estadiación del carcinoma de nasofaringe			
Estadio 0	Tis	N0	N0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio IIA	T2a	N0	M0
Estadio IIB	T1 T2a T2b	N1 N1 N0-1	M0 M0 M0
Estadio III	T1 T2a, T2b T3	N2 N2 N0-2	M0 M0 M0
Estadio IVA	T4	N0-2	M0
Estadio IVB	Cualquier T	N3	M0
Estadio IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1

El bajo cumplimiento de la QT adyuvante debido a la toxicidad previa acumulada ha hecho que en muchos centros se desplace esta QT complementaria a QT de inducción. Además del mejor cumplimiento del tratamiento, la QT de inducción permite una reducción precoz de masa tumoral, con reducción precoz de la sintomatología, y una esterilización precoz de las potenciales micrometástasis.

En este sentido, una recomendación razonable sería iniciar con QT de inducción (esquema cisplatino + 5-FU) en los pacientes con T4 o gran afectación ganglionar (N2, N3), y con QT + RT (con cisplatino 100 mg/m^2 los días 1, 22 y 43 de la RT) en los demás estadios III; en estos pacientes con una recuperación precoz de la toxicidad, se añadiría tratamiento adyuvante con platino/5-FU. Mantener la intensidad de dosis del tratamiento, así como los intervalos entre los ciclos de QT, entre el fin de QT y el inicio de RT y no detener el tratamiento con RT, es fundamental para conseguir altas tasas de curación.

Técnica de radioterapia

La RT conformada busca una mejor distribución de la dosis sobre las áreas afectas tumorales, siendo básico delimitar los volúmenes blanco a tratar así como los órganos de riesgo. Comúnmente se basa en la delimitación de los mismos sobre la TC, a poder ser administrando contraste durante la obtención de imágenes para la planificación. El uso de la RM proporciona información adicional y complementaria como visualización multiplanar y delimitación tumoral, sobre todo en estructuras de la base del cráneo, zona clival y afectación de tejidos blandos. La fusión TC/RM mejora la delimitación del volumen tumoral[21]. Actualmente, es posible fusionar imágenes de la TC con modalidades funcionales como el PET, que realiza imágenes que muestran el metabolismo y funcionamiento de los tejidos. También se emplea para obtener información adicional de actividad metabólica la RM espectroscópica. El uso de TC-PET puede modificar considerablemente la definición de volúmenes, el estadiaje tumoral y el tratamiento de RT.

Reuniones de expertos (EORTC, RTOG, DAHANCA) han elaborado en consenso la definición en forma de atlas-guía TC de las regiones de enfermedad subclínica ganglionar en pacientes con ganglios negativos y tumores de cabeza y cuello. Se delimitan los volúmenes que engloban diferentes niveles ganglionares de riesgo desde la base de cráneo hasta el esternocleidomastoideo[22] (Fig. 2).

En el caso del carcinoma de nasofaringe se debe englobar, además del tumor primario, los grupos ganglionares de riesgo, incluyendo los niveles desde II-V bilateralmente y los ganglios retrofaríngeos. En el caso de N0 el nivel I puede protegerse. La definición de los volúmenes de tratamiento está recogida en los informes ICRU 50 y 62.

Para conseguir un tratamiento lo más preciso posible debe posicionarse al paciente adecuadamente y conseguir una correcta inmovilización con máscara termoplástica. En alguna ocasión son útiles sistemas estereotáxicos.

Dada la localización anatómica de la nasofaringe, próxima a la base del cráneo, las técnicas convencionales para conseguir dosis elevadas pueden causar potencialmente serias complicaciones. La RT en dos dimensiones (2D RT) basada en el diseño de «puertas de entrada» de los haces no consigue una óptima cobertura del volumen blanco y sí una excesiva dosis en las estructuras sanas. Clínicamente, los campos paralelos y opuestos se asocian con un aumento de la mucositis aguda y de xerostomía crónica. La toxicidad aumenta al combinar con la QT, en especial los trastornos de la deglución.

Kutcher demostró que la planificación conformacional en tres dimensiones (3D CRT) comparada con los planes estándar conseguía una mejor distribución de dosis en el volumen tumoral y reducirla en los órganos sanos dosis dependientes como parótida, oído, vías ópticas y sistema nervioso[23]. La RT conformada 3D, así como intensidad modulada (IMRT), deben abarcar la totalidad del tratamiento intentando solucionar la mayoría de problemas de la planificación 2D RT. No obstante, 3D CRT no consigue solucionar totalmente el problema de cubrir adecuadamente el volumen blanco.

La IMRT intenta solucionar esta distribución de dosis minimizando la dosis en los tejidos críticos vecinos sanos. Las ventajas dosimétricas de la IMRT sobre 2D-RT y 3D-CRT en diferentes estadios de carcinoma de nasofaringe[24] son claras, con atención en estadios precoces a la protección de la parótida, la articulación temporomandibular, el tronco cerebral y el lóbulo temporal, y en los localmente avanzados a la cobertura tumoral y a permitir la escalada de dosis[25]. Bajo la premisa de la relación directa de la dosis total - control tumoral, la IMRT permite la escalada de dosis al conseguir en una misma sesión irradiar simultáneamente diferentes volúmenes con diferentes dosis.

Cheng, et al. demostraron que la cobertura tumoral y ganglionar con protección parotídea era mejor con IMRT que con planificación convencional[26]. Xia, et al., comparando planes de tratamiento con IMRT, consiguieron una sustancial reducción con una dosis media en parótida de 21,4 Gy[27] (Fig. 3).

En grandes tumores cercanos a órganos dosis limitante como en la invasión de base de cráneo, la IMRT es preferible a la conformada 3D, ya que mejora la diferencial de dosis entre tumor y órganos de riesgo. También soluciona el problema de dosis en la unión del primario y las cadenas cer-

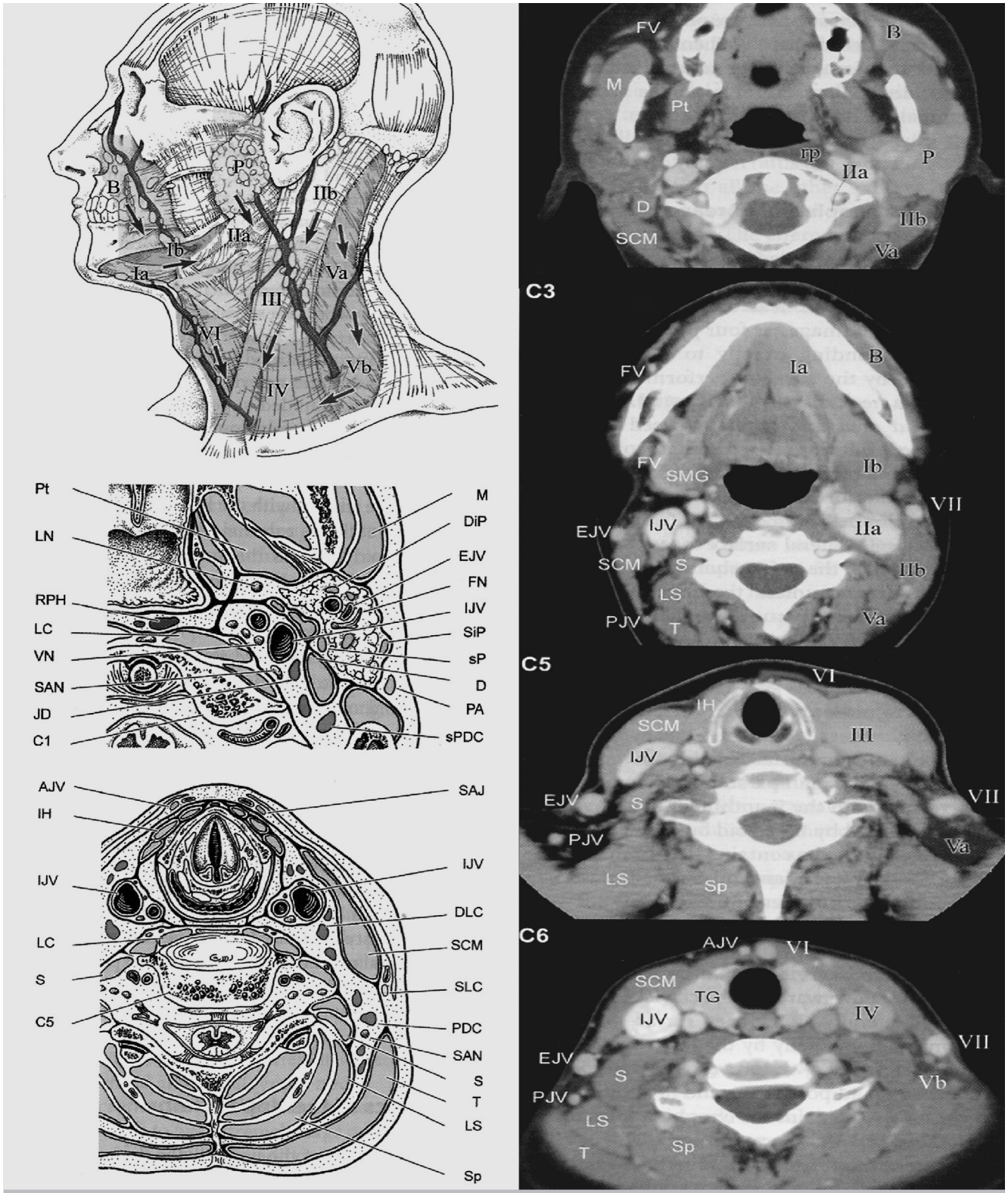


Figura 2. Niveles ganglionares cervicales (*tomado de Grégoire, et al. Clinical Target Volumes in Conformal and IMRT. Springer-Verlag*).

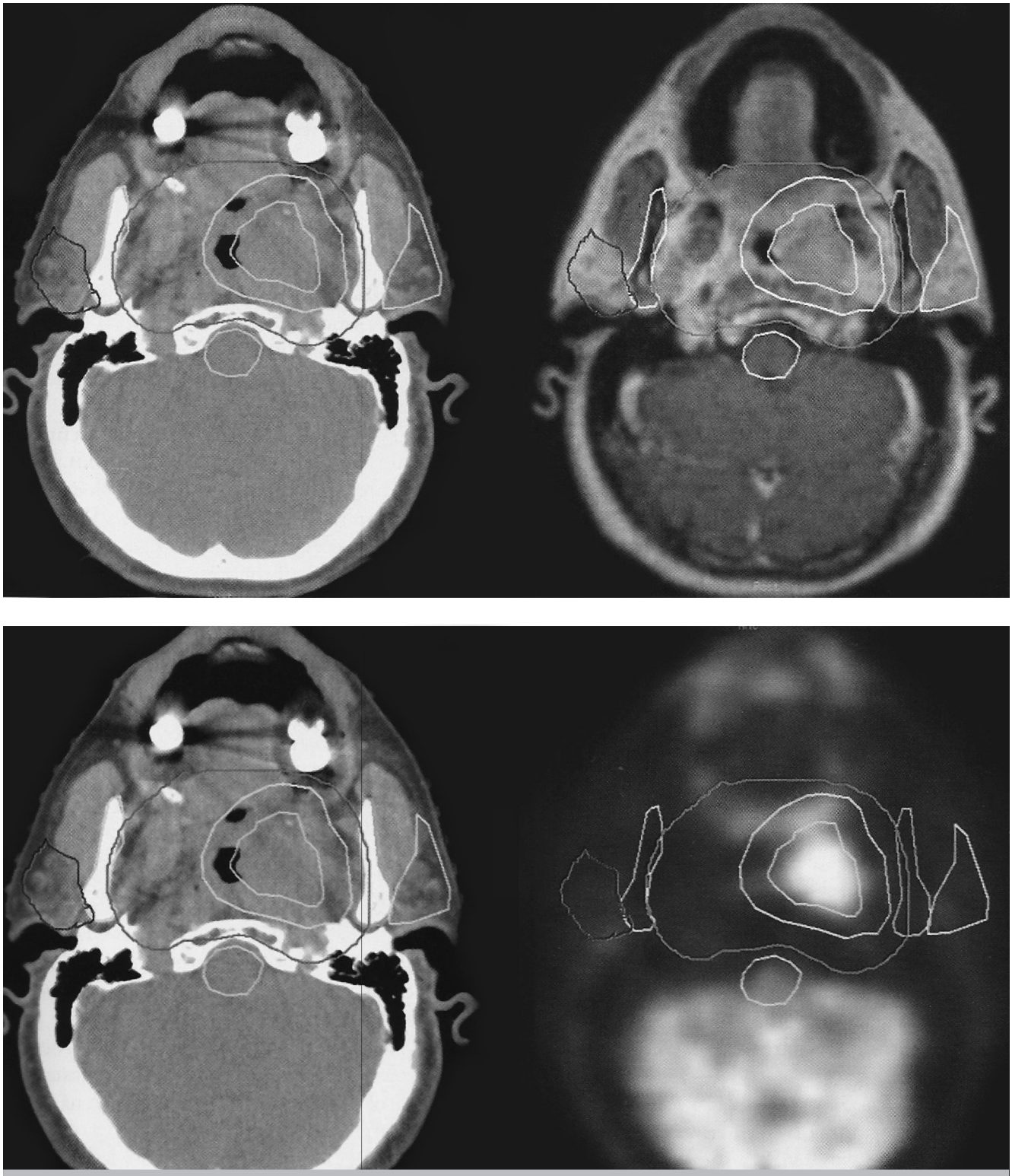


Figura 3. Delimitación de volúmenes mediante fusión RM-PET en tratamiento con IMRT de un carcinoma de nasofaringe (*tomado de Chao, et al. Practical Essentials of IMRT. Lippincott Williams &Wilkins*).

vicales superiores, siendo capaz de tratar ambos en un mismo volumen[25]. La IMRT, al conseguir una excelente distribución de dosis, permite conseguir dosis mayores a 75 Gy sin un aumento significativo de efectos tóxicos.

Resultados del tratamiento

Ya hemos comunicado con anterioridad los excelentes resultados de supervivencia, superiores al 80% a 5 años, que se consiguen con RT exclusiva en estadios I y II.

La supervivencia comunicada en carcinoma de nasofaringe localmente avanzado tratado con RT sola es del 35-50%[28]. La principal causa de recidiva es tanto locorregional como metastásica. La introducción de la QT en el tratamiento de estos tumores parecía, pues, imprescindible para intentar mejorar los resultados. Múltiples estudios aleatorizados han investigado la asociación de QT + RT en el tratamiento de estos tumores. Los dos estudios con QT adyuvante fueron negativos[29,30], aunque se incluyeron muchos pacientes de riesgo bajo y medio y se utilizaron esquemas de QT poco activos[29] o con una alta mortalidad tóxica[30]. Cuatro estudios evaluaron la QT de inducción[31-34], apreciando una tendencia a una mejor supervivencia libre de recurrencia[32-34], aunque no mejoraron la supervivencia global, probablemente por defectos en el diseño del estudio[31], inclusión de pacientes con enfermedad poco avanzada[33,34], utilización de dosis bajas de QT[33] o un exceso de mortalidad tóxica[32]. Dos estudios en el mismo centro[35,36] utilizaron QT de inducción y adyuvante a RT. En ambos casos, con esquemas de RT más intensos, consiguieron un incremento del control locorregional pero no mejoraron la supervivencia, probablemente por utilizar esquemas de QT subóptimos.

Únicamente en los estudios donde se utiliza QT + RT[19,20,36-40] se consigue incrementar la supervivencia de forma significativa, hasta en un 25% superior que con RT sola. La publicación en 1998 del estudio del Intergroup americano[19], demostrando por primera vez una gran superioridad del tratamiento concomitante, estableció la QT + RT como el tratamiento de elección en estos pacientes. El principal inconveniente del tratamiento concomitante es el importante incremento de toxicidad al que se asocia.

Desde varios centros se cuestionó la reproducibilidad del protocolo del Intergroup en los pacientes de zonas endémicas. Una primera crítica fue que el estudio incluía un 30% de pacientes con carcinoma escamoso queratinizante y que podrían ser estos pacientes en exclusiva los que realmente se beneficiaran de la QT. Una segunda crítica estaba en relación con los malos resultados de la rama con RT sola, muy inferiores a los habitualmente conseguidos con RT en áreas endémicas. La técnica de RT utilizada era diferente y menos agresiva que las técnicas habitualmente utilizadas en zonas endémicas, lo que podía explicar los resultados inferiores de la rama RT sola. La QT podría actuar compensando los efectos de una RT inferior.

Se han desarrollado varios estudios aleatorizados para evaluar la aplicabilidad del esquema de tratamiento del Intergroup en las áreas endémicas. Se repitió el diseño del estudio[37], obteniendo unos resultados idénticos: las tasas de supervivencia global fueron comparables en los dos estudios (85 *vs* 82% a 2 años, 80 *vs* 78% a 3 años), lo que demuestra la utilidad de esta combinación también en áreas endémicas. En la misma línea de seguir explorando el esquema diseñado por el Intergroup, el grupo de Hong Kong realizó dos estudios aleatorizados aplicados a diferente población de riesgo. Para pacientes con gran carga tumoral local y escasa diseminación linfática (T3-4 N0-1) explora la incorporación de RT acelerada con el objetivo de incrementar el control local (estudio NPC-9902)[38]. El esquema de RT acelerada con QT concomitante consiguió un control tumoral local y metastásico significativamente superior (sólo un 5% de los pacientes morían por progresión de la enfermedad en este grupo), sin embargo, la supervivencia global fue superponible a las otras ramas del estudio (RT convencional, RT acelerada sola, RT convencional + QT), a consecuencia de un incremento de muertes por enfermedades intercurrentes. La utilización de esquemas muy agresivos de tratamiento cambia el patrón habitual de muerte de los pacientes, al incrementar la toxicidad crónica. Para pacientes con enfermedad regional avanzada (N2-3) repitieron el diseño del estudio del In-

tergroup (estudio NPC-9901)[39] comparando RT convencional frente a QT + RT + QT adyuvante. La única diferencia fue la mejora de la técnica de la RT utilizada (50% de los pacientes irradiados con IMRT). Aunque la mediana de seguimiento del estudio es aún muy corta para sacar conclusiones definitivas (2,3 años), se observa que la adición de QT mejora el control locorregional de la enfermedad pero no tiene impacto en la supervivencia. Podría ser que este impacto sobre la supervivencia se manifestara con un mayor seguimiento, aunque también puede suceder que la mejora técnica de la RT haya compensado la ganancia adicional de la QT.

Se desconoce la importancia relativa del tratamiento adyuvante asociado al estudio del Intergroup (tres ciclos de cisplatino y 5-FU, PF). Un trabajo más reciente[40] estudia con un diseño factorial de cuatro ramas el uso de tratamiento concomitante (utilizando UFT v.o.) frente a RT sola y la adición o no de adyuvancia (con un régimen que alterna PF con VBM). Es un estudio con poca potencia estadística por la escasa muestra de pacientes incluidos en cada rama, obteniendo diferencias en supervivencia global que tienden a la significación global a favor del tratamiento concomitante. Sin embargo, este tratamiento adyuvante no parece aportar beneficios en supervivencia.

Recientemente, se ha publicado un metaanálisis[28] que evalúa el papel de la adición de QT a la RT, basándose en los datos individuales de ocho estudios aleatorizados y 1.753 pacientes. Con el uso de QT se consigue una reducción del riesgo de muerte del 18% (HR: 0,82 [IC 95%: 0,71-0,94]), que se corresponde con un beneficio absoluto de supervivencia del 6% a 5 años. Hay una gran heterogeneidad entre los estudios, sobre todo en relación con el momento de administrar la QT. Los estudios con tratamiento concomitante son los que muestran un mejor efecto terapéutico, con una HR: 0,6 (IC 95%: 0,48-0,76%). No se mantiene la significación con los estudios de inducción o adyuvancia. Sin embargo, si se analizan por separado los seis estudios (dos con QT de inducción, uno concomitante + adyuvante, tres adyuvantes) que utilizan el esquema más activo de QT (asociación de cisplatino y fluorouracilo, PF), sí se aprecia un beneficio significativo en supervivencia (HR: 0,74 [IC 95%: 0,59-0,93]).

Complicaciones del tratamiento

La irradiación en el carcinoma de nasofaringe es particularmente tóxica. Son importantes los efectos agudos como mucositis, odinofagia, hiposalivación, conjuntivitis y otitis serosa. Pero también existe el riesgo de los efectos tardíos como xerostomía, fibrosis y necrosis tisular, alteraciones dentarias, catarata, retinopatía, neuropatía y alteraciones del sistema nervioso central o periférico. Más del 85% de los pacientes sufrirá algún tipo de toxicidad crónica y alrededor del 15% la tendrá grave. El tratamiento del cuello puede producir hipotiroidismo, edema cervical y trismo. Particularmente graves son la osteorradionecrosis y la mielitis.

La mayoría de los supervivientes a largo plazo del carcinoma de nasofaringe tienen alterada su calidad de vida. Ciertas complicaciones tardías pueden ser debidas a agudas graves y prolongadas, dependiendo de los órganos afectos adyacentes a la nasofaringe, dosis dependientes.

La toxicidad crónica más frecuente es la xerostomía, que ocurre en el 75% (moderada o grave) de los pacientes tratados con técnicas convencionales. Es causa de pérdida de calidad de vida, y las consecuencias de la sequedad de boca, como la alteración de la higiene oral y la enfermedad dental, son invalidantes y necesitan cuidados permanentes previos y posteriores a la irradiación. Potencia la mucositis radioinducida. La morbilidad incluye dificultad a la masticación, deglución, fonación, disgeusia, esofagoestomatitis y caries dental. La caries dental se ha reducido tras las fluoraciones profilácticas y el cuidado e higiene dental.

La mucositis radioinducida es equiparable a la producida en otras ubicaciones de cabeza y cuello. Parece que la introducción de IMRT no reduce la incidencia ni su intensidad ni la consecuente discapacidad deglutoria por fibrosis orofaringolaríngea, que es común en los esquemas concurrentes con QT[41].

Especialmente importante es la toxicidad neurológica, que puede incluir la necrosis de lóbulos

temporales, trastornos de la deglución o la incidencia de parálisis de pares craneales, que varía entre 0,3-6%, con una media de 1%. La toxicidad en la médula espinal por dosis altas (mayores de 40 Gy o hipofraccionamientos) o por superposición de haces de radiación es de 0,2-18%, con una media de 2%. Menos frecuentes son la pérdida de memoria y las disfunciones cognoscitivas y neuropsicológicas. El edema cerebral con hipertensión endocraneal es raro.

La catarata radioinducida es la toxicidad oftalmológica más frecuente a largo plazo, es dosis dependiente, y puede aparecer a partir de 6 Gy, con periodos de latencia incluso superiores a los 6 años. Hasta el 36% pueden desarrollar retinopatía óptica a partir del segundo año, con dosis superiores a 30 Gy. La neuropatía óptica radioinducida desemboca frecuentemente en ceguera uni o bilateral según la zona afecta, el riesgo aumenta a partir de los 50 Gy, y el periodo de latencia es de 1-5 años.

La toxicidad auditiva y la sordera ocurren hasta en el 8%, y bilateralmente en el 3%. Se incrementa con el uso de QT, sobre todo cisplatino. Es muy frecuente la otitis serosa media debida a edema rádico, y muchos pacientes van a necesitar la colocación de tubos de ventilación transtimpánicos.

La toxicidad neuroendocrina por afectación hipotálamo-hipofisaria, que es poco documentada, puede mejorarse con la protección de la base del cráneo mediante técnicas conformacionales. El hipotiroidismo tras RT oscila entre el 10-45%. La diabetes insípida es rarísima.

La osteorradionecrosis se presenta en el 1%. El hueso más frecuentemente afectado es la mandíbula. El riesgo de fibrosis subcutánea y profunda del compartimiento masticatorio a partir de 50 Gy puede conllevar el desarrollo de trismos, con pérdida de la motilidad articular temporomandibular y linfedema, con graves consecuencias físicas y psicosociales. El uso de fotones de alta energía y diferentes técnicas de tratamiento han contribuido a reducir la incidencia (< 10%) e intensidad del trismo, y de la fibrosis de tejidos subcutáneos.

El tratamiento en tumores extensos puede provocar la formación de costras y sangrado nasal, así como rinitis o sinusitis con congestión nasal y obstrucción de la trompa de Eustaquio. Se ha descrito un cuadro de epistaxis masiva por la formación y rotura de un seudoaneurisma en la porción petrosa de la arteria carótida interna.

SEGUIMIENTO

Debe estar orientado a la detección precoz de la recurrencia con posibilidad potencial de rescate, por ello es especialmente importante en pacientes con estadios precoces. Difícilmente un paciente con un T4 inicial podrá beneficiarse de un tratamiento locorregional de rescate.

Es aconsejable realizar una nasofibroscopia y una prueba de imagen (TC o RM cervical) a los 2-3 meses de finalizar la RT, que se utilizarán como pruebas basales. Se aconseja un seguimiento estrecho los primeros 2 años (nasofibroscopia cada 3-4 meses) e intenso hasta los 5 años (nasofibroscopia semestral). La TC cervical se repetirá a los 3-6 meses si la TC inicial presentaba dudas de persistencia de enfermedad, y si no se realizará de forma anual hasta los 5 años. Es habitual encontrar lesiones residuales ganglionares que tienen tendencia a la reducción y desaparición con el tiempo, por lo que sólo se aconseja un vaciamiento cervical ganglionar en caso de persistencia clara de enfermedad ganglionar y tras comprobar la remisión de la enfermedad local. En este sentido, el PET es poco útil en los primeros 4 meses tras la finalización del tratamiento, ya que suele persistir positivo en relación con los fenómenos inflamatorios provocados por el tratamiento.

No es aconsejable realizar otras pruebas diagnósticas durante el seguimiento, y sólo se solicitarán ante la sospecha de metástasis, a excepción de la evolución de la LDH si en el debut era positiva, ya que puede ser el primer signo de una recidiva, así como de la determinación anual de hormonas tiroideas y TSH, ya que puede existir una disfunción tiroidea por la RT realizada. Con la irradiación simultánea de la base del cráneo y el cuello puede ser que la TSH no esté elevada por hipopituitarismo radioinducido.

En los pacientes con histología de carcinoma escamoso queratinizante y hábito tabáquico se realizará una Rx de tórax anual por el riesgo de

segunda neoplasia pulmonar, que no existe en las demás histologías.

RECIDIVA Y METÁSTASIS

Quimioterapia paliativa

En pacientes con un debut metastásico (estadio IVC), en aquellos con recurrencia metastásica o con recurrencia locorregional no susceptibles de una maniobra local de rescate, se utiliza la QT paliativa. Existen múltiples citostáticos y esquemas útiles en esta enfermedad, dada la especial sensibilidad de este tumor a la QT. La elección del tratamiento dependerá del estado basal del paciente y de los fármacos y esquemas utilizados con anterioridad, pues el principal objetivo es la paliación. En los pacientes con recurrencias tardías (> 1 año) podría volverse a utilizar el esquema de QT empleado en el primer tratamiento si entonces se objetivó respuesta tumoral.

En pacientes con debut metastásico y poca carga tumoral, con respuestas objetivas a la QT, es aconsejable irradiar el tumor local para evitar las complicaciones de una progresión de la enfermedad a nivel de la base de cráneo.

Reirradiación

Puede plantearse en pacientes con recurrencias locales únicas. En las recaídas locales de estadios precoces debidas a bajas dosis o errores en la delimitación de los volúmenes, la reirradiación consigue un buen control local y una mejoría de la supervivencia. Según el volumen podemos usar teleterapia, incluyendo RT estereotáxica, braquiterapia o la combinación de ambas.

La recaída confinada a la nasofaringe puede tratarse con una segunda RT externa. Con dosis altas se consigue un rescate del 32%, pero las secuelas tardías a la reirradiación son del 24%, y la mortalidad del 1-8%. La enfermedad poco voluminosa puede tratarse con RT estereotáxica o con braquiterapia.

Para la enfermedad recurrente confinada a la nasofaringe o a los tejidos blandos adyacentes, la radiocirugía es equiparable a la braquiterapia[42] y a la cirugía en conseguir el control local, pero inferior en la recaída extensa a la RT externa. La radiocirugía tiene la ventaja de poder tratar lesiones en profundidad o más allá de la nasofaringe. En pacientes de mal pronóstico rescatados con IMRT, la radiocirugía es útil como *boost* tras la reirradiación. A pesar del bajo riesgo a largo plazo, se ha documentado casos de hemorragia fatal por radiación sobre la arteria carótida.

La cirugía del cáncer de nasofaringe

Por su localización en la base del cráneo, la nasofaringe se ha considerado siempre una zona de difícil abordaje. Sin embargo, con el progreso de la cirugía de la base de cráneo se han descrito técnicas que se han mostrado efectivas en determinados casos de recidivas, como procedimientos de cirugía de rescate. Esta cirugía debe planificarse siempre de forma individual para cada paciente; el tipo de abordaje vendrá condicionado por la extensión y localización de la recidiva del tumor primario.

Es importante, pues, definir en la evaluación previa: la afectación única del V par o, además, de otros pares craneales; la localización de la recidiva en la pared lateral de la nasofaringe, o bien su extensión por el *clivus,* seno cavernoso, fosa infratemporal y órbita. La presencia de una afectación bilateral del seno cavernoso, la falta de tolerancia de un test de oclusión de la arteria carótida interna y la progresión de enfermedad al tronco cerebral se consideran contraindicaciones para la realización de esta cirugía[43].

Existe una gran variedad de técnicas descritas; las más utilizadas son los tres tipos de abordaje de la fosa infratemporal de Fisco[44], el abordaje transparotídeo-temporal de Panje y McCabe[45] y, sobre todo, la translocación facial en sus distintas variedades[46,47]. La supervivencia de estos pacientes a 3 años oscila entre el 30-43%, siendo sus secuelas bastante notables.

En el caso de persistencia ganglionar, la cirugía de rescate sobre las adenopatías laterocervicales

es más sencilla que sobre el tumor primario. La técnica quirúrgica será la realización de un vaciamiento ganglionar cervical adecuado al tamaño, extensión y localización de la persistencia ganglionar cervical.

PERSPECTIVAS DE FUTURO

Con el descubrimiento de ADN del VEB circulando en plasma y la posibilidad de cuantificarlo mediante PCR, es posible una monitorización eficiente y no invasiva del carcinoma de nasofaringe. Existe una correlación entre los niveles plasmáticos de ADN con el estadio y la actividad de dicha enfermedad[48-50], así como la detección de enfermedad residual tras el tratamiento[51], aunque parece un mejor pronosticador de recurrencia metastásica que de recurrencia local[52]. Estudios recientes demuestran que la carga de ADN plasmática pretratamiento es capaz de discriminar diferentes poblaciones pronósticas dentro de cada estadio UICC[53], por lo que es posible que en los próximos años estos niveles de ADN del VEB se incorporen como marcador pronóstico en las nuevas clasificaciones de estadios. La baja incidencia del carcinoma de nasofaringe en España justifica la concentración de casos en centros especializados para poder implementar estas técnicas, para poder utilizarse como factor pronóstico e índice de monitorización terapéutica.

La evolución de los nuevos tratamientos de combinación de QT + RT deberá encaminarse a reducir la toxicidad producida por los esquemas actuales. En este sentido, la IMRT ha mejorado el control locorregional de esta enfermedad[25]; además, con esta técnica se consigue la gradual recuperación de la función parotídea dentro de los primeros 2 años.

Los resultados dosimétricos que se obtienen son favorables, con un esperanzador control a corto plazo en recurrencias tumorales[54,55].

Debido a la relación directamente proporcional de la dosis total con el control tumoral en el carcinoma de nasofaringe, la IMRT es una técnica óptima para diseñar diferentes mecanismos de escalar dosis, ya que es capaz de administrar patrones no uniformes de dosis, irradiando simultáneamente diferentes volúmenes blanco con diferentes gradientes de dosis en una misma sesión de tratamiento. Además, el beneficio de la IMRT conseguirá una reducción de la toxicidad radioinducida y repercutirá en la calidad de vida, en especial en la preservación de la función parotídea.

Otras líneas de investigación clínica pretenden encontrar nuevos citostáticos que en combinación con RT mejoren los resultados. En este sentido la introducción de oxaliplatino es la que ha llegado a un desarrollo superior, demostrando en un pequeño estudio fase III[56] que la combinación de RT y oxaliplatino semanal (70 mg/m^2/semana) es superior a RT sola, en tasa de remisión completa, supervivencia libre de recidiva y metástasis, y supervivencia global. Además, el cumplimiento del tratamiento combinado fue superior al 95%, y la toxicidad asociada a oxaliplatino fue escasa, sin incremento en la rama de tratamiento combinado de mucositis ni xerostomía. Oxaliplatino tiene actividad demostrada en cáncer de cabeza y cuello[57], y, además, se ha demostrado su efecto sinérgico con 5-FU y RT. Atendiendo al menor perfil de toxicidad de este fármaco en relación con cisplatino, parece acertado su desarrollo para reducir la toxicidad final de los pacientes. También seguiremos con interés el desarrollo de la QT de inducción, que incluye taxanos[58].

La incorporación de los tratamientos específicos frente a dianas añadirá nuevas armas de tratamiento. El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) representa una prometedora diana en el tratamiento de estos tumores, al igual que en el tratamiento del resto de carcinomas escamosos de cabeza y cuello. La sobreexpresión del EGFR es también muy alta en carcinoma de nasofaringe (> 85%)[59]; por lo tanto, el desarrollo de anticuerpos monoclonales capaces de inhibir estos receptores tiene un especial interés. En combinación con QT, se han publicado tasas de respuestas similares a las de otras localizaciones de cabeza y cuello en pacientes con varias líneas de tratamiento previo (10% de remisiones parciales, 50% de estabilizaciones)[60]. Estos tratamientos van a integrarse en el futuro en el arsenal terapéutico disponible, y en los próximos años deberemos aprender a combinarlos con los tratamientos ac-

tuales para obtener el mejor rendimiento de todos ellos, buscando incrementar la supervivencia y reducir la toxicidad que producimos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Choa G. Cancer of the nasopharynx. En: Suen JY, Myers EN. Cancer of the head and neck. Nueva York: Churchill-Livingstone; 1981. p. 372-414.
2. Cassisi NJ. Clinical evaluation of pharyngeal tumors. En: Tawley SE, Panje WR, Batsakis JG, Lindberg RD, eds. Comprehensive management of head and neck tumors. Filadelfia (PA): WB Saunders; 1987. p. 614-29.
3. Liu LZ, Zhang GY, Xie CM, Liu XW, Cui CY, Li L. Magnetic resonance imaging of retropharyngeal lymph node metastasis in nasopharyngeal carcinoma: patterns of spread. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;66(1):721-30.
4. Sánchez Marle JF, Pardo Martínez R. Evaluación clínica y evolución de los tumores de rinofaringe. En: Suárez C, ed. Tratado de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello. Guadalajara: Proyectos Médicos; 2000. p. 2784-91.
5. Ho JHC. Nasopharyngeal carcinoma. Adv Cancer Res. 1972; 15:59-72.
6. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC CancerBase No. 5, version 2.0. Lyon: IARC Press; 2004.
7. Hsu MM, Huang S, Lynn TC, Hsieh T, Tu SM. The survival of patients with nasopharyngeal carcinoma. Otolaryngol Head Neck Surg. 1982;90:289-95.
8. Lanier A, Bender T, Talbot M. Nasopharyngeal carcinoma in Alaskian, Skimos, Indians and Aleuts: a review of cases and study ob Ebstein-Barr virus, HLA and environmental risk factors. Cancer. 1980;46:2100-6.
9. Easton JM, Levine PH, Hyams VJ. Nasopharyngeal carcinoma in the United States: a pathologic study of 177 US and 30 foreign cases. Arch Otolaryngol. 1980;106:88-91.
10. Ho HC. An epidemiologic and clinical study of nasopharyngeal carcinoma. Int J Radiot Oncol Biol Phys. 1978;4:181-9.
11. Yu MC. Nasopharyngeal carcinoma: epidemiology and dietary factors. IARC Sci Publ. 1991;105:39-47.
12. Vasef MA, Ferlito A, Weiss LM. Nasopharyngeal carcinoma with emphasis on its relationship to Ebstein-Barr virus. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1997;106:348-55.
13. Pathmanathan R, Prasad U, Sadler R, et al. Clonal proliferation of cells infected with Epstein-Barr virus in preinvasive lesions related to nasopharyngeal carcinoma. N Engl J Med. 1995;333: 693-8.
14. Xeng XK, Chen LH, Wang OS, Fu FB. Influence of [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography on salvage treatment decision making for locally persistent nasopharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;65(4):1020-5.
15. Cottrill CP, Nutting CM. Tumours of the nasopharynx. En: Evans PHR, Montgomery PQ, Gullane PJ, eds. Principles and practice of head and neck oncology. Londres: 2003. p. 193-218.
16. Sobin LH, Wittekind C. TNM: classification of malignant tumours. 5.ª ed. Nueva York: Wiley-Liss Inc.; 1997. p. 70-3.
17. Teo P, Leung S, Yu P, et al. Comparison of the Ho's, UICC and AJC stage classification for nasopharyngeal carcinoma. Cancer. 1991; 67:434-9.
18. Lee AW, Sze WM, Au JS, et al. Treatment results for nasopharyngeal carcinoma in the modern era: the Hong Kong experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;61:1107-16.
19. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Shanker G, et al. Chemoradiotherapy vs. radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup Study 0099. J Clin Oncol. 1998; 16:1310-7.
20. Lin JC, Jan JS, Hsu CY, Liang WM, Jiang RS, Wang WY. Phase III study of concurrent chemoradiotherapy vs. radiotherapy alone for advanced nasopharyngeal carcinoma: positive effect on overall and progression-free survival. J Clin Oncol. 2003;21:631-7.
21. Emami B, Sethi A, Petruzzelli GJ, et al. Influence of MRI on target volume delineation and IMRT planning in nasopharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003;57:481-8.
22. Gregoire V, Levendag P, Ang KK, et al. CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node negative-neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG. Consensus guidelines. Radiother Oncol. 2003;69:227-36.
23. Kutcher GJ, Fucks Z, Brenner H, et al. Three-dimensional photon treatment planning for carcinoma of the nasopharynx. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1991;21:169-82.
24. Kam MK, Chau RM, Suen J, et al. Intensity-modulated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: dosimetric advantage over conventional plans and feasibility of dose escalation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003;56:145-57.
25. Wu VW, Kwong DL, Sham JS. Target dose conformity in 3-dimensional conformal radiotherapy and intensity modulated radiotherapy. Radiother Oncol. 2004;71:201-6.
26. Cheng JCH, Chao KSC, Low D. Comparison of IMRT techniques for nasopharyngeal carcinoma. Int J Cancer. 2001;96:126-32.
27. Xia P, Lee N, Liu YM, et al. A study of planning dose constraints for treatment of nasopharyngeal carcinoma using a commercial inverse treatment planning system. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;59(3):886-96.
28. Baujat B, Audry H, Bourhis J, et al. Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: an individual data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients. Int J Radiation Biol Phys. 2006;64(1):47-56.
29. Rossi A, Molinari R, Boracchi P, et al. Adjuvant chemotherapy with vincristine, cyclophosphamide, and doxirubicin after radiotherapy in local-regional nasopharyngeal cancer. Results of a 4-year multicenter randomized study. J Clin Oncol. 1988;6:1401-10.
30. Chi KH, Chang YC, Guo WY, et al. A phase III study of adjuvant chemotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002;52:1238-44.
31. Hareyama M, Sakata K, Shirato H, et al. A prospective, randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy with radiotherapy alone in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma. Cancer. 2002,94:2217-23.
32. Cvitkovic E; the International Nasopharynx Cancer Study Group. Preliminary results of a randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy (cisplatin, epirubicin, bleomycin) plus radiotherapy vs. radiotherapy alone in stage IV undifferentiated nasopharyngeal carcinoma: a positive effect on progression-free survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1996;35:463-9.
33. Chua DTT, Sham JST, Choy D, et al. Preliminary report of the Asian-Oceanian Clinical Oncology Association randomized trial comparing cisplatin and epirubicin followed by radiotherapy vs. radiotherapy alone in the treatment of patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. Cancer. 1998;83: 2270-83.
34. Ma J, Mai HQ, Hong MH, et al. Results of a prospective randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy plus radiotherapy with radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. J Clin Oncol. 2001;19:1350-7.
35. Chan ATC, Teo PML, Leung TWT, et al. A prospective randomized study of chemotherapy adjunctive to definitive radiotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995;33:569-77.
36. Chan ATC, Teo PML, Ngan RK, et al. Concurrent chemotherapy-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: progression-free survival analysis of a phase III randomized trial. J Clin Oncol. 2002;20: 2038-44.
37. Wee J, Tan EH, Tai BC, et al. Randomized trial of radiotherapy vs. concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in patients with American Joint Committee on Cancer/International Union against cancer stage III and IV nasopharyngeal cancer of the endemic variety. J Clin Oncol. 2005;23(27):6730-8.
38. Lee AW, Tung SY, Chan AT, et al. Preliminary results of a randomized study (NPC-9902 trial) on therapeutic gain by concurrent chemotherapy and/or accelerated fractionation for locally advanced nasopharyngeal carcinoma. Int J Radiation Oncology Biol Phys. 2006;66(1):142-51.
39. Lee AW, Lau WH, Tung SY, et al. Preliminary results of a randomized study on therapeutic gain by concurrent chemotherapy for regionally-advanced nasopharyngeal carcinoma: NPC-9901 trial by the Hong Kong nasopharyngeal cancer study group. J Clin Oncol. 2005;23(28):6966-75.
40. Kwong DL, Sham JS, Au GK, et al. Concurrent and adjuvant chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a factorial study. J Clin Oncol. 2004;22:2643-53.

41. Eisbruch A, Lyden T, Bradford CR, 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;53:23-8.
42. Leung TW, Tung SY, Sze WK, et al. Salvage brachytherapy for patients with locally persistent nasopharyngeal carcinoma. Int J Clin Oncol Biol Phys. 2003;47:405-12.
43. Schramm JR, Imola MJ. Access to the nasopharynx. En: Bayley BJ, Calhoun KH, eds. Atlas of head and neck surgery. Filadelfia (PA): Lippincott, Williams & Wilkins; 2001. p. 428-32.
44. Fisch U. The infratemporal fossa approach for nasopharyngeal tumors. Laryngoscope. 1983;93:36-44.
45. Panje WR, Gross CE. Treatment of tumors of the nasopharynx: surgical therapy. En: Tawley SE, Panje WR, Batsakis JG, Lindberg RD, eds. Comprehensive management of head and neck tumors. Filadelfia (PA): WB Saunders; 1987. p. 774-812.
46. Janecka IP, Sen CN, Seckar LN, Arriaga M. Facial translocation: a new approach to the cranial base. Otolaryngol Head Neck Surg. 1990;103:413-20.
47. Suárez C, Llorente JL, Muñoz C, García LA, Rodrigo JP. Facial translocation approach in the management of central skull base and infratemporal tumors. Laryngoscope. 2004;114:1047-51.
48. Lo YM, Leung SF, Chan LY, et al. Plasma cell-free Epstein-Barr virus DNA quantification in patients with nasopharyngeal carcinoma. Correlation with clinical staging. Ann NY Acad Sci. 2000;906: 99-101.
49. Lo YM, Chan AT, Chan LY, et al. Molecular prognostication of nasopharyngeal carcinoma by quantitative analysis of circulating Epstein-Barr virus DNA. Cancer Res. 2000;60:6878-81.
50. Ma BY, King A, Lo YM, et al. Relationship between pre-treatment level of plasma Epstein-Barr virus DNA, tumor burden, and metabolic activity in advanced nasopharyngeal carcinoma. Int J Radiation Biol Phys. 2006;66(3):714-20.
51. Chan AT, Lo YM, Zee B, et al. Plasma Epstein-Barr virus DNA and residual disease after radiotherapy for undifferentiated nasopharyngeal carcinoma. J Natl Cancer Inst. 2002;94:1614-9.
52. Leung S, Lo YM, Chan AT, et al. Disparity of sensitivities in detection of radiation-naive and postirradiation recurrent nasopharyngeal carcinoma of the undifferentiated type by quantitative analysis of circulating Epstein-Barr virus DNA. Clin Cancer Res. 2003;9:3431-4.
53. Leung S, Zee B, Ma BB, et al. Plasma Epstein-Barr viral deoxyribonucleic acid quantification complements tumor-node-metastasis staging prognostication in nasopharyngeal carcinoma. J Clin Oncol. 2006;24:5414-8.
54. Lu TX, Mai WY, Teh BS, et al. Initial experience using intensity-modulated radiotherapy for recurrent nasopharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;58:682-7.
55. Lee N, Xia P, Quivey JM, et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: an update of the UCSF experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002;53:12-22.
56. Zhang L, Peng P, Lu L, Huang PY, Han F, Wu SX. Phase III study comparing standard radiotherapy with o without weekly oxaliplatin in treatment of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: preliminary results. J Clin Oncol. 2005;23:8461-8.
57. Degardin M, Cappelaere P, Krakowski I, et al. Phase II trial of oxaliplatin in advanced and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. Eur J Cancer B Oral Oncol. 1996;32B:278-9.
58. Chan AT, Ma BB, Lo YM, et al. Phase II study of neoadjuvant carboplatin and paclitaxel followed by radiotherapy and concurrent cisplatin in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: therapeutic monitoring with plasma Epstein-Barr virus DNA. J Clin Oncol. 2004;22:3053-60.
59. Ma BB, Poon TC, To KF, et al. Prognostic significance of tumor angiogenesis, Ki 67, p53 oncoprotein, epidermal growth factor receptor and HER-2 receptor protein expression in undifferentiated nasopharyngeal carcinoma: a prospective study. Head and Neck. 2003;25:864-72.
60. Chan AT, Hsu MM, Goh BC, et al. Multicenter, phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma. J Clin Oncol. 2005;23:3568-76.

Tumores de cabeza y cuello de otras localizaciones

José María del Campo Fornis, Susana Cedrés Pérez, Sergio Peralta Muñoz y Aleix Prat Aparicio

DEFINICIÓN Y DIMENSIÓN DEL PROBLEMA

El cáncer de cabeza y cuello es el quinto tumor más frecuente en el mundo y la neoplasia más común en Asia central[1]. En el año 2005, en EE.UU., el número total de tumores malignos de cabeza y cuello fue de 39.200 casos, representando el 2,8% del total de tumores.

Afecta más a los hombres que a las mujeres con una *ratio* de 2:1-4:1. La edad media al diagnóstico es de 40 años, excepto para los tumores de glándulas salivares y nasofaringe, que ocurren a una edad más temprana.

La combinación de alcohol y tabaco es la responsable de la aparición de al menos el 80% de tumores de cabeza y cuello[2]. Otros factores de riesgo relacionados son las infecciones virales crónicas, especialmente por el virus de Epstein-Barr (VEB) y papilomavirus, exposición ocupacional, factores genéticos y déficits alimentarios.

Globalmente, la mayoría de tumores de cabeza y cuello se originan en la superficie del epitelio, siendo, por lo tanto, la histología más frecuente el carcinoma escamoso. Sin embargo, en áreas anatómicas determinadas los tumores de diferenciación mucoide representan un porcentaje significativo del total de tumores. En las glándulas salivares los más frecuentes son los mucoepidermoides y adenoides quísticos, suponiendo el 34 y 22% de los casos[3]. En nasofaringe el carcinoma queratinizante representa un cuarto del total, asociándose a la infección crónica por VEB. El carcinoma indiferenciado (clásico linfoepitelioma) es el subtipo más común de tumores de nasofaringe.

Los carcinomas escamosos se originan en la superficie del epitelio y normalmente invaden la musculatura subyacente de manera precoz. La invasión profunda al periostio es un evento tardío en el desarrollo de estos tumores y la invasión perineural supone un factor pronóstico desfavorable muy importante, con aumento de la posibilidad de recidiva local.

En el momento del diagnóstico más de un 60% de pacientes se presentan con adenopatías cervicales. En el cuello existen aproximadamente 200 ganglios cervicales que se distribuyen en las cadenas ganglionares de la vena yugular, nervio espinal accesorio y arteria facial. Se clasifican las regiones ganglionares cervicales en cinco niveles:

- Nivel I: ganglios del triángulo submentoniano y submandibular.
- Nivel II: área subdigástrica por debajo de la bifurcación de la carótida y ganglios que rodean al nervio accesorio hasta el borde posterior del músculo esternocleidomastoideo.
- Nivel III: ganglios de la bifurcación de la carótida, borde posterior del músculo esternocleidomastoideo y músculo omohioideo.
- Nivel IV: entre el borde posterior del músculo omohioideo y hasta la clavícula.
- Nivel V: ganglios del triángulo cervical posterior.

En general, los tumores de línea media y nasofaringe dan metástasis cervicales en las cadenas cervicales bilaterales, mientras que los tumores bien lateralizados afectan principalmente a los ganglios cervicales ipsilaterales.

Los tumores de las glándulas salivares menores y sarcomas tienen bajo riesgo de afectación cervical.

El riesgo de metástasis a distancia depende de la afectación de los ganglios cervicales, así, los pacientes que presentan metástasis en N0-N1 tienen un riesgo de un 10% de desarrollar metástasis a distancia, y los pacientes con afectación N3 un 30% de riesgo.

A pesar de ocupar el quinto lugar en la incidencia de tumores malignos, el cáncer de cabeza y cuello se engloba de manera práctica en un grupo común en cuanto a la orientación diagnóstica y tratamiento. Dentro de este amplio grupo, los tumores más frecuentes son los de localización laríngea, faríngea y de cavidad oral. Los tumores de menor incidencia, y que repasaremos en esta revisión, son los de senos paranasales, glándulas salivares, nasofaringe (aunque es endémico en Asia) y tumores del paladar. Estos tumores difieren en varios aspectos de los tumores más frecuentes de cabeza y cuello. En primer lugar, la histología predominante no es escamosa o presentan, de manera más habitual que en otras localizaciones, tumores de estirpes mucoides como adenocarcinomas. Los tumores de localización de los senos y glándulas habitualmente son de lento crecimiento y, aunque con una alta frecuencia presentan metástasis cervicales, raramente dan metástasis a distancia. Son tumores en general muy radiosensibles y el papel de la quimioterapia (QT) no ha sido bien estudiado. Estudios epidemiológicos muestran la importancia de agentes etiológicos virales en estos tumores (VEB, especialmente) en contraste con los clásicos tumores de cabeza y cuello, donde los factores de riesgo predominante son el alcohol y tabaco. Estudios a nivel molecular también demuestran que las alteraciones de la vía del EGFR son más frecuentes en estos tumores, por lo que estos pacientes se podrían beneficiar de las terapias dirigidas. Por todas estas peculiaridades se hace necesario hacer estudios seleccionados para pacientes con estos tumores de cabeza y cuello poco frecuentes.

En esta revisión, en primer lugar, se abordarán los aspectos comunes del diagnóstico y tratamiento de estos tumores raros de cabeza y cuello junto con los tumores más prevalentes, y a continuación se hará una breve revisión de cada uno de ellos con sus peculiaridades.

DIAGNÓSTICO DE CONFIRMACIÓN

Es fundamental, en primer lugar, una exploración local del tumor y de las regiones ganglionares cervicales. El examen físico debe incluir la inspección de la cavidad oral y la palpación bimanual del suelo de la boca y de la lengua.

La tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) se utilizan para evaluar el tamaño y la localización del tumor primario y de las adenopatías. Estas exploraciones permiten una valoración de las posibilidades quirúrgicas de los pacientes.

Se debe completar el estudio con una exploración endoscópica bajo anestesia que incluya una laringoscopia, esofagoscopia y broncoscopia.

El diagnóstico histológico definitivo se realiza con mayor frecuencia por punción aspiración con aguja fina (PAAF). La biopsia por PAAF se realiza habitualmente para hacer el diagnóstico inicial del paciente que se presenta con adenopatías cervicales sin un tumor primario evidente. Esta prueba tiene una alta sensibilidad y especificidad (aproximadamente 90%), siendo las punciones no diagnósticas tan sólo un 5-16% de los casos.

La confirmación del tumor primario se hace mediante biopsia por laringoscopia indirecta.

ESTADIAJE

El sistema de estadificación de los tumores de cabeza y cuello se basa en datos clínicos y de pruebas de imagen para estimar lo mejor posible la extensión de la enfermedad antes del tratamiento.

La medida del tumor primario se basa en la inspección y palpación, cuando sea posible, y en el examen indirecto por espejo y directo por laringoscopia directa. Estudios radiológicos ayudan a evaluar la enfermedad local (TC, RM). El sistema de drenaje linfático debe ser cuidadosamente examinado por palpación y pruebas de imagen y se debe realizar biopsia en los casos dudosos.

El sistema de estadificación del la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) es el sistema internacional aceptado[4]. Se utiliza la T (extensión del

tumor primario), la N (afectación de adenopatías cervicales) y la M (presencia o ausencia de metástasis a distancia) para definir la extensión anatómica del tumor previo al tratamiento[4]. En función de estos tres datos se clasifican los tumores malignos de cabeza y cuello en siete estadios (Tabla 1).

Los criterios para estadificar la T son diferentes según la localización del tumor primario. En general los tumores de la cavidad oral, glándulas salivares, hipofaringe y orofaringe se clasifican según su tamaño. Los tumores T3 de la glotis, supraglotis, subglotis e hipofaringe se clasifican según la posible fijación de la laringe. Todos los tumores T4 se definen por los mismos criterios (invasión del hueso o cartílago).

Existen sistemas de clasificación diferentes para la T en las localizaciones de los senos maxilar, etmoidal y cavidad nasal, en los que tumores resecables (T4a) incluyen la afectación de los componentes de la órbita, los senos frontal o esfenoidal y la piel nasal, mientras que los T4 irresecables (T4b) se extienden hacia el cerebro, nasofaringe o *clivus*.

La estadificación de la N para definir las adenopatías cervicales es uniforme para todas las localizaciones, excepto para la nasofaringe (Tablas 2 y 3).

La clasificación por estadios permite una planificación terapéutica considerando tumores resecables los estadios I-III. Más complejo es el abordaje de los estadios IV, donde la última revisión del AJCC considera los estadios IVA enfermedad avanzada pero resecable, los IVB avanzada e irresecable y los IVC enfermedad metastásica.

Tabla 1. Clasificación por estadios de tumores de cabeza y cuello

Estadio	T	N	M
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T3 T1 T2 T3	N0 N1 N1 N1	M0 M0 M0 M0
Estadio IVA	T4a T4a T1 T2 T3 T4a	N0 N1 N2 N2 N2 N2	M0 M0 M0 M0 M0 M0
Estadio IVB	T4b Cualquier T	Cualquier N N3	M0 M0
Estadio IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1

ESTUDIO DE EXTENSIÓN

El abordaje para el diagnóstico de sospecha del carcinoma de cabeza y cuello comienza por una detallada historia clínica y examen físico, incluyendo la visualización endoscópica de la nasofaringe y laringe. El examen bimanual del suelo de la boca es importante para determinar la extensión local de los tumores de la cavidad oral. El fibroscopio flexible permite la visualización de la cavidad nasal, nasofaringe, base de la lengua, hipofaringe, laringe, y visualiza la movilidad de las cuerdas vocales. Los estudios de imagen ayudan a determinar la extensión local del tumor y la presencia de linfadenopatías patológicas. El diagnóstico histológico es obligatorio antes de iniciar el tratamiento, y puede ser obtenido por aspiración con aguja fina.

PAAF

Se utiliza con frecuencia para el diagnóstico inicial del paciente que se presenta con adenopatías cervicales sin aparente tumor primario en otra localización. Es una técnica segura y de sencilla realización. El pequeño diámetro de la aguja de aspiración hace muy improbable la posibilidad de diseminación de células tumorales desde el lecho tumoral. La sensibilidad y especificidad oscilan entre el 89-98%.

Numerosos estudios han comparado la PAAF con TC para determinar la presencia de adenopa-

Tabla 2. Clasificación de los ganglios regionales de cabeza y cuello excepto nasofaringe	
Nx	Ganglios linfáticos no evaluados
N0	No metástasis ganglionares cervicales
N1	Metástasis en un ganglio ipsilateral < 3 cm en diámetro mayor
N2 N2a N2b N2c	 Metástasis en un ganglio ipsilateral > 3 cm pero < 6 cm Múltiples adenopatías ipsilaterales (ninguna > 6 cm) Adenopatías bilaterales o contralaterales (ninguna > 6 cm)
N3	Metástasis en un ganglio linfático > 6 cm

Tabla 3. Clasificación de los ganglios linfáticos regionales para nasofaringe	
Nx	Ganglios linfáticos no evaluados
N0	No metástasis ganglionares
N1	Metástasis ganglionares unilaterales, < 6 cm en diámetro mayor, por debajo de fosa supraclavicular
N2	Metástasis ganglionares bilaterales, 6 cm o menos en diámetro mayor, por debajo de la fosa supraclavicular
N3 N3a N3b	Metástasis de un ganglio linfático Mayor de 6 cm de diámetro mayor Extensión a la fosa supraclavicular

tías cervicales patológicas. Algunos estudios han revelado resultados similares en términos de eficacia, mientras que otros han concluido resultados favorables para la PAAF. Por esta razón, actualmente se recomienda la PAAF para cualquier paciente con adenopatías clínicamente evidentes, independiente de los resultados de la TC.

Tomografía axial computarizada

Para los tumores de la cavidad oral, la TC contrastada determina la extensión de la infiltración en la musculatura profunda y en la mandíbula. Para el resto de localizaciones de tumores de cabeza y cuello es útil para estadiar los tumores con tendencia a la invasión profunda o para la infiltración de estructuras profundas difícil de detectar por la exploración. Tiene alta especificidad para detectar invasión ósea y del cartílago, lo que implica la estadificación directa T4.

Comparado con la exploración física, la TC aumenta la detección de metástasis cervicales con una especificidad del 83 frente al 81% para la exploración.

Las limitaciones de la TC para detectar la extensión del tumor a nivel locorregional incluyen la evaluación de las adenopatías de tamaño *borderline,* la necrosis de los ganglios o la extensión extracapsular, que no pueden ser diferenciadas por la TC de los ganglios no patológicos.

Para evaluar la detección de las metástasis a distancia, la TC ha demostrado ser superior a la radiografía de tórax, sin embargo, falla en detectar entre un 20-30% de metástasis torácicas y de un 2-5% de las metástasis que aparecerán fuera del tórax.

Resonancia magnética nuclear

Comparada con la TC, la RM es superior para la definición de los tejidos blandos y también para discriminar lesiones tumorales de mucosas con cambios inflamatorios e identificar invasión en la médula ósea.

En la mayoría de estudios comparativos de TC frente a RM para evaluar las adenopatías cervicales, la TC ha resultado ser superior a la RM, la cual tiene una baja sensibilidad (57-67%).

Tomografía por emisión de positrones

Puede detectar neoplasias en etapas más tempranas. En tumores de cabeza y cuello se ha aprobado el PET tanto para el diagnóstico de estadificación inicial como para el reestadiaje después del tratamiento. El PET parece ser, al menos, tan sensible como la TC para detectar el tumor primario. El PET ha demostrado ser superior que la TC y la RM para detectar tanto las metástasis cervicales como a distancia y también segundos tumores primarios.

El valor del PET es más incierto para tumores con adenopatías cervicales clínicamente negativos (N0), lo que refleja sus limitaciones para detectar metástasis cervicales ocultas menores de 5 mm.

El PET-TC es la técnica de fusión de las imágenes de la TC con la actividad del radionúclido del PET convencional, y permite solventar la limitación del PET en localizar la situación anatómica de la captación de radiotrazador.

El papel más importante actualmente en el desarrollo del PET radica en la capacidad de evaluar el tumor residual una vez finalizado el tratamiento. En varios estudios el PET ha resultado ser superior a la exploración física y la TC o RM para detectar recurrencias del tumor, porque diferencia mejor el tejido tumoral de los tejidos radiados y cambios inflamatorios poscirugía.

Radiografía de tórax

La indicación de la radiografía es para determinar las metástasis a distancia en el tórax. Sin embargo, aunque ha sido la técnica más aplicada hasta ahora y sigue siendo el estudio de imagen de elección en las guías norteamericanas (al menos en etapas precoces), tiene una sensibilidad muy variable, de entre 50-94%.

Gammagrafía ósea

En los pacientes sin sintomatología sugestiva de metástasis óseas no tiene valor. En un estudio de 93 casos, 40 pacientes tuvieron estudios patológicos, sin embargo, ninguno tuvo metástasis óseas verdaderas.

Panendoscopia

Dado que los tumores sincrónicos se detectan hasta en un 15% de los casos, la exploración de localizaciones que comparten factores de riesgo comunes es de vital importancia.

La exploración con laringoscopia, esofagoscopia y broncoscopia en un metaanálisis de 40.287 pacientes detectó un 9% de tumores sincrónicos esofágicos.

TUMORES DE LOS SENOS PARANASALES

Los tumores malignos de los senos paranasales son raros, representando sólo el 3% de las neoplasias del tracto aerodigestivo superior, con un riesgo anual estimado de un caso/100.000 habitantes[5]. La incidencia es mayor en hombres que en mujeres (2:1), con un pico de incidencia entre los 50-59 años de edad. Las lesiones del seno maxilar son las más frecuentes, seguidas del seno etmoidal, esfenoidal y frontal. Los carcinomas primarios del seno esfenoidal son muy raros, e imitan en su comportamiento a tumores de la nasofaringe.

Numerosos factores de riesgo se asocian al desarrollo de carcinomas de los senos paranasales. Los adenocarcinomas de la cavidad nasal y del seno etmoidal se han relacionado con los traba-

jadores de maderas. Entre los factores de exposición ocupacional se han identificado el thorotrast, níquel, cromo, aceites de isopropilo, hidrocarburos volátiles, fibras orgánicas de la madera, zapatos e industrias textiles. Al igual que en el resto de tumores del área de cabeza y cuello, la exposición al tabaco es un factor de riesgo determinante. En un estudio caso-control los fumadores tenían doble de riesgo de desarrollar tumores de los senos paranasales comparado con los no fumadores[6]. Aunque el papel de los virus en la aparición de tumores de los senos es incierto, se han detectado los virus del papilomavirus 6, 11, 16 y 18 en carcinomas escamosos de senos paranasales[7]. Hay poca evidencia sobre el papel del VEB en carcinomas de los senos.

El carcinoma escamoso representa entre el 45-80% de los casos, seguido por adenocarcinomas y tumores mucoepidermoides. Otros tumores más raros incluyen el carcinoma adenoide quístico, angiosarcoma, rabdomiosarcoma, linfomas, estesioneuroblastoma, melanomas y meningiomas.

Normalmente los tumores de los senos paranasales son bien diferenciados y de lento crecimiento, por lo que en estadios precoces son asintomáticos, hasta que invaden las estructuras adyacentes. Por esta razón el diagnóstico se retrasa con frecuencia.

Los síntomas de presentación más comunes son: dolor facial o dental, obstrucción nasal y epistaxis. Los síntomas orales, como pérdida de piezas dentarias, ocurren en el 25-30% de los pacientes. La combinación del síntoma de dolor junto con obstrucción nasal unilateral y síntomas oculares ocurre en un 25-50% de pacientes con enfermedad nasal y etmoidal, respectivamente. Una clásica tríada de asimetría facial, tumor palpable o visible en la cavidad oral y tumor intranasal visible ocurre en el 40-60% de pacientes con enfermedad avanzada.

Las lesiones avanzadas en el seno etmoidal se extienden a la fosa craneal anterior por la lámina cribiforme o hacia la órbita por lámina papirácea, resultando en anosmia o desplazamiento del globo ocular. Los del seno esfenoidal se extienden directamente por la pared lateral del hueso hacia el seno cavernoso, pudiendo invadir la fosa craneal media directamente o por el nervio infraorbitario, refiriendo los pacientes diplopía, visión borrosa, proptosis y *trismus*.

La mucosa de los senos no tiene capilares linfáticos, por lo que las metástasis cervicales de los carcinomas de los senos son muy raras, incluso en la etapa avanzada. La incidencia de afectación de los ganglios es del 10-15% para el seno etmoidal y menos para el esfenoidal. La incidencia de afectación linfática aumenta cuando los tumores se extienden localmente a los sitios adyacentes, especialmente hacia la cavidad oral. Los ganglios retrofaríngeos son el primer escalón de drenaje linfático para los tumores de los senos. Otros ganglios regionales que pueden verse afectos con la extensión linfática son los que rodean a la glándula parótida y los del nivel I.

Diagnóstico de confirmación

El seno maxilar es fácilmente abordable para obtener material histológico. La biopsia se realiza en quirófano y bajo anestesia a través de la pared maxilar anterior. Los tumores localmente avanzados pueden ser abordables por vía intranasal o a través del *sulcus* gingivobucal. Los tumores del seno etmoidal se pueden biopsiar por exploración endoscópica o transnasal. Los tumores del seno frontal se biopsian intraoperatoriamente a través del receso frontal.

Sin embargo, a pesar de la baja frecuencia de afectación metastásica cervical en los tumores de los senos paranasales, y dado lo agresivo de estos abordajes para obtener un resultado de diagnóstico histológico, los tumores localmente avanzados que se presentan con adenopatías aumentadas de tamaño palpables o visibles por TC o RM pueden ser diagnosticados de manera definitiva con una biopsia de las adenopatías, que tiene una sensibilidad y especificidad en torno a un 90%. El resultado de la biopsia cervical con una prueba de imagen positiva para tumor en los senos sirve para la estadificación de la mayoría de los pacientes.

Estadiaje

El sistema de la AJCC se emplea para la estadificación de estos tumores. La clasificación de la

N es igual que para otras localizaciones (Tabla 2). No existe sistema de estadificación para los tumores de los senos frontales o esfenoidales.

Tumores del seno maxilar

- Tx: tumor primario no evaluado.
- T0: no evidencia de tumor primario.
- Tis: carcinoma *in situ.*
- T1: tumor limitado a la mucosa del seno maxilar, sin erosión o destrucción del hueso.
- T2: tumor que erosiona o destruye el hueso, incluyendo extensión hacia el paladar duro y/o meato nasal, excepto extensión a la pared posterior del seno maxilar y lámina pterigoidea.
- T3: tumor que invade cualquiera de los siguientes: hueso de la pared posterior del seno maxilar, tejido subcutáneo, suelo o pared lateral de la órbita, fosa pterigoidea y seno etmoidal.
- T4a: tumor que invade el contenido de la órbita anterior, piel de la mejilla, fosa infratemporal, lámina cribiforme y senos frontal o esfenoidal.
- T4b: tumor que invade cualquiera de los siguientes: lámina cribiforme, ápex de la órbita, duramadre, cerebro, fosa craneal media, nervios craneales (excepto la rama maxilar del nervio trigémino), nasofaringe o *clivus.*

Seno etmoidal y cavidad nasal

- Tx: tumor primario no evaluado.
- T0: no evidencia de tumor primario.
- Tis: carcinoma *in situ.*
- T1: tumor limitado a una de las dos localizaciones con o sin invasión ósea.
- T2: tumor que afecta a las dos localizaciones, o que se extiende a una región adyacente con el complejo nasoetmoidal, con o sin invasión ósea.
- T3: tumor que invade la pared medial o suelo de la órbita, seno maxilar, paladar o lámina cribiforme.
- T4a: tumor que invade cualquiera de los siguientes: el contenido de la órbita anterior, piel de la mejilla, extensión mínima a la fosa craneal anterior, lámina pterigoidea y senos frontal o esfenoidal.
- T4b: tumor que invade cualquiera de los siguientes: ápex de la órbita, duramadre, cerebro, fosa craneal media, nervios craneales (excepto la rama maxilar del nervio trigémino), nasofaringe o *clivus.*

Estudio de extensión

La historia clínica y la exploración física deben ser detalladas, prestando especial atención a signos y síntomas de extensión a la órbita y afectación de nervios craneales. El examen por endoscopia (rinoscopia y nasofaringoscopia) es necesario para medir la enfermedad local y obtener material histológico para el diagnóstico.

En cuanto a las pruebas de imagen, la TC y la RM son complementarias en evaluar la extensión de la enfermedad[8]. La TC es más útil para evaluar la extensión del tumor en las estructuras óseas como el suelo de la boca y la fosa infratemporal, y para delinear la extensión en la cavidad intranasal oral y nasofaringe. La RM ofrece mejores medidas de la infiltración del tumor en los tejidos blandos adyacentes como la dura y el seno cavernoso, y además permite ver la base del cráneo.

Factores pronósticos

Al igual que para la mayoría de tumores del área de cabeza y cuello los resultados del tratamiento se han relacionado estrechamente con la invasión perineural y la presencia de enfermedad residual macroscópica tras la cirugía. En el caso de los tumores del seno etmoidal la afectación de la lámina cribiforme tiene implicación pronóstica. En un estudio de 41 pacientes tratados con QT de inducción seguido de cirugía y RT, se demostró en 21 pacientes que la invasión radiológica de la lámina cribiforme tenía implicaciones pronósticas[9].

Es posible que existan marcadores moleculares de respuesta a la QT, al menos para los adenocarcinomas del seno etmoidal, donde se ha encontrado una estrecha relación entre la mutación de p53 y la respuesta a la QT. En un estudio prospectivo de 30 pacientes que fueron tratados con QT de inducción con cisplatino, 5-FU y leucovorín seguido de cirugía y RT, se demostraron respuestas completas patológicas en el 83% de los tumores sin mutación de p53, frente al 11% de los tumores que presentaban la mutación[10].

Manejo y estrategia terapéutica

El tratamiento óptimo de los carcinomas de los senos paranasales es desconocido. Por la baja incidencia de estos tumores es muy difícil desarrollar ensayos clínicos específicos dirigidos a esta población, por lo que la mayoría de esquemas terapéuticos vienen inferidos de estudios de tumores generales de cabeza y cuello. La mayoría de los trabajos publicados, centrados exclusivamente en tumores de los senos paranasales, consisten en estudios retrospectivos de instituciones únicas que usan varios regímenes de tratamiento.

La cirugía es el tratamiento principal para los tumores del seno maxilar y etmoidal, sin embargo, como con frecuencia se presentan como enfermedad localmente avanzada, la cirugía sola tiene limitaciones. Independientemente del estado de los ganglios, la RT adyuvante optimiza en control local.

Enfermedad localizada

Seno etmoidal

La RT produce mejores resultados que la cirugía, por lo que es el tratamiento inicial de elección[11]. Para los casos en los que se pueda asegurar una resección quirúrgica completa con márgenes adecuados y con buen resultado funcional, la cirugía es una alternativa válida a la RT. En estos casos que se traten con cirugía se recomienda la administración de RT adyuvante, incluso si los márgenes están libres. La técnica quirúrgica depende de la localización y extensión del tumor, de manera que para los tumores de pequeño tamaño se realiza etmoidectomía en bloque con maxilectomía media, y para los tumores más extensos se suele realizar resección craneofacial o transglabelar[12]. La supervivencia global se aproxima a 74 y 70% a los 3 y 5 años, respectivamente, para todos los pacientes tratados con cirugía.

Senos maxilares

Al contrario que los tumores del seno etmoidal, las lesiones del seno maxilar son relativamente sencillas de abordar por cirugía. Normalmente los tumores de pequeño tamaño (T1 y T2) se tratan con maxilectomía simple, y las lesiones más avanzadas, con maxilectomía extendida o radical. Aunque las lesiones precoces pueden curarse con el tratamiento quirúrgico, en la mayoría de centros se aplica RT adyuvante para reducir la posibilidad de recidiva local. La extensión del tumor a la base del cráneo, nasofaringe y seno esfenoidal contraindica la cirugía.

Un estudio retrospectivo de 149 pacientes afectos de tumores del seno maxilar en estadios II-IV tratados con cirugía radical seguido de RT adyuvante resultó en una supervivencia del 75, 36 y 11% para los pacientes estadios II, III o IV, respectivamente[13].

La incorporación de la QT y la RT a la cirugía ha conseguido mejorar los resultados en cuanto a respuesta, cirugía menos radical (preservación de la órbita) y supervivencia libre de enfermedad frente a los tratamientos locales. Sin embargo, hay que tener en cuenta que estos estudios se basan en resultados de series con escaso número de pacientes. En un primer estudio, 12 pacientes con carcinoma escamoso de senos paranasales (la mayoría senos maxilares) y fosa nasal fueron tratados con cisplatino y 5-FU seguido de RT preoperatoria y cirugía. Se consiguió una tasa de respuesta para la QT neoadyuvante del 70%, y, aunque no se encontraron respuestas clínicas completas, el resultado histológico definitivo no encontró tumor

viable en ocho pacientes y enfermedad sólo microscópica en tres. El control local se alcanzó en 11 de 12 pacientes, y 10 estaban libres de recurrencia y vivos después de un seguimiento de 27 meses[14]. En un segundo estudio de cisplatino y 5-FU seguido de cirugía y RT postoperatoria con o sin QT concomitante en 12 pacientes estadio III-IV después de 55 meses de mediana de seguimiento, 11 pacientes estaban libres de enfermedad[15].

Seno frontal y esfenoidal

La complicada localización anatómica de estos tumores hace imposible el abordaje quirúrgico. Estos tumores se tratan habitualmente con RT como modalidad única.

La RT se debe administrar con megavoltaje externo y con un diseño muy exhaustivo del campo de tratamiento debido a la proximidad de órganos vitales y muy sensibles a la radiación, como el globo ocular y estructuras del SNC. Normalmente la dosis total de RT es de 45-50 Gy, con fraccionamiento diario convencional con un *boost* de 15-20 Gy en el tumor primario. Complicaciones de la RT incluyen otitis media, meningitis, ceguera uni o bilateral, neuritis del nervio óptico y daño del SNC. La RT hiperfraccionada ha sido evaluada en dos estudios con pequeño número de pacientes y, aunque los datos son prometedores para la RT hiperfraccionada, no ha podido ser demostrada de manera concluyente su superioridad sobre la RT con fraccionamiento convencional[16].

Enfermedad avanzada

Los pacientes con enfermedad irresecable se tratan con QT-RT concurrente, mientras que los metastásicos con QT sola.

Los estudios de tratamiento concurrente son escasos y con series de pocos pacientes. En una serie de pacientes estadio IV irresecable de varias localizaciones del área de cabeza y cuello, se alcanzó con un curso corto de RT hiperfraccionada y concomitante con cisplatino una tasa de control local a 3 años del 78% para los pacientes con carcinomas de los senos paranasales[17].

En cuanto al tipo de QT a administrar no existen estudios dirigidos a pacientes con tumores de los senos paranasales, por lo que se administran los mismos esquemas que para el resto de tumores de cabeza y cuello. Los esquemas con mayor tasa de respuesta y mejores supervivencias son aquellos que utilizan combinaciones de platino con taxanos o 5-FU, y últimamente se emplean tripletes con combinación de los tres fármacos (Tabla 4).

La combinación de cisplatino con 5-FU en infusión continua en la enfermedad recurrente o metastásica ha sido el esquema más utilizado desde hace décadas, consiguiendo unas tasas de respuestas del 30-35%[18]. El cisplatino se ha combinado con taxanos en varios estudios, alcanzando unas tasas de respuestas similares a los estudios con 5-FU, pero con distinto perfil de toxicidad (menos toxicidad digestiva y de mucosas y más toxicidad neurológica)[19]. Estos dos esquemas de tratamiento han sido comparados directamente por el grupo ECOG para la enfermedad avanzada en primera línea. En este estudio, un total de 194 pacientes fueron asignados a cisplatino (75 mg/m^2/21 días) y paclitaxel (175 mg/m^2/21 días) o a cisplatino (100 mg/m^2/21 días) con 5-FU (1.000 mg/m^2/d en infusión continua durante 4 días). La supervivencia fue superior en el brazo de combinación con paclitaxel (8,7 *vs* 8,1 meses). Sin embargo, en este estudio los resultados de supervivencia para la rama con paclitaxel fueron superiores a controles históricos, lo que dificulta la interpretación de los resultados. La toxicidad hematológica y gastrointestinal fue superior en el brazo de 5-FU. Los resultados preliminares de la combinación de cisplatino con docetaxel comunican unas tasas de respuesta superiores a otras combinaciones (hasta 54% de respuesta para la enfermedad metastásica), pero estos resultados se obtienen de series pequeñas de pacientes y, aunque son prometedores, todavía no son definitivos[20,21].

La combinación de los tres fármacos parece especialmente activa, con datos de alta tasa de respuesta cuando se utilizan principalmente como tratamiento de inducción previo a un tratamiento local definitivo de cirugía o RT. Sin embargo, hay pocos datos de la administración de tripletes de

Tabla 4. QT en combinación frente a agente único en tumores avanzados de cabeza y cuello

Estudio	Régimen	N	RO (%)	P	TAP (meses)
Forastiere A, 1992	PF Carboplatino/5-FU MTX	87 86 88	32 21 10	7 5 6	p < 0,001 para PF *vs* MTX p = 0,05 para carboplatino/5-FU *vs* MTX
Jacobs C, 1992	PF CDDP 5-FU	79 83 83	32 17 13	6 5 6	p = 0,035 para PF *vs* cisplatino p = 0,05 para PF *vs* 5-FU
Liverpool Group Br J Cancer. 1990	PF Cisplatino/MTX Cisplatino MTX	50 50 50 50	24 22 28 12	5 5 7 4	No diferencias
Clavel M, 1994	PF Cisplatino/MTX/bleomicina/vincristina Cisplatino	116 127 122	34 37 16	6 8 5	p no significativa
Williams SD, 1996	Cisplatino/vinblastina/bleomicina MTX	92 98	24 16	6 6	p no significativa
Vogl SE, 1985	Cisplatino/MTX/bleomicina MTX	80 83	48 35	6 6	p no significativa

Tabla 5. Seguimiento recomendado para los pacientes con tumores del área de cabeza y cuello. Recomendaciones de la ASHNS (*American Society of Head and Neck Surgery*)

Año postratamiento	Frecuencia de las visitas	N.º de visitas/año
1	Cada 1-3 meses	4-12
2	Cada 2-4 meses	3-6
3	Cada 3-6 meses	2-4
4-5	Cada 4-6 meses	2-3
Más de 6	Cada 12 meses	1

QT para los pacientes con tumores de los senos paranasales en etapas de enfermedad metastásica. En un estudio de 23 pacientes en primera línea con enfermedad metastásica o recurrente que recibieron paclitaxel (160 mg/m^2/3 semanas) con cisplatino (25 mg/m^2/3 semanas, días 1-3) y 5-FU (250 mg/m^2/3 semanas en *bolus,* 3 días consecutivos) se alcanzó una tasa de respuesta del 38%[22].

Otro estudio de 25 pacientes con enfermedad recurrente que no habían recibido tratamiento previo de QT fueron tratados con paclitaxel (135 mg/m^2, día 1) más cisplatino (75 mg/m^2, día 2) y 5-FU (800-1.000 mg/m^2, días 2-5) en ciclos/21 días. En este estudio la tasa de respuesta global fue del 60%[23]. El estudio llevado a cabo con QT de combinación con tripletes que incluyó mayor núme-

ro de pacientes fue el estudio de Vermorken, comunicado en la ASCO del año 2004[24]. En este estudio, un total de 358 pacientes con enfermedad irresecable de varias localizaciones de cabeza y cuello (70% eran tumores de orofaringe e hipofaringe) se trataron con QT consistente en cisplatino y 5-FU con o sin docetaxel (TPF). En este estudio, tanto la tasa de respuesta como la supervivencia libre de progresión y global fueron significativamente superiores en el brazo de la combinación.

Seguimiento

El objetivo del seguimiento de los pacientes con carcinomas de senos paranasales es aumentar la supervivencia por la detección precoz de la recurrencia e identificar segundos cánceres, sobre todo en el área de cabeza y cuello, pulmón y esófago.

A pesar del poco beneficio de las revisiones de seguimiento después del tratamiento, la mayoría de protocolos recomiendan un seguimiento intenso en los primeros 2 años, que es el periodo de mayor riesgo de recurrencia (Tabla 5).

TUMORES DE GLÁNDULAS SALIVARES

Los tumores de las glándulas salivares pueden surgir de la glándulas mayores (parótida, submandibular y sublingual) o de las menores que se localizan a través de la submucosa del tracto aerodigestivo superior. En general, son tumores poco frecuentes, con histología y comportamiento variable. Suponen del 3-6% de los tumores de cabeza y cuello en el adulto, con una incidencia de 1-3/100.000 habitantes/año[25]. La edad media de presentación es de 55-65 años para las lesiones malignas, mientras que las benignas normalmente aparecen a edades más tempranas (45 años). Estos tumores aparecen con mayor frecuencia en la glándula parótida, representando el 70-85% de todos los tumores de las glándulas salivares. Sin embargo, ante la aparición de una lesión en la glándula parótida, lo primero que se debe descartar es que se trate de una lesión benigna, ya que los tumores malignos suponen sólo el 15-25% de todos los tumores de parótida. Por el contrario, en las glándulas salivares menores existe mayor posibilidad de que una lesión de nueva aparición sea una neoplasia, ya que el 80% de las lesiones que asientan en estas glándulas son malignas.

Los factores de riesgo predisponentes para el desarrollo de tumores de las glándulas salivares no son bien conocidos. Al contrario que otros tumores de cabeza y cuello, la exposición al tabaco y alcohol no ha sido asociada de forma consistente con la formación de estos tumores. El VEB y las radiaciones ionizantes también se han implicado en la patogénesis. Otros factores ambientales, como la exposición al queroseno, alteraciones de la dieta (reducida ingesta de frutas y verduras), también se han relacionado con la aparición de estos tumores.

Los tumores de las glándulas salivares son variables en sus patrones de crecimiento y comportamiento histológico (Tabla 6). En un estudio epidemiológico en 2.807 pacientes, el 54% eran lesiones benignas, la mayoría adenomas pleomorfos. Los tipos más frecuentes de cáncer son el carcinoma mucoepidermoide y el adenoide quístico, representando el 34 y 22% de los casos, respectivamente. Estos tumores pueden ocurrir en cualquiera de las glándulas. Los tumores malignos se subdividen, según el grado de diferenciación, en bajo y alto grado.

– Tumores de bajo grado de malignidad.
  - Tumor de células actínicas: tiene un curso indolente y es más frecuente en mujeres. Raramente desarrolla metástasis a distancia.
  - Carcinoma mucoepidermoide de bajo grado: son también indolentes y pueden aparecer a cualquier edad.

– Tumores de alto grado de malignidad.
  - Carcinoma mucoepidermoide de alto grado: son tumores agresivos con infiltración amplia de la glándula salivar. Dan metástasis linfáticas y a distancia de manera precoz.
  - Adenocarcinoma pobremente diferenciado, anaplásico y escamoso: aparecen en la edad avanzada y tienen un comportamiento agresivo. Los verdaderos tumores que

Tabla 6. Clasificación de la OMS de los tumores de glándulas salivares

Adenomas	Carcinomas	Tumores no epiteliales
Adenoma pleomorfo	Carcinoma de células acinares	Linfoma maligno
Mioepitelioma	Carcinoma mucoepidermoide	Tumores secundarios
Adenoma de células basal	Carcinoma adenoide quístico	Tumores no clasificados
Tumor de Warthin	Adenocarcinoma pleomorfo de bajo grado	Lesiones tumor-*like* (sialodenosis, oncocitosis, sialometaplasia…)
Oncocitoma	Carcinosarcoma	
Adenoma canalicular	Adenoca basal	
Adenoma sebáceo	Carcinoma sebáceo	
Cistoadenoma	Adenocarcinoma mucinoso Carcinoma oncocítico Adenocarcinoma de ducto salivar Mioepitelioma maligno Carcinoma de células escamosas Carcinoma de células pequeñas Carcinoma indiferenciado	

surgen de las glándulas son raros. Casi la mayoría de tumores escamosos que ocurren en la glándula parótida son en realidad metástasis de cáncer de piel.

- Carcinoma adenoide quístico: es poco frecuente y de crecimiento lento o rápido. Metastatiza a los ganglios y a distancia, y la afectación perineural es característica. A pesar del tratamiento radical pueden ocurrir recurrencias muchos años después de tratamiento.

Aproximadamente, el 25% de los tumores malignos tienen ganglios positivos en el momento del diagnóstico, bien sea por metástasis ganglionares clínicamente evidentes o por afectación microscópica. El sitio más frecuente de metástasis es el pulmón, con el 80% de las diseminaciones a distancia, seguido del hueso e hígado. Los tumores de las glándulas salivares con mayor capacidad de diseminación a distancia son los adenoides quísticos, carcinomas indiferenciados, carcinomas mixtos y carcinomas ductales. La evolución de las metástasis a distancia de los carcinomas adenoides quísticos es particularmente lenta, alcanzando unas supervivencias de hasta 20 años.

La clínica viene determinada por la localización del tumor primario. En general, deben hacer sospechar de malignidad las lesiones que aparecen en una glándula salivar y que cursan con crecimiento rápido, dolor, afectación del nervio facial y presencia de adenopatías cervicales. La mayoría de pacientes con tumores de la glándula parótida se presentan con una masa solitaria de lento crecimiento y asintomática. En los lóbulos profundos la masa puede estar pobremente definida, simulando generalmente un alargamiento de la glándula. En la exploración, la inspección del área parafaríngea y de la fosa tonsilar es necesaria para determinar la extensión del tumor; la exploración del cuero cabelludo, piel y cuello pueden revelar la presencia de tumores cutáneos que metastatizan a las glándulas, como el escamoso de piel. La parálisis del nervio facial asociada a masa en la parótida es casi siempre indicativa de tumor maligno, con la excepción de la sarcoidosis y el schwannoma. En la glándula submandibular se presentan como masa asintomática. Los tumores de las glándulas salivares menores surgen de la mucosa de la cavidad oral y se presentan como masa dolorosa submucosa en el

paladar, labios o mucosa bucal; se pueden ulcerar, siendo necesario en estos casos establecer el diagnóstico diferencial con los carcinomas escamosos. Cuando se presentan en la cavidad nasal o en seno maxilar pueden producir obstrucción nasal, congestión, cambios en la visión o *trismus.*

Diagnóstico de confirmación

La biopsia por aspiración con aguja fina es un procedimiento simple que permite obtener el material histológico necesario para el diagnóstico de confirmación. Puede determinar si es un tumor primario de la glándula o metastásico. La exactitud de la PAAF depende de la experiencia del operador y del citólogo que analice la muestra. En manos expertas, la sensibilidad para detectar células malignas es de un 87-94%, y la especificidad del 75-100%. En el caso de los tumores de la glándula parótida y submandibular, la biopsia (incisional o escisional) puede contaminar el lecho tumoral, incrementando el riesgo de recurrencia y daño al nervio facial, por lo que es necesario que estos procedimientos se realicen sólo por manos expertas.

Los estudios de imagen confirman la localización del tumor.

Estadiaje

El sistema TNM del AJCC se utiliza para estadificar el cáncer de glándula parótida, submandibular y sublingual. Los tumores que surgen de las glándulas salivares menores se clasifican de acuerdo con el lugar anatómico donde se originan (p. ej. labio, mucosa paladar…). Dentro del sistema TNM, la N (ganglios linfáticos) es igual que para el resto de tumores del área de cabeza y cuello.

Tumor primario (T):

– Tx: no se evalúa el tumor primario.
– T0: no hay evidencia de tumor primario.
– T1: tumor menor de 2 cm en su diámetro mayor sin extensión extraparenquimatosa.
– T2: tumor mayor de 2 cm pero menor de 4 cm en el diámetro mayor sin extensión extraparenquimatosa.
– T3: tumor mayor de 4 cm y/o afectación extraparenquimatosa.
– T4a: tumor que invade la piel, mandíbula, canal auditivo y/o nervio facial.
– T4b: tumor que invade la base del cráneo y/o la lámina pterigoidea y/o la arteria carótida.

Estudio de extensión

El examen físico debe incluir la palpación del suelo de la boca para identificar la posible afectación ósea o extensión de la masa a la cavidad oral. Las glándulas parótidas, al ser superficiales, son muy manejables con ecografía, que puede demostrar si una lesión palpable surge de la parótida o periparótida, y además sugiere la naturaleza de la masa (sólida o quística). Permite realizar PAAF y *core* biopsia para obtener muestra histológica para el estudio definitivo. Tanto la TC como la RM proporcionan información diagnóstica sobre la dimensión del tumor, infiltración de tejidos adyacentes e invasión perineural o vascular. Aunque ambas pruebas son comparables, la TC identifica mejor que la RM la afectación del hueso temporal o mandibular, y la RM evalúa con mejor definición la afectación de las partes blandas, invasión perineural y extensión intracraneal.

Factores pronósticos

Como en la mayoría de tumores de localización en el área de cabeza y cuello, el estadio TNM de la AJCC es el principal factor pronóstico con peor supervivencia cuanto más avanzado esté el estadio. Estas diferencias en la supervivencia según los diferentes estadios fueron ilustradas por la SEER en el año 1995 para los tumores de las glándulas salivares mayores, con unas diferencias de supervivencia a los 5 años desde estadios I-IV del 75% para estadio I, 59% para el estadio II, 57% para el estadio III, y 28% para el estadio IV.

La identificación de la invasión perineural supone peor pronóstico y mayor tasa de recurrencia local, al igual que el resto de carcinomas de cabeza y cuello.

El grado de diferenciación histológica se clasifica en función del grado de anaplasia, definiéndose tres grados de diferenciación que se relacionan con la incidencia de metástasis ganglionares, invasión local y supervivencia.

Manejo y estrategia terapéutica

Aunque la mayoría de pacientes pueden curarse con la cirugía, algunos recurren localmente, y en estos casos debería intentarse de nuevo el abordaje quirúrgico, si es posible. El tratamiento local inicial depende de la localización del tumor primario, tipo histológico y grado de diferenciación, presencia o ausencia de parálisis del facial y extensión de la invasión del tumor. La RT puede ser adyuvante a la cirugía en los casos en que los márgenes quirúrgicos no están claros o están afectos macro o microscópicamente, pero no pueden ser resecados nuevamente, y en casos de adenoma pleomorfo recurrente múltiple[26].

En la cirugía se deben envolver amplios márgenes con tejido sano de piel, músculo y hueso. El vaciamiento ganglionar cervical electivo se decide en función de la presencia de linfadenopatías radiológicas de aspecto patológico, localización anatómica del tumor primario, histología y tamaño del tumor[27]. De manera genérica, todos los pacientes con adenopatías cervicales clínicamente aparentes requerirán disección cervical.

Para los pacientes sin ganglios clínicamente evidentes la indicación de disección cervical electiva está menos establecida. Los tumores grandes y de alto grado son los que con mayor frecuencia se presentan con afectación nodal oculta. En una revisión de 474 casos de tumores confinados localmente a las glándulas salivares mayores el riesgo de metástasis ganglionares era significativamente mayor en tumores de alto grado cuando se comparó con los de bajo e intermedio (49 *vs* 7%), y para tumores mayores de 4 cm comparados con los menores de 4 cm (20 *vs* 4%)[28]. La probabilidad de afectación ganglionar es también mayor en los tumores indiferenciados, adenocarcinomas, carcinomas escamosos y de ductos salivares.

Cirugía

Glándula parótida

Los tumores de bajo grado T1 y T2 se tratan con parotidectomía superficial o total con conservación del nervio facial. Los tumores profundos y los T1-T2 superficiales de alto grado se tratan con parotidectomía total, con conservación del nervio facial sólo si el plano entre el tumor y el nervio puede ser identificado y si el nervio facial estaba funcionalmente intacto antes de la cirugía. Los tumores que se extienden al hueso pueden requerir resección subtotal o lateral del hueso temporal o mandibulectomía. El 20% de pacientes requieren la disección de los ganglios del cuello por la presencia de metástasis cervicales clínicamente evidentes en el momento de la presentación. Como el tamaño tumoral y el grado histológico son los mejores predictores de metástasis cervicales ocultas, la disección electiva de los niveles I-III (suprahomohioidea) debería realizarse en los tumores de alto grado y en los tumores de más de 4 cm de grado bajo. La RT postoperatoria se da prácticamente en todos los tumores de alto grado y en los de bajo grado recurrentes o con márgenes positivos tras la cirugía.

Glándula submandibular

Los tumores de bajo grado T1 y T2 se tratan con amplia escisión local con limpieza de los ganglios del triángulo submandibular. Los tumores T1 y T2 de alto grado se manejan de una manera más agresiva con una extensa resección local que incluya los ganglios del triangulo submandibular, submentoniano y yugulodigástrico (niveles I, II y III). Los pacientes con tumores T3 y T4 de alto grado con frecuencia precisan resección de fragmentos de la piel, músculo y nervios hipogloso y lingual. Estos

pacientes también requieren siempre disección cervical modificada de los niveles I, II y III.

Glándulas salivares menores

El tratamiento local de estos tumores depende de la localización y del grado histológico. La resección quirúrgica debería incluir una amplia sección de tejido normal. La afectación del hueso (mandíbula o maxilar) requiere resección de los mismos. Para tumores de alto grado o mayores de 4 cm, la resección debe ser más extensa, y se debe completar siempre el tratamiento con disección cervical.

Radioterapia adyuvante

Hay consenso en que los pacientes con tumores de bajo grado T1 y T2 pueden ser tratados adecuadamente con cirugía sola, con la excepción de tumores de glándulas salivares menores de nasofaringe y tumores adenoides quísticos. La RT postoperatoria se recomienda para tumores mayores o invasivos (T3 y T4) y para las glándulas salivares menores en las siguientes circunstancias[29]:

- Tumores profundos de la parótida.
- Enfermedad residual visible o microscópica.
- Márgenes quirúrgicos estrechos o positivos.
- Histología de tumores indiferenciados o de alto grado.
- Tumores recurrentes.
- Afectación del hueso o tejido conectivo.
- Metástasis ganglionares cervicales.
- Afectación perineural.
- Ruptura de la cápsula.

En los tumores adenoides quísticos, por su especial afinidad por la afectación perineural, muchos autores recomiendan la RT postoperatoria de rutina, independientemente del estadio o estatus del margen, aunque esto es controvertido. Las guías de la NCCN recomiendan la RT para todos los tumores adenoides quísticos, aunque no hay acuerdo en esta recomendación para los T1. En contraste, otros autores sugieren reservar la RT postoperatoria para pacientes con tumores adenoides quísticos avanzados en la T (T3/T4) o márgenes de resección positivos[30].

Múltiples estudios retrospectivos han demostrado que la RT aumenta el control local comparada con la cirugía sola, mientras que su impacto en la supervivencia es más incierto[31].

No hay ensayos aleatorizados que comparen la cirugía sola o con RT, pero muchos estudios observacionales han comparado resultados de pacientes tratados con y sin RT en los que la RT ha sido añadida por la presencia de factores adversos. En una serie retrospectiva de 87 pacientes con cáncer de glándulas salivares mayores se realizó cirugía con o sin RT[32]. De los 69 pacientes previamente no tratados, la tasa de recurrencia local fue significativamente más baja en los pacientes tratados con RT adyuvante (4 *vs* 26%), mientras que para los 18 pacientes que se presentaron con enfermedad recurrente la diferencia fue incluso mayor (21 *vs* 100%), respectivamente. La tasa de supervivencia a 5 años para los pacientes tratados con o sin RT fue de 75 *vs* 59%, y el uso de RT adyuvante fue predictor de supervivencia en el análisis multivariante.

Otro estudio de 46 pacientes estadios III-IV de glándulas salivares que recibieron cirugía y RT se compararon con 46 controles históricos tratados con cirugía sola[33]. Los pacientes con el tratamiento combinado tuvieron una tasa más alta de control local (51 *vs* 17%) y mayor supervivencia a 5 años (51 *vs* 10%). El tratamiento combinado no pareció beneficiar a los pacientes con estadio I-II. El mayor estudio de 498 pacientes incluyó 386 que se trataron con RT y 112 sin RT, y fueron seguidos con una mediana de 76 meses[34]. A pesar de la mayor frecuencia de factores de mal pronóstico en el grupo de la RT (más ganglios positivos y más tumores localmente avanzados), la tasa de control local fue mayor con RT a los 5 y 10 años (94 *vs* 84% y 91 *vs* 76%, respectivamente). No se proporcionaron datos de supervivencia.

Quimioterapia

No se han realizado estudios prospectivos de QT adyuvante, y los escasos trabajos publicados de series retrospectivas no han demostrado beneficio[35].

En la enfermedad avanzada varias líneas de QT de combinación han sido estudiadas. Los tumores de glándulas salivares son quimiosensibles, pero la duración de la respuesta es típicamente corta. Cisplatino, 5-FU y doxorrubicina son activos en monoterapia, pero la combinación de los fármacos ofrece mayor tasa de respuesta. El régimen más utilizado es el CAP (ciclofosfamida 500 mg/m^2/ev., día 1, doxorrubicina 50 mg/m^2, día 1, y cisplatino 50 mg/m^2, día 1, repetidos cada 28 días)[36]. Las tasas de respuesta oscilan entre el 40-50%, con algunas respuestas completas, y la duración de la respuesta es de 3-7 meses.

Se ha sugerido que los pacientes con adenocarcinomas, adenoide quístico, carcinoma de células acinares y tumores mixtos tienen similar sensibilidad al CAP, mientras que aquellos pacientes con tumores mucoepidermoides o indiferenciados parecen responder mejor a regímenes que contienen fármacos activos contra los carcinomas escamosos (cisplatino y 5-FU)[37]. Se han probado otros regímenes en la enfermedad recurrente pero ninguno ha demostrado ser superior a CAP.

La adición de 5-FU al esquema CAP en 17 pacientes con cáncer avanzado de glándula salivar produjo un 50% de respuestas, con una mediana de duración de la respuesta de 8 meses, pero con mayor toxicidad[38]. El cisplatino combinado con 5-FU puede proporcionar mejoría de los síntomas en pacientes afectos de tumores adenoides quísticos localmente avanzados, un tumor de curso indolente, pero con una alta tasa de metástasis a distancia. En una serie de 11 pacientes, este régimen (cisplatino 100 mg/m^2, día 1, y 5-FU 1.000 mg/m^2/d durante 4 días) controló los síntomas en siete pacientes, pero ninguno de ellos alcanzó una reducción del tamaño tumoral mayor del 50%[39]. Esto llevó a algunos autores a sugerir que la QT puede ser demorada hasta la aparición de los síntomas para los tumores adenoides quísticos localmente avanzados o metastásicos. La vinorelbina tiene actividad moderada en pacientes con enfermedad avanzada o recurrente, especialmente cuando se combina con cisplatino. En un fase II de 36 pacientes con enfermedad avanzada se administró vinorelbina (25 mg/m^2, días 1 y 8) cada 3 semanas más cisplatino (80 mg/m^2, día 1) o vinorelbina sola (30 mg/m^2/semana)[40]. La combinación del tratamiento se asoció a una mayor tasa de respuestas completas (19 *vs* 0%) y mayor probabilidad de supervivencia (38 *vs* 5%). Esto simplemente puede reflejar la actividad del cisplatino.

En cuanto al papel de los taxanos en los tumores de glándulas salivares, hasta el momento sólo hay resultados preliminares de estudios fase II con paclitaxel (200 mg/m^2/21 días), que parece ser activo en adenocarcinomas (con un total de 4 pacientes de 17 con respuesta parcial) y en carcinomas mucoepidermoides (3 pacientes de 12 con respuestas), pero no en pacientes con carcinoma adenoide quístico (0 pacientes de 14)[41]. Otros estudios también preliminares sugieren un beneficio de la combinación de carboplatino y paclitaxel, y posiblemente también de docetaxel, en monoterapia.

La mayoría de los tumores adenoides quísticos expresan el receptor tirosina cinasa c-kit, y se han documentado respuestas objetivas con imatinib, un potente inhibidor tirosina cinasa. De cualquier forma, en un pequeño estudio fase II de 15 pacientes con carcinoma adenoide quístico que fueron tratados con imatinib (400 mg 2/d), no se objetivaron respuestas objetivas, por lo que el ensayo se cerró prematuramente[42].

Documentos aislados han descrito respuestas a tamoxifeno y goserelin en pacientes con tumores recurrentes de glándulas salivares.

Tratamiento de la enfermedad irresecable o recurrente local

Normalmente se usa la RT para tumores irresecables o con metástasis a distancia. El control locorregional de estos pacientes tratados con RT convencional es del 10-50%. Al menos una serie sugiere que la RT acelerada hiperfraccionada consigue tasas de control local de hasta el 85%[43], pero el seguimiento de esta serie es corto y no hay disponibles otros estudios confirmatorios.

La cirugía puede considerarse para pacientes con enfermedad recurrente potencialmente resecable (enfermedad localizada). La RT con hipertermia local o la QT-RT concomitante pueden tener

Tabla 7. Tasa de supervivencia para carcinomas de parótida

Histología	Supervivencia a 5 años (%)
Tumores de alto grado	
Carcinoma adenoide quístico	45-82
Carcinoma mucoepidermoide	35-56
Adenocarcinoma	49-75
Carcinoma pleomórfico	50-77
Carcinoma escamoso	42-57
Carcinoma indiferenciado	30-40
Tumores de bajo grado	
Carcinoma de células acinares	80-90
Carcinoma indiferenciado	92-97

un papel en el tratamiento de rescate de la enfermedad con recurrencia local, pero por ahora estas técnicas no se realizan fuera de ensayo clínico.

Debido al curso indolente de los carcinomas adenoides quísticos y a la lenta evolución de la enfermedad a pesar de desarrollar metástasis a distancia, se debe considerar la resección de las metástasis que afectan al pulmón o al hígado.

Pronóstico

Los resultados del tratamiento de los pacientes con tumores de glándulas salivares han mejorado en los últimos años, probablemente por el diagnóstico en etapas más tempranas, el tratamiento regional más efectivo y la RT postoperatoria. Después del tratamiento inicial los pacientes deben ser seguidos durante muchos años, dado que el 20% de las recurrencias ocurren después de 5 años del diagnóstico inicial y raramente después de los 10-20 años.

Como factores pronósticos que afectan a la supervivencia se han demostrado la afectación preoperatoria del nervio facial, tamaño y estadio del tumor, la presencia de extensión local, metástasis regionales y a distancia y, en algunos estudios, el grado tumoral. La localización anatómica es también un factor pronóstico de supervivencia. En general, pacientes con tumores de las glándulas mayores tienen mejor pronóstico que las menores, mientras que pacientes con tumores submandibulares tienen peor supervivencia que los de parótida.

En una revisión de 110 pacientes con tumores de glándula parótida se encontraron cuatro factores pronósticos determinantes: tipo y grado histológico, estadio, extensión local y parálisis del nervio facial. La supervivencia a 10 años fue desde el estadio I-IV: 85, 69, 43 y 14%. La supervivencia a 10 años fue mejor para los pacientes con enfermedad localizada en etapas precoces (74 *vs* 34%) y para tumores de grado histológico bajo-intermedio comparado con los tumores de alto grado (69 *vs* 30%) (Tabla 7).

BORDE ALVEOLAR INFERIOR Y TRÍGONO RETROMOLAR

Representan, aproximadamente, el 10% de los tumores malignos de la cavidad oral, y predomina en varones (3-4:1).

Los carcinomas escamosos son los más frecuentes, e invaden el periostio y la mucosa bucal adyacente al suelo de la boca. En su mayoría son lesiones de lento crecimiento.

La extensión linfática es principalmente hacia los ganglios submandibulares y subdigástricos. Entre el 18-52% de los pacientes se presentan con ganglios positivos en el momento del diagnóstico, y hasta en un 17-19% tienen metástasis cervicales ocultas.

El ameloblastoma es un tumor indolente que normalmente se origina en el hueso, con expansión local y destrucción del mismo. El carcinoma del trígono retromolar se extiende de manera precoz hacia la mucosa adyacente del pilar tonsilar anterior y del seno maxilar.

Los síntomas de presentación de los tumores del borde alveolar inferior son: dolor mandibular, que se exacerba con la masticación, dolor dental, pérdida de piezas dentarias y sangrado intermitente.

La invasión en la mandíbula puede afectar al nervio y producir parestesias o anestesia del labio inferior. Con frecuencia se refiere el antecedente de leucoplasia. Los tumores del trígono se presentan con dolor referido al área preauricular, y cuando invaden el pterigoides se produce *trismus.*

En cuanto al diagnóstico, no existen revisiones específicas para estos tumores, utilizándose, por lo tanto, las mismas recomendaciones que para otros tumores del área de cabeza y cuello.

El tratamiento local puede ser con cirugía o RT, con similares resultados de respuestas para las dos opciones. En general, la mayoría de las lesiones del borde inferior se tratan con cirugía. Las lesiones precoces se tratan intraoralmente, y cuando invaden el hueso se realiza la resección de un fragmento de mandíbula. La disección ganglionar cervical se realiza de rutina. La RT se realiza en pacientes con tumores de pequeño tamaño. No está claro el papel de la RT postoperatoria, reservándose habitualmente para los pacientes con márgenes afectos tras la cirugía que no puedan ser ampliados quirúrgicamente y para los tumores con invasión perineural.

Cirugía

Incluye escisión local amplia del tumor, con márgenes de 1 cm en todas las direcciones y un anillo de mandibulectomía para confirmar márgenes libres. Debido a la proximidad de la mandíbula, los tumores del borde alveolar y trígono retromolar con frecuencia invaden microscópicamente la mandíbula, por lo que es habitual que los pacientes con estadificación clínica T1/T2 se conviertan en estadio patológico definitivo T4 tras la cirugía.

La cirugía proporciona control local hasta en el 98% de los casos. En una serie de 61 pacientes con tumores con estadios I y II la supervivencia global fue del 77% a los 5 años.

El sistema de clasificación de Martínez-Gimeno *Scoring System* (MGSS) predice la probabilidad de metástasis cervicales basándose en un sistema de puntos para la T, grosor del tumor, afectación vascular y perineural, grado histológico de diferenciación y presencia de infiltrado inflamatorio[44]. De acuerdo con estos parámetros se clasifican los pacientes en cuatro grupos con diferentes probabilidades de desarrollar metástasis cervicales (Tabla 8).

Tabla 8. Sistema de Martínez-Giménez para establecer riesgo de metástasis cervicales en carcinomas de cavidad oral

Parámetro	**N.º de puntos**
Ausencia de invasión microvascular	1
Presencia de invasión microvascular	7
Estadio T	
T1	1
T2	3
T3	3
T4	5
Grado de diferenciación histológica	
Bien diferenciado	1
Moderadamente diferenciado	3
Escasamente diferenciado	5
Profundad del tumor	
< 3 mm	1
3-7 mm	3
> 7 mm	5
Infiltrado inflamatorio	
Moderado-elevado	1
Ninguno-leve	3
Patrón de invasión	
Uniforme	1
No uniforme	3
Invasión perineural	
Ausente	1
Presente	2

Total MGSS	**N.º total de puntos**	
Grupo pronóstico	N.º de puntos	Posibilidad de metástasis
I	7-12	0
II	13-16	20
III	17-20	64
IV	21-30	86

Radioterapia

Las lesiones pequeñas superficiales pueden ser tratadas con RT externa y conos intraorales en lugar de cirugía. El tratamiento electivo de los niveles cervicales I y II está indicado en todos los pacientes por el alto riesgo de desarrollar metástasis ganglionares. La RT adyuvante está indicada para pacientes con márgenes de resección positivos (si no son resecables de nuevo con cirugía), erosión ósea o ganglios cervicales afectos patológicamente después de la disección ganglionar. Otros autores recomiendan que la RT debe ser considerada si hay afectación vascular o perineural en el tumor primario.

Enfermedad recurrente

Aunque las posibilidades de recaída local son altas, la mayoría de ellas pueden ser rescatadas con cirugía.

En un estudio del *MD Anderson* con 155 pacientes con tumores escamosos del borde inferior, fueron tratados con cirugía 131 pacientes, y con RT adyuvante el resto de pacientes. La supervivencia a 5 años para los tumores T1 y T2 fue del 85 y 84%, respectivamente, comparado con el 66 y 64% para los T3 y T4. Se demostró que los factores que influían en la tasa de control local eran el tamaño del tumor y la afectación de los márgenes.

BORDE ALVEOLAR SUPERIOR Y PALADAR DURO

Los carcinomas escamosos del paladar duro son tumores poco frecuentes porque la mayoría de los tumores que se presentan en esta localización son en realidad carcinomas de las glándulas salivares menores, normalmente adenoides quísticos, mientras que sólo dos tercios de todos los casos son carcinomas escamosos. Representan el 5% de las neoplasias malignas de la cavidad oral. La mayoría de los tumores escamosos se originan en la gingiva y se extienden secundariamente al paladar duro, blando, mucosa bucal y hueso subyacente. También se pueden presentar en el paladar duro carcinomas verrugosos y melanomas. El ameloblastoma es un tumor raro, con una incidencia del 1% de entre todos los tumores de la mandíbula, y con una edad de presentación entre los 20-50 años. Al igual que otros tumores de cabeza y cuello predominan en hombres con una *ratio* de 8:1.

El riesgo de desarrollar metástasis en ganglios positivos es del 13-24% al diagnóstico, y el riesgo de enfermedad oculta del 22%.

Los tumores de las glándulas submandibulares menores se presentan inicialmente como una masa submucosa que crece lentamente, y en su evolución pueden desarrollar ulceración central.

La mayoría de las lesiones se manejan con cirugía, dejando la opción de la RT para las lesiones pequeñas y superficiales.

Con la cirugía se consiguen resecciones completas en la mayoría de pacientes con ameloblastomas, pero la recurrencia local ocurre en un 90% de pacientes.

Cirugía

Es el tratamiento inicial para los tumores del borde superior. La técnica quirúrgica debe incluir alveolectomía, palatectomía y maxilectomía. La disección cervical de los ganglios linfáticos de los niveles I-III se recomienda para los estadios precoces.

Los resultados de la cirugía dependen del estadio inicial. En una revisión retrospectiva de 293 pacientes con carcinomas escamosos del paladar duro y blando tratados con cirugía se demostró una supervivencia a 5 años del 70%, y del 45% para los estadios I y II.

Radioterapia

Los tumores pequeños y superficiales pueden ser tratados con RT externa y cono intraoral. En todos los casos está indicado el tratamiento elec-

tivo del nivel I y II. Con RT la supervivencia a 5 años es del 75%. La RT adyuvante está indicada en los pacientes con bordes positivos que no puedan ser resecados o para ganglios patológicos positivos. Otros autores recomiendan también el tratamiento de RT para los pacientes con invasión vascular o perineural del tumor primario.

Seguimiento

El objetivo es aumentar la supervivencia mediante la detección precoz de la posible recurrencia. La aparición de segundos tumores ocurre con frecuencia a partir de los 36 meses del diagnóstico, siendo las localizaciones más habituales: pulmón, esófago y segundos tumores del área de cabeza y cuello.

PALADAR BLANDO

Consiste en una fina musculatura que separa la nasofaringe de la orofaringe. Son tumores poco frecuentes, y el 95% de ellos son escamosos.

Aproximadamente, la mitad aparecen en el lado del paladar de la cavidad oral, siendo muy raros los tumores del área de la nasofaringe. Son tumores de lento crecimiento que permanecen localizados en la mucosa durante mucho tiempo. En su crecimiento se extienden hacia los pilares del área tonsilar y hacia el paladar duro, siendo un fenómeno tardío la afectación de la nasofaringe.

Es frecuente la afectación ganglionar, de manera que aproximadamente el 56% de pacientes se presentan con adenopatías clínicamente evidentes, y hasta en un 16% de los casos son bilaterales.

En etapas precoces pueden cursar de manera relativamente indolente. La mayoría de pacientes no tienen ganglios palpables, pero existe una correlación significativa entre el tamaño del tumor y la afectación ganglionar.

En cuanto a la sintomatología, son tumores de curso indolente al inicio, siendo el síntoma de presentación más frecuente la odinofagia moderada. Las lesiones avanzadas pueden causar cambios en la voz, y la aparición de regurgitación con los alimentos sólidos o líquidos hacia la nasofaringe es un signo de destrucción del paladar blando, que ocurre en etapas avanzadas. El crecimiento hacia la nasofaringe condiciona *trismus,* otitis media y cefalea temporal.

Para el diagnóstico, además de una historia clínica completa, es fundamental la exploración cuidadosa de la cavidad oral. Las lesiones precoces se presentan como cambios en la mucosa que adquieren una coloración roja o blanquecina. Los tumores más avanzados presentan un crecimiento exofítico y tienden a la ulceración.

El sistema de estadificación aceptado es el de la AJCC, donde la estadificación de la N (ganglios) es común al resto de tumores del área de cabeza y cuello.

Tumor primario (T):

- Tx: tumor primario no evaluado.
- T1: tumor de menos de 2 cm en su diámetro mayor.
- T2: tumor de más de 2 cm pero menos de 4 cm en su diámetro mayor.
- T3: tumores mayores de 4 cm en su diámetro mayor.
- T4a: tumor que invade la laringe, musculatura profunda/extrínseca de la lengua, pterigoideo medial, paladar duro o mandíbula.
- T4b: tumor que invade el músculo pterigoideo lateral, la lámina pterigoidea, nasofaringe lateral, base del cráneo o arteria carótida.

El diagnóstico se obtiene por biopsia por endoscopia, y el estudio de extensión con TC o RM de la cavidad oral y radiografía de tórax.

El manejo terapéutico de los tumores del paladar blando debe tener en cuenta la lesión primaria y ambos lados del cuello. La RT es el tratamiento de elección para el tumor del paladar, y la disección quirúrgica cervical bilateral el tratamiento de las cadenas ganglionares. Los tumores T3 y T4 o con afectación ganglionar N2 y N3 deben ser considerados para tratamiento de RT-QT concurrente.

El volumen de RT debe incluir el paladar blando entero, los pilares adyacentes y las cadenas ganglionares cervicales bilaterales. Para los tumores T1 se puede administrar 50 Gy en 25 fracciones más *boost* de 16 Gy mediante técnicas de RT externa, o

15 Gy por medio de RT intraoral. Para los tumores T2 se dan 50 Gy en 25 fracciones más un *boost* de 20 Gy en 10 fracciones por RT externa. La RT consigue un control local en aproximadamente el 87-92% de los tumores T1 y el 70-75% de los T2.

La supervivencia global a los 5 años en un estudio de 75 pacientes fue del 83, 78 y 38% para los pacientes con estadio I, II y III, respectivamente.

MUCOSA BUCAL

El carcinoma escamoso de la mucosa bucal es relativamente poco frecuente en el mundo occidental, siendo frecuente en el sur de la India. Es un tumor altamente agresivo, y asociado con una alta tasa de recurrencia locorregional y escasa supervivencia global. Representa el 8% de los tumores de la cavidad oral en EE.UU.

La mayoría de tumores son escamosos de bajo grado, y con frecuencia se presentan sobre lesiones orales preexistentes de leucoplasia o liquen plano. Otros tipos de tumores que se pueden presentar en esta localización son el carcinoma verrugoso, tumores de las glándulas salivares y el melanoma maligno.

La mayoría se originan en la mucosa de los labios. Las lesiones primarias son exofíticas, y al crecer penetran en el músculo y afectan a la piel. La diseminación linfática afecta a los ganglios submandibular y subdigástrico. La incidencia de ganglios positivos es del 9-30%, y el riesgo de metástasis ocultas del 16%.

En cuanto a la clínica de presentación, los pacientes refieren sensación de masa inicialmente no dolorosa. Cuando el tumor se extiende hacia la región posterior afecta a los nervios lingual y dental, produciendo dolor referido hacia la oreja. La infiltración tumoral del músculo bucinador y maseteros eventualmente causa *trismus.*

Las pequeñas lesiones menores de 1 cm pueden ser tratadas inicialmente con cirugía, alcanzando una supervivencia a los 5 años del 75% para estadio I y 65% para estadio II. Las lesiones entre 2-3 cm pueden ser tratadas sólo con cirugía o RT, pero las lesiones mayores de 3 cm precisan RT adyuvante postoperatoria. Otras indicaciones de RT adyuvante son los tumores con márgenes positivos o extensión extracapsular.

La disección ganglionar cervical no se recomienda de rutina a todos los pacientes. Para los pacientes con tumores T1 las metástasis linfáticas ocurren en menos del 10%, por lo que la disección ganglionar selectiva debería considerarse para tumores mayores.

QUEMODECTOMAS (TUMOR DEL *GLOMUS*)

Son tumores poco frecuentes, que se pueden originar en cualquier parte del *glomus.* Al contrario que otros tumores de localización más habitual, los quemodectomas predominan en mujeres, y pueden ser múltiples en el 10-20% de los casos. Los tumores del *glomus* son más frecuentes en la carótida y temporal, mientras que son raros los que aparecen en la órbita, nasofaringe, laringe y lengua.

Histológicamente son tumores benignos y bien circunscritos, aunque no tienen una verdadera cápsula. El criterio de malignidad se basa en su evolución clínica más que en la histología. Pueden metastatizar a ganglios regionales (5% de los casos) o a órganos a distancia (5%).

Los tumores de carótida normalmente se localizan en la bifurcación. En su crecimiento invaden al nervio espinal, base del cráneo, ángulo de la mandíbula y pared lateral laríngea.

Los tumores del *glomus* timpánico se diagnostican en etapas precoces, porque en su crecimiento afectan a la membrana del tímpano y canal auditivo y dan síntomas precozmente. Los del *glomus* yugular invaden la base de cráneo, seno petroso, vena yugular y oído medio.

La sintomatología de estos tumores depende de su localización, presentándose los quemodectomas de carótida como masa en el cuello de lento crecimiento, y al afectar al espacio parafaríngeo producen disfagia, dolor y parálisis de nervios craneales. Los tumores del *glomus* que aparecen cerca del oído medio cursan con pérdida de audición, *tinnitus* pulsátil, vértigo y cefalea. Los que surgen de la fosa yugular, con cefalea. Otorrea y hemorragia ocurren cuando el tumor atraviesa el conducto auditivo externo.

No hay ningún sistema de estadificación aprobado para los quemodectomas. Se considera enfermedad precoz cuando hay poca o nula destrucción ósea, y etapa avanzada cuando destruyen el hueso o hay afectación nerviosa.

El tratamiento de los tumores del hueso temporal y del *glomus* carotídeo consiste en la resección quirúrgica del tumor siempre que sea posible asegurar la funcionalidad de las estructuras nerviosas. En el resto de los casos está indicada la RT. Con el tratamiento local se alcanzan tasas de control local del 90-95%.

Estos pacientes después del tratamiento deben ser seguidos con TC o RM anual. Las recurrencias de los quemodectomas se tratan en función del tratamiento inicial que hayan recibido. Así, los tratados primariamente con cirugía se irradian en la recidiva, y viceversa.

ESQUEMAS TERAPÉUTICOS MÁS UTILIZADOS

Quimioterapia de inducción

- Cisplatino 100 mg/m^2, día 1, y 5-FU 1.000 mg/m^2/d durante 5 días.
- Cisplatino 75 mg/m^2/21 días, y paclitaxel 175 mg/m^2/21 días.
- Carboplatino AUC = 2, semanal, y paclitaxel 135 mg/m^2/3 semanas.
- Docetaxel 75 mg/m^2, día 1, cisplatino 75 mg/m^2, día 1, y 5-FU 750 mg/m^2 durante 5 días, cada 21 días.

Quimioterapia paliativa

- Cisplatino 100 mg/m^2, día 1, o carboplatino 300 mg/m^2, día 1, con 5-FU 1.000 mg/m^2/d durante 5 días, cada 21 días.
- TPF: docetaxel 75 mg/m^2, día 1, cisplatino 75 mg/m^2, día 1, y 5-FU 750 mg/m^2/d durante 5 días, cada 21 días.
- Cetuximab 400 mg/m^2 de dosis de carga seguido de 250 mg/m^2/semana.
- CAP: ciclofosfamida 500 mg/m^2/ev., día 1, doxorrubicina 50 mg/m^2, día 1, y cisplatino 50 mg/m^2, día 1, repetidos cada 28 días.

Quimiorradioterapia concurrente

- 5-FU 600 mg/m^2/d, durante 4 días, y carboplatino 70 mg/m^2/d, durante 4 días, en tres ciclos/21 días, concurrente con RT sobre el tumor y cadenas cervicales, dosis total 70 Gy (2 Gy/fracción).
- Cisplatino 100 mg/m^2/21 días, día 1, en tres ciclos, concurrente con RT dosis total de 66 Gy (fraccionamiento de 2 Gy/d).

ASPECTOS PRÁCTICOS

Diagnóstico inicial de los tumores de cabeza y cuello

- Exploración física incluyendo las cadenas ganglionares cervicales.
- Exploración bajo anestesia de faringe y laringe.
- PAAF: sensibilidad y especificidad del 90%.

Estudio de extensión

- La TC tiene alta especificidad para detectar la invasión ósea.
- La RM es superior a la TC para definir lesiones de partes blandas y para distinguir tras el tratamiento tumor residual frente a cambios inflamatorios.
- PET para estadificación inicial y reevaluación tras el tratamiento.
- Panendoscopia incluyendo exploración de laringe, árbol bronquial y esófago para determinar la posibilidad de segundos tumores.
- La gammagrafía ósea sólo está indicada si existe clínica sospechosa.

Tumores de los senos paranasales

- 3% de tumores de cabeza y cuello.
- Los más frecuentes son los del seno maxilar, seguido del etmoidal, esfenoidal y frontal.
- Son poco frecuentes las metástasis cervicales.
- La afectación de la lámina cribiforme es un factor pronóstico desfavorable.
- El tratamiento inicial de los tumores maxilares es la cirugía, mientras que para los tumores frontales, etmoidales y esfenoidales es la RT.
- No hay estudios específicos de QT. Se utilizan habitualmente combinaciones de platinos, taxanos y fluorouracilo.

Tumores de las glándulas salivares

- Representan el 3-6% de los tumores de cabeza y cuello.
- Los de la glándula parótida son los más frecuentes.
- La parálisis del nervio facial al diagnóstico es un factor pronóstico desfavorable.
- El tratamiento inicial es la cirugía radical.
- El vaciamiento cervical sólo se realiza en casos de sospecha clínica o por imagen de afectación ganglionar, y en tumores de alto grado histológico.
- La RT adyuvante se emplea en los tumores de alto grado, invasión perineural o de la cápsula y márgenes afectos.
- Los tumores de histología adenocarcinoma responden a la QT esquema CAP y los escamosos a combinaciones de cisplatino y 5-FU.

Nasofaringe

- Endémicos en Asia.
- Distinto sistema de estadificación TNM que para otros tumores de cabeza y cuello.
- Hasta un 90% de los pacientes desarrollan metástasis en los ganglios cervicales.
- El diagnóstico de confirmación se obtiene con frecuencia de la PAAF de las adenopatías cervicales, por lo dificultosa de la exploración de la nasofaringe.
- El tratamiento con RT/QT concurrente presenta mejor supervivencia que la RT sola en casi todos los estudios.
- No está claro el papel de la QT adyuvante ni de inducción.

Borde alveolar inferior y trígono retromolar

- Representan el 10% de los tumores de cavidad oral.
- El 50% de los pacientes se presentan con metástasis a distancia.
- El tratamiento con RT o cirugía consigue similares resultados.

Borde alveolar superior, paladar duro y mucosa bucal

- Representan cada uno menos del 10% de los tumores de la cavidad oral.
- Baja frecuencia de metástasis cervicales y a distancia.
- El tratamiento con RT o cirugía consigue iguales resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 1999;49:33.
2. Sankaranarayanan R, Masuyer E, Swaminathan R, et al. Head and neck cancer: a global perspective on epidemiology and prognosis. Anticancer Res. 1998;18:4779.
3. Spiro RH. Salivary neoplasms: overview of a 35-year experience with 2807 patients. Head Neck Surg. 1986;8:177.
4. American Joint Committee on Cancer AJCC cancer staging manual. 6.ª ed. Nueva York: Springer; 2002
5. Roush GC. Epidemiology of cancer of the nose and paranasal sinuses: current concepts. Head Neck Surg. 1979;2:3.
6. Zheng W, McLaughlin JK, Chow WH, et al. Risk factors for cancers of the nasal cavity and paranasal sinuses among white men in the United States. Am J Epidemiol. 1993;138:965.
7. Mineta H, Ogino T, Amano HM, et al. Human papilloma virus (HPV) type 16 and 18 detected in head and neck squamous cell carcinoma. Anticancer Res. 1998;18:4765.
8. Virapongse C, Mancuso A, Fitzsimmons J. Value of magnetic resonance imaging in assessing bone destruction in head and neck lesions. Laryngoscope. 1986;96:284.
9. Salvan D, Julieron M, Marandas P, et al. Combined transfacial and neurosurgical approach to malignant tumours of the ethmoid sinus. J Laryngol Otol. 1998;112:446.

10. Citra L, Suardi S, Bossi P, et al. Prediction of TP53 status for primary cisplatin, fluorouracil, and leucovorin chemotherapy in ethmoid sinus intestinal-type adenocarcinoma. J Clin Oncol. 2004; 22:4901.
11. Ellinwood KE, Million RR. Cancer of the nasal cavity and ethmoid/sphenoid sinuses. Cancer. 1979;43:1517.
12. Kellman RM, Marentette L. The transglabellar/subcranial approach to the anterior skull base: a review of 72 cases. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2001;127:687.
13. Zaharia M, Salem LE, Travezan R, et al. Postoperative radiotherapy in the management of cancer of the maxillary sinus. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1989;17:967.
14. Bjork-Eriksson T, Mercke C, Petruson B, Ekholm S. Potential impact on tumor control and organ preservation with cisplatin and 5-fluorouracil for patients with advanced tumors of the paranasal sinuses and nasal fossa. A prospective pilot study. Cancer. 1992;70:2615.
15. Rosen A, Vokes EE, Scher N, et al. Locoregionally advanced paranasal sinus carcinoma. Favorable survival with multimodality therapy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1993;119:743.
16. Choi KN, Rotman M, Aziz H, et al. Concomitant infusion cisplatin and hyperfractionated radiotherapy for locally advanced nasopharyngeal and paranasal sinus tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997;39:823.
17. Harrison LB, Raben A, Pfister DG, et al. A prospective phase II trial of concomitant chemotherapy and radiotherapy with delayed accelerated fractionation in unresectable tumors of the head and neck. Head Neck. 1998;20:497.
18. Jacobs C, Lyman G, Vélez-García E, et al. A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol. 1992;10:257.
19. Forastiere AA, Leong T, Rowinsky E, et al. Phase III comparison of high-dose paclitaxel + cisplatin + granulocyte colony-stimulating factor vs. low-dose paclitaxel + cisplatin in advanced head and neck cancer: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1393. J Clin Oncol. 2001;19:1088.
20. Schoffski P, Catimel G, Planting AS, et al. Docetaxel and cisplatin: an active regimen in patients with locally advanced, recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. Results of a phase II study of the EORTC Early Clinical Studies Group. Ann Oncol. 1999;10:119.
21. Glisson BS, Murphy BA, Frenette G, et al. Phase II trial of docetaxel and cisplatin combination chemotherapy in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol. 2002;20:1593.
22. Benasso M, Numico G, Rosso R, et al. Chemotherapy for relapsed head and neck cancer: paclitaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil in chemotherapy-naive patients: a dose-finding study. Semin Oncol. 1997;24:19.
23. Hussain M, Gadgeel S, Kucuk O, et al. Paclitaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil for patients with advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer. 1999;86:2364.
24. Vermorken JB, Remenar E, Van Herpen C, et al. Standard cisplatin/infusional 5-fluorouracil (PF) vs. docetaxel (T) plus PF (TPF) as neoadjuvant chemotherapy for non-resectable locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a phase III trial of the EORTC Head and Neck Cancer Group (EORTC #24971). Proc Am Soc Clin Oncol. 2004;23:490[abstract.
25. Ward MJ, Levine PA. Salivary gland tumors. En: Close LG, Larson DL, Shah JP, eds. Essentials of head and neck oncology. 1.ª ed. Nueva York: Thieme; 1998.
26. Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP, et al. Management of minor salivary gland carcinomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1996;443.
27. Medina JE. Neck dissection in the treatment of cancer of major salivary glands. Otolaryngol Clin North Am. 1998;31:815.
28. Armstrong JG, Harrison LB, Thaler HT, et al. The indications for elective treatment of the neck in cancer of the major salivary glands. Cancer. 1992;69:615.
29. Garden AS, El-Naggar AK, Morrison WH, et al. Postoperative radiotherapy for malignant tumors of the parotid gland. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997;37:79.
30. Silverman DA, Carlson TP, Khuntia D, et al. Role for postoperative radiation therapy in adenoid cystic carcinoma of the head and neck. Laryngoscope. 2004;114:1194.
31. Terhaard CH, Lubsen H, Rasch CR, et al. The role of radiotherapy in the treatment of malignant salivary gland tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;61:103.
32. North CA, Lee DJ, Piantadosi S, et al. Carcinoma of the major salivary glands treated by surgery or surgery plus postoperative radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1990;18:1319.
33. Armstrong JG, Harrison LB, Spiro RH, et al. Malignant tumors of major salivary gland origin. A matched-pair analysis of the role of combined surgery and postoperative radiotherapy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1990;116:290.
34. Terhaard CH, Lubsen H, Rasch CR, et al. The role of radiotherapy in the treatment of malignant salivary gland tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;61:103.
35. Chou C, Zhu G, Luo M, Xue G. Carcinoma of the minor salivary glands: results of surgery and combined therapy. J Oral Maxillofac Surg. 1996;54:448.
36. Dreyfuss AI, Clark JR, Fallon BG, Posner MR, Norris CJ, Miller D. Cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin combination chemotherapy for advanced carcinomas of salivary gland origin. Cancer. 1987;60:2869.
37. Belani CP, Eisenberger MA, Gray WC. Preliminary experience with chemotherapy in advanced salivary gland neoplasms. Med Pediatr Oncol. 1988;16:197.
38. Dimery I, Legha S, Shirinian M. Fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide and cisplatin combination chemotherapy in advanced or recurrent salivary gland carcinoma. J Clin Oncol. 1990; 8:1056.
39. Hill ME, Costenla DO, A'Hern RP, et al. Cisplatin and 5-fluorouracil for symptom control in advanced salivary adenoid cystic carcinoma. Oral Oncol. 1997;33:275.
40. Airoldi M, Pedani F, Succo G, et al. Phase II randomized trial comparing vinorelbine vs. vinorelbine plus cisplatin in patients with recurrent salivary gland malignancies. Cancer. 2001;91: 541.
41. Jennings T, Li Y, Pinto H, et al. Phase II trial of paclitaxel in advanced or metastatic salivary gland malignancies: an Eastern Cooperative Oncology Group study. Proc Am Soc Clin Oncol. 2001; 20:236[abstract.
42. Hotte SJ, Winquist EW, Lamont E, et al. Imatinib mesylate in patients with adenoid cystic cancers of the salivary glands expressing c-kit: a Princess Margaret Hospital Phase II Consortium Study. J Clin Oncol. 2005;23:585.
43. Chang JT, Chan SC, Yen TC, et al. Nasopharyngeal carcinoma staging by (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;62:501.
44. Martínez-Gimeno C, Molinero AP, Castro V, et al. Prospective validation of the Martínez-Gimeno clinicopathologic scoring system (MGSS) for evaluating risk of cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma of the oral cavity. Head Neck. 2005; 27:320.
45. The department of Veterans Affaire Cancer Study Group. N Engl J Med. 1991;324:1685.
46. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): An Intergroup Trial of the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). J Clin Oncol. 2005;23:3562.
47. Vokes EE, et al. Weekly carboplatin and paclitaxel followed by concomitant paclitaxel, fluorouracil, and hydroxyurea chemoradiotherapy: curative and organ-preserving therapy for advanced head and neck cancer. J Clin Oncol. 2003;21:320-6.
48. Vermorken JB, et al. Standard cisplatin/infusional 5-fluorouracil (PF) vs docetaxel (T) plus PF (TPF) as neoadjuvant chemotherapy for nonresectable locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (LA-SCCHN): A phase III trial of the EORTC Head and Neck Cancer Group (EORTC #24971). Proc Amer Soc Clin Oncol. 2004(abstract 5508).
49. Forastiere AA, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol. 1992;10(8):1245-51.
50. Schrijvers D, et al. Docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil in patients with locally advanced unresectable head and neck cancer: a phase I-II feasibility study. Ann Oncol. 2004;15:638-45.
51. Trigo J, et al. Cetuximab monotherapy is active in patients (pts) with platinum-refractory recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): Results of a phase II study. Proc Amer Soc Clin Oncol. 2004(abstract 5502).
52. Terhaard CH, et al. The role of radiotherapy in the treatment of malignant salivary gland tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;61:103.
53. Denis F, et al. Final results of the 94-01 french head and neck oncology and radiotherapy group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. J Clin Oncol. 2004;22(1):69-76.
54. Bernier J, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med. 2004;350:1937-44.

Tumores de cabeza y cuello: enfermedad recurrente/metastásica

Marta Hernández García, María José Echarri González y Ricardo Hitt Sabag

Los carcinomas escamosos de cabeza y cuello (CECC) comportan un grupo heterogéneo de enfermedades localizadas en diferentes áreas de la región mencionada, caracterizados por una evolución clínica semejante, en donde la recidiva locorregional continúa siendo el principal problema con este tipo de tumores, ocasionando una elevada morbimortalidad a pesar de la buena respuesta a los tratamientos con quimioterapia (QT)[1-3].

La mayoría de los pacientes con recidiva locorregional fallecerán por esta complicación, siendo la enfermedad a distancia diagnosticada en no más del 20% de los enfermos al diagnóstico, sin embargo, la recidiva locorregional predispone a la diseminación a distancia[4-6,7].

Dado que los pacientes con enfermedad recurrente o metastásica son generalmente incurables, los objetivos del tratamiento son más limitados, e incluyen la prolongación de la supervivencia global (SG) o supervivencia libre de progresión (SLP), paliación de los síntomas existentes y prevención de nuevos síntomas relacionados con el tumor. En este contexto, el aumento de la supervivencia es un importante objetivo del tratamiento; sin embargo, ningún esquema de QT ha demostrado de manera convincente una prolongación de la sobrevida.

ENFERMEDAD METASTÁSICA O RECURRENTE SIN POSIBILIDAD DE TRATAMIENTO LOCORREGIONAL

Evaluación inicial: ¿qué grupo de pacientes es más probable que se beneficie del tratamiento?

El análisis multivariante de los ensayos clínicos sobre QT paliativa ha demostrado que el tiempo a la progresión y la supervivencia se ven influenciados en gran medida por factores distintos al tipo específico de QT empleada. Un mal *performance status* (PS), haber recibido un tratamiento previo (QT, cirugía o RT) y un estadio avanzado de enfermedad se asocian todos con una marcada reducción de la respuesta a la QT. Estos tres factores, además de la falta de respuesta a la QT, se correlacionan con una supervivencia más corta, sugiriendo que, en los ensayos clínicos, la selección de pacientes es tan importante como el tipo de terapia administrada. De hecho, la respuesta a la QT puede ser un marcador pronóstico en pacientes con buena evolución. La cuestión fundamental acerca del beneficio en supervivencia de cualquier esquema de QT permanece sin respuesta actualmente, dado que no se ha llevado a cabo ningún ensayo clínico aleatorizado controlado comparando el tratamiento QT con el mejor tratamiento de apoyo.

Existen otros factores adicionales predictivos de mal pronóstico o supervivencia más corta, que deben tenerse en cuenta a la hora de tomar distintas decisiones terapéuticas: presencia de hipercalcemia y de comorbilidades importantes, como

pobre función cognitiva; consumo de tabaco y alcohol u otros carcinógenos, y la ausencia de apoyo social adecuado[8-10]. Por ejemplo, incluso en la era de los bifosfonatos, el pronóstico de los pacientes con CECC e hipercalcemia es nefasto, con una supervivencia media de 35 días[11].

La tabla 1 expone los principales factores pronósticos adversos en pacientes con CECC. Es fácil anticipar que aquellos pacientes que no presenten dichos marcadores pronósticos serán los que más se beneficien de un tratamiento quimioterápico paliativo.

Tabla 1. Factores asociados con mal pronóstico en pacientes con CECC tratados con QT sistémica por enfermedad avanzada y/o metastásica

Relacionados con el paciente
Mal PS
Presencia de comorbilidad
Función cognitiva pobre
Ausencia de apoyo social
Consumo de carcinógenos
Tabaco Alcohol *Betel quid*
Relacionados con la enfermedad
Estadio avanzado, *bulky* locorregional o enfermedad metastásica
Historia de enfermedad agresiva
Hipercalcemia maligna
Relacionados con el tratamiento
Tratamiento previo
Ausencia o mínima respuesta al tratamiento

Tratamiento quimioterápico en carcinoma epidermoide/escamoso de cabeza y cuello: perspectiva histórica

Antes de la aprobación del cisplatino (CDDP) por la *US Food and Drug Administration* (FDA) en 1978, el papel de oncólogo médico era estrictamente paliativo en el tratamiento de los pacientes con enfermedad avanzada e incurable. Los citotóxicos más utilizados eran metotrexato (MTX) y bleomicina (BLM).

Se han documentado tasas de respuesta a MTX del 77% en pacientes sin tratamiento previo[12]. La dosis más estudiada y utilizada es la administración endovenosa de 40-60 mg/m^2/semana. Dosis más elevadas se han relacionado con mayor tasa de respuesta y de toxicidad, pero no con mejoría en supervivencia[13,14]. Las tasas de respuesta a la BLM están en el rango del 15-20%.

En 1977 se demostró que el CDDP era capaz de inducir respuestas de forma rápida en el 30% de pacientes previamente tratados mediante cirugía, radioterapia (RT) y QT. Las tasas más altas de respuesta se observaron en pacientes que no habían recibido tratamiento previo alguno[15,16].

Otros citotóxicos que han presentado tasas de respuesta superiores al 15% incluyen carboplatino (CBDCA), ciclofosfamida, doxorrubicina, hidroxiurea, vinblastina y fluorouracilo (FU).

La tabla 2 expone los datos de respuesta alcanzada por distintos fármacos con importante actividad como agente único en CECC.

A principios de los años 80, se consideraban como fármacos más útiles en el tratamiento de CECC: MTX, CDDP, FU y BLM, según las tasas de respuestas objetivas obtenidas[17-19]. Únicamente se diseñó un pequeño estudio para demostrar beneficio clínico sobre tratamiento de apoyo, utilizando metodología de ensayo controlado aleatorizado. En este estudio, 31 pacientes tratados con CDDP en monoterapia presentaron una mayor supervivencia que los 26 pacientes que recibieron medidas de apoyo[20]. Este mismo estudio demostró que los pacientes que responden, lo hacen rápido. De los 16 pacientes en los que se objetivó respuesta, el 75% respondió tras el primer ciclo, y el 25% restante, tras el segundo.

Ensayos aleatorizados de regímenes sin taxanos y metaanálisis

En los años 80, varios ensayos controlados aleatorizados (ECA) compararon distintas combinacio-

Tabla 2. Tasas de respuesta de los ensayos fase II con agentes únicos en pacientes con CECC avanzado

Agente	N.º de pacientes valorados	Tasas de respuesta (%)	SPV media (meses)	Año de publicación
MTX		8-77 (media 31)		1984
BLM		6-45 (media 21)		1977-1984
Cisplatino Carboplatino		14-41 (media 28) 25		1983-1994 1986
Oxaliplatino		10		1996
Ciclofosfamida		36		1980
Doxorrubicina		24		1980
Hidroxiurea	18	39		1980
Vinblastina		29		1980
Vinorelbina		6		1994
Fluorouracilo		15		1984
Gemcitabina	61	13		1994
Capecitabina	14	8		2003
Orzel	42	21		2001
Irinotecan		0-14		2005
Paclitaxel infusión 24 h	34	40 (4 RC)	9,2	1998
Paclitaxel infusión 96 h	N.º QT previa/no paclitaxel previo/sí paclitaxel previo	13/0/0	5,5	2004
Docetaxel		21-42		1994-2005
Pemetrexed	35	26	6,4	2001
Ifosfamida		26		2003
Cetuximab	103	13		2005
Erlotinib	115	4		2004
Gefitinib	47	11	8,1	2003
Sorafenib (BAY 43-9006)	10	6 EE (60%); 4 CECC + 2 CNF; rango 3-6 ciclos		2005

nes de platinos con otros quimioterápicos (Tabla 3). Los resultados de estos ensayos analizados individualmente pueden resumirse en las siguientes conclusiones: CDDP como agente único no es superior a MTX en términos de respuesta o supervivencia media[21]. La combinación de CBDCA y MTX no es superior a MTX como agente único[22]. La poliquimioterapia en general se asocia con tasas de repuesta más altas que el tratamiento con agente único. CDDP y los regímenes con varios agentes se asocian con más toxicidad de alto grado que el tratamiento con agente único. Las com-

Tabla 3. Selección de ensayos fase II sobre poliquimioterapia en CECC avanzado, metastásico y recurrente

Agente	N.º pacientes evaluados	Tasa de respuesta (%)	SPV (meses)	Año de publicación
CDDP + FU				
Recurrente post-XRT	19	89	8	1984
Metastásico	11	36	6	
Global	30	70 (27% RC)		
CDDP + FU				
No tto. previo	31	84 (23% RC)		1985
Recurrente post-XRT	30	50 (1% RC)	9	
Docetaxel + FU	17	24		
QT previa	20	25		2000
No QT previa	43	19		2004
Paclitaxel + CDDP				
3 h ev.	36	41 (6 RC)	11	2004
No QT previa; 3 h ev.	50	32 (10% RC)	10	2002
Paclitaxel + CBDCA				
Paclitaxel 3 h ev.	37	27 (3% RC)	4,9	2001
Paclitaxel 1 h ev. semanal	31	52 (3 RC)	12,8	2003
Docetaxel + CDDP	40	53 (18% RC)	11	2002
No QT previa	34	53 (17% RC)		2002
CDDP + vinorelbina	42	33 (10% RC)	6	2002
TIP				
Paclitaxel 3 h ev.	53	58 (17% RC)	8,8	1998
TIC				
Paclitaxel 3 h ev.	56	59 (17% RC)	9,1	2001
TPF				
No QT previa	19	44 (12,5% RC)	11	2000
Docetaxel + irinotecan				
No QT previa	17	18	9,8	2005
QT previa	34	3	4,9	
Cetuximab + CDDP				
PE previa a CDDP	96	10	6,5	2005
Gefitinib, docetaxel + CDDP	24	50 (30% RC)		2005
Cetuximab + CDDP o CBDCA				
No repuesta previa a platinos	132	13	6,5	2005
Erlotinib + bevacizumab	48	15	6,8	2005
Gefitinib + celecoxib				
QT previa	19	22		2005

CDDP: cisplatino; FU: fluorouracilo; XRT: radioterapia; RC: respuesta completa; ev.: infusión endovenosa; TIP: paclitaxel + ifosfamida + cisplatino; TIC: paclitaxel + ifosfamida + carboplatino; TPF: docetaxel + cisplatino + fluorouracilo; PE: progresión de la enfermedad.

binaciones que contienen platino presentan las tasas de respuesta más altas, alcanzando en ocasiones el 50%, en el contexto de ECA[23-26]. Ninguno de estos ensayos ha demostrado la superioridad, en términos de supervivencia, de un régimen frente a otro.

La evaluación a través de un metaanálisis de los ensayos en este periodo de tiempo demostró una superioridad en la respuesta, estadísticamente significativa, a favor del tratamiento combinado frente a agente único. Paradójicamente, la supervivencia media tendía a ser ligeramente más favorable en el tratamiento con agente único, sobre el combinado[27]. Únicamente los resultados de respuesta y supervivencia en el caso de la combinación de CDDP + FU resultaron no discordantes, frente a otras combinaciones o agentes únicos. Probablemente, el dato más destacado sobre supervivencia en este metaanálisis sea la escasa diferencia en supervivencia media en todas las comparaciones: de 4-25 días. Se detectó un incremento importante en las náuseas y vómitos asociados a la combinación CDDP + FU, aunque es preciso señalar que estos estudios se llevaron a cabo antes de la era de la amplia difusión de los antagonistas del receptor de 5-HT3 como potentes antieméticos[28,29].

Cisplatino y fluorouracilo

La combinación de CDDP + FU se constituyó como régimen de elección en los años 80 y 90. Este hecho se basó inicialmente en dos ensayos fase II publicados a mediados de los años 80 analizando el papel de la QT de inducción, en los que se objetivaron tasas de respuesta del 67 y 70%, con tasas de respuesta completa (RC) del 19 y 27%[30,31]. Las tasas de respuesta fueron notablemente más bajas en pacientes sometidos previamente a cirugía o RT, y aquellos con enfermedad metastásica.

En 1992 se publicaron los resultados de 2 ECA diseñados para comparar CDDP + FU con tratamiento basado en agente único, en pacientes con CECC avanzado (Tabla 3). El primer estudio comparó CDDP + FU y CBDCA + FU con MTX. El segundo estudio comparó CDDP + FU con CDDP y FU como agentes únicos[32,33]. Las tasas de respuesta globales para CDDP + FU y CBDCA + FU fueron 32 y 21%, respectivamente. Las tasas de respuesta al tratamiento con agente único fueron del 17% para CDDP, 13% para FU y 10% para MTX, todos significativamente más bajos que para la combinación CDDP + FU. Sin embargo, la supervivencia media fue aproximadamente de 6 meses para todos los brazos de tratamiento. Las tasas de toxicidad grado III-IV con CDDP + FU duplicaron a las de los otros brazos terapéuticos.

En 1994, uno de los estudios más importante (382 pacientes) publicado hasta la fecha en este tipo de pacientes comparó CDDP + FU y CABO (CDDP + MTX + BLM + vincristina) con CDDP como agente único. Los brazos de CDDP + FU y CABO demostraron mejores tasas de respuestas y tiempo a la progresión (TTP) que CDDP, pero la media de supervivencia fue de 7,3 meses en todos los brazos. La toxicidad grave fue más frecuente en los brazos combinados, siendo la del CDDP + FU la más elevada[34].

En resumen, al utilizar las tasas de respuesta como *endpoint* en los ensayos clínicos para enfermedad recurrente, las combinaciones con CDDP parecen ser superiores que los agentes únicos, pero a costa de una mayor toxicidad y sin demostrar una mejoría en la supervivencia o en otros indicadores de beneficio clínico.

Taxanos

Durante los años 90 se testaron un gran número de nuevos agentes en pacientes con CECC avanzado (Tabla 2). Docetaxel y paclitaxel demostraron alcanzar altas tasas de respuesta como agentes únicos (21-42%)[35-39], pero asociaron también importantes índices de toxicidad grave. Dado que muchos de los ensayos se llevaron a cabo con pacientes con excelente PS, es posible que la alta tasa de respuestas se deba, al menos parcialmente, a la selección de los pacientes.

El esquema de administración de paclitaxel a 250 mg/m^2 en infusión de 24 h/3 semanas se asoció a necesidad de hospitalización por neutropenia febril en un 15% de pacientes en un estudio, y a cuatro muertes precoces por sepsis en otro[38,39].

El esquema de administración de docetaxel a 100 mg/m^2 en infusión de 1 h presentó una tasa del 53% de neutropenia febril[36].

Posteriormente, y para intentar incrementar la utilización terapéutica de los taxanos en el CECC, se llevó a cabo una serie de cambios en el esquema de infusión de los mismos. De esta manera, la tendencia actual es la de utilizar dosis más bajas administradas en esquemas de infusión más cortos (docetaxel, 1 h; paclitaxel, 3 h) para mejorar así la tolerancia. Existe la impresión clínica de que de esta forma disminuye la mielosupresión a la vez que se mantiene la actividad antitumoral. Sin embargo, no existen ECA que confirmen esta impresión.

Aunque algunos investigadores insisten en la existencia de diferencias terapéuticas entre docetaxel y paclitaxel, no se han llevado a cabo comparaciones directas en pacientes con CECC que confirmen esta hipótesis[40,41]. Sin embargo, la extensa experiencia existente en otro tipo de tumores resulta bastante instructiva[42-45]. En tumores sensibles a taxanos, docetaxel y paclitaxel son activos administrados según esquema semanal y cada 21 días. Probablemente sea más activo docetaxel administrado cada 3 semanas que cada semana, aunque también asocia más efectos adversos. Paclitaxel administrado semanalmente parece ser más efectivo y mejor tolerado que si se administra cada 21 días[46-49]. Docetaxel parece presentar mayor toxicidad gastrointestinal y mielotoxicidad, mientras que paclitaxel provoca mayor neuropatía, pero ninguno de estos efectos adversos se ha asociado con un deterioro en la calidad de vida[47,50,51]. Existen pocos datos acerca del papel de los taxanos como agentes únicos. Un ECA que comparó MTX frente a docetaxel demostró mejores tasas de respuesta con docetaxel pero sin diferencias en supervivencia media[52].

Dada la actividad de los taxanos como agente único y su ausencia de toxicidad superpuesta a los platinos, se utilizaron dobletes de paclitaxel + CDDP, paclitaxel + CBDCA y docetaxel + CDDP en varios ensayos clínicos, en pacientes con buen PS (de 0-1; Tabla 3)[45,53-57]. Se objetivaron tasas de respuesta del 27-53% y una media de supervivencia de 5-12 meses. Estos datos resultaron bastante prometedores comparados con el estándar hasta entonces con CDDP + FU, teniendo en cuenta además que estos estudios incluían a pacientes sometidos a cirugía y RT previas. Combinaciones con taxanos y FU han resultado menos prometedoras, con tasas de respuesta del 25% o menores[58,59]. Actualmente se están llevando a cabo estudios con taxanos y gemcitabina. Dos son los ensayos clínicos que han definido la utilidad de paclitaxel + CDDP en pacientes con CECC recurrente o metastásico. En uno de ellos, 218 pacientes, casi todos con enfermedad recurrente, fueron asignados de forma aleatorizada a recibir CDDP + FU o CDDP + paclitaxel. Las tasas de respuesta y la supervivencia media fueron prácticamente idénticas en ambos grupos, 27% y 8 meses, respectivamente. La toxicidad de alto grado en el brazo CDDP + FU excedió la del otro grupo en 1,6 veces[60]. El segundo ECA sobre la combinación CDDP + paclitaxel comparó dos dosis del taxano administradas en infusión endovenosa durante 24 h, 200 mg/m^2 y 135 mg/m^2 [61].

Las tasas de respuesta y la supervivencia media fueron, de nuevo, indistinguibles en los dos brazos, aproximadamente 35% y 7 meses, respectivamente. La toxicidad se consideró excesiva en ambos grupos.

Los protocolos con tripletes tales como paclitaxel, ifosfamida y CDDP o CBDCA (TIP y TIC) y docetaxel, CDDP y FU (TPF) presentan tasas de respuesta de hasta el 60% y tasas de RC del 15% en pacientes que han recibido QT previa, con una duración media de la respuesta de 4-7 meses y una supervivencia media de 9-11 meses. Aunque estos resultados apuntan a una clara superioridad sobre los regímenes con dos fármacos, la mejor tasa de supervivencia a 1 año comunicada fue del 40%, que es similar a la de los estudios más recientes con CDDP + FU, pero con toxicidad añadida[1,3,62-64]. Se necesitan más ensayos clínicos para confirmar estos datos.

Nuevos agentes

A pesar del extenso número de nuevos agentes en investigación con potencial actividad antitumoral en el CECC, han sido pocos los ensayos clínicos con resultado positivo (Tabla 2). La ma-

yoría de los nuevos fármacos identificados pertenecen al tipo de fármacos que clásicamente han demostrado actividad frente a este tipo de tumor. Ejemplos de estos nuevos agentes (y sus respectivas tasas de respuesta como agentes únicos) son ifosfamida (26%), pemetrexed (26%), oxaliplatino (10%), capecitabina (8%) y vinorelbina (26%). Otros fármacos activos con mecanismos de acción relativamente nuevos, o nuevas dianas terapéuticas son irinotecan (14%), cetuximab (13%), gefitinib (11%) y erlotinib (4%)[65-72].

En general, los fármacos que interactúan con el EGFR presentan una escasa actividad como agentes únicos en el CECC, lo cual es sorprendente dada la alta tasa de sobreexpresión de EGFR en este tipo de tumores y su importante actividad en modelos preclínicos[73,74].

Los datos preliminares de los estudios que combinan inhibidores del EGFR con QT convencional no son muy alentadores[75-79]. En los ensayos fase II con pacientes refractarios, las tasas de respuesta y supervivencia son similares a las esperadas con QT convencional o con inhibidores del EGFR en monoterapia.

Un ECA con CDDP con y sin cetuximab asociado no demostró diferencia significativa en SLP o SG, pero sí una tasa de respuesta significativamente más alta (26 *vs* 10%). La toxicidad adicional asociada a la combinación consistió fundamentalmente en la aparición de *rash* (Tabla 3)[80].

Actualmente se están llevando a cabo una serie de ensayos clínicos con nuevos agentes de los que disponemos de escasos datos y cuyas dianas terapéuticas son los microtúbulos o el aparato mitótico, como las epotilonas y los inhibidores del huso[81,82], así como los inhibidores múltiples de tirosina cinasa como lapatinib y sorafenib[83].

Existen muchos otros agentes cuyas dianas son el factor de crecimiento del endotelio vascular y su ligando, tanto moléculas pequeñas como anticuerpos monoclonales, que también son objeto de ensayos clínicos actualmente.

En cuanto al desarrollo futuro de estas nuevas moléculas, es posible que su papel como agentes únicos en la clínica sea escaso, pero no así en combinación con la QT convencional o con otras moléculas, tal y como ha sucedido con bevacizumab en el cáncer colorrectal, de pulmón y de mama[84].

Conclusión y guías de tratamiento

Durante las tres últimas décadas, docenas de nuevos fármacos han sido testados en cientos de pacientes con CECC recurrente o metastásico. MTX, CDDP, CBCDA, paclitaxel, docetaxel y FU han demostrado actividad antitumoral, en monoterapia o en combinación, y constituyen el pilar de tratamiento de este tipo de pacientes hoy en día.

Ningún fármaco o esquema de tratamiento ha demostrado un beneficio significativo en cuanto a supervivencia comparado con el resto. El CDDP se ha asociado con un incremento en la supervivencia respecto al mejor tratamiento de apoyo únicamente en un pequeño estudio[20].

El beneficio clínico que supone la reducción del volumen tumoral en este contexto nunca ha sido rigurosamente estudiado. Sin embargo, sí se ha comprobado que en cada caso en que las combinaciones que contienen CDDP hayan presentado un incremento en las tasas de repuesta, también han asociado un incremento de la toxicidad de alto grado (Tabla 3).

¿Qué es, entonces, lo más recomendable? Dado que no existen datos sobre la preferencia de anticipar o diferir un tratamiento en este contexto, la decisión debe ser individualizada. Deben tenerse en cuenta determinados aspectos como la presencia o riesgo de futuros síntomas derivados de la extensión del tumor, o la afectación de un órgano vital. La documentación de la recurrencia o la presencia de metástasis no debe justificar en sí misma la decisión de iniciar un tratamiento, siendo preciso valorar en cada caso los beneficios de la paliación frente al riesgo de producir toxicidad.

Una vez iniciado el tratamiento se debe evaluar al paciente de manera frecuente, cada dos-tres ciclos, para determinar si existe respuesta o beneficio. De no ser así, debe valorarse suspender o cambiar el tratamiento. La duración adecuada del tratamiento en los pacientes que experimentan respuesta o mejoría clínica es difícil de determinar, dado que algunas de las toxicidades generadas son acumulativas e irreversibles (p. ej. neuropatía). Generalmente, los pacientes deben recibir tratamiento hasta conseguir una RC o respuesta parcial (RP), más otros dos ciclos; en aquellos ca-

sos en los que la mejoría clínica es evidente y los efectos adversos mínimos, se puede considerar prolongar el tratamiento.

Es preciso realizar una serie de observaciones acerca de la administración de quimioterápicos en estos pacientes. Es preferible administrar paclitaxel en infusión de 1 h/semana, en vez de de 3 h/21 días. En el caso de docetaxel, existe más experiencia con el régimen trisemanal. No existen datos a favor de la superioridad de un taxano sobre otro. Se prefiere CDDP sobre CBDCA, en el caso de tratamiento con intención curativa, pero se desconoce si es superior en el contexto paliativo de la enfermedad recurrente. CBDCA se asocia con menos náuseas, vómitos y disfunción renal[32]. La tabla 4 expone algunos de los regímenes de tratamiento más utilizados.

Es preciso fomentar la inclusión de pacientes dentro de ensayos clínicos. Hemos visto como la SLP y la SG se han mantenido prácticamente invariables en los estudios fase III realizados a partir de las tasas de respuesta encontradas en los distintos fase II. De esta manera, los investigadores deberían considerar la posibilidad de realizar distintos diseños de *screening,* utilizando *endpoints* que sean más relevantes clínicamente, como SLP, control sintomático o análisis de calidad de vida. Estos diseños requieren un número de participantes en los estudios que supera el estándar actual.

CARCINOMA EPIDERMOIDE DE CABEZA Y CUELLO RECURRENTE: IMPORTANCIA DEL CONTROL LOCORREGIONAL Y POSIBILIDADES DE REIRRADIACIÓN

Durante las dos últimas décadas, las estrategias terapéuticas encaminadas a mejorar el control local y regional del CECC han sido cada vez más agresivas. La importancia de alcanzar un buen control locorregional del tumor se explica por varias razones. La primera, que la ubicación inicial de la recidiva suele ser a nivel local, más que en forma de metástasis a distancia[85]. En segundo lugar, el fracaso en el control locorregional se asocia a una mayor probabilidad de aparición de metástasis a distancia[86]. Finalmente, sabemos que el pronóstico global de los pacientes que presentan recidiva local o regional después del tratamiento primario con intención radical es muy pobre[87].

Si observamos la literatura, la recidiva locorregional se produce de manera frecuente. Las series de autopsias indican que la mayor parte de los pacientes que fallecen a causa de su CECC presentan tumor activo a nivel locorregional[85]. Del mismo modo, incluso en el caso de los pacientes que fallecen con enfermedad metastásica, más del 90% presentan enfermedad no controlada a nivel del primario o en el cuello[85].

Existen ensayos clínicos que demuestran una correlación estadísticamente significativa entre el desarrollo de enfermedad metastásica a distancia y la presencia de ganglios cervicales metastásicos o coexistencia de enfermedad a nivel primario y en el cuello[86].

En las distintas series podemos apreciar una amplia variabilidad en cuanto a tasas de recurrencia locorregional (entre el 20-57%) (Tabla 5). En el caso de pacientes con factores de alto riesgo tras la resección quirúrgica, la incidencia acumulada de recidiva locorregional tras QT postoperatoria oscila entre el 29-31%[88-90].

El tratamiento óptimo de este tipo de pacientes es la resección completa quirúrgica; sin embargo, ésta es posible únicamente en un pequeño subgrupo de pacientes (Tabla 6)[91].

Los hallazgos patológicos tras la cirugía radical determinan en muchas ocasiones la existencia de alto riesgo de futuras recidivas, lo cual ha impulsado que en algunos centros se considere la reirradiación postoperatoria[92-94].

Algunos ensayos clínicos sobre reirradiación sugieren que puede alcanzar un mejor control de la enfermedad así como mejor supervivencia, en comparación con QT. Existen datos favorables sobre reirradiación y QT concurrente en pacientes seleccionados, con tasas de supervivencia del 25% a los 2 años que excede la de los controles históricos tratados con QT únicamente (10%). Sin embargo, la incidencia de toxicidad de alto grado (grado ≥ 3) es sustancial, motivo por el cual este tratamiento debe limitarse exclusivamente al contexto de los ensayos clínicos.

Tabla 4. Regímenes de tratamiento utilizados frecuentemente en pacientes con CECC recurrente y metastásico

Agentes	Dosis y esquema
MTX	40-60 mg/m²/semana ev.
Paclitaxel	80-100 mg/m²/semana ev. durante 1 h
Docetaxel	75-100 mg/m²/21 días ev. durante 1 h
CDDP + 5-FU	CDDP 10 mg/m² ev. y 5-FU 1.000 mg/m²/d, en ICIV durante los días 1-4/21-28 días.
CDDP + paclitaxel	CDDP 75 mg/m² ev. y paclitaxel 175 mg/m² durante 3 h, ambos cada 21 días
CDDP + docetaxel	CDDP 75 mg/m² ev. y docetaxel 75 mg/m² ev. durante 1 h, ambos cada 21 días
CBDCA + paclitaxel	CBDCA AUC6 y paclitaxel 200 mg/m² ev., durante 3 h, ambos cada 21 días, o CBDCA AUC2 y paclitaxel 80 mg/m² ev. durante 1 h, ambos semanalmente

ev.: endovenoso; CDDP: cisplatino; 5-FU: 5-fluorouracilo; ICIV: infusión continua endovenosa; CBDCA: carboplatino; AUC: área bajo la curva.

Tabla 5. Recidiva locorregional en pacientes con CECC tratados con cirugía y/o RT

Series	Localización	N.º de pacientes	Tratamiento	Seguimiento medio (meses)	Recidiva locorregional	
					N.º	%
Pernot	LE	439	Br o RTE + Br	60	169	38,5
Calais	OF	61	QT/RT	37	34*	38,5
Denis	OF	109	QT/RT	60	62	56,8
Lefebvre	HF	94 100	C, RT QT, RT	44	25 29	26,6 29
Forastiere	L	173 172 173	QT, RT QT/RT RT	48	61 35 72	35,2 20,3 41,6

*Incluye pacientes con recaída a nivel primario o en ganglios regionales, y pacientes con recaída a más de un nivel.
LE: lengua; Br: braquiterapia; RTE: radioterapia externa; OF: orofaringe; QT: quimioterapia; RT: radioterapia; HP: hipofaringe; C: cirugía; L: laringe.

El estándar de tratamiento para estos pacientes sigue siendo la QT. Los distintos ensayos prospectivos que utilizan QT como agente único en el tratamiento del CECC muestran una tasa de respuesta entre el 10-35%, y unas tasas de supervivencia media entre 5-9 meses. La supervivencia a largo plazo es bastante pobre, con menos del 5% de pacientes vivos a los 5 años (Tabla 7). Sin embargo, dado que la mayor parte de estos estudios incluyen pacientes con enfermedad metastásica, además de pacientes con recurrencias a nivel local, es posible que los resultados globales infravaloren el pronóstico del subgrupo de pacientes con CECC recurrente, localizado y previamente irradiado. No existen datos en la literatura acerca de los potenciales beneficios de la QT en este subgrupo particular de pacientes.

NUEVAS TERAPIAS

El pronóstico de los pacientes diagnosticados de enfermedad recurrente/metastásica CECC es malo,

Tabla 6. Cirugía radical en pacientes con CECC tratados con RT con o sin QT

			Recidiva locorregional		Cirugía radical	
Series	**N.º pacientes**	**Tratamiento**	**N.º**	**%**	**N.º**	**%**
Taussky	297	RACBC ± QT	75	26	17	23
CO			10	13	2	20
OF			38	51	6	16
HF			17	23	3	18
L			5	7	5	100
NF			5	7	1	20
Temam	ND	RT ± QT	192		30	16
CO					6	
OF					17	
LSG					3	
HF					4	

RACBC: radioterapia acelerada con *boost* concomitante; QT: quimioterapia; CO: cavidad oral; OF: orofaringe; HF: hipofaringe; L: laringe; NF: nasofaringe; ND: información no disponible; RT: radioterapia; LSG: laringe supraglótica.

y no se ha modificado significativamente en los últimos 30 años[95]. La utilización de QT basada en platino con 5-fluorouracilo (5-FU) o taxanos ha aumentado la tasa de respuesta al 30%, pero no la SLP media (3-4 meses aproximadamente) ni la SG (6-8 meses), e incluso en los pacientes en los que fracasa el tratamiento de primera línea la SG es de 3-4 meses[96].

La mayoría de estos pacientes con enfermedad recurrente/metastásica CECC no son candidatos a cirugía o a RT de rescate con intención curativa, siendo el objetivo del tratamiento, a día de hoy, paliativo. Por lo tanto, es necesario buscar nuevos tratamientos que incrementen la tasa de respuestas y prolonguen la supervivencia sin comprometer la calidad de vida.

Los avances en biología molecular han permitido desarrollar nuevas estrategias terapéuticas que tienen como objetivo no sólo la célula tumoral sino su entorno, de manera que los nuevos agentes desarrollados tienen mecanismos de acción y toxicidades diferentes a las de los fármacos citotóxicos. Entre las nuevas terapias contra dianas moleculares cabe destacar: la familia de receptores del *epidermal growth factor receptor* (EGFR), la señalización intracelular, el ciclo celular, la angiogénesis, la síntesis de prostaglandina y la hipoxia[97] (Tabla 8).

Epidermal growth factor receptor

Es un miembro de la familia de receptores ErbB/HER con actividad tirosina cinasa que incluye HER-2, HER-3 y HER-4. EGFR posee un dominio extracelular N-terminal que es el dominio al que se unen los ligandos, una región transmembrana y un dominio intracelular C-terminal con función tirosina cinasa. Se han identificado varios ligandos del EGFR, entre los que destacan EGF y TGF α. Cuando se une el ligando al receptor se forman complejos homodímeros o heterodímeros (con otros ErbB) que activan el dominio tirosina cinasa poniendo en marcha las vías de señalización intracelular (Ras-Raf-MAP, PI3-K-AKT, STAT) que intervienen en el crecimiento tumoral, proporcionan estímulo para la división celular, contribuyen a la regulación de la apoptosis, angiogénesis, migración celular y formación de metástasis[98] (Fig. 1).

El EGFR está involucrado en el desarrollo de varios tumores y está sobreexpresado en 30% de tumores sólidos en humanos, siendo más importante en la patogénesis de CECC, ya que la sobreexpresión de EGFR y su ligando TGF α está presente en casi el 90% de los casos, que aumenta en los tumores con estadio avanzado, pobremente diferenciados, tumores de faringe y cavidad oral, y en

Tabla 7. Ensayos clínicos aleatorizados de QT en CECC avanzado/metastásico

Ensayo	N.º de pacientes	Tasa de respuesta % (RC%)	SPV media (meses)	Ref.	Año de publicación	Toxicidad de alto grado*
CDDP + cetuximab	117†	**26 *vs* 10**	9,2 *vs* 8,0	84	2005	173 *vs* 93
CDDP + FU *vs* CDDP + Tax	218†	27 *vs* 26	8,7 *vs* 8,1; SG a 1 año, 41% *vs* 32%	64	2005	334 *vs* 198
MTX *vs* docetaxel (semanal)	57	15 (5) *vs* 27 (3)	15 (5) *vs* 27 (3)	54	2004	6 *vs* 21
CDDP + Tax altas dosis *vs* CDDP + Tax convencional	210†	35 *vs* 36	7,6 *vs* 6,8	65	2001	321 *vs* 320
Raltitrexed + CDDP + FU/LV *vs* MTX + CDDP + FU/LV	72	**81 (28) *vs* 42 (8)**		100	2002	67 *vs* 32
Edatrexate *vs* MTX	264†	21 *vs* 16	6 en ambos grupos	101	1995	90 *vs* 45
CABO *vs* CDDO + FU *vs* CDDP	382†	**34 (9,5) *vs* 31 (1,7) *vs* 15 (2,5)**	7,3 (TTP, 4,8 *vs* 4,3 *vs* 3)	35	1994	34 *vs* 35 *vs* 20
MTX ± ionidamina	89	26 (10,5) *vs* 18 (0)		102	1994	78 *vs* 41
CDDP 100 mg/m^2 + FU 4 g/m^2/21 d *vs* CBDCA 300 mg/m^2 + FU 4 g/m^2/21d *vs* MTX 40 mg/m^2/semana	277†	**32 *vs* 21 *vs* 10**	6,6 *vs* 5,0 *vs* 5,6	33	1992	66 *vs* 47 *vs* 35
CDDP 100 mg/m^2 + FU 4 g/m^2 *vs* CDDP 100 mg/m^2 *vs* FU 4 g/m^2, todos cada 21 d	249†	**32 *vs* 17 *vs* 13**	5,7 en todos los grupos	34	1992	77 *vs* 34 *vs* 32
CBDCA + MTX *vs* MTX	40†	25 *vs* 25	3 *vs* 2	23	1989	
CABO *vs* CDDP	209†	**30 *vs* 15**	9 (TTP, 4,5)	24	1988	57 *vs* 11
CABO *vs* vincristina + MTX + BLM	185†	50 (16) *vs* 28 (5)	9 (TTP, 4,5 *vs* 3,5)	25	1987	35 *vs* 41
CDDP + BLM + vincristina *vs* MTX	191	24 *vs* 16	7,2 *vs* 7,8	27	1986	43 *vs* 57
Control *vs* BLM *vs* CDDP + BLM *vs* CDDP	117	NV *vs* 14 *vs* 24 (5) *vs* 13 (3)	**NS excepto brazos con CDDP *vs* otros 4,3 *vs* 1,8**	21	1985	NV *vs* 4 *vs* 25 *vs* 24
MTX + BLM + CDDP *vs* MTX	163†	**48 (16)** *vs* **35 (8)**	5,6 en ambos brazos (TTP, 3,5)	26	1985	
CDDP *vs* MTX	100†	8 *vs* 16	4,5 *vs* 5	22	1985	260 *vs* 174
MTX alta dosis (1,5 g/m^2) + LV *vs* MTX convencional (40 mg/m^2)	47†	32 *vs* 22	4,2 en ambos brazos	17	1984	30 *vs* 10

Nota: los caracteres en negrita indican p ≤ 0,05. *Cuando se cuantificó la toxicidad por grados, se comunica el número relativo o porcentaje de casos de toxicidad grado III-V. †La mayor parte de los pacientes de este estudio habían recibido tratamiento previo (excluyendo QT). CDDP: cisplatino; FU: fluorouracilo; SG: supervivencia global; MTX: metotrexato; LV: leucovorín; CBDCA: carboplatino; CABO: CDDP + MTX + BLM + vincristina; TTP: tiempo a la progresión; Tax: paclitaxel; RC: respuesta completa; NS: no significativo; NV: no valorado.

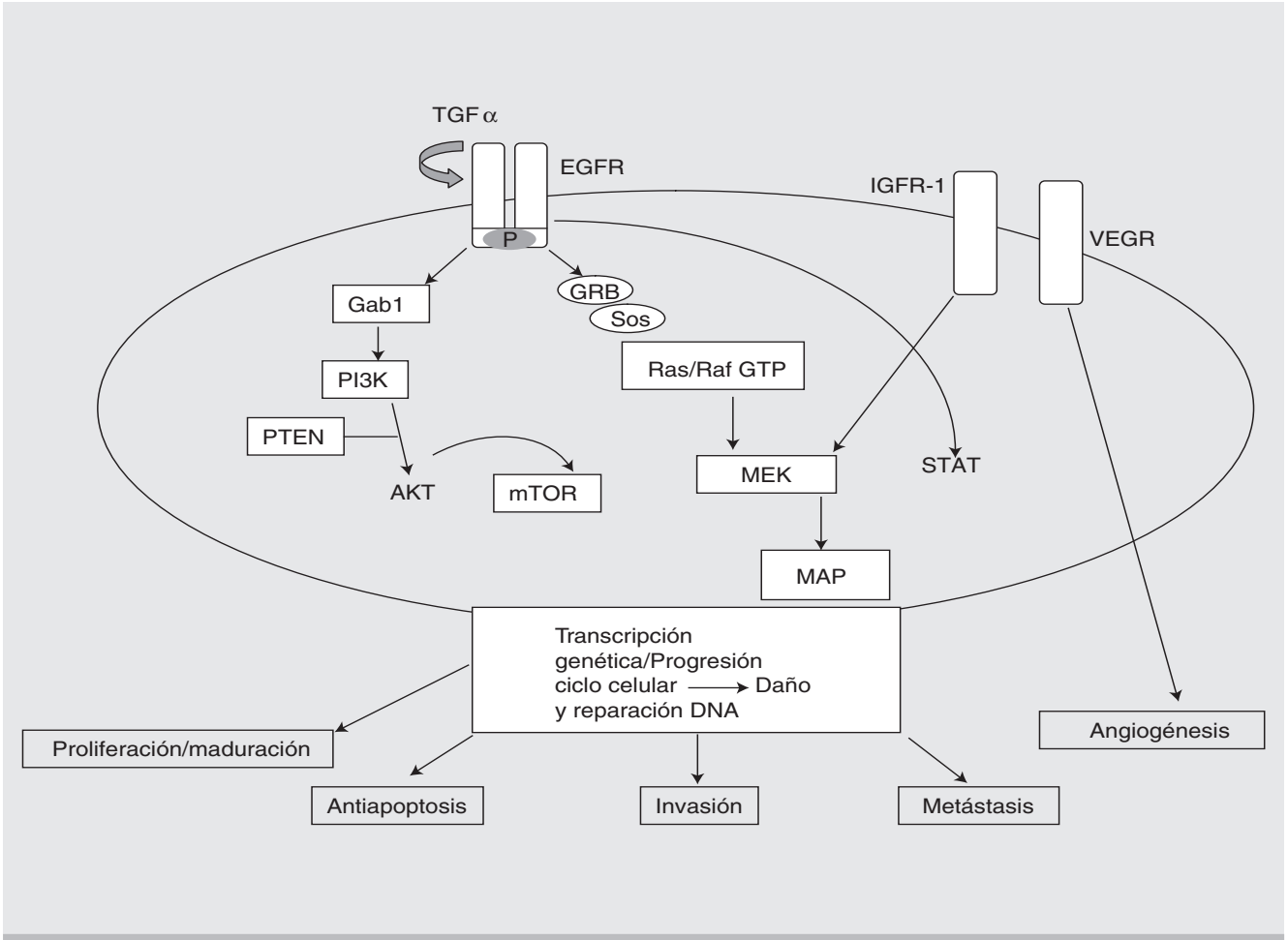


Figura 1. Vía de señalización del EGFR.

relación con el hábito tabáquico[99]. Estudios recientes indican que esta sobreexpresión se asocia con un peor pronóstico: reducción de la SG y de la SLP y resistencia a la QT y la RT[99,100].

El desarrollo de estrategias terapéuticas dirigidas contra EGFR se ha centrado principalmente en anticuerpos monoclonales y las pequeñas moléculas inhibidoras de la actividad tirosina cinasa del receptor[101]. Los anticuerpos se dirigen contra el dominio extracelular del EGFR compitiendo por su unión con el ligando, y los inhibidores de la tirosina cinasa compiten por el sitio de unión del ATP del dominio intracelular de la tirosina cinasa del EGFR y bloquean la cascada de señalización intracelular.

Anticuerpos monoclonales

Cetuximab

Es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano IgG1 que se une específicamente a la porción extracelular de EGFR en células normales y tumorales e inhibe de forma competitiva la unión con EGF y otros ligandos. Cetuximab se une al EGFR con una afinidad aproximadamente cinco a 10 veces superior a la de los ligandos endógenos y promueve la internalización de EGFR, lo que provoca una regulación por disminución de los receptores de la superficie celular y una reducción de la señalización de los mis-

Tabla 8. Nuevas dianas en CECC

Diana general	Diana específica	Tipo de agente	Ejemplo	Fase de desarrollo en CECC
Receptores factor de crecimiento	ErbB	Anticuerpo monoclonal Pequeñas moléculas	Cetuximab, ABX-EGF, EMD72000 gefitinib,	III III
	MET	Pequeñas moléculas	erlotinib, lapatinib SU11274	Preclínico
	IGFR	Ac monoclonal	EM164	Preclínico
Señales de transducción	Ras	Inhibidor farnesil transferasa	SCH66336	II
	Raf	Pequeñas moléculas	BAY 43-9006	II
	STAT3	Pequeñas moléculas		Preclínico
	mTOR	Pequeñas moléculas	Rapamicina	II
Ciclo celular	p16	Terapia génica		Preclínico
p53		Terapia génica	ONYX-015	II
Apoptosis	Bcl-X	Pequeñas moléculas	Gossypol	Preclínico
Proteosoma	NF-κB	Pequeñas moléculas	Bortezomib	I
Síntesis prostaglandinas	COX-2	Pequeñas moléculas	Celecoxib, rofecoxib	II
Hipoxia	Hif-1α	Sensibilizantes de células hipóxicas	Mitomicina C, tirapazamina	III
		Pequeñas moléculas	PX478	Preclínico
Angiogénesis	VEGF	Ac monoclonal	Bevacizumab	II
	VEGFR2	Pequeñas moléculas	ZD6474, SU5416	I

mos[102-105]. En estudios experimentales también se ha visto que cetuximab provoca un «arresto» de las células tumorales en fase G0-G1 del ciclo celular, estimulando al p21 e induciendo su apoptosis, y también dirige a las células efectoras inmunitarias citotóxicas hacia las células tumorales que expresan EGFR (citotoxicidad dependiente de anticuerpo mediada por células). Por lo tanto, tanto en ensayos *in vitro* como *in vivo,* cetuximab inhibe la proliferación e induce la apoptosis de las células tumorales humanas que expresan EGFR. Las principales toxicidades de cetuximab son las reacciones de hipersensibilidad (pueden ocurrir hasta en un 3%) durante la infusión y las toxicidades dermatológicas en forma de *rash* acneiforme (con una anatomía patológica compatible con una foliculitis neutrofílica), piel seca y descamativa y secuelas inflamatorias e infecciosas.

Inicialmente se comenzó a explorar en los estudios preclínicos y ensayos fase I la combinación de agentes quimioterápicos (platinos, fluorouracilo, taxanos) con cetuximab llegando a la conclusión de que cetuximab en esta combinación era bien tolerado, no presentaba toxicidad hematológica y no incrementaba las toxicidades de los agentes citotóxicos[106-109].

En un estudio fase III[110] se incluyó a 424 pacientes con CECC localmente avanzado irresecable y se les aleatorizó a recibir RT sola o en combinación con cetuximab, siendo los principales desenlaces evaluados el control locorregional y la SG. Se encontró a los 2 años una tasa de control locorregional del 56% en la rama cetuximab/RT frente a 48% en la rama de RT sola (p = 0,02), y una mediana de supervivencia de 54 meses en la rama cetuximab/RT frente a 28 meses en la rama de RT sola (p = 0,02). La toxicidad fue similar en ambos brazos, excepto para la toxicidad cutánea grado III-IV, que fue más prevalente en la rama de cetuximab, y la mucositis producida por la RT no

Tabla 9. Ensayos clínicos con cetuximab en enfermedad recurrente/metastásica CECC

Agente	Esquema	QT previa	N.º pacientes	Tasa respuesta	SPV libre progresión	SPV global (meses)
Cetuximab (Trigo, et al.[20])	400 mg/m^2 inicial 250 mg/m^2/ semana	QT previa basada en platino	103	13%	2,3 meses	5,9 meses
Cetuximab (Baselga, et al.[21])	400 mg/m^2 inicial 250 mg/m^2/ semana	QT previa basada doblete de platino	96	10%	2,2 meses	5,2 meses
Cetuximab (Herbst, et al.[22])	400 mg/m^2 inicial 250 mg/m^2/ semana	QT previa basada en doblete platino	76	10%	2,8 meses	6,1 meses

empeoraba en la rama de cetuximab. Con estos resultados la FDA aprobó cetuximab como tratamiento para la enfermedad localmente avanzada en CECC.

Con este precedente se realizó un estudio fase II[111] para determinar la tasa de respuestas a la combinación de cetuximab y QT basada en platino en pacientes con enfermedad recurrente/metastásica CECC que habían progresado a un esquema previo de QT basada en platino. Utilizaban una dosis inicial de 400 mg/m^2, seguida de una dosis de 250 mg/m^2/semana. La tasa de respuestas fue del 13% y la tasa de control de la enfermedad fue del 53% (incluyendo RC 5%, RP y estabilización de la enfermedad 38%) y una supervivencia media de 5,9 meses. Cetuximab fue bien tolerado, siendo la toxicidad cutánea (*rash* acneiforme) la más frecuente. El aspecto más interesante que se propone en este estudio es que cetuximab puede tener la capacidad de revertir la resistencia a platinos en CECC, al igual que se ha propuesto en el cáncer colorrectal refractario a irinotecan, y que responden a irinotecan asociado a cetuximab. Otros dos estudios fase II[112,113] han evaluado la combinación de cetuximab en combinación con cisplatino o carboplatino en pacientes que habían progresado a regímenes basados en platino. En ambos ensayos los participantes no habían recibido QT previamente para su enfermedad recurrente/metastásica y se les inició tratamiento con dobletes basados en platino. Cuando progresaban se continuaba el tratamiento con platino y se añadía cetuximab, consiguiendo una tasa de respuesta del 10% (Tabla 9).

El estudio más amplio realizado con cetuximab en enfermedad recurrente/metastásica CECC ha sido realizado por el *Eastern Cooperative Oncology Group Study* (ECOG) en un estudio fase III[114] en el que se aleatorizaron 117 pacientes a recibir cisplatino/placebo frente a cisplatino/cetuximab. Se utilizó una dosis de cisplatino de 100 mg/m^2/4 semanas (día 1) y de cetuximab 400 mg/m^2 en la primera dosis, y en las siguientes 250 mg/m^2/semana. En este estudio se permitía a los pacientes recibir cetuximab si progresaban a la rama de cisplatino/placebo. La tasa de respuesta en la rama cisplatino/placebo fue del 10%, comparado con 26% en la rama cisplatino/cetuximab (p = 0,03). Sin embargo, el *endpoint* principal del estudio, que era la SLP, no fue estadísticamente significativa para el grupo de cisplatino/cetuximab (4,2 *vs* 2,7 meses para cisplatino/placebo; p = 0,09) ni tampoco la SG (9,2 *vs* 8 meses; p = 0,21). En cuanto a la toxicidad en relación con cetuximab, una vez más fue la toxicidad cutánea la más importante. Se podría concluir que cetuximab es activo en el tratamiento de primera línea en enfermedad recurrente/metastásica CECC, ya que produce un aumento significativo de la tasa de respuestas, no así de la supervivencia libre de enfermedad ni de la SG.

Tabla 10. Toxicidad cutánea frente a beneficio clínico con inhibidores del EGFR

Toxicidad cutánea	N.º pacientes	Tasa respuesta (%)	Tasa control enfermedad (%)	SPV media libre de progresión (d)	SPV global (d)
Ninguna	58	8	51	55	111
Grado I-II	37	12	55	82	188

Factores predictivos de respuesta a cetuximab

A pesar de que más del 80% de los tumores CECC sobreexpresan EGFR, sólo una minoría de estos pacientes responden a los inhibidores de EGFR, por lo que se deben buscar predictores de respuesta al tratamiento, como se ha hecho en el carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM), en el que se ha visto que sexo femenino, histología de adenocarcinoma, no antecedentes de tabaquismo y raza asiática tienen mejor respuesta a inhibidores de EGFR[115,116].

sEn el caso de CECC se ha valorado la posible relación entre la aparición de reacciones cutáneas y la respuesta al tratamiento (relación que ya sido notificada en estudios con cetuximab en cáncer colorrectal metastásico o cáncer de páncreas). De los estudios previos mencionados en el estudio de Baselga, et al.[112], los pacientes que desarrollaban toxicidad cutánea tenían una tendencia a aumentar la SLP y la SG, pero con muy poca diferencia en la tasa de respuesta y en la tasa de control de la enfermedad. En estos datos no se aplicó ningún análisis estadístico, por lo que no se puede decir que estas diferencias sean estadísticamente significativas (Tabla 10).

En el estudio fase III[114] del ECOG también examinaron la tasa de respuesta y la supervivencia en función de la toxicidad cutánea. El problema a la hora de analizar los resultados es que el tiempo al que los pacientes desarrollan el *rash* cutáneo es muy variable, con una media de 1,1 meses. A pesar de ello obtienen una *hazard ratio* (HR) para supervivencia en los pacientes que desarrollan *rash* de 0,42 (IC 95%: 0,21-0,86; p = 0,01) y un mayor riesgo de muerte (2,3 veces mayor) en los pacientes que no desarrollan toxicidad cutánea que en los que la desarrollan. Sin embargo, cuando analizan la SLP obtienen una HR de 0,74, con p = 0,37 no significativa. Lo mismo ocurre con la tasa de respuesta, que aunque es de un 33% en los pacientes con toxicidad cutánea en la rama de cetuximab frente a 7% en los pacientes sin toxicidad cutánea, en esa misma rama obtienen una p = 0,08 no significativa.

La farmacocinética tampoco explica la posible relación entre la aparición de *rash* y la respuesta al tratamiento, ya que hay pacientes que alcanzan niveles elevados de cetuximab en plasma y no desarrollan *rash,* y al contrario, pacientes en los que aparece *rash* y tienen bajas concentraciones de cetuximab en plasma. Puede que haya pacientes con una predisposición genética a desarrollar *rash* y ese genotipo influya sobre los beneficios del tratamiento[101].

En conclusión, aparentemente parece haber una relación entre el desarrollo de toxicidad cutánea y mejor respuesta al tratamiento, pero los resultados no son concluyentes, por lo que esta relación debería ser investigada más a fondo en próximos estudios.

Otro factor predictivo de respuesta estudiado es la expresión de EGFR medida por inmunohistoquímica. En el estudio fase III aleatorizado del grupo ECOG[114] se clasificó a los pacientes determinando el grado de expresión de EGFR según la densidad de la banda en la inmunohistoquímica, y se estudió la respuesta al tratamiento según el grado de expresión de EGFR. Paradójicamente, en el análisis por subgrupos se vio que los pacientes con baja-moderada expresión de EGFR tenían una tasa de respuesta de 40% en el grupo cisplatino/cetuximab, y los pacientes con elevada expresión de EGFR tenían una tasa de respuesta del 12% (p = 0,03), aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ni en la SLP (fue de 3,9 meses

en pacientes con elevada expresión de EGFR y de 3,3 meses para los pacientes con baja-moderada expresión de EGFR) ni en la SG (fue de 9,8 meses para el primer grupo y de 7 para el segundo). Explican estos resultados con varias hipótesis: las dosis de cetuximab utilizadas en el estudio eran insuficientes para saturar los receptores de los pacientes con elevada expresión de EGFR, que haya otros mecanismos independientes de ligando que activen al EGFR y que cetuximab no puede inhibir, y que haya una activación constitutiva de las señales de transducción mediadas por EGFR que supongan una resistencia a cetuximab[101-114].

En conclusión, cetuximab es un anticuerpo monoclonal contra EGFR que tiene actividad en CECC y que ya ha sido aprobado por la FDA para enfermedad localmente avanzada, y como segunda línea en enfermedad recurrente/metastásica resistente a platino. Sin embargo, en primera línea de tratamiento sigue estando la QT citotóxica basada en platinos, y aunque sabemos que la combinación de inhibidores de EGFR con QT citotóxica es segura y bien tolerada, todavía faltan estudios de combinación de cetuximab con otros citotóxicos comparado con los esquemas habituales de QT que demuestren un aumento en la supervivencia, sobre todo estudios que combinen cetuximab con citotóxicos diferentes de platino (en marcha está un estudio que combina cetuximab y taxanos en enfermedad recurrente y metastásica que presentará sus resultados en ASCO 2007). Por otra parte, aunque se intuye una relación entre el desarrollo de *rash* cutáneo y la respuesta al tratamiento, también faltan estudios que lo confirmen y, finalmente, seguimos a día de hoy sin tener unos predictores moleculares de respuesta al tratamiento que expliquen la eficacia de estos agentes en CECC.

EMD 72000 (matuzumab)[117,118]

Es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 que se une con gran afinidad y especificidad al EGFR. Los estudios fase I de farmacocinética han demostrado que la dosis máxima tolerada es de 1.600 mg/semana, y que la cefalea y la fiebre eran las toxicidades limitantes de dosis a 2.000 mg/semana. Su efecto terapéutico sigue en investigación dentro de ensayos clínicos.

ABX-EGF (panitumumab)[118]

Es un anticuerpo monoclonal humano IgG2 que se une con gran afinidad a EGFR. En un estudio fase I se vio que la toxicidad cutánea fue dependiente de dosis, representando el principal efecto secundario. Hay de momento estudios fase II en cáncer renal metastásico, cáncer colorrectal metastásico y CPNM avanzado y carcinomas de cabeza y cuello.

Pequeñas moléculas inhibidoras de actividad tirosina cinasa

Los inhibidores de la tirosina cinasa (ITK) compiten por el sitio de unión al ATP del dominio intracelular tirosina cinasa del EGFR y bloquean la cascada de señalización intracelular. Su bajo peso molecular les permite tener una gran capacidad de penetración en los tumores y se pueden administrar por vía oral. En la actualidad hay fundamentalmente dos ITK en desarrollo clínico avanzado: gefitinib y erlotinib, y un tercero que está en estudios precoces: lapatinib[101].

Gefitinib (ZD 1839)

Es una anilinoquinazolina que inhibe la actividad tirosina cinasa del EGFR por un mecanismo de competición con el ATP de forma reversible, provocando la abolición de la cascada de transmisión de señales de proliferación de la célula tumoral y de tejidos normales que expresan EGFR (piel). Su administración es por vía oral, con metabolismo por el CYP3A4, y sus principales efectos secundarios son: diarrea y vómitos, toxicidad cutánea en forma de *rash,* foliculitis tipo acné y piel seca, y se ha asociado a casos de enfermedad pulmonar intersticial hasta en 1-2%[102-105].

Tabla 11. Ensayos clínicos fase II con gefitinib

Agente	Dosis	QT previa	N.º pacientes	Tasa respuesta (%)	SPV libre progresión (meses)	SPV global (meses)
Gefitinib	250 mg/d	Permitida sin limitación	71	1,4%	1,8 meses	5,5 meses
Gefitinib	500 mg/d	No más de una línea de QT	47	11%	3,4 meses	8,1 meses

Inicialmente se llevaron a cabo estudios fase I que incluían a pacientes con diferentes tumores sólidos, entre ellos tumores de cabeza y cuello, y en los que vieron que gefitinib era bien tolerado a dosis entre 150-800 mg/m^2 y mantenía su actividad antitumoral a esas mismas dosis[119,120].

Posteriormente, aparecieron ensayos fase II que estudiaban gefitinib como agente único en enfermedad recurrente/metastásica CECC. Un primer estudio de Cohen, et al.[121] fase II incluía a 47 pacientes con enfermedad recurrente/metastásica que hasta en un 70% de los casos habían recibido QT previa basada en platino. Se les administró gefitinib a dosis de 500 mg/d por vía oral y se observó una tasa de respuesta del 10,6% (con un control de la enfermedad en un 53% de los casos incluyendo RC, RP y enfermedad estable). La SLP fue de 3,4 meses y la SG de 8,1. La principal toxicidad fue la dermatológica en forma de *rash* acneiforme y las molestias digestivas tipo diarrea. Se evaluaron en este estudio posibles factores relacionados con la respuesta al tratamiento y la supervivencia, entre ellos la utilización de QT previa, que no fue un factor significativo, el estado basal del paciente que sí fue predictivo de respuesta al tratamiento con mejor estado basal (p = 0,001), y la relación entre la toxicidad cutánea y la supervivencia: presentaron una SG de 11,1 meses los pacientes que desarrollaban *rash* frente a 5,3 meses en los que no lo desarrollaban (p = 0,001), y en términos de supervivencia libre de enfermedad fue 4,3 meses en los pacientes con *rash* y 2,1 meses en los que no lo presentaron (p = 0,002).

Paralelamente a la aparición de este estudio se publicó el *Iressa Dose Evaluation in Advanced Lung Cancer* (IDEAL), que fue un estudio en el que se comparaba la respuesta al tratamiento con gefitinib a 500 mg/d frente a gefitinib 250 mg/d para CPNM avanzado, obteniendo similares resultados con un mejor perfil de toxicidad a la dosis de 250 mg/d.

Por este motivo, se puso en marcha otro estudio fase II (Cohen, et al.[122]) en el que se incluyeron 71 pacientes con enfermedad recurrente/metastásica CECC que habían recibido previamente QT, y se les administró gefitinib a dosis 250 mg/d. La tasa de respuesta fue de 1,4%, con un control de la enfermedad de 34% (incluyendo RP y enfermedad estable). La SLP fue de 1,8 meses y la SG de 5,5. En este caso también se evalúo la posible relación entre la respuesta al tratamiento y la aparición de *rash* cutáneo, con una SLP de 4,4 meses en los que desarrollaban *rash* (p = 0,001) y una SG de 7,8 meses (p = 0,008) (Tabla 11).

Por lo tanto, parece que gefitinib es activo en los tumores de cabeza y cuello, y que la dosis de 250 mg/d de gefitinib parece menos efectiva que la dosis de 500 mg/d, pero a pesar de ello la relación entre la aparición de *rash* cutáneo y la mejor respuesta al tratamiento se mantiene para ambas dosis.

Aún hoy no podemos responder a la pregunta de por qué en el CPNM las dosis de 250 mg/d de gefitinib son igualmente efectivas que las dosis de 500 mg/d, y no ocurre lo mismo en los tumores de cabeza y cuello. En CPNM se han identificado unas mutaciones del gen *EGFR* (exón 18 y 21) y los pacientes portadores de estas mutaciones responden mejor al tratamiento con gefitinib. Por extensión, en diferentes estudios se trató de encontrar mutaciones en el gen *EGFR* en pacientes con CECC. En un grupo de coreanos[123] se halló una mutación en el exón 19 del gen *EGFR* en el 7% de

los casos estudiados, sin embargo, en otro estudio americano no encontraron mutaciones en el dominio tirosina cinasa detectado por PCR en pacientes que habían respondido a EGFR. En conclusión, no disponemos de factores moleculares reales que predigan la respuesta a inhibidores de tirosina cinasa.

Erlotinib (OSI-774)

Es otro inhibidor reversible de EGFR-TK que compite con la unión del ATP en el dominio intracelular tirosina cinasa del receptor, inhibiendo la autofosforilación del receptor bloqueando la transducción de señales tanto en tejido tumoral como en tejidos normales que expresan EGFR. Su administración es por vía oral, con una biodisponibilidad casi del 100% incrementada por los alimentos con metabolismo hepático a través de CYP3A4. Tiene un perfil de toxicidad similar a gefitinib.

El uso de erlotinib ha sido ampliamente estudiado para CPNM, y la FDA ha aprobado su uso para el tratamiento de CPNM localmente avanzado y metastásico.

En ensayos fase I[124] se ha utilizado erlotinib para diversos tumores sólidos incluyendo CECC, estableciendo la toxicidad cutánea como toxicidad limitante de dosis a una dosis recomendada de 150 mg/d.

Basados en estos datos previos, se realizó un estudio fase II[125] que incluía a 115 pacientes diagnosticados de enfermedad recurrente/metastásica CECC que habían recibido previamente QT y se les administró una dosis de 150 mg/d, permitiendo un incremento de la dosis a 250 mg/d tras 4 semanas de tratamiento a las dosis iniciales y que no hubieran presentado una toxicidad importante. Obtuvieron una tasa de respuesta del 4,3%, con un mantenimiento de la respuesta durante 16 semanas, una SLP de 9,6 semanas y una SG de 6 meses, con una tasa de supervivencia a 1 año del 20%. También se analizó la relación entre la expresión de EGFR y la supervivencia, sin encontrar diferencias significativas. Una vez más, se estudió la relación entre la aparición de *rash* cutáneo y la mejor respuesta al tratamiento, con una mayor supervivencia en los pacientes que presentaban mayor grado de *rash* (SG 7,4 meses; p = 0,045).

Por lo tanto, aunque la tasa de respuesta obtenida con erlotinib (4,3%) es menor que las obtenidas con la QT convencional (25-30%), sobre todo, lo que consigue es prolongar la estabilización de la enfermedad, consiguiendo una tasa de supervivencia a 1 año del 20% (similar a la obtenida con QT) sin producir grandes efectos tóxicos.

Lapatinib (GW572016)[126]

Pertenece a la familia de la quinazolinas y es un inhibidor reversible dual del dominio intracelular tirosina cinasa de EGFR y HER-2. Como se ha explicado previamente, cuando el ligando se une al EGFR se activa el receptor y forma dímeros con un receptor idéntico (homodímeros) o con otro miembro de la familia HER (heretodímeros). La formación de heterodímeros produce una activación de la proliferación celular más potente que con los homodímeros, de ahí la importancia del desarrollo de inhibidores duales como lapatinib. Al inhibir dos tipos de receptores se podría evitar la resistencia del tumor a la inhibición de un solo receptor tirosina cinasa. Se administra por vía oral a dosis de 1.800 mg/d, con un metabolismo por CYP3A4. Hay en marcha múltiples estudios para su uso en tumores sólidos (colorrectal, pulmón, mama, tumor de origen desconocido tipo adenocarcinoma, y cabeza y cuello).

En conclusión, los ensayos fase II de los inhibidores tirosina cinasa demuestran que pueden ser activos en enfermedad recurrente/metastásica CECC con buena tolerancia por vía oral (aunque hay que tener en cuenta que en estos pacientes muchas veces la vía oral se ve alterada por los problemas locales que el propio tumor acarrea) y con una toxicidad según los estudios que no empeora su calidad de vida, siendo la más importante la cutánea. Incluso se puede deducir que la presencia y el grado de toxicidad cutánea se ha relacionado con mejores resultados del tratamiento. Al igual que pasaba con los anticuerpos anti-EGFR, tampoco con los ITK se ha demostrado que el grado de expresión de EGFR se relacione con la

respuesta al tratamiento. También en este caso carecemos de predictores de respuesta a los ITK: las diferencias interindividuales en la farmacocinética no explican la aparición del *rash* y no se han encontrado mutaciones en el gen *EGFR* que expliquen una mejor respuesta al tratamiento.

Se necesitan estudios fase III e investigar la combinación de los ITK con fármacos citotóxicos (ya hay estudios que comparan en segunda línea docetaxel[127] más gefitinib *vs* docetaxel en monoterapia, y está en marcha un estudio fase III que incluye a pacientes que han progresado a QT basada en platino o que no son candidatos a platinos y se les aleatoriza a recibir MTX en monoterapia, gefitinib 250 mg/d o gefitinib 500 mg/d) para evaluar la eficacia de la combinación y su tolerabilidad.

Por último, otra línea de investigación trata de asociar un anticuerpo anti-EGFR con un inhibidor TK, potenciando la toxicidad celular (con una mayor inhibición de la cascada de señalización) e intentando evitar la resistencia inherente o adquirida a un tipo de inhibidor EGFR.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sturgis EM, Wei Q. Descriptive epidemiology and risk factors for head and neck cancer. Semin Oncol. 2004;31(6):726-33.
2. Steward BW, Kleihues PE. World Cancer Report. International Agency for Research on Cancer Press. Lyon 2003.
3. Hong WK, Romern R. Chemotherapy in head and neck cancer. N Engl J Med. 1983;308:75-9.
4. Forastiere A, Koch W, Trotti A. Head and neck cancer. N Engl J Med. 2001;345:1890-900.
5. Cohen EE, Lingen MW, Vokes EE. The expanding role of systemic therapy in head and neck cancer. J Clin Oncol. 2004;22:1743-52.
6. Tannock IF. Chemotherapy for head and neck cancer. J Otolaryngol. 1984;13:99-104.
7. Al-Sarraf M. Chemotherapy strategies in squamous cell carcinoma of the head and neck. Crit Rev Oncol Hematol.1988;1:323-55.
8. Lee JJ, Jeng JH, Wang HM, et al. Univariate and multivariate analysis of prognostic significance of betel quid chewing in squamous cell carcinoma of buccal mucosa in Taiwan. J Surg Oncol. 2005;91:41-7.
9. Sabin SL, Rosenfeld RM, Sundaram K, et al. The impact of comorbidity and age on survival with laryngeal cancer. Ear Nose Throat J. 1999;78:578-81.
10. De Graeff A, De Leeuw JR, Ros WJ, et al. Sociodemographic factors and quality of life as prognostic indicators in head and neck cancer. Eur J Cancer. 2001;37:332-9.
11. Penel N, Berthon C, Everard F, et al. Prognosis of hypercalcemia in aerodigestive tract cancers: study of 136 recent cases. Oral Oncol. 2005;41:884-9.
12. Pitman SW, Miller D, Weichselbaum R. Initial adjuvant therapy in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck employing weekly high dose methotrexate with leucovorin rescue. Laryngoscope. 1978;88:632-8.
13. Taylor SG, McGuire WP, Hauck WW, et al. A randomized comparison of high-dose infusion methotrexate vs. standard-dose weekly therapy in head and neck squamous cancer. J Clin Oncol. 1984; 2:1006-11.
14. Woods RL, Fox RM, Tattersall MH. Methotrexate treatment of squamous-cell head and neck cancers: dose-response evaluation. BMJ (Clin Res Ed). 1981;282:600-2.
15. Wittes R, Heller K, Randolph V, et al. Cis-dichlorodiammineplatinum (II)-based chemotherapy as initial treatment of advanced head and neck cancer. Cancer Treat Rep. 1979;63:1533-8.
16. Wittes RE, Cvitkovic E, Shah J, et al. Cis-dichlorodiammineplatinum (II) in the treatment of epidermoid carcinoma of the head and neck. Cancer Treat Rep. 1977;61:359-66.
17. Tannock IF. Chemotherapy for head and neck cancer. J Otolaryngol. 1984;13:99-104.
18. Al-Sarraf M. Chemotherapy strategies in squamous cell carcinoma of the head and neck. Crit Rev Oncol Hematol. 1984;1:323-55.
19. Glick JH, Zehngebot LM, Taylor SG. Chemotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck: a progress report. Am J Otolaryngol. 1980;1:306-23.
20. Morton RP, Rugman F, Dorman EB, et al. Cisplatinum and bleomycin for advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomised factorial phase III controlled trial. Cancer Chemother Pharmacol. 1985;15:283-9.
21. Grose WE, Lehane DE, Dixon DO, et al. Comparison of methotrexate and cisplatin for patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck region: a Southwest Oncology Group study. Cancer Treat Rep. 1985;69:577-81.
22. Eisenberger M, Krasnow S, Ellenberg S, et al. A comparison of carboplatin plus methotrexate vs. methotrexate alone in patients with recurrent and metastatic head and neck cancer. J Clin Oncol. 1989;7:1341-5.
23. Chauvergne J, Cappelaere P, Fargeot P, et al. A randomized study comparing cisplatin alone or combined in the palliative treatment of carcinoma of the head and neck: analysis of a series of 209 patients. Bull Cancer. 1988;75:9-22.
24. Clavel M, Cognetti F, Dodion P, et al. Combination chemotherapy with methotrexate, bleomycin, and vincristine with or without cisplatin in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer. 1987;60:1173-7.
25. Vogl SE, Schoenfeld DA, Kaplan BH, et al. A randomized prospective comparison of methotrexate with a combination of methotrexate, bleomycin, and cisplatin in head and neck cancer. Cancer. 1985;56:432-42.
26. Williams SD, Vélez-García E, Essessee I, et al. Chemotherapy for head and neck cancer: comparison of cisplatin-vinblastine-bleomycin vs. methotrexate. Cancer. 1986;57:18-23.
27. Browman GP, Cronin L. Standard chemotherapy in squamous cell head and neck cancer: what we have learned from randomized trials. Semin Oncol. 1994;21:311-9.
28. US Food and Drug Administration. ZOFRAN Label and Approval History. US Food and Drug Administration. http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction_Search.Label_ApprovalHistory#apphist.
29. Jantunen IT, Kataja VV, Muhonen TT. An overview of randomised studies comparing 5-HT3 receptor antagonists to conventional anti-emetics in the prophylaxis of acute chemotherapy-induced vomiting. Eur J Cancer. 1997;33:66-74.
30. Amrein PC, Weitzman SA. Treatment of squamous-cell carcinoma of the head and neck with cisplatin and 5-fluorouracil. J Clin Oncol. 1985;3:1632-9.
31. Kish JA, Weaver A, Jacobs J, et al. Cisplatin and 5-fluorouracil infusion in patients with recurrent and disseminated epidermoid cancer of the head and neck. Cancer. 1984;53:1819-24.
32. Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil vs. methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol. 1992; 10:1245-51.
33. Jacobs C, Lyman G, Vélez-García E, et al. A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol. 1992;10:257-63.
34. Clavel M, Vermorken JB, Cognetti F, et al. Randomized comparison of cisplatin, methotrexate, bleomycin and vincristine (CARBO) vs. cisplatin and 5-fluorouracil (CF) vs. cisplatin (C) in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: a phase III study of the EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. Ann Oncol. 1994;5:521-6.
35. Catimel G, Verweij J, Mattijssen V, et al. Docetaxel (Taxotere): an active drug for the treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: EORTC Early Clinical Trials Group. Ann Oncol. 1994;5:533-7.

36. Dreyfuss AI, Clark JR, Norris CM, et al. Docetaxel: an active drug for squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol. 1996;14:1672-8.
37. Schrijvers D, Vermorken JB. Taxanes in the treatment of head and neck cancer. Curr Opin Oncol. 2005;17:218-24.
38. Forastiere AA, Shank D, Neuberg D, et al. Final report of a phase II evaluation of paclitaxel in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: an Eastern Cooperative Oncology Group trial (PA390). Cancer. 1998;82:2270-4.
39. Smith RE, Thornton DE, Allen J. A phase II trial of paclitaxel in squamous cell carcinoma of the head and neck with correlative laboratory studies. Semin Oncol. 1995;22:41-6.
40. Gligorov J, Lotz JP. Preclinical pharmacology of the taxanes: implications of the differences. Oncologist. 2004;9 Suppl 2:3-8.
41. Haldar S, Basu A, Croce CM. Bcl2 is the guardian of microtubule integrity. Cancer Res. 1997;57:229-33.
42. Omura GA, Brady MF, Look KY, et al. Phase III trial of paclitaxel at two dose levels, the higher dose accompanied by filgrastim at two dose levels in platinum pretreated epithelial ovarian cancer: an Intergroup study. J Clin Oncol. 2003;21:2843-8.
43. Gebbia V, Borsellino N, Testa A, et al. Phase I-II parallel study of docetaxel on a bimonthly schedule in refractory metastatic breast carcinoma. Breast Cancer Res Treat. 2003;77:99-108.
44. Bonomi P, Kim K, Fairclough D, et al. Comparison of survival and quality of life in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin vs. etoposide with cisplatin: results of an Eastern Cooperative Oncology Group trial. J Clin Oncol. 2000;18:623-31.
45. Adamo V, Ferraro G, Pergolizzi S, et al. Paclitaxel and cisplatin in patients with recurrent and metastatic head and neck squamous cell carcinoma. Oral Oncol. 2004;40:525-31.
46. Green MC, Buzdar AU, Smith T, et al. Weekly paclitaxel improves pathologic complete remission in operable breast cancer when compared with paclitaxel once every 3 weeks. J Clin Oncol. 2005; 23:5983-92.
47. Jones SE, Erban J, Overmoyer B, et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2005;23:5542-51.
48. Sparano J, Wang M, Martino S, et al. Phase III study of doxorubicin cyclophosphamide followed by paclitaxel or docetaxel given every 3 weeks or weekly in patients with axillary node-positive or high-risk node-negative breast cancer: results of North American Breast Cancer Intergroup Trial E1199. Presented at the 28th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; diciembre 2005; San Antonio (TX).
49. Burstein HJ, Manola J, Younger J, et al. Docetaxel administered on a weekly basis for metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2000; 18:1212-9.
50. Krug LM, Miller VA, Patel J, et al. Randomized phase II study of weekly docetaxel plus trastuzumab vs. weekly paclitaxel plus trastuzumab in patients with previously untreated advanced non-small cell lung carcinoma. Cancer. 2005;104:2149-55.
51. Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin vs. paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. J Natl Cancer Inst. 2004; 96:1682-91.
52. Guardiola E, Peyrade F, Chaigneau L, et al. Results of a randomised phase II study comparing docetaxel with methotrexate in patients with recurrent head and neck cancer. Eur J Cancer. 2004;40:2071-6.
53. Moosmann P, Egli F, Stahel RA, Jost L. Weekly paclitaxel and carboplatin combination chemotherapy in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. Onkologie. 2003; 26:568-72.
54. Gedlicka C, Formanek M, Selzer E, et al. Phase II study with docetaxel and cisplatin in the treatment of recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. Oncology. 2002; 63:145-50.
55. Clark JI, Hofmeister C, Choudhury A, et al. Phase II evaluation of paclitaxel in combination with carboplatin in advanced head and neck carcinoma. Cancer. 2001;92:2334-40.
56. Baur M, Kienzer HR, Schweiger J, et al. Docetaxel/cisplatin as first-line chemotherapy in patients with head and neck carcinoma: a phase II trial. Cancer. 2002;94:2953-8.
57. Basaran M, Bavbek SE, Gullu I, et al. A phase II study of paclitaxel and cisplatin combination chemotherapy in recurrent or metastatic head and neck cancer. J Chemother. 2002;14:207-13.
58. Genet D, Cupissol D, Calais G, et al. Docetaxel plus 5-fluorouracil in locally recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: a phase II multicenter study. Am J Clin Oncol. 2004;27:472-6.
59. Colevas AD, Adak S, Amrein PC, et al. A phase II trial of palliative docetaxel plus 5-fluorouracil for squamous-cell cancer of the head and neck. Ann Oncol. 2000;11:535-9.
60. Gibson MK, Li Y, Murphy B, et al. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil vs. cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an Intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol. 2005;23:3562-7.
61. Forastiere AA, Leong T, Rowinsky E, et al. Phase III comparison of high-dose paclitaxel-cisplatin-granulocyte colony-stimulating factor vs. low-dose paclitaxel-cisplatin in advanced head and neck cancer: Eastern Cooperative Oncology Group study E1393. J Clin Oncol. 2001;19:1088-95.
62. Shin DM, Glisson BS, Khuri FR, et al. Phase II trial of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin in patients with recurrent head and neck squamous cell carcinoma. J Clin Oncol. 1998;16:1325-30.
63. Shin DM, Khuri FR, Glisson BS, et al. Phase II study of paclitaxel, ifosfamide, and carboplatin in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. Cancer. 2001;91:1316-23.
64. Janinis J, Papadakou M, Xidakis E, et al. Combination chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil in previously treated patients with advanced/recurrent head and neck cancer: a phase II feasibility study. Am J Clin Oncol. 2000;23:128-31.
65. Airoldi M, Cortesina G, Giordano C, et al. Ifosfamide in the treatment of head and neck cancer. Oncology. 2003;65(Suppl):237-43.
66. Cohen EE, Rosen F, Stadler WM, et al. Phase II trial of ZD1839 in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol. 2003;21:1980-7.
67. Degardin M, Cappelaere P, Krakowski I, et al. Phase II trial of oxaliplatin (L-OHP) in advanced, recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. Eur J Cancer B Oral Oncol. 1996;32:278-9.
68. Murphy BA. Topoisomerases in the treatment of metastatic or recurrent squamous carcinoma of the head and neck. Expert Opin Pharmacother. 2005;6:85-92.
69. Soulieres D, Senzer NN, Vokes EE, et al. Multicenter phase II study of erlotinib, an oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck. J Clin Oncol. 2004;22:77-85.
70. Testolin A, Recher G, Cristoferi V, et al. Vinorelbine in pre-treated advanced head & neck squamous cell carcinoma: a phase II study. Invest New Drugs. 1994;12:231-4.
71. Vermorken J, Bourhis J, Trigo J, et al. Cetuximab (Erbitux) in recurrent/metastatic (R & M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) refractory to first-line platinum-based therapies. J Clin Oncol 2005;23(Suppl):501[abstract 5505].
72. Wong S, Ritch P, Delzer N, et al. Phase II trial of capecitabine in patients with advanced incurable head and neck cancer. Proc Am Soc Clin Oncol. 2003;22:520[abstract 2092].
73. Crowe DL, Hacia JG, Hsieh CL, et al. Molecular pathology of head and neck cancer. Histol Histopathol. 2002;17:909-14.
74. Janmaat ML, Giaccone G. The epidermal growth factor receptor pathway and its inhibition as anticancer therapy. Drugs Today (Barc). 2003;39 Suppl C:61-80.
75. Wirth LJ, Haddad RI, Lindeman NI, et al. Phase I study of gefitinib plus celecoxib in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol. 2005;23:6976-81.
76. Vokes E, Cohen E, Mauer A, et al. A phase I study of erlotinib and bevacizumab for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (HNC). J Clin Oncol. 2005;23(Suppl):501[abstract 5504].
77. Herbst RS, Arquette M, Shin DM, et al. Phase II multicenter study of the epidermal growth factor receptor antibody cetuximab and cisplatin for recurrent and refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol. 2005;23:5578-87.
78. Belon J, Irigoyen A, Rodríguez I, et al. Preliminary results of a phase II study to evaluate gefitinib combined with docetaxel and cisplatin in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol. 2005;23(Supp l):515[abstract 5563].
79. Baselga J, Trigo JM, Bourhis J, et al. Phase II multicenter study of the antiepidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab in combination with platinum-based chemotherapy in patients with platinum-refractory metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol. 2005;23:5568-77.
80. Burtness B, Goldwasser MA, Flood W, et al. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study. J Clin Oncol. 2005;23:8646-54.

81. Duhl DM, Renhowe PA. Inhibitors of kinesin motor proteins-research and clinical progress. Curr Opin Drug Discov Devel. 2005; 8:431-6.
82. Colevas AD, West PJ, Cheson BD. Clinical trials referral resource: current clinical trials of epothilone B analog (BMS-247550). Oncology (Williston Park). 2001;15:1168-9,1172-5.
83. Siu L, Winquist E, Agulnik M, et al. A phase II study of BAY 43-9006 in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) and nasopharyngeal cancer (NPC). J Clin Oncol. 2005;23(Suppl):516[abstract 5566].
84. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2004;350:2335-42.
85. Kotwall C, Sako K, Razack MS, et al. Metastatic patterns in squamous cell cancer of the head and neck. Am J Surg. 1987;154:439-42.
86. Nishijima W, Takooda S, Tokita N, et al. Analyses of distant metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck and lesions above the clavicle at autopsy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1993;119:65-8.
87. Argiris A, Li Y, Forastiere A. Prognostic factors and long-term survivorship in patients with recurrent or metastatic carcinoma of the head and neck. Cancer. 2004;101:2222-9.
88. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med. 2004;350:1937-44.
89. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med. 2004;350:1945-52.
90. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501). Head Neck. 2005;27:843-50.
91. Taussky D, Dulguerov P, Allal AS. Salvage surgery after radical accelerated radiotherapy with concomitant boost technique for head and neck carcinomas. Head Neck. 2005;27:182-6.
92. Machtay M, Rosenthal DI, Chalian AA, et al. Pilot study of postoperative reirradiation, chemotherapy, and amifostine after surgical salvage for recurrent head-and-neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;59:72-7.
93. Janot F, De Rancourt D, Castaing M, et al. Re-irradiation combined with chemotherapy after salvage surgery in head and neck carcinoma: a randomized trial from the GETTEC and GORTEC groups. J Clin Oncol. 2006;24:282[abstract 5508].
94. Salama JK, Vokes EE, Chmura SJ, et al. Long-term outcome of concurrent chemotherapy and reirradiation for recurrent and second primary head-and-neck squamous cell carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;64:382-91.
95. Forastiere A, Koch W, Trotti A. Head and neck cancer. N Engl J Med. 2001;345:1890-900.
96. Cohen EE, Lingen MW, Vokes EE. The expanding role of systemic therapy in head and neck cancer. J Clin Oncol. 2004;22:1743-52.
97. Cohen EEW. Novel therapeutic targets in squamous cell carcinoma of the head and neck. Semin Oncol. 2004;31:755-68.
98. Hynes NE, Lane HA. Erb-B receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors. Nat Rev Cancer. 2005;5:341-54.
99. Kalyankrishna S, Grandis R. Epidermal growth factor receptor biology in head and neck cancer. J Clin Oncol. 2006;24:2666-72.
100. Nicholson RI, Gee JM. EGFR and cancer prognosis. Eur J Cancer. 2001;37 Suppl 4:9-15.
101. Ang KK, Berkey BA. Impact of epidermal growth factor receptor expression on survival and pattern of relapse in patients with advanced head and neck carcinoma. Cancer Res. 2002;62:7350-6.
102. Cohen EEW. Role of epidermal growth factor receptor pathway-targeted therapy in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol. 2006;24:2659-65.
103. Fischer D, Tish M. Chemotherapy drugs and the drugs used in the treatment of cancer. In The cancer chemotherapy handbook. 6.ª ed. David F, Knobf M, Durivage H and Beaulieu N, eds. Philadelphia: Mosby; p. 133-67.
104. Díaz-Rubio E, Pérez-Segura P. Oncomecum. Barcelona: Publicaciones Permanyer. 2005.
105. Holland JF, Kufe DW, Bast RC. Cancer medicine. 6.ª ed. Ed. BC Decker. American Association for Cancer Research. Hamilton: Canada; 2006.
106. De Vita V, Hellman S. Cancer: principles and practice of oncology. 6.ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
107. Baselga J, Pfister D, Cooper MR. Phase I studies of anti-epidermal growth factor receptor chimeric antibody C225 alone and in combination with cisplatin. J Clin Oncol. 2000;18:904-91.
108. Humble Y, Vega-Villegas E. Phase I study of cetuximab in combination with cisplatin or carboplatin and 5-fluorouracil (5-FU) in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol. 2004;22(Suppl):491[abstract 5513].
109. Shin DM, Donato NJ. Epidermal growth factor receptor-targeted therapy with C225 and cisplatin in patients with head and neck cancer. Clin Cancer Res. 2001;7:1204-13.
110. Bonner JA, Harari PM. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med. 2006; 354:567-78.
111. Trigo J, Hitt R, Koralewski P. Cetuximab monotherapy is active in patients with platinum-refractory recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): results of a phase II study. J Clin Oncol. 2004;22:488.
112. Baselga J, Trigo JM, Bourhis J. Phase II multicenter study of the antiepidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab in combination with platinum-based chemotherapy in patients with platinum-refractory metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol. 2005; 23:5568-77.
113. Herbst RS, Arquette M. Phase II multicenter study of the epidermal growth factor receptor antibody cetuximab and cisplatin for recurrent and refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol. 2005;23:5578-87.
114. Burtness B, Goldwasser MA. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an eastern Cooperative Oncology Group study. J Clin Oncol. 2005;23:8646-54.
115. Páez JG, Janne PA. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. Science. 2004;304:1497-500.
116. Pao W, Miller V. EGFR gene mutations are common in lung cancers from never smokers and are associated with sensitivity of tumores to gefitinib and erlotinib. Proc Ntl Acad Sci USA. 2004;101:13306-13311.
117. Rosell R, Ichinose Y. Mutations in the tyrosine kinase domain of the EGFR gene associated with gefitinib response in non-small-cell lung cancer. Lung Cancer. 2005;50:25-33.
118. Eberhard DA, Johnson BE. Mutations in the epidermal growth factor receptor and in K-Ras are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. J Clin Oncol. 2005;23:5900-9.
119. Sequist V, Bell DW, Lynch TJ. Molecular predictors of response to epidermal growth factor receptor antagonists in non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2007;25:587-95.
120. Cunningham D, Humblet Y. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2004;31:337-45.
121. Saltz LB, Meropol NJ. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. J Clin Oncol. 2004;22:1201-8.
122. Rougier P, Raoul JL. Cetuximab plus FOLFIRI as first-line treatment for metastatic colorectal cancer. Proc Am Soc Clin Oncol. 2004; 23:3513.
123. Xiong HQ, Rosenberg A. Cetuximab, a monoclonal antibody targeting the epidermal growth factor receptor, in combination with gemcitabine for advanced pancreatic cancer: a multicenter Phase II trial. J Clin Oncol. 2004;22:2610-6.
124. Caponigro F, Formato R. Monoclonal antibodies targeting epidermal growth factor receptor and vascular endothelial growth factor with a focus on head and neck tumors. Curr Opin Oncol. 2005; 17:212-7.
125. Hoffend J, Mohammed A. Uptake of the anti-epidermal growth factor receptor antibody EMD 72000 in tumors in of subjects with head and neck squamous cell carcinoma. Proc Am Soc Clin Oncol. 2004;23:3043.
126. Vanhoefer U, Tewes M. Phase I study of the humanized antiepidermal growth factor receptor monoclonal antibody EMD 72000 in patients with advanced solid tumors that express the epidermal growth factor receptor. J Clin Oncol. 2004;22:175-84.
127. Figlin RA, Belldegrun AS. ABX-EGF, a fully human anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody in patients with advanced cancer: phase I clinical results. Proc Am Soc Clin Oncol. 2002;21:35.

Sección N
Sarcomas

Ramon Colomer Bosch

Capítulo 63

Sarcomas de partes blandas
Javier Martín Broto, Antonia Perelló Martorell, Joan Maurel Santasusana, Rafael Ramos Asensio y Óscar Tendero Gómez

Capítulo 64

Tumores óseos y neuroectodérmicos del adulto
Xavier García del Muro, Federico Portabella Blavia, Laura Jiménez Colomo, José Antonio Narváez García y Enrique de Álava Casado

Capítulo 65

Tumores del estroma gastrointestinal
Esperanza Torres Sánchez y María Isabel Sevilla García

Capítulo 66

Sarcoma de Kaposi
Miquel Nogué Aliguer

Sarcomas de partes blandas

Javier Martín Broto, Antonia Perelló Martorell, Joan Maurel Santasusana, Rafael Ramos Asensio y Óscar Tendero Gómez

AGRADECIMIENTO

A nuestro amigo y colega José M.ª Buesa, de quien aprendimos tanto en el estudio de los sarcomas.

INTRODUCCIÓN

Los sarcomas de partes blandas (SPB) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias de origen mesenquimal, con la excepción de tumores de vaina de nervio periférico de origen ectodérmico, que representan un 0,7% de todos los cánceres, con una incidencia de unos tres casos/100.000 habitantes/año. Hay más de 50 subtipos diferentes de SPB que son diagnosticados actualmente siguiendo criterios morfológicos y genéticos[1,2]. Los avances terapéuticos en los SPB han venido de la mano del enfoque multidisciplinar: cirugías de preservación, radioterapia (RT) más precisa, implementación de investigación translacional, nuevos desafíos en el diagnóstico patológico y la incorporación de nuevos agentes sistémicos.

En este capítulo abordaremos los SPB de localización somática, más frecuentes que los viscerales, revisando desde una visión interdisciplinaria los aspectos más relevantes en el abordaje diagnóstico y terapéutico de estas enfermedades. No queremos dejar de insistir desde el comienzo de este capítulo en lo importante que es para la supervivencia libre de recidiva (SLR) y la supervivencia global (SG) que estos pacientes sean referidos a centros hospitalarios de reconocida experiencia[3].

EPIDEMIOLOGÍA

Datos de registros

Según datos del registro del grupo GEIS, sobre 1.116 sarcomas somáticos analizados dentro del total de 1.600 sarcomas, la mediana de edad al diagnóstico fue de 52 años para todos los somáticos. La distribución por localización y tipos histológicos es similar a la que presenta el registro del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) (Tabla 1). Los tipos histológicos también varían con la edad: el sarcoma sinovial es el tipo más frecuente en menores de 30 años, en extremidades y pared de tronco, y el histiocitoma fibroso maligno lo es en mayores de 65 años (Tabla 2). En extremidades y pared de tronco, localizaciones con comportamiento similar, la presentación fue metastásica en un 11% de los casos. La mediana de tamaño por localización sigue una relación inversamente proporcional a las localizaciones distales en extremidades, como era esperable (Fig. 1).

Patogenia

Factores exógenos

Radiación

El riesgo de desarrollar sarcomas postirradiación se estima que es entre ocho y 50 veces el riesgo de la población general. Estos tumores, característicamente, se desarrollan dentro o en la

Tabla 1. Tipos histológicos más frecuentes por localización. Datos del registro GEIS y del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*

Localización/Tipo	GEIS	(%)	MSKCC	(%)
Extremidades		55		58
	HFM	26	HFM	26
	LPS	20	LPS	25
	SS	20	FIBRO	14
	LMS	10	SNEUR	9
Retroperitoneo		21		17
	LPS	30	LPS	44
	LMS	25	LMS	31
	HFM	10	SNEUR	4
	SNEUR	7	HFM	4
Pared de tronco		16		12
	HFM	24	HFM	21
	LPS	16	SNEUR	19
	LMS	11	LPS	15
	SNCL	9	LMS	9
Cabeza y cuello		8		12

HFM: histiocitoma fibroso maligno; LPS: liposarcoma; SS: sarcoma sinovial; LMS: leiomiosarcoma; FIBRO: fibrosarcoma; SNEUR: sarcoma neuronal; SNCL: sarcoma no clasificable.

vecindad del campo de irradiación previo. El periodo de latencia para la aparición del sarcoma puede oscilar entre 2-40 años, con una mediana de 8 años. En los datos del registro de tumores finlandés se comunica una mediana en el periodo de latencia de 13 años; los casos aparecidos con mayor frecuencia tenían antecedentes de irradiación por cáncer de mama, enfermedad de Hodgkin o tumores en la infancia. El riesgo de SPB radioinducido fue de 0,46/millón/año en contraste con la incidencia de 40/millón/año de sarcomas *de novo*. Aunque apenas existen estudios que analicen la relación de dosis de irradiación con el riesgo de la aparición de sarcomas, se apunta que dosis de 50 Gy o mayores, administradas en niños, conferirían un exceso de riesgo de 50 veces para la aparición de sarcomas postirradiación. Se han descrito diversos subtipos celulares de SPB postirradiación, el más frecuente es el histiocitoma fibroso maligno seguido por tumores de endotelio tipo angiosarcoma. Típicamente, los SPB secundarios a irradiación suelen ser de peor pronóstico, mostrando una clara relación con alto grado y con estadios avanzados[4].

Agentes químicos

Varios trabajos han publicado una relación entre la exposición a fenoxiherbicidas y la aparición de SPB. Sin embargo, hay una inconsistencia en resultados que puede deberse a variaciones en la evaluación de la exposición y en el diferente herbicida predominante en distintas áreas geográficas. En Suecia se usaron el clorofenoxiacético y el triclorofenoxiacético, ambos con mayores posibilidades de contaminación con dioxinas respecto a otros como el diclorofenoxiacético utilizado en EE.UU.

Por otra parte, se ha encontrado relación en la utilización de agentes químicos utilizados en industrias de manufacturación, contaminados con dioxinas, y la aparición de SPB. El tetraclorodibenceno confería un riesgo tres veces superior para la aparición de SPB; si la exposición era mayor de 1 año el riesgo se elevaba a nueve veces. El periodo de latencia era de unos 20 años. El hexaclorobenceno, utilizado inicialmente como funguicida, se ha relacionado con la aparición de SPB en una región de Cataluña próxima a una industria de compuestos organoclorados. El hexaclorobenceno fue detectado en el aire y en el suero de voluntarios. Se observó un aumento significativo de cáncer de origen desconocido, y un exceso de incidencia en cáncer de tiroides, SPB y neoplasias cerebrales[5].

Está bien documentada la relación entre la exposición a cloruro de vinilo con angiosarcomas hepáticos. Creech fue el primero en comunicar esta asociación en tres trabajadores de la industria de manufacturación de plásticos con cloruro de polivinilo (PVC, *polyvinyl chloride*). Desde entonces se han comunicado más casos que confir-

Tabla 2. Tipos histológicos según edad y localización				
Edad	**Extremidades**	**Tronco**	**Retroperitoneo**	**Cabeza/cuello**
< 30	SS	SS	SNEUR	RABD
30-65	LPS	HFM	LPS	LMS
> 65	HFM	HFM	LPS	SEND

HFM: histiocitoma fibroso maligno; LPS: liposarcoma; SS: sarcoma sinovial; LMS: leiomiosarcoma; SEND: sarcomas de endotelio; RABD: rabdomiosarcoma.

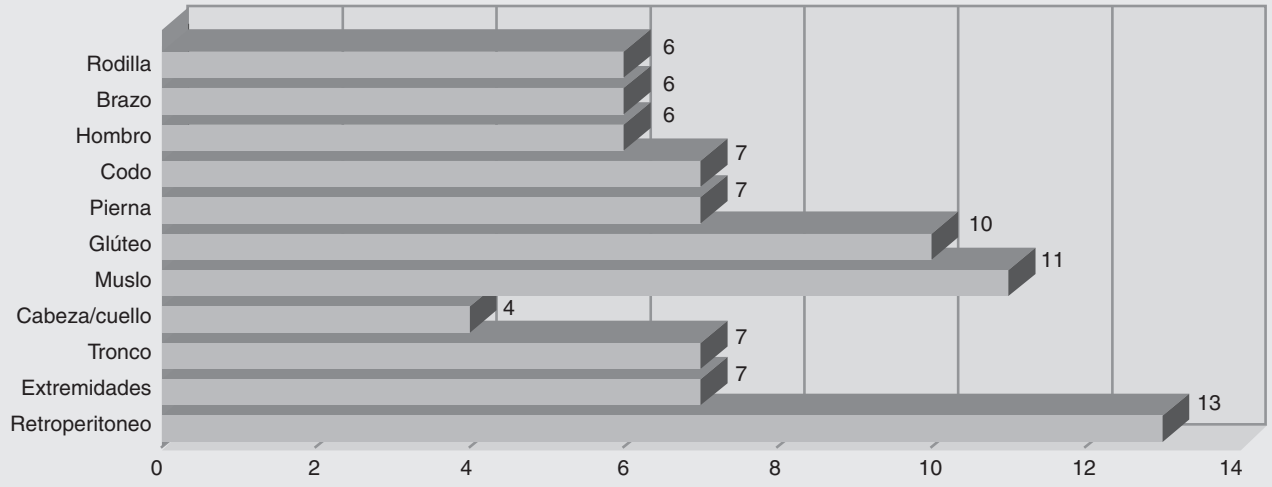


Figura 1. Mediana de tamaño tumoral (cm) en el diagnóstico en SPB somáticos según localización. Datos del Registro GEIS sobre 1.116 pacientes con SPB somáticos.

man esta relación. En una revisión americana de personas fallecidas por angiosarcoma hepático en EE.UU. entre 1964-1974 se registraron 168 casos, de los cuales 37 (22%) estaban relacionados con exposición al cloruro de vinilo, arsénico inorgánico o thorotrast.

Fármacos

Se ha evaluado la relación entre agentes alquilantes como la ciclofosfamida y el desarrollo de osteosarcomas (64 casos en 9.170 pacientes que sobrevivieron a un tumor en la infancia), pero no con SPB. Se ha relacionado la administración de esteroides anabolizantes con angiosarcomas hepáticos.

Agentes infecciosos

El riesgo de desarrollar sarcoma de Kaposi (SK) es elevado en la población infectada por VIH, especialmente en el grupo de homosexuales. Esta realidad condujo a pensar en la transmisión de cofactores por vía sexual que estarían implicados en la aparición de SK. Hoy sabemos que la infección por herpes virus está asociada de forma consistente a SK. La formación de células fusiformes, característica del SK junto con neovascularización, puede ser reproducida *in vitro* por infección de células de endotelio microvascular dérmicas. Recientemente se ha observado la inducción de varios protooncogenes, en particular el del receptor de la tirosina cinasa (TK) *c-kit,* en el mecanismo de aparición del SK. Se ha comprobado un

aumento de proliferación en las citadas células de endotelio infectadas por virus herpes asociados a SK en respuesta al *stem cell factor* (ligando del *c-kit*); tal proliferación queda revertida como consecuencia de la introducción del STI 571 (imatinib), inhibidor del *c-kit*.

Miscelánea

Se ha recogido la asociación del consumo de drogas tales como la cocaína y la marihuana en padres de niños que han desarrollado rabdomiosarcoma. Muchas veces se ha sugerido la asociación entre traumatismos previos o procesos inflamatorios crónicos con la aparición de SPB. En nuestro hospital recogimos el antecedente de microtraumatismos de repetición en dos varones jóvenes diagnosticados de sarcoma sinovial en el pie. Ambos trabajaban de carpinteros y utilizaban la región dorsal del pie, sobre el que posteriormente desarrollaron SPB, para levantar tablones. Sin embargo, tal asociación no está suficientemente consolidada y se apunta a considerar el traumatismo más como desenmascarador de una lesión previa.

Se han publicado casos de SPB en sitios de cicatrices quirúrgicas y úlceras crónicas. No se ha encontrado relación entre el consumo de cigarrillos o factores dietéticos con el desarrollo de SPB.

Factores endógenos

Síndromes hereditarios

Aunque la inmensa mayoría de los SPB aparecen *de novo,* se conocen síndromes hereditarios asociados con mayor incidencia de SPB entre otros tumores.

El síndrome de Li Fraumeni fue inicialmente descrito en cuatro familias con un patrón autosómico dominante para SPB, cáncer de mama y otros tumores en niños y adultos jóvenes. Posteriormente se ha expandido el fenotipo de este síndrome englobando osteosarcomas, carcinoma de mama premenopáusico, tumores cerebrales, leucemias agudas, carcinomas adrenocorticales y tumores de células germinales. El patrón para la aparición de tales tumores es autosómico dominante. Hoy se han descrito más de 100 familias con este síndrome. La mayoría de familias estudiadas han mostrado mutaciones en la línea germinal del gen supresor de tumores *p53,* localizado en el cromosoma 17p13. El hecho de que en algunas familias con este síndrome no se detecten mutaciones de *p53* sugiere que podría estar producido también por otros genes. Se han identificado agregaciones familiares similares por estudios de series hospitalarias y poblacionales de sarcomas de la infancia. Los análisis de segregación apuntaban a una probabilidad de desarrollar cáncer en el 50% de los portadores de las familias antes de los 35 años de edad, y en el 90% a los 70 años[6].

La forma hereditaria del retinoblastoma confiere un exceso de riesgo entre los supervivientes para desarrollar osteosarcomas y SPB. La forma hereditaria supone el 40% de los retinoblastomas diagnosticados, y el patrón de transmisión es autosómico dominante. Estos tumores aparecen generalmente en extremidades inferiores, aunque se ha de señalar el riesgo elevado de desarrollar osteosarcomas alrededor de la órbita. Las mutaciones del gen del retinoblastoma *(Rb-1),* localizado en el gen *13q14,* parecen ser las responsables del desarrollo del retinoblastoma y de los sarcomas relacionados[7]. El *Rb-1* es, al igual que *p53,* un gen supresor de tumores implicado también en formas esporádicas de sarcomas y otros tumores.

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) constituye otro síndrome hereditario, autosómico dominante, que confiere en los portadores un riesgo sustancialmente mayor para padecer sarcomas. El rabdomiosarcoma es el tipo más frecuentemente asociado en niños y, en segundo término, tumores de vaina de nervio periférico y liposarcomas. En adultos, el tumor de vaina de nervio periférico es el más frecuente. La NF1 es un trastorno autosómico dominante que afecta a 1/3.000 individuos. Los rasgos clínicos definitorios son manchas «café con leche» cutáneas, tumores benignos de células de Schwann (neurofibromas) y hamartomas del iris. El fenotipo también incluye displasia ósea con artrosis secundaria, macrocefalia, dificultades de aprendizaje, entre otras manifestaciones. El gen de la NF1 está

Tabla 3. Correlación entre biopsia escisional y bordes afectos en SPB de extremidades

Bordes	Biopsia escisional	Otra biopsia
Libres	63% (189/296)	75% (108/144)
Infiltrados	37% (107/296)	25% (36/144)

χ^2; p = 0,019.

ubicado en el cromosoma 17, y su función interacciona con el oncogén *ras.* Hay una inactivación homocigótica del gen de la NF1 tanto en los tumores benignos como malignos asociados[8].

En el síndrome de Gardner, la poliposis familiar de colon se puede asociar a tumores desmoides, fibromatosis agresivas y, raramente, a fibrosarcomas.

Otros síndromes hereditarios descritos con predisposición a desarrollar sarcomas son: síndrome de Werner (progeria del adulto), tríada de Carney (GIST gástrico, condroma pulmonar y paraganglioma extraadrenal), descrita en mujeres jóvenes, y el síndrome del *nevus* de células basales en el que se describen rabdomiosarcomas y fibrosarcomas.

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

Un 90% de los SPB somáticos de extremidades y pared de tronco se presentan localizados. La primera aproximación diagnóstica debería ser de sospecha ante una masa de partes blandas que ha experimentado un crecimiento reciente, o tiene más de 3 cm o es fija a la palpación. Como pruebas de imagen para valoración local, la resonancia magnética nuclear (RM) es la preferida para extremidades/tronco/cabeza y cuello. Para localización retroperitoneal la tomografía computarizada (TC) es la exploración estándar. Como estudio de extensión, se recomienda la radiografía simple de tórax o la TC torácica para casos de grado II o III para las localizaciones no retroperitoneales. Los SPB de retroperitoneo tendrían una tendencia mayor a una diseminación abdominal y hepática. Estas recomendaciones son generales y habrá excepciones que hay que conocer, pero que se alejan de la finalidad de este capítulo; por ejemplo los liposarcomas mixoides de extremidades tienen una tendencia mayor a metastatizar en el retroperitoneo que en el parénquima pulmonar.

Realización de la biopsia

No es ninguna exageración decir que la ejecución de una biopsia ante la sospecha de SPB es el momento más crítico y más condicionante de la evolución del tumor y de la morbimortalidad del paciente en aquellos casos en los que se hace incorrectamente. En nuestro país se llega al diagnóstico de sarcoma en extremidades y pared de tronco mediante biopsia escisional (enucleación) en el 55 y 61%, respectivamente. Solamente sería un método aceptado en tumoraciones superficiales menores de 3 cm o en la aproximación diagnóstica de probables SPB retroperitoneales resecables, en cuya localización la biopsia prequirúrgica pudiera favorecer la contaminación transperitoneal o el implante del trayecto. Cuando analizamos el método diagnóstico en tumores mayores de 5 cm, en las localizaciones de extremidades y pared de tronco, las cifras siguen siendo muy malas: hasta en un 47% se ha obtenido el diagnóstico mediante biopsia escisional. Esto significa que se ha practicado una cirugía sin una planificación necesaria para el éxito terapéutico. Según datos del registro GEIS, hay una correlación estadísticamente significativa entre la práctica de biopsia escisional y la presencia de bordes quirúrgicos afectos (Tabla 3). Hay un total consenso en que la práctica de una biopsia escisional podría comprometer gravemente la funcionalidad de la extremidad, o la SLR y aun la SG[9,10].

Los métodos de biopsia TruCut y biopsia incisional son aceptables para el diagnóstico de SPB. La desventaja de la biopsia incisional es que puede ocasionar complicaciones locales hasta en el 15-20% de los casos, y puede resultar más contaminante. El grupo del *Royal Marsden* ha comparado la efectividad de la biopsia incisional respecto a la biopsia TruCut en 570 pacientes con SPB de extremidades y pared de tronco que fueron remitidos a este CR. El método TruCut tuvo

una sensibilidad del 99,4% y una especificidad del 98,7% en diagnosticar malignidad (sarcoma *vs* tumor mesenquimal benigno), cifras muy parecidas a las conseguidas por la biopsia incisional. El método TruCut pudo identificar adecuadamente el subtipo histológico y el grado de SPB en el 80% de los casos. La biopsia incisional presentó cifras parecidas en la identificación del subtipo, pero fue menos capaz en identificar el grado. Los autores concluyen, en consonancia con otras series, que el método de elección diagnóstico de SPB debería ser el TruCut por presentar menor morbilidad y presentar una sensibilidad/especificidad tan alta como la biopsia incisional[11]. En la técnica de TruCut se usa una aguja que extrae cilindros (en nuestro protocolo extraemos entre seis-ocho cilindros cambiando la dirección del trocar con una misma entrada) de 20 mm de longitud, como máximo, y unos 2 mm de anchura, que pueden ser congelados y seccionados para análisis histológico. Puede ser realizada de forma ambulatoria, lo que reduce los costes de quirófano y los problemas administrativos. Es el método de elección en nuestro centro y en la mayoría de centros de referencia en sarcomas.

Respecto al método de punción-aspiración con aguja fina (PAAF), sólo en centros muy seleccionados, con citólogos que acumulen mucha experiencia, puede resultar rentable para la sospecha diagnóstica de SPB, aunque no podrá deducir el grado ni el subtipo. Concretamente, el grupo escandinavo elige esta opción como primera aproximación prequirúrgica ante sospecha de SPB. El porcentaje de pacientes al que se practica PAAF en centros escandinavos como diagnóstico inicial es del 81%. Sin embargo, el consenso generalizado es el de utilizar sólo la PAAF ante sospecha de recaída.

Es muy importante que la ejecución de la biopsia la realice el mismo equipo quirúrgico que vaya a intervenir el sarcoma, por esto se aconseja remitir precozmente al paciente con sospecha de SPB a un centro de referencia en SPB. El grupo de sarcomas escandinavo (SSG, *Scandinavian Sarcoma Group*) inició en 1986 un registro de pacientes remitidos a centros especializados en estos tumores en Finlandia, Suecia y Noruega. El propósito fue recoger en una base de datos a los pacientes tratados, conforme a una guías clínicas definidas. Esto permitiría comparar los resultados con los pacientes no remitidos al centro de referencia, además de auditar la cumplimentación de las guías de manejo de pacientes con SPB. Un 63% de pacientes fueron remitidos antes de ser biopsiados en el periodo 1995-1997, cifra que marcaba una tendencia positiva respecto al periodo 1986-1988 (57% remitidos prebiopsia). Se advirtió una menor recidiva local a los 5 años en pacientes remitidos al centro de referencia antes del tratamiento local respecto a los pacientes operados inicialmente en otros centros[12] (20 *vs* 70%).

Anatomía patológica

El papel de la anatomía patológica en el estudio de las neoplasias mesenquimales malignas es, en primer lugar, proporcionar el diagnóstico basado en los aspectos morfológicos, inmunohistoquímicos, ultraestructurales y moleculares que definen a todas las entidades incluidas en la clasificación de la OMS de los tumores de partes blandas[13]. Otros aspectos importantes son aportar datos claves en el pronóstico de estas neoplasias, evaluar la calidad de la resección quirúrgica, cuando la hubiera, y de la respuesta a los otros tipos de terapia: quimioterapia (QT), RT, terapia con dianas moleculares, etc. En la primera parte analizaremos aspectos como los diferentes sistemas que nos permiten evaluar el grado histológico con una descripción de los tipos histológicos más frecuentes, y también el papel de la inmunohistoquímica, de la microscopía electrónica, de la biología molecular y de la citogenética en la clasificación de estas neoplasias.

Clasificación histológica de los sarcomas

En la actualidad, la clasificación de los tumores de tejidos blandos (Tabla 4) aceptada por todos es la de la OMS (edición 2002)[13]. Clasifica los tumores según origen histogenético, incorpora todos los hallazgos de biología molecular y citoge-

Tabla 4. Tumores de partes blandas malignos y de comportamiento intermedio. Clasificación de la OMS, 2002

Tumores adiposos	Intermedios (localmente agresivos)	Tumor lipomatoso atípico/liposarcoma bien diferenciado
	Malignos	Liposarcoma desdiferenciado Liposarcoma mixoide/liposarcoma células redondas Liposarcoma pleomórfico Liposarcoma de tipo mixto Liposarcoma, no específico
Tumores fibroblásticos/ miofibroblásticos	Intermedio (localmente agresivo)	Fibromatosis superficial (plantar/palmar) Fibromatosis tipo desmoide Lipofibromatosis
	Intermedio (raramente metastatizan)	Tumor fibroso solitario Hemangiopericitoma Tumor miofibroblástico inflamatorio Sarcoma miofibroblástico de bajo grado Sarcoma fibroblástico mixoinflamatorio Fibrosarcoma infantil
	Malignos	Fibrosarcoma del adulto Mixofibrosarcoma Sarcoma fibromixoide bajo grado/tumor fusocelular hialinizante Fibrosarcoma esclerosante epitelioide
Tumores «fibrohistiocíticos»	Intermedios (raramente metastatizan)	Tumor de células gigantes de partes blandas Tumor fibrohistiocítico plexiforme
	Malignos	Sarcoma pleomórfico indiferenciado/HFM pleomórfico Sarcoma pleomórfico indiferenciado con células gigantes/HFM con células gigantes Sarcoma pleomórfico indiferenciado con prominente inflamación/HFM inflamatorio
Tumores del músculo liso	Malignos	Leiomiosarcoma
Tumores del músculo esquelético	Malignos	Rabdomiosarcoma embrionario (incluye fusocelular, botrioide anaplásico) Rabdomiosarcoma alveolar Rabdomiosarcoma pleomórfico
Tumores vasculares	Intermedios (localmente agresivos)	Hemangioendotelioma kaposiforme
	Intermedios (raramente metastatizan)	Angioendotelioma papilar intralinfático Hemangioendotelioma compuesto Sarcoma de Kaposi Hemangioendotelioma retiforme
	Malignos	Hemangioendotelioma epitelioide Angiosarcoma
Tumores osteocondrales	Malignos	Condrosarcoma mesenquimal (tumores óseos) Osteosarcoma extraesquelético

Continúa.

Tabla 4. Tumores de partes blandas malignos y de comportamiento intermedio. Clasificación de la OMS, 2002 (*continuación)*

Tumores con diferenciación incierta	Intermedios (raramente metastatizan)	Histiocitoma fibroso angiomatoide Tumor fibromixoide osificante Tumor mixto/mioepitelioma/paracordoma
	Malignos	Sarcoma sinovial Sarcoma epitelioide Sarcoma alveolar de partes blandas Sarcoma de células claras de partes blandas Condrosarcoma mixoide extraesquelético Mesenquimoma maligno Tumor de células redondas pequeñas desmoplásico Tumor rabdoide extrarrenal Sarcoma de la íntima *PEComas* Tumor neuroectodérmico primitivo/sarcoma de Ewing

néticos conocidos en estos tumores y, por primera vez, define los potenciales de comportamiento biológico en cuatro grupos: benignos, que no recidivan localmente con un minúsculo subgrupo; morfológicamente benignos, que pueden dar metástasis a distancia; dos subgrupos de comportamiento intermedio, el primero localmente agresivo con capacidad de recidiva local con patrón infiltrativo y crecimiento destructivo local pero que no metastatizan, el segundo, que son localmente agresivos y raramente metastatizan con un riesgo inferior al 2%, y los claramente malignos con alto riesgo de metástasis, con frecuencias incrementadas según el grado histológico de malignidad. La categoría de los grupos de comportamiento intermedio no se corresponde con el grado histológico intermedio.

Gradación de los sarcomas de partes blandas

Los sarcomas son un grupo amplio y heterogéneo de tumores con un amplio rango de comportamiento. El tipo histológico *per se* no siempre proporciona suficiente información para predecir este comportamiento, salvo casos concretos que se comentarán más adelante. Se ha comprobado que el grado histológico es el primer factor que predice las metástasis y la muerte por el tumor. Se han definido múltiples sistemas de gradación, siendo los más aceptados el del Instituto Nacional del Cáncer de EE.UU.[14] y el del grupo francés (FNCLCC)[15]; este último es el más usado (Tabla 5). En ambos sistemas el índice mitótico y la necrosis tumoral parecen ser los parámetros más importantes. El grado indica fundamentalmente la probabilidad de metástasis a distancia y SG, pero tiene menor valor en predecir la recidiva local que es más dependiente del la calidad y suficiencia de los márgenes quirúrgicos. También se ha descrito mejor respuesta a la QT en los tumores de alto grado que en los de bajo grado. El sistema FNCLCC, que es el más validado, evalúa tres parámetros: diferenciación tumoral, índice de mitosis y extensión de la necrosis. La diferenciación tumoral es altamente dependiente del subtipo histológico (Tabla 6). Se ha encontrado que la reproducibilidad de este sistema se acerca al 75%[16]. Se deben seguir unas reglas para mejorar la calidad de este sistema:

- Sólo se deben graduar los tumores primarios no tratados.
- Se debe realizar en tejido representativo y con material bien procesado.
- No sustituye al tipo histológico y debe ser aplicado sólo tras diagnóstico de sarcoma (no de seudosarcoma).
- No se aplica a todos los tumores; en algunos no tiene valor pronóstico, como en los tumores malignos de vaina de nervio periférico, y no se recomienda en angiosarcomas, condrosarcoma mixoide extraesquelético, sarcoma

Tabla 5. Sistema de gradación en SPB (clasificación francesa: FNCLCC)

Puntuación	Diferenciación	Necrosis (%)	Mitosis*	Grado†
0	–	No	–	1: Σ 2-3
1	Similar a tejido mesenquimal adulto	≤ 50	0-9	2: Σ 4-5
2	Tipos histológicos específicos	> 50	10-19	3: Σ 6-8
3	Sarcomas indiferenciados, embrionarios, tipos dudosos	–	≥ 20	

*Número de mitosis por 10 campos de gran aumento (campo de gran aumento × 400 = 0,1734 mm^2; usar el objeto de 40×).
†Para el cálculo del grado se realiza el sumatorio de las puntuaciones para las tres variables.

Tabla 6. *Score* de la diferenciación tumoral según tipo histológico en la versión actualizada del sistema de la FNCLCC

Tipo histológico	*Score*
Liposarcoma bien diferenciado	1
Liposarcoma mixoide	2
Liposarcoma células redondas	3
Liposarcoma pleomórfico	3
Liposarcoma desdiferenciado	3
Fibrosarcoma	2
Mixofibrosarcoma	2
Sarcoma indiferenciado NE	3
Sarcoma pleomórfico NE (ex HFM)	3
Sarcoma pleomórfico NE con células gigantes o con células inflamatorias	3
Leiomiosarcoma bien diferenciado	1
Leiomiosarcoma convencional	2
Leiomiosarcoma pobremente diferenciado/ pleomórfico/epitelioide	3
Sarcoma sinovial bifásico/monofásico	3
Sarcoma sinovial pobremente diferenciado	3
Condrosarcoma mesenquimal	3
Osteosarcoma extraesquelético	3
Sarcoma Ewing/PNET	3
Rabdomiosarcoma embrionario/alveolar	3
Rabdomiosarcoma pleomórfico	3
Tumor rabdoide maligno	3

alveolar de partes blandas, sarcoma de células claras y sarcoma epitelioide.

En algunos tipos histológicos el grado no incrementa la información pronóstica, como en el tumor lipomatoso atípico/liposarcoma bien diferenciado, y en la mayoría de los tumores malignos de células redondas como sarcoma de Ewing o rabdomiosarcoma.

Tipos histológicos

Comentaremos los aspectos más relevantes de los principales tipos histológicos, revisando los cambios más importantes que recoge la última clasificación de la OMS.

Tumores adiposos

Los liposarcomas son los sarcomas más frecuentes en adultos. Casos indudables de liposarcoma se han observado en adolescentes y niños, aunque en la mayor parte de los casos son lipoblastomatosis o fibroblastoma de células gigantes. Los liposarcoma son grandes y sus localizaciones más frecuentes son la extremidad inferior (hueco poplíteo, muslo), retroperitoneo, área perirrenal, mesenterio y región del hombro. Raramente son multifocales o se pueden asociar a otros tumores adiposos benignos. El denominador común de estos tumores es el lipoblasto, célula mono o multinucleada con una única o múltiples vacuolas que provocan indentación nuclear. Existen cuatro tipos histológicos:

Tumor lipomatoso atípico/liposarcoma bien diferenciado

Es el tipo más frecuente, y supone el 40-45% de este grupo. Macroscópicamente, se asemeja a los lipomas. Microscópicamente, puede parecerse a los lipomas en los pequeños aumentos, pero suelen mostrar células atípicas en los tractos fibrosos (variante esclerosante) o entre los adipocitos (variante seudolipoma). Algunas de estas células muestran características de lipoblastos y algunas veces tienen vacuolas nucleares *(Lockern)*. Este tipo de tumores se incluía en las anteriores clasificaciones en la categoría de tumores malignos, sin embargo, actualmente se sabe que tiene un comportamiento intermedio: con agresividad local pero sin capacidad de metastatizar[17]. El comportamiento de estos tumores depende fundamentalmente de su localización; los localizados en tejidos blandos somáticos de extremidades recidivan, pero son recidivas controlables y no se observan muertes relacionadas con el tumor. Los originados en zonas profundas, como retroperitoneo y mediastino, recidivan con gran frecuencia, se pueden desdiferenciar (véase más abajo) y algunos pacientes mueren por el tumor. Sin embargo, los tumores de ambos grupos muestran morfología y citogenética idéntica.

Liposarcoma mixoide

Es el segundo subtipo más frecuente de liposarcoma, y muestra marcada predilección por la extremidad inferior, en la musculatura del muslo. Se caracteriza por proliferación de lipoblastos en diferentes fases de diferenciación, red capilar prominente anastomosada y estroma mixoide rico en ácido hialurónico y mucopolisacáridos. El liposarcoma de células redondas se considera ahora una variante pobremente diferenciada o hipercelular del anterior, que muestra más del 5% de células redondas, focos de necrosis y sobreexpresión de *p53*.

Liposarcoma desdiferenciado

Consiste en la transición entre tumores adiposos atípicos con otro componente no lipogénico de grado histológico variable, que debe tener un tamaño, como mínimo, de varios milímetros. Puede aparecer de forma primaria o, más frecuentemente, en las recaídas. Es más frecuente en los tumores retroperitoneales, aunque se han descrito casos en extremidades. El componente desdiferenciado suele ser de alto grado y recuerda al sarcoma pleomórfico indiferenciado (ex histiocitoma fibroso maligno) o al mixofibrosarcoma de alto grado. Actualmente se reconoce la desdiferenciación morfológicamente de bajo grado, que consiste en la proliferación de células fusiformes fibroblásticas con leve atipia citológica. En estas áreas nunca hay diferenciación lipogénica, lo que ayuda a diferenciarlos del liposarcoma de células fusiformes, que siempre es lipogénico. Citogenéticamente, muestra características similares al liposarcoma bien diferenciado con cromosomas gigantes y en anillo. Con técnicas de FISH se observa amplificación de la región de 12q13-21, y con técnicas de *Southern blot,* amplificación de MDM2 en los tumores retroperitoneales, no así en los no retroperitoneales, pues éstos presentan mutación de la TP53. Los liposarcomas desdiferenciados muestran recidivas locales en un 40% de los casos y metástasis a distancia en un 15-20%. El factor pronóstico más importante es la localización tumoral, teniendo los retroperitoneales un peor pronóstico. A pesar de su grado histológico alto, los liposarcomas DD muestran un mejor pronóstico que los otros subtipos de sarcomas pleomórficos[18].

Liposarcoma pleomórfico

Es un sarcoma pleomórfico que contiene un variable número de lipoblastos pleomórficos. No contiene áreas de tumor lipomatoso atípico. Es el subtipo menos frecuente y ocurre en ancianos. Es más habitual en las extremidades inferiores, seguido de las superiores, del tronco y del retroperitoneo. Citogenéticamente no muestran las alteraciones citogenéticas de los liposarconas bien diferenciados. Es el liposarcoma de peor pronóstico.

Tumores fibroblásticos/miofibroblásticos

Son un grupo de tumores que presentan rasgos de diferenciación de los fibroblastos y de miofibroblastos. Probablemente, un subgrupo importante de sarcomas fusocelulares de alto grado y de los pleomórficos tengan un origen miofibroblástico, pero sólo el subgrupo de bajo grado está bien definido. Es posible que un número importante de tumores antes definidos como HFM sean miofibrosarcomas pleomórficos. En la nueva clasificación de la OMS se definen numerosos tipos tumorales nuevos, de los que describiremos los más importantes:

Fibrosarcoma

Es un tumor maligno compuesto por fibroblastos y variable cantidad de colágeno. Su incidencia es difícil de cuantificar ya que es un tumor que se diagnostica por exclusión de los otros subtipos actualmente descritos. Es más frecuente en la edad media y en ancianos, y suele aparecer en localizaciones somáticas no retroperitoneales. Algunos casos se originan en zonas de irradiación previas, otros en relación con depósitos de material extraño, y unos pocos casos como transformación de dermatofibrosarcoma *protuberans* (DFSP) o del tumor fibroso solitario (TFS). Morfológicamente, está compuesto por una proliferación en fascículos de células fusiformes, con un patrón *Herringbone*. No suelen mostrar pleomorfismo marcado, y en estos casos se clasifican como sarcomas pleomórficos indiferenciados de alto grado no específicos. En la inmunohistoquímica (IHQ) presentan positividad para vimentina y focalmente para actina. Los casos originados en DFSP o en TFS muestran positividad para CD34. Estos tumores metastatizan en los pulmones y hueso, sobre todo en el esqueleto axial.

Mixofibrosarcoma

Es uno de los sarcomas más frecuentes en pacientes ancianos, sobre todo en varones. Se localizan más frecuentemente en extremidades, sobre todo las inferiores, con aislados casos en tronco, cabeza y cuello, manos y pies. Suelen ser neoplasias grandes, superficiales, mixoides gelatinosas y multinodulares. Morfológicamente presentan un espectro amplio: por una parte, tumores de bajo grado, hipocelulares, constituidos por células fusiformes o estrelladas con un patrón vascular prominente curvilíneo y aislados seudolipoblastos[19]. En el otro extremo, neoplasias de alto grado, pleomórficas, con numerosas células atípicas, multinucleadas monstruosas y con necrosis. En este grupo se observa sólo focalmente el componente de bajo grado mixoide típico. En la IHQ presentan positividad focal para actina de músculo liso, α-actina y marcadores histiocitarios (CD68, FXIIIa).

Tumor fibroso solitario/hemangiopericitoma

Actualmente, se considera a ambas entidades, en los tejidos blandos somáticos, como los extremos de un mismo espectro morfológico: el hemangiopericitoma es el subtipo celular del TFS, incluida la variante lipomatosa. Ambos subtipos son de origen fibroblástico, y han sido separados de sus orígenes anteriores, mesotelial y pericitario. Presentan un comportamiento intermedio, raramente metastatizante. Un pequeño grupo de TFS son malignos, aunque no hay rasgos histológicos que lo predigan. Están constituidos por células fusiformes con variable cantidad de colágeno, un patrón vascular prominente pericitomatoso e intensa positividad para CD34.

Otros tipos recientemente descritos son el tumor miofibroblástico inflamatorio, con un comportamiento intermedio raramente metastatizante. Antiguamente considerado una variante del seudotumor inflamatorio, se sabe ahora que es una neoplasia clonal, más frecuente en niños. En éstos presenta reordenamiento del gen *ALK-1*. Recidiva o metastatiza en un 5% de los casos, sin rasgos morfológicos que lo predigan. Otro subtipo es el sarcoma miofibroblástico de bajo grado, que se origina en cabeza y cuello, y es similar morfológicamente a la fibromatosis desmoide, pero con mayor celularidad y focal e indudable atipia nuclear. La recidiva local es frecuente, con escasas

metástasis. El sarcoma fibroblástico mixoinflamatorio aparece en la región distal de las extremidades. En adultos jóvenes contiene áreas fibrovasculares con inflamación crónica prominente, áreas mixoides de seudolipoblastos con mucina, y se observa un número variable de células tipo Reed-Sternberg. Recidiva local frecuentemente, con escasas metástasis. El sarcoma fibromixoide de bajo grado es más típico de pacientes jóvenes, en extremidades o cinturas, con morfología nuclear blanda. Cuando contiene numerosos nódulos hialinizados se denomina tumor de células fusiformes hialinizante con rosetas gigantes. Ambos subtipos muestran un significativo riesgo de metástasis a largo plazo (10-20 años). El fibrosarcoma esclerosante epitelioide aparece en un amplio rango de edad, y tiene predilección por extremidades inferiores y cinturas. Contiene células epitelioides con citoplasma claro en densa matriz colágena. Muestra un alto índice de metástasis.

Tumores «fibrohistiocíticos»

Son el grupo histológico donde se han producido los cambios más importantes. En los últimos años se ha cuestionado el origen histiocítico de estas neoplasias. El histiocitoma fibroso maligno (HFM), que hasta hace poco era considerado un tipo histológico definido y era el sarcoma en adultos más frecuente, se considera actualmente como un diagnóstico de exclusión tras descartar las otras neoplasias con un patrón morfológico similar pero con un origen definido[20].

Sarcoma pleomórfico indiferenciado de alto grado

Esta definición se reserva para aquellos tumores pleomórficos, con un fenotipo morfológico similar al del antiguo HFM, y que no muestran rasgos de diferenciación histogenética, inmunohistoquímica o citogenética. Supone actualmente entre un 5-10% de los tumores malignos de partes blandas. Es más frecuente en pacientes de más de 40 años y en extremidades, principalmente en las inferiores, y menos frecuente en el tronco. En la mayoría son subfasciales. Los sarcomas pleomórficos de retroperitoneo se consideran como el componente del alto grado de liposarcomas desdiferenciados. En la IHQ suelen expresar únicamente vimentina, y el diagnóstico se realiza tras descartar otros sarcomas pleomórficos, carcinomas anaplásicos, melanomas y linfomas anaplásicos. El estudio citogenético muestra cariotipos complejos, con gran heterogeneidad intratumoral. Suelen ser sarcomas agresivos. Los subtipos anteriormente definidos, como el HFM de células gigantes, se consideran actualmente: osteosarcomas ricos en células gigantes, o tumor de células gigantes (osteoclastoma) de partes blandas, leiomiosarcoma con reacción osteoclástica, o carcinoma anaplásico. El HFM inflamatorio antiguo entraría ahora en alguna de las siguientes entidades: liposarcoma desdiferenciado, carcinoma anaplásico y linfoma anaplásico. El HFM mixoide se denomina en la actualidad mixofibrosarcoma (véase antes). El histiocitoma fibroso angiomatoide se considera un tumor de diferenciación incierta, de línea no conocida. Tiene lugar en niños y adolescentes, suele ser subcutáneo y presenta positividad para desmina y/o EMA+. Se especula con un origen de células reticulares fibroblásticas o con un origen mioide. Un tipo de este grupo recientemente descrito es el tumor de células gigantes (TCG) de tejidos blandos; ocurre en la piel o tejido subcutáneo en adultos mayores, es benigno en la mayoría de los casos (sólo unos pocos casos metastatizan) y su morfología es similar al TCG del hueso.

Tumores de músculo liso

Los tumores de músculo liso no cutáneos, no uterinos han presentado un cambio de concepto. La gran mayoría de los tumores localizados en el tracto digestivo o en su vecindad se consideran actualmente tumores del estroma gastrointestinal (GIST) y se estudian en los tumores del tubo digestivo. El resto, a excepción de localizaciones pélvica o abdominal en mujeres, se consideran en su mayor parte como malignos.

Leiomiosarcomas

Más típicos de ancianos, representan un porcentaje elevado de los sarcomas de retroperitoneo (incluido los pélvicos). Es el sarcoma predominante originado en la pared de los vasos, principalmente en la vena cava inferior. En extremidades sólo suponen el 10-15% de los sarcomas de esta localización. Morfológicamente, se caracterizan por la proliferación en fascículos de células fusiformes con núcleos elongados de bordes romos y citoplasma eosinofílico fibrilar. El pleomorfismo es variable, encontrándose variantes pleomórficas pobremente diferenciadas. En la IHQ presenta positividad para actina, desmina, caldesmón y calponina. Ninguno es absolutamente específico, por lo que se considera necesaria la positividad de al menos dos de ellos. Las áreas «desdiferenciadas» pueden ser negativas para actina y desmina, pero una negatividad absoluta para esos marcadores debe poner en duda el diagnóstico de leiomiosarcomas. Presentan cariotipos complejos y heterogéneos, con pérdidas cromosómicas y ganancias (deleción de 1p).

Tumores del músculo esquelético

Los tumores malignos del músculo esquelético son muy infrecuentes en adultos, sin embargo, es uno de los tumores malignos más frecuentes de la infancia. Por sus diferencias pronósticas, los esfuerzos en este grupo se han orientado a validar la distinción entre el rabdomiosarcoma embrionario del alveolar, sobre todo la variante sólida, desde el punto de vista citogenético y molecular. Con el uso de paneles de IHQ que incluyen un número mayor de anticuerpos, se ha distinguido en el adulto la variante de rabdomiosarcoma pleomórfico, no tan infrecuente como se creía.

Rabdomiosarcoma embrionario

Es el subtipo más frecuente de los RMS embrionarios, y la mayoría ocurren en niños menores de 5 años. Los sitios más frecuentes son la región de la cabeza y cuello, seguido del área genitourinaria. La variante botrioides, que por definición se origina en la limitante de la superficie mucosa, se presenta más en vejiga, tracto biliar, faringe y conjuntiva. La variante fusocelular es casi exclusiva del área escrotal, aunque en adultos ocurre en el área no paratesticular. Morfológicamente, está constituido por células mesenquimales primitivas en diferentes fases de diferenciación, con abundantes rabdomioblastos. Existen subtipos donde predominan las células fusiformes, la variante botrioides, con abundante estroma mixoide, y la variante anaplásica, con células intensamente atípicas y mitosis multipolares. La IHQ muestra positividad para desmina, actina y, en las células diferenciadas, mioglobina, miosina y M cinasa creatina. Anticuerpos como MyoD1 y miogenina parecen muy específicos para RMS. En citogenética, lo más característico es encontrar cambios cromosómicos complejos con trisomía 2q, 8 y 20. El pronóstico viene definido por el estadio, subtipo histológico, edad y origen. Las variantes fusocelular y botrioides tienen mejor pronóstico, y la anaplásica peor. En adultos la variante fusocelular es de mal pronóstico.

Rabdomiosarcoma alveolar

Ocurre con gran frecuencia en adolescentes y jóvenes adultos, y es menos frecuente que el RMS embrionario. Su localización más frecuente son las extremidades, seguido del área paraespinal y perineal. Existen tres subtipos histológicos: el típico con espacios alveolares revestidos por células redondas, la variante sólida constituida por sábanas de células indiferenciadas, y la variante mixta embrionaria y alveolar. El inmunofenotipo es igual a la variante embrionaria. Son neoplasias muy agresivas, con un pronóstico bastante peor que la variante embrionaria.

Rabdomiosarcoma pleomórfico

Ocurre exclusivamente en adultos, a partir de la sexta década. Morfológicamente, muestran una

variedad de células fusiformes y poligonales con denso citoplasma eosinofílico. En IHQ presenta positividad para MyoD1, miogenina, desmina y miosina. Muestra cariotipos complejos, y de los sarcomas pleomórficos es el que tiene peor pronóstico[21].

Tumores vasculares

Los mayores cambios de la nueva clasificación son: el hemangioendotelioma fusocelular, antes de riesgo intermedio, que se considera benigno, y se define como hemangioma fusocelular (se describe en los tumores de la piel); el hemangioendotelioma epitelioide se considera como un tumor maligno, ya que tiene un importante índice de metástasis (20-30%). De las nuevas entidades, todas ellas de comportamiento intermedio, destacan: el hemangioendotelioma kaposiforme (localmente agresivo), en edad infantil y adolescentes, que se origina en retroperitoneo y la piel. Los grandes están asociados a coagulopatía (Kasabach-Merrit) y son VHH-8–; angioendotelioma papilar intralinfático (Dabska): incluye casos de hemangioendotelioma retiforme, se observa distalmente en extremidades y es propio de jóvenes; hemangioendotelioma compuesto: muestra una mezcla de histología benigna, intermedia y maligna; el sarcoma de Kaposi se considera, por su comportamiento ambiguo, como un tumor de malignidad intermedia; los angiosarcomas de tejidos blandos cada vez son más reconocidos, por su morfología epitelioide, en localizaciones profundas, incluido pleura y cavidad peritoneal y por su perfil inmunohistoquímico (CD31,CD34, FVIII).

Tumores con diferenciación incierta

Sarcoma sinovial

Es un sarcoma fusocelular, con variable diferenciación epitelial, incluida formación de glándulas, y tiene una translocación cromosómica específica t(X;18) (p11;q1). Ocurre en un 5-10% de todos los sarcomas, y es más frecuente en varones jóvenes. No tiene relación con el tejido sinovial, y menos del 5% se origina próximo a la articulación o la bursa. El 80% se origina en tejidos profundos de extremidades, especialmente alrededor de la rodilla, aunque puede afectar a cualquier localización. Histológicamente, existen dos variantes: sarcoma sinovial (SS) bifásico, con un componente epitelial (glandular o papilar) y células fusiformes en proporciones variables. El SS monofásico puede mostrar el componente fusocelular, con un patrón vascular pericitomatoso prominente. Existen variantes como SS monofásico glandular predominante, que se asemeja a los adenocarcinomas (diagnóstico diferencial por citogenética), SS calcificado y, la más importante, el SS pobremente diferenciado con áreas muy celulares, numerosas mitosis y extensa necrosis. En estas áreas predominan las células pequeñas, indistinguibles de otros tumores de células redondas, sobre todo tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET, *primitive neuroectodermal tumors*). Esta variante muestra los mismos rasgos citogenéticos que las variantes habituales. En IHQ muestra positividad para marcadores epiteliales CK y/o EMA en el componente glandular y en aisladas células fusiformes. Subtipos de CK como 7 y 19 se expresan y sirven para diferenciarlos de los tumores malignos de vaina de nervio periférico (TMVNP) y PNET. La S-100 se expresa en un 30% de los SS, CD99 en un 62% y *bcl-2* en las variantes fusocelulares. El SS recidiva en un 50% de los casos y algunos después de 30 años del diagnóstico. Los lugares de metástasis más frecuentes son pulmones, hueso y ganglios regionales. La variante pobremente diferenciada es extremadamente agresiva.

Sarcoma epitelioide

Aparece en jóvenes (10-40 años), mucho más frecuente en varones. Su localización típica es en la superficie flexora de los dedos de las manos, muñecas y antebrazos. La forma distal clásica muestra un crecimiento nodular con células epitelioides y fusiformes, con transición entre ellas y el centro de necrosis, que le da una apariencia

«seudogranulomatosa». El estudio de IHQ muestra positividad para vimentina, CK alto y bajo peso molecular y EMA. La mitad son positivos para CD34. Es un sarcoma agresivo, con tendencia a extenderse por planos subfasciales, tendones y nervios. Las recidivas son frecuentes y metastatiza a pulmones, ganglios linfáticos y cerebro. Recientemente se ha descrito una variable proximal, característica en pelvis, periné y tracto genital. Histológicamente son multinodulares, con grandes células epitelioides, con marcada atipia, pudiendo tener rasgos rabdomioides. Por IHQ y ultraestructura son similares a la variante distal, pero su pronóstico es mucho peor.

Condrosarcoma mixoide extraesquelético

Es un tumor raro, acontece en menos de un 3% de los sarcomas, es más frecuente en adultos, y son típicos de la extremidad inferior. Histológicamente son multinodulares, con tractos fibrosos, estroma mixoide y condromixoide. Son muy celulares en la periferia, con un patrón trabecular o cordonal. Existen variantes celulares, algunas rabdoides de peor pronóstico. En la IHQ sólo suelen mostrar tinción con vimentina; otros marcadores como EMA, S-100, CK se expresan focalmente.

Otros tumores de este grupo, altamente agresivos, son: el sarcoma alveolar de partes blandas, presente en jóvenes y adolescentes, muy infrecuente; el sarcoma de células claras de los tejidos blandos, tumor de origen neuroectodérmico que afecta a tendones y aponeurosis, y que muestra diferenciación melánica (S-100, HBM45, Melan-A); el tumor desmoplásico de células redondas de localización intraabdominal, estroma colagenoso, con células pequeñas redondas y diferenciación IHQ divergente: desmina, EMA, CK y marcadores neuroendocrinos (ENS); tumor rabdomioide extrarrenal, con deleción cromosómica o pérdida de 22q, exclusivo de niños. Algunos tumores en el adulto muestran un fenotipo rabdomioide: melanoma, mesotelioma, condrosarcoma mixoide, carcinomas pobremente diferenciados. Por último, el mesenquimoma maligno, que es un tumor con dos o más líneas de diferenciación.

Inmunohistoquímica y ultraestructura en los sarcomas de partes blandas

La microscopía electrónica ha contribuido al diagnóstico de los sarcomas en las últimas cuatro décadas y la IHQ desde hace dos. Esta última técnica se ha impuesto gracias a su relativa facilidad de uso y de interpretación. El estudio ultraestructural es menos solicitado, aunque mantiene una cierta utilidad porque pocos antígenos son completamente específicos y sensibles, por la existencia de tumores polifenotípicos o con diferenciación divergente y otros tumores que no tienen antígenos específicos. La IHQ es superior en el diagnóstico de los tumores de músculo liso, en los tumores de células redondas, en los sarcomas con morfología epitelioide y en la mayor parte de los sarcomas sinoviales. Nos servirá para definir el subtipo en los tumores indiferenciados, y nos permitirá descartar tumores que no son sarcomas. La microscopía electrónica tiene particular valor en los TMVNP, sarcomas sinoviales con marcadores negativos, sarcomas pleomórficos y mesoteliomas. Para conseguir una mayor eficacia, el estudio inmunohistoquímico deberá recurrir a un panel de anticuerpos particular para cada patrón morfológico que nos encontremos: tumores de células pequeñas, fusiformes, pleomórficos, mixoides, etc. Recientemente se han creado nuevos anticuerpos que deberían estar en estos paneles, como MyoD1 o la miogenina para tumores musculares, MiTF o Melan A para tumores melánicos, caldesmón para músculo liso, MDM2/CDK4 en liposarcomas, CD117 en GIST y otros sarcomas. Los estudios moleculares y de *microarrays* nos permitirán crear nuevos marcadores para utilizar en material parafinado y perfeccionar el diagnóstico de los sarcomas.

Alteraciones citogenéticas y moleculares

En la última década, las aproximaciones diagnósticas tradicionales se han complementado con los hallazgos citogenéticos y moleculares que han permitido detectar alteraciones genéticas tipo específicas en los SPB. A su vez, el éxito en la aplicación de estas técnicas en tejido parafinado ha

Tabla 7. Translocaciones específicas en SPB y proteínas de fusión

Sarcoma	Translocación	Proteína de fusión
Sarcoma de Ewing/PNET	t(11;22) (q24q12) t(21;22) (q22q12) t(7;22) (q22q12) t(17;12) (q12q12) t(2;22) (q33q12)	EWS-FLI1 EWS-ERG EWS-ETV1 EWS-E1AF EWS-FEV
Rabdomiosarcoma alveolar	t(2;13) (q35q14) t(1;13) (p36q14)	PAX3-FKHR PAX7-FKHR
Sarcoma sinovial	t(X;18) (p11q11)	SYT-SSX1 SYT-SSX2 SYT-SSX4
Condrosarcoma mixoide	t(9;22) (q22q12) t(9;15) (q22q21) t(9;17) (q22q11)	EWS-CHN TFC12-CHN TAF2N-CHN
Liposarcoma mixoide	t(2;16) (q13p11) t(12;22) (q13q12)	TLS-CHOP EWS-CHOP
Sarcoma de células claras	t(12;22) (q13q12)	EWS-ATF1
Tumor desmoplásico de células redondas	t(11;22) (p13q12)	EWS-WT1
Sarcoma de estroma endometrial	t(7;17) (p15q21)	JAZF1-JJAZ1
DFSP	t(17;22) (q22q13)	COL1A1-PDGFB
Sarcoma de partes blandas alveolar	t(X;17) (p11q25)	ASPL-TFE3

permitido realizar estos tests a un gran número de casos, permitiendo la translación de los datos clínicos a los análisis moleculares. Los estudios hasta hoy realizados nos permiten clasificar a los sarcomas en dos grupos mayores genéticos: sarcomas con alteraciones genéticas específicas y normalmente con cariotipos simples y con translocaciones de cromosomas recíprocas (p. ej. FUS-DDIT 3 en liposarcoma mixoide), y sarcomas con alteraciones genéticas inespecíficas y cariotipos complejos. Entre las técnicas más usadas están los cariotipos convencionales, que dependen de la obtención de material fresco y estéril, del crecimiento tumoral en cultivo y de la calidad de las metafases; se suele realizar en laboratorios con gran experiencia. Detecta sólo anomalías estructurales grandes. La hibridación *in situ* de fluorescencia (FISH, *fluorescent in situ hybridization*) detecta específicamente secuencias concretas del ADN en los núcleos indivisos (interfase) y se realiza en tejido en fresco, congelado o fijado, pero requiere el conocimiento previo de la aberración sospechada. Se realiza de forma rápida, y es muy útil cuando el material es insuficiente para realizar cariotipo o sólo se dispone de material fijado. La mayor limitación es el escaso número de sondas comercializadas. La transcriptasa inversa de la reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR, *reverse transcription-polymerase chain reaction*) es el método estándar para la detección de transcritos de ARN quimérico. Requiere de material congelado óptimo para la extracción del ARN. Aunque actualmente se puede realizar en parafina, el resultado no es siempre satisfactorio en estos casos. La PCR con extracción de ADN se usa en las mutaciones oncogénicas *kit* o *PDGFRA* de los tumores GIST. Otro aspecto actualmente en alza es el uso de la IHQ para valorar las proteínas de fusión de genes en los sarcomas asociados a translocaciones recíprocas en las que sólo se sobreexpresa una por-

ción de la proteína, anticuerpos como TFE3 en sarcoma alveolar de partes blandas, WT1 en tumor de células redondas desmoplásico, y FLI1 en sarcoma de Ewing. Anti-*ALK-1* se expresa en el 60% de los tumores miofibroblásticos inflamatorios, aunque se expresa raramente en los casos del adulto, y no es específica de este tumor, ya que se observa en otras neoplasias mesenquimales.

Sarcomas con translocaciones cromosómicas recurrentes y cariotipo simple

Un tercio de los sarcomas se caracteriza por alteraciones cromosómicas específicas recurrentes, con el resultado de fusión de genes altamente específicos que codifican factores de transcripción quiméricos aberrantes (Tabla 7). En este grupo, el modelo más frecuente muestra que, en la mayoría de los casos, el extremo proximal (5'-gen) contribuye como promotor del dominio funcional *(EWS, FUS),* y el extremo distal (3'-gen) proporciona el dominio de unión al ADN *(FLI1, ERG, ATF1, DDIT3 [CHOP], WT1).* La mayor parte de las translocaciones resultan en la producción de ARN tumor específico que codifica un nuevo factor de transcripción. Un mecanismo menos frecuente afecta a la fusión del dominio catalítico del receptor de la TK; este mecanismo se observa en la patogénesis del tumor miofibroblástico inflamatorio, con resultado del reordenamiento del *ALK (TPM/ALK),* y en el fibrosarcoma congénito/nefroma mesoblástico celular debido a la fusión de *ETV6-NTRK.* Un tercer mecanismo resulta de un factor autocrino quimérico, como sucede en el DFSP con la fusión de *COL1A-PDGFB.* Todas estas alteraciones genéticas han permitido relacionar entidades morfológicamente distintas entre sí, como por ejemplo el liposarcoma mixoide con el liposarcoma de células redondas; el sarcoma de Ewing con el PNET, y el nefroma mesoblástico celular con el fibrosarcoma infantil. Por otra parte, ha permitido diferenciar entre el rabdomiosarcoma embrionario pobremente diferenciado y el rabdomiosarcoma alveolar sólido, basándose en la fusión de *PAX-FOXO1A* de este último, separar el liposarcoma retroperitoneal con áreas mixoides del liposarcoma mixoide basado en *FUS-DDIT3 (CHOP*), el neuroblastoma olfatorio del sarcoma de Ewing por la fusión de *EWS-FLI1.* La detección de *FUS-ATF1* en el histiocitoma fibroso angiomatoide, tumor que ocurre en niños y adolescentes, ha permitido reclasificar a este tumor como una entidad separada de comportamiento intermedio de malignidad y raramente metastatizante. Los estudios moleculares se han establecido como prueba diagnóstica rutinaria en el diagnóstico de los tumores de células redondas pequeñas pediátricos por la frecuente reactividad cruzada de marcadores como CD99, desmina, entre otros marcadores. También tiene utilidad diagnóstica para discriminar entre maligno y benigno, como en el caso del sarcoma fibromixoideo de bajo grado por la detección de *FUS-CREB3L2,* que ayuda a separarlo del perineuroma o de otros tumores benignos fibrosos o neurales, o separar el liposarcoma mixoide en niños del lipoblastoma por la identificación de la fusión por RT-PCR de *FUS-DDIT3* o la presencia de 8q anómalo por FISH. En los casos de aparición atípica, en edad o localización, como pudiera suceder en el sarcoma de Ewing visceral y en adultos, el estudio molecular ayudaría a confirmar el diagnóstico. En la mayoría de los casos, los estudios moleculares sirven para validar los diagnósticos diferenciales morfológicos corroborados tanto por los hallazgos de la IHQ como de la información clínica. También se ha descrito un valor pronóstico en dichos análisis, observándose un mejor pronóstico en los casos de sarcoma de Ewing que tienen la fusión *EWS-FLI1* tipo 1, o que la presencia de *PAX7-FOXOA1A* confiere un mejor pronóstico que la de *PAX3-FOXOA1A* en el rabdomiosarcoma alveolar. A continuación veremos las entidades con perfil citogenético definido dentro de los SPB.

Sarcomas de célula redonda pequeña

Los tumores de la familia de Ewing (TFE) lo forman los sarcomas óseos/extraóseos con tres subtipos: sarcoma de Ewing, tumor de Askin y tumores neuroectodérmicos primitivos. Este grupo de entidades comparte la translocación t(11;22) (q24q12) en el 85% de los casos. Ésta fue la primera trans-

Tabla 8. Diferencias biológicas en SPB según alteraciones genéticas asociadas

Características	SPB con alteraciones genéticas específicas	SPB sin alteraciones genéticas específicas
Edad al diagnóstico	27 años	57 años
Cariotipo	A menudo simple	Complejo
Translocaciones	Recíprocas/específicas	No recíprocas/no específicas
Prevalencia de alteraciones *p53*	Baja	Alta
Relevancia pronóstica *p53*	Fuerte	Débil

locación detectada y clonada en sarcomas[22]. El gen *EWS* codifica una proteína ubicua, con probable función de adaptador entre el complejo de transcripción de la polimerasa II del ARN y factores de unión del ARN. Los genes *FLI1, ERG* y *ETV1* son protooncogenes de factores de transcripción con dominio de unión al ADN de la familia ETS. La proteína de fusión resultante contiene el dominio N terminal derivado del gen *EWS* y el C terminal de factor de transcripción derivado de los genes de la familia ETS. Esta proteína activada se uniría a sitios específicos del ADN promoviendo directa o indirectamente los genes que conferirían el fenotipo de tumores de la familia de Ewing. Otros sarcomas de célula pequeña redonda como el estesioneuroblastoma (neuroblastoma de nervio olfatorio) y el PNET (en su variante de célula pequeña) comparten la translocación t(11;22) (q24q12). Se ha sugerido que estas entidades están ligadas patogénicamente, y suponen expresiones fenotípicas diferentes de un mismo proceso patogenético como tumores derivados de la cresta neural primitiva[23].

La translocación t(11;22) también se ha descrito en un grupo de sarcomas con bifenotipo de rasgos miogénicos y neurales propios de la infancia. Se desconoce la relación entre este grupo de ectomesenquimomas y los TFE[24]. Por otra parte, en osteosarcomas con variante de célula pequeña y condrosarcomas mesenquimales se ha encontrado también la misma translocación t(11;22)[25].

El tumor desmoplásico de célula pequeña es un sarcoma que afecta particularmente a las superficies serosas abdominales en varones jóvenes. Muestra positividad inmunohistoquímica para marcadores miogénicos, neurales y epiteliales. Los análisis citogenéticos han identificado la translocación t(11;22) (p13q12) generando una fusión entre el gen *EWS* del cromosoma 22 y el gen del tumor de Wilms *(WT1)* del cromosoma 11 en el 60% de los casos[26].

El rabdomiosarcoma muestra una morfología variable que se reparte en tres subtipos diferentes: alveolar, embrionario y pleomórfico. Estos tumores expresan positividad para marcadores miogénicos. De los tres subtipos, es el alveolar el que expresa una translocación característica en más del 80% de los casos, la t(2;13) (q35q14). Esta translocación contribuye a la oncogénesis a través de distintas vías como apoptosis, diferenciación, motilidad y un anormal control del crecimiento[27]. Se ha identificado al receptor tipo 1 del factor de crecimiento de la insulina como diana de la transcripción de PAX3-FKHR. En el tipo embrionario y pleomórfico no se han encontrado alteraciones citogenéticas características.

Sarcomas de células fusiformes

El sarcoma sinovial, tanto el subtipo bifásico (epitelioide y fusocelular) como el monofásico (epitelioide o fusocelular) comparten una translocación altamente específica en más del 90% de los casos: t(X;18) (p11q11). Se han descrito dos puntos de ruptura (SSX1 y SSX2) en el cromosoma X dentro de la translocación referida. Se ha comprobado una correlación entre estos dos diferentes genotipos con la expresión histológica y el pronóstico: el SYT/SSX2 tendría un mejor pronóstico con un mayor tiempo libre de metástasis[28].

Tabla 9. Estadiaje en SPB						
Estadio I	T1a, 1b, 2a	N0	M0	G I-II	G I	SG 5 años 85%
Estadio II	T1a, 1b, 2a	N0	M0	G III-IV	G II-III	SG 5 años 70%
	T2b	N0	M0	G I-II	G I	SG 5 años ~
Estadio III	T2b	N0	M0	G III-IV	G II-III	SG 5 años 40%
Estadio IV	T cualquier	N1	M0	G cualquier	G cualquier	SG 5 años 10 %
	T cualquier	N0	M1	G cualquier	G cualquier	SG 5 años ~

T1: ≤ 5 cm; T2: > 5 cm; a: superficial; b: profundo (más allá de la fascia muscular superficial).

El tumor maligno de vaina de nervio periférico puede asociarse a NF1 o aparecer esporádicamente. Se han descrito aberraciones en el *locus* del NF1 en 17q11.

Los liposarcomas mixoides/células redondas muestran una translocación recíproca t(12;16) (q13;p11) con resultado de reordenamiento de *TLS-CHOP,* y, menos frecuentemente, t(12;22) (q13;q12) con reordenamiento de *EWS-CHOP*. En el 75% de los liposarcomas mixoides y células redondas se encuentra la translocación t(12;16) (q13p11).

En el condrosarcoma mixoide extraesquelético se encuentra la translocación t(9;22) (q22q12) en el 75% de los casos.

En el subgrupo de SPB con cariotipo complejo y sin translocaciones específicas, la inactivación de la *p53* aparece como un evento común y, probablemente temprano, de la sarcomatogénesis. En contraste, en el subgrupo con translocaciones específicas, la *p53* se mantendría al menos parcialmente funcionante y podría actuar como freno de apoptosis en el oncogén de fusión. Esta función mantenida podría ser la responsable del impacto pronóstico que una alteración secundaria de esta vía podría tener en el subgrupo de SPB con translocaciones específicas (Tabla 8).

Sarcomas con cariotipos complejos y ausencia de anomalías genéticas específicas

Dos tercios de los sarcomas no presentan alteraciones genéticas específicas y tienen numerosas aberraciones, incluidas ganancias y pérdidas cromosómicas. La mayoría corresponden a sarcomas fusocelulares o pleomórficos del adulto. Suelen mostrar alta prevalencia en alteraciones de la *p53* y también muestran telómeros heterogéneos y elongados. En conclusión, los recientes avances en los estudios moleculares han ayudado a refinar la clasificación de estos tumores y a mejorar la calidad diagnóstica, sobre todo, integrados con los hallazgos morfológicos y de la IHQ.

Estadificación y pronóstico

La clasificación por estadios usada en SPB actualmente deriva de la revisión de 2002. Tal revisión de *la American Joint Committee on Cancer*[29] (AJCC) y la Unión Internacional contra el Cáncer (UICC) tiene en consideración las variables de mayor impacto pronósticas en SPB localizados de extremidades: grado, tamaño y profundidad (Tabla 9). Aunque en dicha clasificación se utiliza el sistema de cuatro grados, la mayoría de autores sigue utilizando la gradación francesa. En la tabla presentamos la equivalencia entre dichos sistemas.

Existen varios estudios de factores pronósticos en SPB, pero quizás el más relevante por su traducción práctica es el análisis publicado por el grupo del MSKCC sobre el riesgo de muerte sarcoma específica. En este estudio se elabora un nomograma pronóstico que permite la valoración individualizada del riesgo de morir por sarcoma[30].

En el análisis del registro GEIS de 784 sarcomas somáticos de extremidades y pared de tronco, se encuentran como factores con significación pronós-

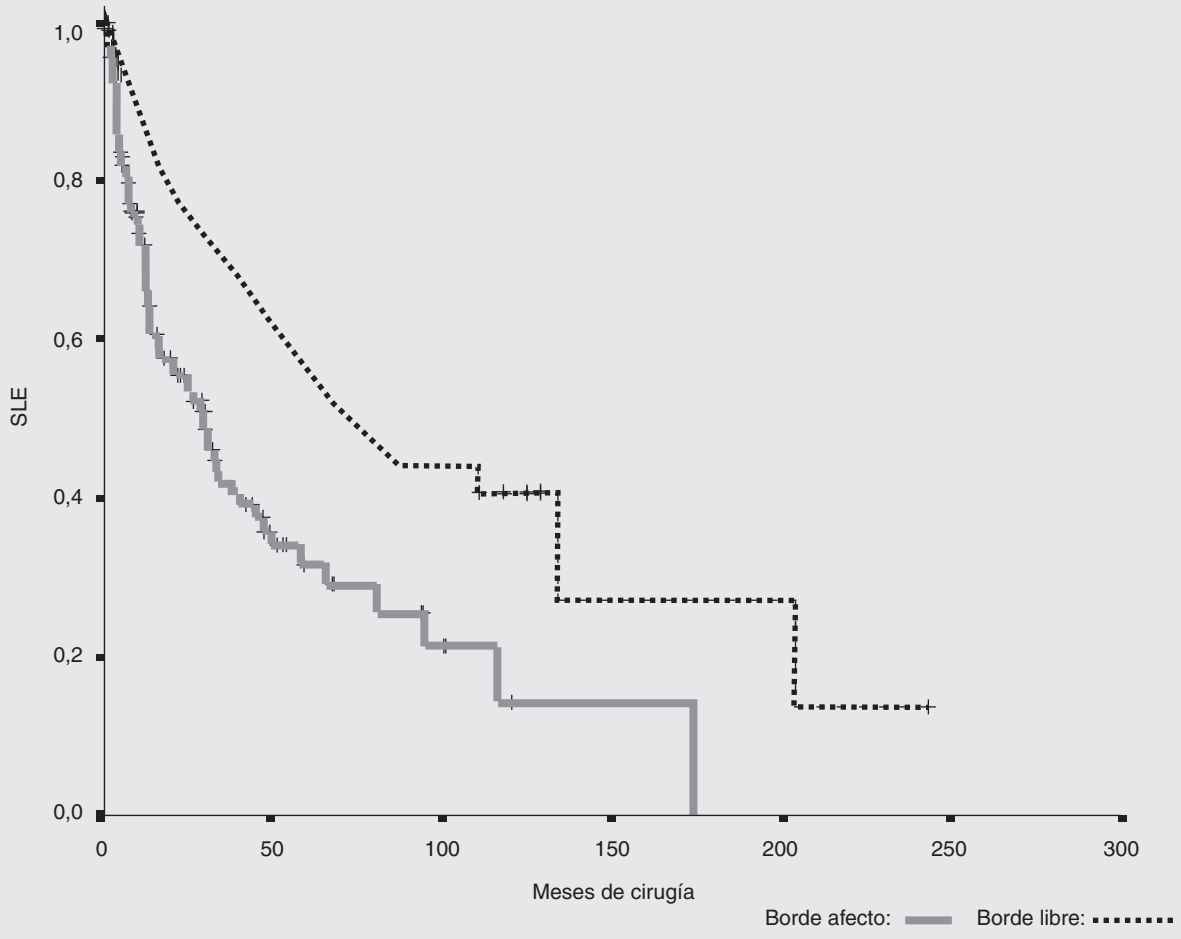


Figura 2. Supervivencia libre de enfermedad en relación con la infiltración de bordes quirúrgicos. Datos del Registro GEIS sobre 1.116 pacientes con SPB somático (p < 0,001).

tica independiente para la SLR: la presencia de bordes afectos (Fig. 2), el grado histológico y el tamaño mayor de 10 cm. Para la SG, es el estadio el único factor independiente. Estos resultados están en sintonía con lo publicado, ya que estamos enfocando un periodo relativamente corto poscirugía en el que el grado es el factor tiempo dependiente más importante, y esto se refleja en SLR, pero todavía no tiene traducción en SG (Tabla 10).

TRATAMIENTO

El eje central del tratamiento en los SPB localizados es la cirugía, aunque ésta se ha de planificar en el contexto de un comité multidisciplinar para facilitar la toma de decisiones: necesidad de tratamiento de inducción, discusión de estrategias de reconstrucción, indicación de RT, planificación de rehabilitación, etc.

Tratamiento quirúrgico

Antes de abordar los aspectos quirúrgicos propiamente dichos es importante considerar que los SPB comparten un tipo de crecimiento característico que condiciona su manejo quirúrgico. Desde un núcleo central, estas neoplasias crecen de forma centrípeta, con la zona más inmadura

Tabla 10. Análisis multivariante de factores pronósticos para SLR y SG en 794 SPB de extremidades y pared de tronco. Registro GEIS

	Variable	Riesgo relativo	p
SLR	Tamaño ≥ 10 cm	1,56 (1,06-2,29)	0,024
	Grado		
	I *vs* II	1,62 (1,09-2,4)	0,013
	II *vs* III	1,68 (1,16-2,43)	
	Bordes afectos	1,79 (1,32-2,43)	< 0,001
SG	Estadio		
	I vs II	2,19 (1,09-4,4)	0,01
	II vs III	2,76 (1,43-5,33)	

en el borde periférico. Alrededor del tumor, y entre éste y los tejidos sanos que lo rodean, se forma un área edematosa e hipervascularizada llamada zona reactiva. Dicha zona contiene células tumorales, células mesenquimales –histiofibroblastos, osteoblastos y condroblastos–, fibrina e infiltración de células inflamatorias. Para el cirujano, la zona reactiva puede tener el aspecto macroscópico de una verdadera cápsula que rodea y protege al tumor. Nada más lejos de la realidad; la infiltración en esta área por parte de células tumorales es la norma, por lo que a nivel oncológico representa un margen de resección inseguro e insuficiente. Por esta razón, esta falsa cápsula en los SPB es comúnmente llamada seudocápsula. Los sarcomas de alto grado suelen tener una zona reactiva mal definida; pueden de esta manera romper la seudocápsula y formar digitaciones o *skip metastasis* localizadas en el mismo compartimiento que el tumor original. Otra de las características importantes de estas neoplasias que las diferencian de los carcinomas es su capacidad de respetar las barreras anatómicas. Los sarcomas, cuando encuentran una barrera anatómica como la fascia de un músculo o la membrana perióstica de un hueso, detienen allí su crecimiento y continúan su expansión por áreas de menor resistencia. No es hasta fases muy avanzadas que pueden romper las barreras anatómicas y de esta manera entrar en un segundo compartimiento o penetrar en el hueso. Los carcinomas, sin embargo, directamente invaden los tejidos vecinos sin respetar ninguna barrera anatómica.

En 1983, Enneking definió un compartimiento como una estructura anatómica o un espacio limitado por unas barreras naturales a la extensión del tumor. Barreras naturales son: el hueso cortical con su periostio, las fascias, los septos faciales, el cartílago articular, la cápsula articular, los tendones, las vainas tendinosas, la adventicia arterial y el perineuro de los nervios.

Tipos de cirugía

Clásicamente, se describen cuatro tipos de cirugía en SPB en función de la relación entre el plano de disección y el tumor o su seudocápsula, que es considerada como parte activa del mismo[31]:

- Exéresis intralesional: se produce cuando el cirujano se deja una parte más o menos grande del tumor en el lecho quirúrgico.
- Exéresis marginal: el tumor es extirpado en su totalidad, pasando el plano de disección por la seudocápsula del mismo. Puede dejar células cancerígenas de la zona reactiva del tumor, por lo que, en casos de sarcomas de alto grado, la recidiva suele ser la norma.
- Exéresis amplia: se extirpa el tumor, su seudocápsula y un perímetro variable de tejido



Figura 3. Sarcoma sinovial brazo izquierdo. Márgenes de resección amplios en tejido muscular, se aprecia la barrera perióstica en la resección en bloque (se considera resección amplia a pesar de estar a pocos milímetros de la tumoración por la barrera perióstica).

sano a su alrededor. La anchura de este perímetro ha sido a menudo motivo de discusión científica, pero hoy en día se acepta que éste puede ser variable en función de la naturaleza de los tejidos. En grasa y músculo se aconsejan varios centímetros, mientras que se aceptan pocos milímetros si están incluidas barreras como una fascia o el periostio del hueso.

– Exéresis radical: contempla la demolición del tumor y de todo el compartimiento muscular en el que se encuentra incluido.

Principios generales de la cirugía en sarcomas de partes blandas

En general, el cirujano oncológico que se enfrenta a un sarcoma busca realizar una resección amplia. Ésta, en la mayoría de los casos, asegura un bajo índice de recidiva local y, practicada adecuadamente, puede no suponer un gran menoscabo funcional para la extremidad afecta.

Cuando el cirujano realiza la intervención, debe trabajar cortando y diseccionando tejido sano exclusivamente. La seudocápsula del tumor no debe ser siquiera vista, y mediante el tacto debe calcular siempre una cantidad de tejido sano alrededor del mismo. Las barreras anatómicas como fascias o el periostio son siempre preferibles y representan un margen satisfactorio de seguridad (Fig. 3). Cuando éstos no pueden ser alcanzados, hay que intentar obtener siempre la mayor cantidad de tejido sano posible. En ocasiones, por la proximidad del tumor a estructuras nobles como vasos principales o troncos nerviosos importantes, la exéresis no puede ser todo lo amplia que se desearía. En estos casos la adventicia arterial o el perineuro nervioso pueden servir como barreras adecuadas, sobre todo si puede ser practicada RT postoperatoria. Sin embargo, si la masa no sólo rechaza las estructuras vasculonerviosas sino que las engloba en su totalidad o infiltra la adventicia, la única solución pasa por la amputación o la realización de *bypass* arteriales –la vena no se repara, pues suele obstruirse con la formación de trombos– y de injertos nerviosos (Figs. 4 y 5). Gracias a los avances en estas técnicas, conseguimos evitar un gran número de amputaciones, que en estos casos de afectación vascular eran realizadas de manera sistemática hasta no hace demasiado tiempo. Si durante la cirugía el tumor es accidentalmente abierto y el cirujano se percata de ello cerrando la zona violada y reampliando los márgenes de resección, la cirugía puede ser considerada amplia pero contaminada.

La cicatriz de la biopsia o de una cirugía previa debe ser considerada como tejido contaminado y, por lo tanto, extirpada en bloque junto al resto del tumor. Se aconseja al menos 1 cm de



Figura 4. Sarcoma pleomórfico de alto grado, T2bN0M0 (E III). Se aprecia cómo la masa engloba el paquete vascular del muslo. La paciente fue intervenida mediante resección amplia y *bypass* con injerto de safena autólogo. Se resecó el compartimiento interno y parcialmente el posterior, manteniendo una función prácticamente normal de la extremidad.

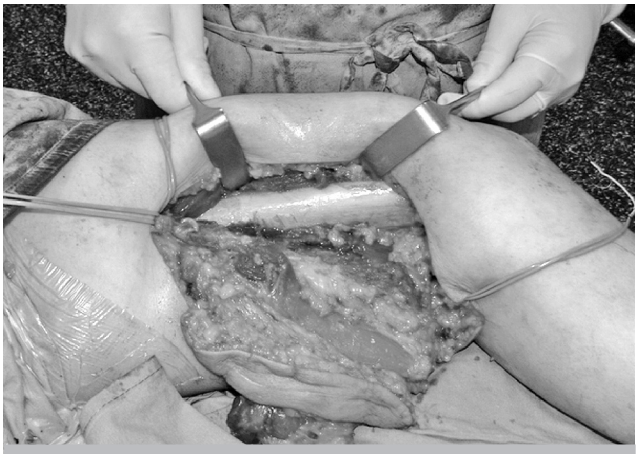


Figura 5. Imagen quirúrgica del caso ilustrado por la RM de la foto 2. Momento antes de la resección completa del tumor (previo al tiempo del *bypass* de arteria femoral superficial).

piel sana separada de cada margen de la cicatriz. A partir de ahí se profundiza hacia el tejido subcutáneo separándonos de la piel de manera oblicua. Al llegar a la fascia se abre ésta de la forma más extensa posible, y a partir de ahí se realiza la miomectomía de los grupos musculares afectos. Como ya hemos dicho, si el tumor contacta con el hueso, la membrana perióstica puede ser un buen límite de resección. Nosotros usamos un escoplo para retirar junto al periostio una pequeña lasca de hueso cortical que nos da aún un mayor margen de seguridad. Si embargo, si la masa se encuentra adherida al hueso y lo infiltra –lo que puede ser demostrado con el aumento del metabolismo con una gammagrafía ósea–, la membrana perióstica no podrá ser considerada como una barrera válida y será preciso realizar una exéresis en bloque de la porción ósea afecta.

Consecuencias de cirugías no planificadas en sarcomas de partes blandas

Ya hemos comentado que la presencia circunscrita y «encapsulada» de los SPB es engañosa al ofrecer un plano de clivaje fácil justo en la frontera tumoral cuando no hay sospecha prequirúrgica de sarcoma; tal procedimiento de «desenvainado» *(shelling-out)* no es oncológicamente aceptable. Incluso en un trabajo reciente se advierte la presencia de células tumorales en la zona de edema peritumoral, externa a la seudocápsula[32].

Stojadinovic analizó el impacto pronóstico de márgenes positivos en 2.084 pacientes con SPB localizados y sometidos a cirugía. Un total de 460 (22%) de los casos fueron operados con márgenes quirúrgicos positivos. Las consecuencias de presentar márgenes positivos respecto a márgenes negativos fueron: un riesgo doble para la recidiva local (28 *vs* 15%) y un incremento del 60% en el riesgo de morir por sarcoma (29 *vs* 18%)[33]. Trovik analizó 284 recidivas locales presentadas en 205 pacientes de una serie total de 1.224 pacientes con SPB tratados entre 1987-1995 en Suecia y Noruega. El porcentaje de amputaciones de toda la serie en SPB de extremidades fue del 9%, pero si

consideramos los pacientes en recidiva local el porcentaje de amputaciones fue del 22%[34]. Eilber publica una serie de 753 pacientes con SPB de grado intermedio-alto en extremidades, intervenidos en UCLA. Del total de la serie, 607 fueron manejados inicialmente en el centro de referencia mediante cirugía conservadora en el 95% de los casos y amputación en el 5% restante. Un 10% de estos 607 pacientes presentaron recidiva local. Un segundo grupo de pacientes, 146, fueron remitidos a UCLA en situación de recidiva local, reintervinién-dose mediante cirugía de preservación en un 87% y mediante amputación el 13%. La SLR local fue: para el primer grupo de 607 pacientes, de 90 y 88% a los 5 y 10 años, y para el segundo grupo de 146 pacientes, 81 y 78%, respectivamente. En cuanto a la SG a los 5 y 10 años los resultados fueron: para el primer grupo 70 y 60%, y para el segundo grupo 67 y 52%. En definitiva, se encontró una relación estadísticamente significativa en pacientes que fueron manejados por este centro de referencia tras una recidiva local con mayor probabilidad de recidiva local y peor supervivencia. Un paciente que desarrolle una recidiva local tendría tres veces más riesgo de morir por la enfermedad[35]. El grupo del *Memorial* comunica recientemente el impacto estadísticamente significativo de márgenes quirúrgicos positivos en una menor supervivencia de pacientes con SPB de extremidades y pared de tronco. El número de pacientes incluidos en el análisis era de 1.520 en estas localizaciones[36].

Tratamiento radioterápico

El papel de la RT está bien establecido en el manejo de sarcomas de extremidades y tronco. La administración de RT complementaria a la cirugía de preservación de extremidad mejora significativamente el control local, consiguiéndo-se éste en un 90% de los casos con adecuada función, en centros especializados[37]. En un estudio aleatorizado reciente se advirtió ventajas en el control local a favor de la administración de RT, siendo los pacientes intervenidos con márgenes libres o con mínimos márgenes microscópicos[38]. No se han demostrado ventajas en SLR ni en SG, pero su integración con la cirugía ha supuesto una mejora terapéutica sustancial en SPB de extremidades y pared de tronco. Para otras localizaciones como retroperitoneo, cabeza y cuello, mama o útero no se han demostrado evidencias de mejora en el control local.

En estudios retrospectivos no queda claro el beneficio de la RT adyuvante en el subgrupo de pacientes con bordes quirúrgicos positivos[39]. En SPB de bajo grado primarios o en superficiales con márgenes amplios, la RT tendría un papel escaso, aunque en la recidiva de un SPB de bajo grado sería planteable su administración.

Además de la irradiación externa, la braquiterapia ha demostrado su eficacia en estudios aleatorizados[40], aunque no hay estudios que hayan comparado ambas modalidades. La braquiterapia posquirúrgica presenta ventajas teóricas dada la hipoxia de la intervención y las características radiobiológicas de la proporción del cuadrado inverso (las dosis locales son altas, pero descienden proporcionalmente con el incremento de la distancia del tumor). La administración de RT intraoperatoria se ha usado como tratamiento complementario en sarcomas, pero su uso no está avalado por estudios. En la RT externa postoperatoria, la dosis usada en el volumen inicial suele ser de 50 Gy sobre lecho quirúrgico con margen, incluyendo cicatriz, drenaje y/o eventual trayecto de biopsia. En la zona de mayor riesgo se administra una sobredosificación de, al menos, 10 Gy.

Nuevas modalidades y tecnología

La dosimetría clínica tridimensional permite la distribución de dosis por volúmenes, y esto posibilita una delimitación del volumen blanco más precisa, aun a costa de ser más laboriosa. Además, la simulación virtual habilita una forma de trabajo más sosegada, sin la presión de tener al paciente durante estas tareas. La técnica de conformación de campos mediante bloque de aleación está dejando paso a los aceleradores con colimadores multilámina. La administración de dosis se puede modular variando tiempos de exposición de cada lámina en una apertura determinada.

Tabla 11. Estudios aleatorizados en SPB localizados con poli-(QT)

Centro	Tratamiento	N.° pacientes		Seg	SLE	SG
EORTC	VC-A-C-D	145	80	56 ps	63	ns
	control	172		43	55	
NCI	A-C-MTx	39	85	75 ps	82	ns
	control	28		54	60	
MAYO	VC-C-Dact/A-D	26	64	ns	90	ns
	control	26		ns	77	
MDAn	VC-A-C-Dact	20	120	54 ps	65	ns
	control	23		35	57	ns
F. Berg.	VC-A-C-D	31	52	ns	87	ns
	control	28		ns	53	

ps: p significativa; ns: no significativo.

La administración de RT en condiciones de hipertermia y la combinación de perfusión aislada de extremidad preoperatoria con melfalán más TNF α con RT postoperatoria han dado resultados prometedores, especialmente en SPB localmente avanzados.

La administración de RT preoperatoria no ha mostrado ventajas en control local, aunque por la menor dosis administrada podría ser un campo interesante para seguir explorando, en especial junto con la administración de QT.

Tratamiento sistémico

La relativa baja incidencia de los SPB hace muy aconsejable aunar esfuerzos en el contexto de grupos cooperativos multicéntricos para poder diseñar estudios que permitan eventuales mejoras para los pacientes. Sería muy simplista la reducción de que el tratamiento sistémico en SPB consiste en la sola administración de adriamicina en enfermedad avanzada. En este apartado intentaremos explicar toda la dimensión del tratamiento sistémico en los SPB, estimulando al lector a participar en grupos cooperativos. En nuestro país el grupo GEIS aglutina a más de 70 centros, y desde 1994 despliega estudios desde fase I a fases III, nacionales e internacionales, en pacientes con SPB. En la actualidad, varios estudios fase III intentan contestar preguntas clave en el tratamiento del SPB. Nos referiremos en esta revisión a sarcomas clásicos somáticos, excluyendo los sarcomas de células redondas (PNET-Ewing, rabdomiosarcomas, desmoplásicos de células redondas), que tienen otro enfoque terapéutico diferente.

Tratamiento con quimioterapia complementaria

Aunque el tratamiento multidisciplinario ha conseguido mejorar el control local en SPB de extremidades, lo cierto es que entre un 50-60% de los pacientes siguen desarrollando metástasis y falleciendo por la enfermedad dentro de los 8 años tras el tratamiento inicial. La aportación del tratamiento sistémico en la disminución del riesgo de recidiva metastásica sigue siendo objeto de controversia.

Revisión crítica de estudios aleatorizados

En las décadas de 1970 y 1980 se publicaron 14 estudios aleatorizados para analizar el papel

Tabla 12. Estudios aleatorizados en SPB localizados con adriamicina en monoterapia

Centro	Esquema	N.° pacientes	Seg	SLR	SG
Scandin 1981-1986	A 60 d1/4s/?9	77	40	62 ns	75 ns
	control	77		56	70
UCLA 1981-1984	A 45 d1-2/4s/? 5	56	28	58 ns	85 ns
	control	63		54	80
InterG 1983-1987	A 35 d1-3/3s/?6	32	20	67 ns	82 ns
	control	32		67	77
Rizzoli 1981-1986	A 25 d1-3/3s/?6	32	106	56 ps	?? ps
	control	44		32	??

ps: p significativa; ns: no significativo.

de la QT complementaria al tratamiento local en SPB; el diseño general era QT complementaria frente a grupo control (sin QT). Nueve de estos 14 ensayos se centraron exclusivamente en extremidades, en cinco se administraron esquemas de poli-QT (Tabla 11) y en cuatro monoterapia con adriamicina (Tabla 12). El ensayo de poli-QT con mayor número de pacientes fue el de la EORTC, con capacidad de demostrar, por su tamaño muestral, un 15% de diferencias absolutas entre los dos grupos. Lamentablemente, hay dos puntos críticos importantes en este estudio: por una parte, el periodo de reclutamiento fue extraordinariamente largo (11,5 años), y, por otra, los fármacos más activos en SPB se administraron con una intensidad de dosis muy baja. El siguiente estudio en número de pacientes fue el del NCI; en éste la intensidad de dosis de la adriamicina fue más adecuada que en el de la EORTC, aunque también insuficiente. En el resto de estudios con poli-QT el número de pacientes incluidos fue demasiado bajo como para poder detectar ventajas inequívocas de la QT.

Adicionalmente, la crítica a estos estudios puede extenderse al considerar la heterogeneidad en los criterios de inclusión (fueron tratados pacientes con distintos grados, distintos tamaños, tumores superficiales o profundos, estadiajes sin TC torácica, etc.), la no incorporación del segundo fármaco en actividad en los SPB, la ifosfamida, y el uso de fármacos de baja actividad como la ciclofosfamida o la vincristina.

En los ensayos con adriamicina se advierte una tendencia a obtener mejores resultados a favor del grupo tratado con QT. Sin embargo, estos estudios adolecen de las mismas limitaciones que hemos expuesto antes respecto de los ensayos con poli-QT.

Como conclusión de la revisión de los ensayos aleatorizados con QT en SPB de extremidades en las décadas de 1970 y 1980, podemos decir que, a pesar de todas las críticas, en dos ensayos se muestran ventajas en la supervivencia, y en cuatro ensayos hay ventajas significativas en la SLR debidas al impacto de la QT en una menor recaída local.

Para paliar el defecto del bajo reclutamiento de pacientes en estos ensayos se han publicado tres trabajos de metaanálisis. El más completo fue publicado en diciembre de 1997, en el que se concluye un beneficio en términos absolutos del 10 y 4% en supervivencia libre de enfermedad (SLE) y SG a 10 años, respectivamente, a favor de los pacientes que recibieron QT. El estudio incluyó 14 ensayos aleatorizados (en SPB de cualquier localización o incluso sarcomas viscerales) con un total de 1.548 pacientes. Cuando se analizó sólo el subgrupo de SPB de extremidades se advirtió una ventaja absoluta del 7% a favor del grupo con QT[41].

Estudios recientes

Los ensayos aleatorizados comentados anteriormente fueron diseñados en una época en la que no estaban en uso los factores estimulantes

de colonias granulocíticas (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*). Podemos hablar de estudios de QT adyuvante de primera generación, los anteriormente comentados, y los de segunda generación, los que exploran la combinación de adriamicina e ifosfamida a dosis mayores. Hay una clara relación, para la adriamicina e ifosfamida, entre intensidad de dosis y respuesta comprobada en distintos estudios de enfermedad avanzada. Los últimos trabajos, como el ensayo aleatorizado del grupo italiano[42], explora una combinación de QT con ifosfamida 1,8 mg/m^2/día durante 5 días, junto con epirrubicina 60 mg/m^2/día durante 2 días, cada 3 semanas. Esta combinación, apoyada con G-CSF, está en la línea actual de utilizar los dos fármacos más activos en sarcomas a la máxima intensidad de dosis posible. Además, se ha seleccionado a los pacientes con más alto riesgo de recidiva: tumores de 5 cm o más, grados II-III o en recidiva local de cualquier tamaño (población con riesgo de recidiva del 60-70%). El estudio fue interrumpido tras reclutar a 104 pacientes (51 en el grupo control y 53 en el grupo tratado con QT), cuando el análisis interino mostró una ventaja significativa en SLE para el grupo de QT, con un seguimiento de 59 meses. La SLE fue de 48 meses en el grupo tratado frente a 16 meses en el grupo control. La SG fue de 75 meses en el grupo que recibió QT frente a 46 meses, con un beneficio absoluto en SG del 13% a los 2 años y del 19% a los 4 años ($p = 0,03$) para los pacientes que recibieron QT. Sin embargo, con un mayor seguimiento, se ha comprobado que las curvas de supervivencia libre de metástasis son sobreponibles. Sin duda, la mayor limitación de este estudio es el bajo número de pacientes incluidos, que hace difícil una mejor interpretación del mismo más allá de una mejora en el intervalo libre de recidiva.

Otros estudios que han explorado el valor adyuvante de la QT en SPB derivan de la EORTC. El estudio de Gortzak[43] analizó un régimen de antraciclina e ifosfamida con menor intensidad de dosis en un estudio fase II aleatorizado (doxorrubicina 50 mg/m^2 e ifosfamida 5 g/m^2 por ciclo). El número de pacientes incluidos fue de 150 y el riesgo de recidiva de los mismos estaba en un 50%. No se detectaron diferencias en supervivencia. El segundo estudio analiza un régimen de mayor intensidad de dosis (doxorrubicina 75 mg/m^2 e ifosfamida 5 g/m^2 por ciclo) frente al grupo control sin tratamiento. El periodo de inclusión ha sido muy prolongado, de 10 años, y no esperamos resultados muy positivos: la población incluida en este estudio tenía un riesgo de recidiva del 50%, más favorable que la población incluida en el estudio italiano, y el esquema de QT podría considerarse de intensidad de dosis intermedia.

Actualmente, el grupo italiano (ISG) y el español (GEIS) acaban de cerrar un estudio aleatorizado fase III, comparando tres frente a cinco ciclos en pacientes con SPB de extremidades y tronco de alto riesgo de recidiva; los tres primeros ciclos de ambas ramas son administrados de forma neoadyuvante. El esquema consiste en epirrubicina 120 mg/m^2 en 2 días e ifosfamida 9 g/m^2 en 3 días cada 21 días, con apoyo de G-CSF. Se han reclutado 325 pacientes en algo más de 4 años, y esperamos poder disponer de datos de seguimiento en breve.

Conclusiones

Para los SPB de extremidades y pared de tronco, localizaciones en las que tenemos más información, no puede considerarse el tratamiento con QT complementaria como estándar. Sin embargo, no debería considerarse una mala praxis el poder ofrecer este tratamiento en estas localizaciones a pacientes con riesgo elevado de recidiva (> 5 cm, profundos y grados II-III), incluso podemos disponer de una mejor aproximación predictiva con el uso del nomograma validado del MSKCC. En este subgrupo podría obtenerse una ventaja absoluta del 10% en la disminución del riesgo de recidiva y retraso en la recidiva a distancia. El paciente podría estar informado de la incertidumbre y podría implicarse en la toma de decisión. Se debe insistir en la necesidad de incluir estos pacientes en ensayos bien diseñados para contestar preguntas que permitan avanzar en los resultados obtenidos hasta el momento.

Por otra parte, es práctica habitual el tratamiento de inducción en centros experimentados, con el uso de TNF α y melfalán en perfusión ais-

lada de la extremidad o la administración de QT y RT prequirúrgicas en situación de tumores localmente avanzados para evitar amputación.

Tratamiento con quimioterapia en enfermedad metastásica o inoperable

Perspectiva histórica

Desde la década de 1970 se conoce la actividad de la doxorrubicina en SPB. Estudios fase II ayudaron a identificar la importancia de esta antraciclina en los sarcomas avanzados, con una media de respuestas del 25%.

La dacarbazina, cuya actividad en sarcomas fue aportada por el *Southwest Oncology Group* (SWOG) con un 17% de respuestas, fue el primer fármaco combinado con doxorrubicina en el tratamiento de sarcomas. Esta combinación (ADIC), testada en 210 pacientes consecutivos, obtuvo un 42% de respuestas (12% eran completas), extendiéndose su uso a pesar de una mayor morbilidad, principalmente en cuanto a emesis.

Siguiendo con la tendencia combinatoria se añadieron vincristina (VADIC) y ciclofosfamida (CYVADIC). El esquema VADIC en fase II obtuvo un 42% de respuestas sin mejorar los resultados de actividad conseguidos con ADIC. Por su parte, con el régimen CYVADIC se comunicaba un 50% de respuestas en 125 pacientes.

La ifosfamida entró en la escena del tratamiento de los sarcomas también en la década de 1970, aunque tímidamente debido a la urotoxicidad. Con la introducción del mesna en 1980 pudo ensayarse en distintos ensayos fase II europeos y americanos, aportando una media del 27% de respuestas como agente único en más de 300 pacientes con sarcomas previamente tratados. La ifosfamida fue testada en combinación con los otros dos fármacos que habían mostrado más actividad en sarcomas: doxorrubicina y dacarbazina. Este régimen de combinación llamado MAID y explorado por el grupo del Dana Farber obtuvo un 50% de respuestas en SPB y sarcomas óseos (OS), pero a costa de una hospitalización en el 25% de los ciclos por fiebre neutropénica.

La década de 1980 fue más reflexiva, diseñándose estudios fase III que verificaran la aportación de la poli-QT, en términos de supervivencia, en el tratamiento de sarcomas avanzados. El grupo ECOG, en 1982, empezó a sembrar dudas de lo adecuado de la poli-QT en SPB al no poder demostrar ninguna ventaja en la adición de vincristina o ciclofosfamida a la doxorrubicina en un ensayo fase III[44].

Cuando se comparó ADIC con doxorrubicina, el efecto positivo de la adición del DTIC sólo tenía traducción en el porcentaje de respuestas (30 *vs* 18%), pues la mediana de supervivencia iba a ser la misma: 8 meses. El GOG dirigió un trabajo similar sobre sarcomas uterinos con ausencia de ventajas en supervivencia de ADIC frente a doxorrubicina. El SWOG aleatorizó a 335 pacientes en tres ramas: ADIC frente a ADIC y ciclofosfamida frente a ADIC + actinomicina D. Se comprobó que ni la adición de ciclofosfamida ni la de actinomicina D mejoraban las cifras de supervivencia respecto al esquema ADIC[45]. El esquema MAID (adriamicina 60 mg/m^2, ifosfamida 7,5 g/m^2, DTIC 1.000 mg/m^2 ic.) se puso a prueba con ADIC (mismas dosis de adriamicina y de DTIC) en un fase III mostrando mayor porcentaje de respuestas (32 *vs* 17%) y mayor tiempo a la progresión (6 *vs* 4 meses) a favor de MAID. Sin embargo, la toxicidad grado III-IV (92 *vs* 55%) y las muertes tóxicas (4 *vs* 0,6%) fueron también mayores con MAID. Se comprobó también que la intensidad de dosis de doxorrubicina era muy difícil de mantener en el esquema MAID tras el primer ciclo. Otro estudio aleatorizado comparó doxorrubicina sola (80 mg/m^2) con MAI (adriamicina 60 mg/m^2 e ifosfamida 7,5 g/m^2) con MAP (mitomicina 8 mg/m^2, adriamicina 40 mg/m^2 y cisplatino 60 mg/m^2). Las respuestas estuvieron a favor de la poli-QT (MAI 34%, MAP 32% y adriamicina 20%), pero sin ventajas en supervivencia y con mayor toxicidad. La EORTC, por su parte, despejó las dudas que pudieran quedar sobre las ventajas de la poli-QT en SPB avanzados y aleatorizó CYVADIC frente a doxorrubicina (75 mg/m^2) frente a doxorrubicina (50 mg/m^2) e ifosfamida (5 g/m^2). Las respuestas fueron del 28, 23 y 28%, respectivamente. La mediana de supervivencia fue de 13 meses para CYVADIC y de 12 meses para los otros dos esquemas. Se

Tabla 13. Relación entre dosis y respuesta en estudios sobre SPB avanzados

Autor	Ifosfamida	Adriamicina	DTIC	N	RC (%)	RG (%)
Kirchner	7,5	65	0	14	7	43
Elias	7,5	60	900	97	11	51
Antman	7,5	60	900	23	13	57
Hartlap	7,5	50	0	21	14	57
Loeher	5	60	0	38	8	39
Mansi	5	60	0	22	14	41
Bramwell	5	50	850	40	5	25
Schuete	5	50	0	162	9	34
Santoro	5	50	0	144	6	25

registró toxicidad grave en el 32% de los pacientes con CYVADIC, 15% con doxorrubicina e ifosfamida y 13% con doxorrubicina[46].

Estudios recientes

En la década de 1990 los investigadores enfocaron el concepto de intensidad de dosis, apoyados por la llegada de los factores estimulantes de colonias granulocíticas, y tras observar que la poli-QT en SPB avanzados no aportaba ventajas en supervivencia. Se optó por explorar la doxorrubicina e ifosfamida, los fármacos más activos en SPB, con diferentes esquemas de dosis, solos o en combinación.

En 1993, la EORTC publicó un 45% de respuestas, la mayor en su experiencia, con la combinación de doxorrubicina 75 mg/m^2 e ifosfamida 5 g/m^2 cada 3 semanas con apoyo GM-CSF[47]. Estudios de dosis-respuesta con doxorrubicina mostraron que dosis igual o inferiores a 50 mg/m^2 obtenían una respuesta del 11%, mientras que con dosis en el rango de 60-75 mg/m^2 las respuestas oscilaban entre 20-37%. En el caso de ifosfamida, los ensayos fase II mostraron mayores respuestas con dosis de 10 g/m^2 respecto a 6 g/m^2. El grupo español GEIS obtuvo un 37,7% de respuestas en primera línea con ifosfamida 14 g/m^2 en infusión de 6 días con apoyo GM-CSF[48].

Se han llevado a cabo multitud de ensayos fase II con la combinación de doxorrubicina e ifosfamida con distintas dosis y esquemas de administración. Se advierte una relación dosis-respuesta, pero son pocos los estudios aleatorizados que han sondeado el potencial beneficio de una mayor intensidad de dosis (Tabla 13). Se ha comparado en 294 pacientes la actividad de doxorrubicina 50 mg/m^2 e ifosfamida 5 g/m^2 frente a doxorrubicina 75 mg/m^2 e ifosfamida 5 g/m^2 cada 3 semanas. Las respuestas fueron del 21 y 23,3%, respectivamente, y la mediana de tiempo a la progresión fue de 19 y 29 semanas ($p = 0,03$) a favor del brazo con mayor intensidad de dosis, y no hubo diferencias en la SG[49].

Con la información disponible, no es posible afirmar que un esquema de QT en combinación sea más efectivo que doxorrubicina en monoterapia en términos de SG.

En un intento de disminuir la cardiotoxicidad se ha intentado la administración en infusión continua de doxorrubicina. Dos ensayos han comparado en SPB la administración en *bolus* o en infusión continua, siendo menor la cardiotoxicidad en el esquema en infusión, pero se comprueban unos menores índices de respuestas.

Otra vía para intentar eludir la cardio y mielotoxicidad ha consistido en explorar otras antraciclinas como la epirrubicina, con menor impacto tóxico respecto a doxorrubicina. La dosis de epirru-

bicina, en monoterapia, que consigue respuestas igual o mayores del 20% en SPB avanzados y que podría considerarse comparable en actividad con el tratamiento estándar (doxorrubicina 75 mg/m^2/3 semanas), es de 160 mg/m^2 por ciclo (80 mg/m^2/día). A esta dosis la epirrubicina presentaría una mayor toxicidad medular respecto a la doxorrubicina, por lo cual no sería un fármaco candidato a sustituir el tratamiento estándar en el contexto de tratamiento paliativo de SPB metastásicos. Otras formas de antraciclinas como la doxorrubicina liposomal pegilada, con una actividad aparentemente similar a la doxorrubicina convencional, no han sido suficientemente testadas para poder recomendarlas a pesar de su constatada menor cardiotoxicidad. En situaciones de SPB agresivos en personas jóvenes y con buen ECOG, la opción de combinación de doxorrubicina e ifosfamida podría ser más activa. Sin embargo, no disponemos de un nivel de evidencia sólido para avalar lo anterior, y habrá que esperar a los ensayos clínicos que están explorando doxorrubicina frente a doxorrubicina e ifosfamida a dosis altas, como primera línea de tratamiento de SPB avanzados, para disponer de mejores argumentos. Está claro que no se va a avanzar más con más combinaciones de los dos fármacos más activos en SPB, y hay revisiones que resultan elocuentes en este sentido[50].

En definitiva, con la información disponible, no es posible afirmar que un esquema de QT en combinación sea más efectivo que doxorrubicina en monoterapia en términos de SG en SPB metastásicos. Los resultados del tiempo a la progresión de 5 meses y la mediana de supervivencia de 12 meses serán los objetivos a superar por los nuevos estudios.

¿Segundas líneas?

No es inusual tratar a pacientes de SPB con buen *performance status* (PS) candidatos a una segunda línea de QT. No hay resistencia cruzada entre doxorrubicina e ifosfamida, y ensayos en segunda línea con ifosfamida muestran un porcentaje de respuestas al menos del 18%. En pacientes previamente tratados, parece que la administración en *bolus* de ifosfamida es más activa que en infusión continua. El grupo del *Dana Farber* comprobó una mayor actividad (26% RP *vs* 9% RP) con la administración de ifosfamida a una dosis de 4 g/m^2/día en infusión de 4 h durante 4 días consecutivos, respecto a la misma dosis total de 8 g/m^2 administrados en infusión continua durante 4 días. No contamos con tanta información de actividad para la dacarbazina; la que hay nos permite incorporarla en segundas líneas como un fármaco con actividad. Buesa comunicó un 18% de respuestas en segunda línea con DTIC a dosis de 1,2 g/m^2 en infusión de 20 min/3 semanas[51].

PERSPECTIVAS DE FUTURO

Ya hemos visto que actualmente la caracterización genética de estos tumores permite clasificarlos en sarcomas con alteraciones genéticas específicas y cariotipos simples, generalmente translocaciones equilibradas o mutaciones puntuales y, por otra parte, sarcomas con alteraciones genéticas inespecíficas y cariotipos complejos e inestabilidad cromosómica.

El desarrollo de fármacos como imatinib, dirigido contra dianas moleculares previamente identificadas en investigación básica, es un ejemplo de cómo comprendiendo la biología tumoral se pueden desarrollar tratamientos eficaces.

La identificación de nuevas dianas moleculares se puede lograr por dos vías: 1) dianas descubiertas estudiando el mecanismo de acción de fármacos desarrollados empíricamente por su eficacia clínica (p. ej. el ácido transretinoico en la leucemia aguda promielocítica), y 2) fármacos diseñados específicamente contra dianas moleculares previamente identificadas (imatinib en leucemia mieloide crónica y GIST).

Las enfermedades producidas por una única alteración genética proveen modelos muy interesantes para el estudio de tratamientos moleculares dirigidos. Los sarcomas, particularmente los del primer grupo comentado, pueden ser un ejemplo. El reto en la identificación de dianas moleculares en sarcomas reside en que han de ser esenciales en la biología tumoral. La diana ideal es aquella que: 1) una única molécula es indis-

pensable para el desarrollo tumoral; 2) ha de estar expresada y activa; 3) no deben existir rutas alternativas que sirvan de *bypass* al bloqueo de ésta, y 4) sea necesaria y suficiente para la supervivencia tumoral.

Los GIST se diferencian de los SPB en:

– Uno o dos genes (*kit* y *PDGF*) son los responsables del desarrollo tumoral.
– Estos genes codifican proteínas de membrana con función TK (facilidad para diseñar moléculas eficaces).
– No existen (o no se han demostrado) vías alternativas de resistencia a *kit* y *PDGF.*

En SPB se han encontrado mutaciones y fenómenos de metilación en Rb y activación de AKT por pérdida de funcionalidad de PTEN, como mecanismos iniciales de tumorogénesis y mutaciones de *p53* así como amplificación de MDM2, que actuaría en un subgrupo sin mutaciones de *p53* como un regulador negativo de *p53,* en fases más tardías. Por lo tanto, lo que sabemos de los SPB es que:

– Puede haber más de dos genes responsables del desarrollo tumoral.
– Estos genes pueden codificar proteínas de membrana con función TK pero también treonina serina cinasas, fosfatasas y factores de transcripción.
– Probablemente existen mecanismos de resistencia a fármacos alternativos ligados fundamentalmente a la complejidad de las funciones de los factores de transcripción.
– Las potenciales dianas moleculares se encontrarán en uno o varios de los siguientes pasos: reconocimiento de daño celular, evasión de la apoptosis, angiogénesis, microambiente y sistema inmunitario. Las moléculas responsables de estos procesos pueden ser receptores extracelulares o proteínas de señal intracelular o factores de transcripción. Las diferentes dianas propuestas para evaluación se describen en la figura 6.

Hasta el momento los estudios publicados evaluando el perfil de expresión génica han encontrado un perfil de expresión diferenciado entre los sarcomas con translocaciones cromosómicas y los que no las presentan[52]. Estos estudios se han realizado en un subgrupo no seleccionado de genes. El resultado de estos estudios es difícil de interpretar,

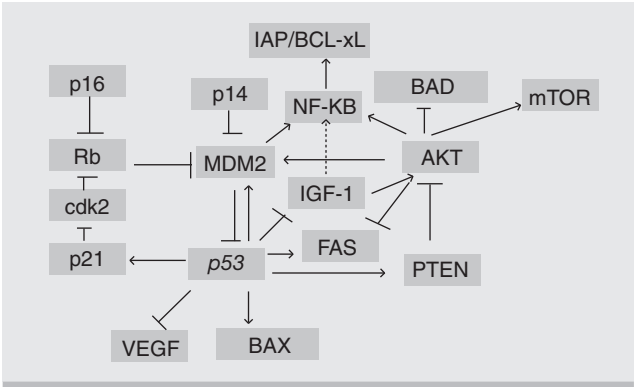


Figura 6. Potenciales dianas moleculares en SPB.

ya que a menudo los genes caracterizados no están implicados en los procesos de proliferación celular o apoptosis, o simplemente no se conoce su función. La mayoría de estudios evaluando marcadores predictivos de respuesta en SPB avanzados han estudiado menos de tres marcadores, y ninguno se ha establecido en la práctica clínica. Una estrategia intermedia entre los estudios de expresión génica y los estudios caracterizando uno o dos marcadores sería realizar estudios de análisis de expresión génica selectivos.

No hay estudios publicados seleccionando específicamente dos grupos de pacientes metastásicos basados en la resistencia a la QT. Tampoco hay estudios empleando un grupo selectivo de genes que pueden estar mayoritariamente implicados en la resistencia. El grupo GEIS pretende aplicar esta doble metodología de selección de pacientes mediante un estudio de *microarrays* selectivo (Fig. 1). Este estudio debería ser un primer paso para definir marcadores de resistencia a los citostáticos convencionales y para seleccionar cuáles podrían ser los fármacos con mayor actividad en SPB. Para validar estos marcadores debería establecerse probablemente una estrategia de tres niveles:

– Estudio prospectivo o retrospectivo evaluando el marcador como factor predictivo en un análisis multivariante. Lo ideal es que el marcador pudiera ser evaluado en suero y que hubiera una buena correlación con la expresión tumoral en las metástasis.

Tabla 14. Nuevos fármacos potencialmente activos en SPB

Grupo	Diana	Mutaciones	Fármaco	Actividad
Dependiente de mutaciones	EGFR	0%	Erlotinib	0%
			Gefitinib	0%
	EGFR/HER–2		Lapatinib	–
	PDGF	0%	Sunitinib	–
	kit	0%	Imatinib	0%
No dependiente de mutaciones	IGFR		CP751,871	–
	mTOR		CCI–779	2%
			AP23573	2%
	ras		Tifartinib	–
	MEK		CI–1040	–
	PKC		PKC–412	–
	FGF		SU5402	–
	SRC		AZM0530	–
			AP23464	–
			Nilotinib	–
			Dasatinib	–
	Proteosoma		Bortezomib	0%
	HSP90		17–DMAG	–
	Histonas		MS–275	–
			MGCD0103	–
			Decitabina	–
	TRAIL		Mapatumumab	–
			HGS–ETR2	–
			Apo2L/TRAIL	
	Ciclinas		CYC202	
			E7070	
			Flavopiridol*	0%
Microambiente	Caderinas/integrinas	Ab–CAM	ATN–161	–
			Marimastat	–
	MMP		AZD2172	–
	VEGF		Sorafenib	–
			Bevacizumab	14%
			AG013376	–
			AMG706	–
			ABT–510	0%
			VEGF Trap	–
			SU5416	0%

– Estudio prospectivo validando el marcador calculando un tamaño muestral para encontrar diferencias significativas. En SPB ningún estudio se ha diseñado empleando esta metodología.
– Estudio prospectivo empleando un tratamiento específico basado en el marcador seleccionado en las dos etapas previas para mejorar la eficacia. En SPB ningún estudio se ha diseñado empleando esta metodología.

Aplicación de un método racional de selección de fármacos

En la tabla 14 se especifican algunas de las moléculas en desarrollo clínico. Actualmente hay más de 100 fármacos que actúan a múltiples niveles y que podrían ser activos en SPB. El problema más importante es seleccionar qué fármaco tiene posibilidades de ser activo en SPB. Este problema es especialmente importante en una enfermedad

con una incidencia baja. En los últimos años se ha planteado la estrategia de tratar algún subtipo histológico en función de la expresión de la diana específica en un intento de repetir los resultados con imatinib en GIST. Recientemente se han publicado dos estudios clínicos con gefitinib en sinoviosarcoma[53] con sobreexpresión de EGFR y erlotinib en TMVNP[54]. Gefitinib presentó un supervivencia libre de progresión (SLP) del 13% a 3 meses y erlotinib una mediana de tiempo hasta progresión de 2 meses. Sólo hubo una respuesta en el total de 64 pacientes incluidos en los dos estudios. Imatinib en pacientes con SPB que expresaban *PDGFR* tampoco demostró ser un fármaco activo. Actualmente sabemos que la actividad con los inhibidores de TK depende de la presencia de mutaciones somáticas y, probablemente también, de que no haya vías alternativas de resistencia. Recientemente se han estudiado las mutaciones de *kit*, *PDGFR* y *EGFR* en un numeroso grupo de SPB sin encontrarse mutaciones[52]. Probablemente, en lugar de realizar estudios en subtipos histológicos deberíamos identificar qué genes implicados en el proceso de apoptosis presentan mutaciones, metilación o deleciones en SPB. No hay que olvidar que las mutaciones de *p53* se encuentran entre el 15-20% de casos en SPB, y que probablemente este porcentaje es superior en pacientes previamente tratados con QT[55]. La *p53* mutada tiene capacidad para alterar distintas proteínas que inciden en la angiogénesis[56], apoptosis-FAS[57] y diversas citocinas, por ejemplo IGFR[58]. Por lo tanto, a pesar de no haber un tratamiento específico anti-*p53,* podríamos inhibir otras dianas *p53* dependientes con los fármacos de que disponemos actualmente.

Cómo desarrollar ensayos clínicos con nuevos fármacos en sarcomas de partes blandas

Lo que sabemos actualmente en SPB es que el tiempo hasta progresión y la supervivencia de los pacientes está influenciada al menos por el PS del paciente y el intervalo libre de enfermedad[59,60]. Por lo tanto, si en lugar de actividad (respuesta) evaluamos tiempo hasta progresión, deberíamos balancear a los pacientes teniendo en cuenta estos factores. Recientemente, se han publicado los resultados de bevazicumab y adriamicina en SPB. La actividad es del 14%. ¿Podemos afirmar que la actividad es superior a la adriamicina en monoterapia? ¿Si hubiera sido del 40% podríamos afirmar que es superior a la adriamicina en monoterapia? Teniendo en cuenta los resultados obtenidos con agentes alquilantes en SPB, la respuesta a las dos preguntas es no. Por lo tanto, no se trata sólo de escoger el mejor o mejores fármacos, sino de desarrollar de manera correcta los ensayos clínicos. El grupo GEIS ha desarrollado una metodología específica de desarrollo de nuevos fármacos con un modelo aleatorizado y estratificado para evaluar el beneficio en cuanto a tiempo hasta progresión. Actualmente, hay dos estudios del grupo GEIS aplicando esta metodología. El estudio GEIS-9 en primera línea compara la eficacia de adriamicina a dosis convencionales frente a un esquema secuencial intensivo de adriamicina seguido de ifosfamida. Los pacientes se estratifican por el PS (0 *vs* 1), la resecabilidad o irresecabilidad de la enfermedad y la localización de las metástasis (pulmonares u otras localizaciones). Se han incluido 110 pacientes, y se espera cerrar el reclutamiento a finales de 2007. El estudio GEIS-11 compara en segunda línea la eficacia de la combinación de DTIC-gemcitabina frente a DTIC, y utiliza como criterios de estratificación los definidos por la EORTC. Se han incluido 45 pacientes, y se espera finalizar el reclutamiento a mediados de 2008.

Otros estudios publicados recientemente en SPB con nuevos fármacos en pacientes pretratados (inhibidores de mTOR) han incorporado en estudios fase II convencionales parámetros de eficacia más novedosos como el de CRB o beneficio clínico (SD o PR). En concreto, en el estudio con AP23573 se definió como parámetro de actividad un CRB superior al 25% a 4 meses[61]. Hay que señalar que ninguno de estos nuevos parámetros de actividad está validado, y además al carecer de grupo control cabe la posibilidad de que la progresión esté más influenciada por la propia evolución de la enfermedad que por la actividad del fármaco. Un diseño inadecuado podrá suponer que nuevos fármacos, potencialmente activos en SPB, se quedaran sin aprobación. Esto en SPB, en que el arsenal

de fármacos activos es escaso, no es un problema banal. En este sentido, esperamos que ensayos realizados fase III aporten información relevante sobre la actividad del trabectedin (ET743) en SPB avanzados. En los estudios fase II elaborados podemos deducir que es un fármaco potencialmente activo en segunda línea y con dudas de actividad en primera línea. Por otra parte, la actividad mostrada en liposarcoma mixoide puede resultar de alto interés, en la línea de cierta afinidad de algunos fármacos por producir mayor actividad en ciertas histologías de SPB, como taxanos y angiosarcomas, sarcomas endometriales y temozolomida o gemcitabina, o la combinación de docetaxel y gemcitabina con leiomiosarcomas, etc. Es probable que en pacientes sin tratamiento previo no se requiera estratificar a los pacientes en función del PS y del intervalo libre de enfermedad, al menos en los estudios fase II. El tiempo hasta progresión podría ser un parámetro de actividad válido, pero para que un fármaco nuevo o una combinación con adriamicina tuvieran un potencial interés deberían probablemente superar con claridad el beneficio de la adriamicina en monoterapia. Debería llegarse a un consenso entre los grupos dedicados a la investigación en sarcomas para fijar una metodología de desarrollo inicial de nuevos fármacos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brennan M, Alektiar K, Maki R. Sarcomas of soft tissue and bone: soft tissue sarcoma. Cancer: principles and practice of oncology. Filadelfia: Williams & Wilkins; 2001. p. 1841-91.
2. Weiss S, Goldblum J, eds. Enzinger and Weiss's soft tissue tumors. St. Louis (MO): Mosby; 2001. p. 1-19.
3. Ray-Coquard I, Thiesse P, Ranchère-Vince D, et al. Conformity to clinical practice guidelines, multidisciplinary management and outcomes of treatment for soft tissue sarcomas. Ann Oncol. 2004;15:307-15.
4. Taghian A, De Vathaire F, Terrier P, et al. Long-term risk of sarcoma following radiation treatment for breast cancer. Int J Radiation Oncology Biol Phys. 1991;21:361-7.
5. Grimalt JO, Sunyer J, Moreno V, et al. Risk excess of soft tissue sarcoma and thyroid cancer in a community exposed to airborne organochlorinated compound mixtures with a high hexachlorobenzene content. Int J Cancer. 1994;56:200-3.
6. Strong LC, Williams XR, Tainsky MA. The Li Fraumeni syndrome: from clinical epidemiology to molecular genetics. Am J Epidemiol. 1992;135:190.
7. Hanse MR, Koufos A, Gallie BL, et al. Osteosarcoma and retinoblastoma: a shared chromosomal mechanism revealing recessive predisposition. Proc Natl Acad Sci USA. 1985;82:6216-20.
8. Coldman SD, Williams CA, Wallace MR. Benign neurofibromas in type 1 neurofibromatosis (NF1) show somatic deletions of the NF1 gen. Nat Genet. 1995;11:90.
9. Noria S, Davis A, Kandel R, et al. Residual disease following unplanned excision of a soft tissue sarcoma of an extremity. J Bone Joint Surg. 1996;78(5):650-5.
10. Stojadinovic A, Leung D, Hoos A, et al. Analysis of the prognostic significance of microscopic margins in 2084 localized primary adult soft tissue sarcomas. Ann Oncol. 2002;235:424-34.
11. Hoeber I, Spillane A, et al. Accuracy of biopsy techniques for limb and limb girdle soft tissue tumors. Ann Surg Oncol. 2001;8:80-7.
12. Bauer H, Trovik C, Alvegård T, et al. Monitoring referral and treatment in soft tissue sarcoma study based on 1851 patients from the Scandinavian Sarcoma Group Register. Acta Orthop Scand. 2001;72:150-9.
13. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F. Pathology and genetics: tumors of soft tissue and bone. Lyon: IARC Press; 2002.
14. Costa J, Wesley RA, Glatstein E, Rosenberg SA. The grading of soft tissue sarcomas. Results of a clinicohistopathologic correlation in a series of 163 cases. Cancer. 1984;53:530-41.
15. Trojani M, Contesso G, Coindre JM, et al. Soft-tissue sarcomas of adults: study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system. Int J Cancer. 1984;33:37-42.
16. Guillou L, Coindre JM, Bonichon F, et al. Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma. J Clin Oncol. 1997;15:350-62.
17. Evans HL, Soule EH, Winkelmann RK. Atypical lipoma, atypical intramuscular lipoma, and well differentiated retroperitoneal liposarcoma: a reappraisal of 30 cases formerly classified as well differentiated liposarcoma. Cancer. 1979;43:574-8.
18. McCormick D, Mentzel T, Beham A, Fletcher CD. Dedifferentiated liposarcoma: clinicopathologic analysis of 32 cases suggesting a better prognostic subgroup among pleomorphic sarcomas. Am J Surg Pathol. 1994;18:1213-23.
19. Angervall L, Kindblom LG, Merck C. Myxofibrosarcoma: a study of 30 cases. Acta Pathol Microbiol Scand. 1997;85:127-40[abstract].
20. Fletcher CDM. Pleomorphic malignant fibrous histiocytoma: fact or fiction? A critical reappraisal of 159 tumors diagnosed as pleomorphic sarcomas. Am J Surg Pathol. 1992;16:213-28.
21. Furlong MA, Mentzel T, Fanburg-Smith JC. Pleomorphic rhabdomyosarcoma in adults: a clinicopathologic study of 38 cases with emphasis on morphologic variants and recent skeletal muscle-specific markers. Mod Pathol. 2001;14:595-603.
22. Delattre O, Zucman J, Plougastel B, et al. Gen fusion with an ETS DNA-binding domain caused by chromosome translocation in human tumours. Nature. 1992;359:162-5.
23. Barr FG, Chatten J, D'Cruz CM, et al. Molecular assays for chromosomal translocation in the diagnostic of pediatric soft tissue sarcomas. JAMA. 1995;273:553-7.
24. Sorenson PHB, Shimada H, Liu XF, et al. Biphenotypic sarcomas with myogenic and neural differentiation express the Ewing's sarcoma EWS/FLI1 fusion gene. Cancer Res. 1995;55:1385-92.
25. Sainati L, Scapinello A, Montaldi A, et al. A mesenchimal chondrosarcoma of a child with the reciprocal translocation (11;22) (q24q12). Cancer Genet Cytogenet. 1993;71:144-7.
26. De Alava E, Ladanyi M, Rosai J, et al. Detection of chimeric transcripts in desmoplastic small round cell tumor and related developmental tumors by reverse transcriptase polymerase chain reaction. Am J Pathol. 1995;147:1584-91.
27. Barr FG. Gene fusions involving PAX and FOX family members in alveolar rhabdomyosarcoma. Oncogene. 2001;20:5736-46.
28. Kawai A, Woodruff J, Healy JH, et al. SYT-SSX gene fusion as a determinant of morphology and prognosis in synovial sarcoma. N Engl J Med. 1998;338:153-60.
29. Soft tissue sarcoma. En: American Joint Committee on Cancer. Cancer Staging Manual. 6.ª ed. Filadelfia: Lippincott-Raven; 2002. p. 221-8.
30. Eilber FC, Brennan MF, Eilber FR, Dry SM, Singer S, Catan MW. Validation of the postoperative nomogram for 12-year sarcoma-specific mortality. Cancer. 2004;101:2270-5.
31. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. Clin Orthop Relat Res. 1980;153:106-20.
32. Kandel R, White L, Bell R, et al. Histological assessment of peritumoral edema in soft tissue sarcoma. CTOS 9th Annual Scientific Meeting; 2003; Barcelona [abstract 120].
33. Stojadinovic A, Leung D, Hoos A, et al. Analysis of the prognostic significance of microscopic margins in 2084 localized primary adult soft tissue sarcomas. Ann Oncol. 2002;235:424-34.
34. Trovik C, Gustafson P, Bauer H, et al. Consequences of local recurrence of soft tissue sarcoma. Acta Orthop Scand. 2000;71:488-95.

35. Eilber F, Rosen G, Nelson S, et al. High-grade extremity soft tissue sarcomas: factors predictive of local recurrence and its effect on morbidity and mortality. Ann Surg. 2002;237:218-26.
36. Stojadinovic A, Leung D, Allen P, et al. Primary adult soft tissue sarcoma: time-dependent influence of prognostic variables. J Clin Oncol. 2002;20:4344-52.
37. Strander H, Turesson I, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in soft tissue sarcomas. Acta Oncol. 2003;42:516-31.
38. Yang JC, Chang AE, Baker AR, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. J Clin Oncol. 1998;16:197-203.
39. Alektiar KM, Velasco J, Zelefsky MJ, et al. Adjuvant radiotherapy for margin-positive high-grade soft tissue sarcoma of the extremity. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;48:1051-8.
40. Pisters PW, Harrison LB, Woodruff JM, et al. A prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in the management of low-grade soft tissue sarcomas of the extremity and superficial trunk. J Clin Oncol. 1994;12:1150-5.
41. Sarcoma Meta-Analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft tissues sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. Lancet. 1997;350:1647-54.
42. Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A, et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial. J Clin Oncol. 2001;19:1238-47.
43. Gortzak E, Azzarelli A, Buesa J, et al. A randomised phase II study on neoadjuvant chemotherapy for 'high-risk' adult soft-tissue sarcoma. Eur J Cancer. 2001;37:1096-103.
44. Schoenfeld DA, Rosenbaum C, Horton J, et al. A comparison of adriamycin, vincristine and cyclophosphamide vs. actinomycin D, vincristine and cyclophosphamide for advanced sarcoma. Cancer. 1982;50:2757-62.
45. Backer LH, Frank J, Fine G, et al. Combination chemotherapy using adryamicin, DTIC, cyclophosphamide and actinomycin D for advanced soft tissue sarcomas: a randomized comparative trial. A phase III, Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol. 1987;5:851-61.
46. Santoro A, Tursz T, Mouridsen H, et al. Doxorubicin vs. CYVADIC vs. doxorubicin plus ifosfamide in first line treatment of advanced soft tissue sarcomas: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. J Clin Oncol. 1995;13:1537-45.
47. Steward WP, Verweij J, Somers D, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factors allows safe scalation of dose intensity of chemotherapy in metastatic adult soft tissue sarcomas: a study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. J Clin Oncol. 1993;11:15-21.
48. Buesa JM, López-Pousa A, Martín J, et al. Phase II trial of first-line high-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcoma of the adult: a study of the Spanish Group for Research on Sarcomas (GEIS). Ann Oncol. 1998;9:871-6.
49. Le Cesne A, Judson I, Crowther D, et al. Randomized phase III study comparing conventional-dose doxorubicin plus ifosfamide vs. high-dose doxorubicin plus ifosfamide plus recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in advanced soft tissue sarcomas: a trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. J Clin Oncol. 2000;18:2676-84.
50. Santoro A. Advanced soft tissue sarcoma: how many more trials with anthracyclines and ifosfamide? Ann Oncol. 1999; 10:151-4.
51. Buesa JM, Mouridsen HT, Van Oosterom AT, et al. High-dose DTIC in advanced soft-tissue sarcomas in the adult. A phase II study of the EORTC. Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Ann Oncol. 1991;2:307-9.
52. Baird K, Davis S, Antonescu CR, et al. Gene expression profiling of human sarcomas: insights into sarcoma biology. Cancer Res. 2005;65:9226-35.
53. Blay J, Le Cesne A, Whelan J, et al. Gefitinib in second line treatment of metastatic or locally advanced synovial sarcoma expressing HER-1: a phase II trial of EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Proc ASCO. 2006;524.
54. Albritton KH, Rankin C, Cofin CM, et al. Phase II study of erlotinib in metastatic or unresectable malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST). Proc ASCO. 2006;524.
55. Pollock RE, Lang A, Luo J, et al. Soft tissue sarcoma metastasis from clonal expansion of *p53* mutated tumor cells. Oncogene. 1996;12:2035-9.
56. Zhang L, Yu D, Hu M, et al. Wild-type *p53* suppresses angiogenesis in human leiomyosarcoma and synovial sarcoma by transcriptional suppression of vascular endothelial growth factor expression. Cancer Res. 2000;60:3655-61.
57. Li WW, Bertino JR. Fas-mediated signalling enhances sensitivity of human soft tissue sarcoma cells to anticancer drugs by activation of p38 kinase. Mol Cancer Ther. 2002;1:1343-8.
58. Grimberg A, Coleman CM, Burns TF, et al. *p53*-dependent and *p53*-independent induction of insulin-like growth factor binding protein-3 by deoxyribonucleic acid damage and hypoxia. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:3568-74.
59. Van Glabekke M, Van Oosterom AT, Oosterhuis JW, et al. Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: an analysis of 2185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens – A European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. J Clin Oncol. 1999;17:150-7.
60. Maurel J, Buesa J, López-Pousa A, et al. Salvage surgical resection after high-dose ifosfamide (HDIF) based regimens in advanced soft tissue sarcoma (ASTS). A potential positive selection bias. A study of the Spanish Group for Research on Sarcomas (GEIS). J Surg Oncol. 2004;88:44-9.
61. Chawla SP, Tolcher AW, Staddon AP, et al. Updated results of a phase II trial of AP2373, a novel mTOR inhibitor, in patients (pts) with advanced soft tissue sarcomas. Proc ASCO. 2006;521.

Tumores óseos y neuroectodérmicos del adulto

Xavier García del Muro, Federico Portabella Blavia, Laura Jiménez Colomo, José Antonio Narváez García y Enrique de Álava Casado

Los tumores primarios del hueso son poco frecuentes en el adulto, con la excepción de aquellos de origen hematológico, como el mieloma múltiple y el linfoma. En este capítulo se tratarán los sarcomas óseos de mayor incidencia: osteosarcoma, sarcoma de Ewing (SE)/tumor neuroectodérmico periférico (PNET) y condrosarcoma. Los dos primeros se ven sobre todo en la infancia, y de forma más infrecuente en el adulto, sobre todo en edades jóvenes. De hecho, constituyen la quinta causa de cáncer en los jóvenes entre 15-19 años. Otros tumores óseos primarios más infrecuentes son el cordoma, fibrosarcoma, tumor de células gigantes y angiosarcoma.

OSTEOSARCOMA

Es el tumor óseo maligno más frecuente en la infancia y adolescencia, y se caracteriza por la producción de osteoide o hueso inmaduro por las células neoplásicas. La supervivencia de los pacientes con osteosarcoma era pobre cuando la cirugía era la única arma terapéutica disponible. Se encontraba entre un 10-20% a los 5 años. La introducción de los esquemas modernos de quimioterapia (QT), en combinación con las modernas técnicas de cirugía, han mejorado estos resultados. En la actualidad, se consigue la conservación de la extremidad en la mayoría de casos, y la supervivencia a largo plazo es cercana al 60% para el osteosarcoma localizado y al 25% para el osteosarcoma metastásico al diagnóstico.

Epidemiología

El osteosarcoma es el tumor óseo primario maligno más frecuente, cuando se excluyen los tumores hematopoyéticos óseos. En EE.UU. se diagnostican aproximadamente unos 900 casos nuevos/año. El osteosarcoma presenta una distribución por edades de tipo bimodal, con un pico de incidencia máxima en la adolescencia y otro en la edad adulta, por encima de los 65 años. La edad media de presentación se encuentra entre los 13-16 años, y es extremadamente raro antes de los 5 años. Afecta con mayor frecuencia a los varones que a las mujeres, con una *ratio* de 1,6:1. La incidencia de osteosarcoma es ligeramente superior en la población afroamericana.

La mayoría de los casos de osteosarcoma son esporádicos, aunque existen algunos casos en los que existe predisposición hereditaria. Varios factores etiológicos podrían estar implicados en el desarrollo de esta enfermedad. La exposición pre-

via a la radiación es un factor de riesgo bien conocido[1]. De hecho, el osteosarcoma es el segundo tumor primario más frecuente durante los años posteriores al tratamiento de un tumor pediátrico. El tiempo de latencia suele encontrarse entre los 4-20 años. La exposición previa a agentes alquilantes parece potenciar el riesgo de osteosarcoma secundario.

La enfermedad de Paget, caracterizada por una tasa de recambio óseo acelerada, se encuentra asociada a la mayoría de osteosarcomas que se presentan en pacientes mayores de 40 años. No obstante, menos del 1% de pacientes con enfermedad de Paget lo desarrollarán. Histológicamente, es indistinguible de otros osteosarcomas, pero con frecuencia afecta a múltiples huesos y el pronóstico acostumbra a ser sombrío.

En algunos casos, sin embargo, existen alteraciones genéticas que predisponen al desarrollo del osteosarcoma. El retinoblastoma hereditario, caracterizado por la presencia de mutaciones germinales del gen del retinoblastoma, se asocia a un riesgo aumentado de aparición de osteosarcoma y sarcomas de partes blandas[2]. El síndrome de Li-Fraumeni, asociado a la presencia de mutaciones germinales de *p53,* se caracteriza por la aparición de diferentes tipos de cáncer en los miembros de una familia, como el cáncer de mama, los sarcomas óseos y de partes blandas, tumores cerebrales y leucemias[3]. El síndrome de Rothmund-Thomson, de herencia autosómica recesiva, se caracteriza por atrofia cutánea, cataratas, baja estatura y una incidencia muy elevada de osteosarcoma. Este síndrome se ha relacionado con la mutación del gen supresor *RECQL4.* Otros miembros de la familia de genes *RECQ* están mutados en el síndrome de Bloom y en el de Werner, ambos asociados también a un riesgo aumentado de osteosarcoma[4].

Patología y biología molecular del osteosarcoma

Clasificación anatomopatológica

El osteosarcoma se caracteriza por la presencia de un estroma maligno de estirpe sarcomatosa asociado a la producción de osteoide por las células malignas. Histológicamente, sus variantes más frecuentes son la osteoblástica, condroblástica y fibroblástica, según sea su matriz extracelular[5]. El osteosarcoma, no obstante, se distingue del condrosarcoma y del fibrosarcoma por la presencia de osteoide neoformado, necesario para su diagnóstico.

Los osteosarcomas se originan en la cavidad medular metafisaria de los huesos largos en crecimiento y, menos frecuentemente, en la superficie ósea, confinados al córtex y sin infiltración de la médula ósea. Los osteosarcomas que se originan en la superficie ósea suelen ser de bajo grado, y generalmente aparecen en pacientes mayores de lo habitual[6]. Para la clasificación del osteosarcoma se han utilizado diferentes clasificaciones, teniendo en cuenta el tipo de matriz extracelular, el grado de diferenciación histológica y la localización anatómica (Tabla 1). Asimismo, existen distintas clasificaciones para la gradación histológica. La clasificación propuesta por el grupo de la Clínica Mayo se basa en el esquema de Broders, que divide el grado tumoral de I-IV en función del porcentaje de anaplasia hallado (< 25-100%). Teniendo en cuenta que la atipia celular es el factor más importante para la gradación histológica, cualquier foco de anaplasia hallado en una muestra de biopsia representa por sí mismo un grado IV. En la práctica clínica, a la mayoría de osteosarcomas centrales convencionales se les asigna un grado III-IV[6]. A continuación se describen las variantes de mayor importancia.

Osteosarcomas centrales de alto grado

– Osteosarcoma convencional: constituye el tipo más frecuente de osteosarcoma. El requerimiento imprescindible para su diagnóstico es la producción de osteoide por las células tumorales. Microscópicamente, estas células pueden ser alargadas o poliédricas, y se localizan en los espacios interseptales de la médula ósea. Se caracterizan por un núcleo pleomórfico e hipercromático, con abundantes mitosis. Las matriz extracelular puede ser

ósea, cartilaginosa y fibrosa. Dependiendo del tipo predominante de esta matriz se clasificarán como: osteosarcoma osteoblástico, condroblástico y fibroblástico. Existe otra variante denominada osteosarcoma esclerosante, que se caracteriza por la producción excesiva de matriz ósea de forma que el componente tumoral es difícil de identificar en una muestra pequeña de biopsia.

– Osteosarcoma telangiectásico: es un tipo de osteosarcoma que se asemeja, radiológica e histológicamente, a un quiste óseo aneurismático, produciendo una destrucción ósea radiolúcida con reacción periostal asociada. Se caracteriza por la presencia de múltiples sinusoides sanguíneos, polimorfismo nuclear evidente y alta tasa mitótica, pudiendo contener focos de células gigantes similares a los osteoclastos.
– Osteosarcoma de célula pequeña: es una variante histológica muy rara, que constituye el 1-2% de todos los osteosarcomas, y que puede confundirse fácilmente con el SE y los PNET. Las células son pequeñas y tienen un núcleo redondo e hipercromático y con escaso pleomorfismo nuclear, típico de los osteosarcomas de alto grado. La producción de osteoide por las células tumorales es la característica que define a este tipo de osteosarcoma y lo diferencia del SE. El perfil inmunohistoquímico puede asemejarse al de los SE/PNET, con una positividad para el marcador de membrana CD99 típico en los tumores de Ewing, condrosarcoma mesenquimal y tumores hematopoyéticos primitivos. La translocación entre los cromosomas 11 y 22 (típica para los tumores de Ewing/PNET) también se ha descrito en algunos casos de osteosarcoma de célula pequeña[7].
– Osteosarcoma mandibular: los osteosarcomas mandibulares o maxilares se caracterizan por la producción de matriz cartilaginosa, aunque también están descritas la producción de matriz ósea o fibroblástica. Radiológicamente, se va a presentar como una lesión radiolúcida o mixta con áreas más densas. Aunque se trata de sarcomas de alto grado, un pequeño porcentaje de pacientes va a desarrollar metástasis.

Tabla 1. Clasificación osteosarcomas según tipo histológico

Centrales
Alto grado – Convencional – Telangiectásico – Célula pequeña – Mandibular
Bajo grado: centrales de bajo grado
Superficiales
Bajo grado: paraostales
Grado intermedio: periostales
Alto grado: yuxtacortical

Osteosarcomas centrales de bajo grado

– Osteosarcoma central de bajo grado: variante muy inusual de osteosarcoma. Radiológicamente, se asemeja a la displasia fibrosa u otras lesiones benignas, con imágenes de esclerosis, reacción periostal o discontinuidad de la cortical. Histológicamente, puede confundirse con un osteosarcoma paraostal de bajo grado. Aunque el tratamiento suele ser únicamente cirugía y tienen un mejor pronóstico, algunos pacientes pueden desarrollar un segundo osteosarcoma de alto grado.

Osteosarcomas superficiales

Los osteosarcomas superficiales, denominados también yuxtacorticales, asientan en el periostio o el córtex óseo, sin infiltración (o bien mínima) de la médula ósea. Afectan generalmente a pacientes entre la tercera y cuarta décadas de la vida, y generalmente son de bajo grado, con tendencia a la recurrencia a nivel local y con baja capacidad para la diseminación a distancia. No obstante, aproximadamente un 10% de estos tumores son de alto grado. Existen diferentes tipos de osteosarcomas superficiales:

– Osteosarcoma paraostal: subtipo más frecuente de sarcoma superficial, con una incidencia que representa aproximadamente uno de cada 20 osteosarcomas. La cara posterior del tercio distal del fémur constituye la localización más frecuente. Clínicamente suele presentarse como una masa dolorosa que produce impotencia funcional, y radiológicamente se observa una masa densa a nivel central, con una línea radiolúcida incompleta que separa la masa esclerótica del córtex subyacente sin invasión del canal medular. Histológicamente, se caracterizan por la presencia de hileras paralelas de las trabeculaciones óseas similares a las observadas en las reacciones perióstica. Estos espacios intertrabeculares contienen tejido fibroso y ocasionalmente se objetiva osteoide inmaduro o matriz ósea. El diagnóstico diferencial debe hacerse con los osteocondromas, miositis osificante y el osteosarcoma convencional. Afecta con frecuencia a pacientes de edad superior al osteosarcoma convencional, entre 20-40 años, y su pronóstico tras resección quirúrgica exclusiva es mucho mejor que el del osteosarcoma convencional, con una tasa de curación cercana al 90%.
– Osteosarcoma periostal: subtipo menos frecuente, compuesto básicamente por matriz cartilaginosa, que se origina en la superficie ósea entre el córtex y el periostio. La diáfisis tibial o femoral son las dos localizaciones más frecuentes. Se caracterizan por ser de grado histológico intermedio, entre el grado I de los osteosarcomas paraostales y los osteosarcomas convencionales de alto grado.
– Osteosarcoma yuxtacortical de alto grado: se trata de un osteosarcoma de características similares al convencional, pero que se origina en la superficie del hueso en lugar de en la medular.

Otras variantes de osteosarcoma

– Osteosarcoma extraesquelético: representa un 2% de los sarcomas de partes blandas. Suele afectar a pacientes entre la quinta y séptima décadas de la vida, y con especial predilección por la localización a nivel de muslos seguido de las nalgas, extremidades superiores y retroperitoneo. Radiológicamente, se muestra como una masa con mineralización en su interior, e histológicamente puede contener todos los tipos histológicos de osteosarcoma descritos en los tumores que asientan sobre el hueso.
– Osteosarcoma multifocal: forma rara de presentación, afecta a múltiples huesos sincrónica o metacrónicamente. Aunque es difícil diferenciarlo de un osteosarcoma con metástasis óseas, todas las lesiones presentan características clínicas y radiológicas propias de tumor primario.
– Histiocitoma fibroso maligno del hueso: aunque no se trata propiamente de un osteosarcoma, posee grandes similitudes, y desde el punto de vista terapéutico el manejo es idéntico y su pronóstico parecido. A nivel histológico, se diferencia del osteosarcoma por la ausencia de producción de osteoide por las células tumorales.

Biología molecular del osteosarcoma

En el osteosarcoma existe una compleja relación entre el desarrollo y progresión tumorales y las alteraciones de genes supresores tumorales, oncogenes, y vías de señalización. *p53* es un gen supresor tumoral alterado en hasta el 50% de los casos de osteosarcoma mediante pérdidas alélicas y mutaciones puntuales. Estas mutaciones se hallan presentes en el tumor antes de su diseminación metastásica y son, por lo tanto, mutaciones relativamente tempranas en el proceso de progresión tumoral. Una evidencia clínica que subraya la relación entre *p53* y el osteosarcoma es que los pacientes con síndrome de Li-Fraumeni (mutaciones de *p53* en la línea germinal) tienen una gran tendencia a desarrollar osteosarcomas. Una molécula que regula la estabilidad de *p53* es MDM2. Se han detectado amplificaciones de 12q13 (el *locus* de MDM2) en un número significativo de osteosarcomas; este hecho se asocia clínicamente a la progre-

sión tumoral y a la presencia de metástasis, aunque no con la respuesta a la QT o la supervivencia.

Otro ejemplo de gen supresor tumoral es el del retinoblastoma *(RB1),* cuya función en condiciones normales es clave para regular el paso de la fase G1 a la fase S del ciclo celular. También existe una clara conexión clínica entre el gen *RB1* y el osteosarcoma, porque los pacientes con retinoblastoma hereditario, en los que ambas copias de *RB1* están inactivadas, tienen una probabilidad hasta 1.000 veces mayor de tener un osteosarcoma respecto a la población general. En los osteosarcomas esporádicos, hasta el 70% tienen mutaciones/deleciones del gen *RB1.*

Entre los protooncogenes, algunos estudios han documentado la presencia de amplificaciones de HER-2 en osteosarcomas; sin embargo, su valor para predecir el pronóstico o la respuesta al tratamiento está muy en duda. En cuanto a los mediadores de señalización celular, los factores de transcripción Runx2 y Osterix son clave en la diferenciación osteoblástica. Ciertos experimentos de laboratorio han revelado que la interacción física entre Runx2 y p27, una molécula que regula el ciclo celular a través de *RB1,* es interacción necesaria para la diferenciación osteoblástica. Esta interacción está interrumpida en el osteosarcoma, lo que sugiere un papel importante para la vía Runx2-p27-Rb1 en el osteosarcoma. Está claro que hay un gran interés en el desarrollo de nuevas moléculas que puedan restaurar la señalización de Runx2 en el osteosarcoma[8].

Diagnóstico y estadificación

Presentación clínica

El dolor acostumbra a ser el síntoma inicial de presentación. La aparición después de ejercicio físico o de un traumatismo es común en la edad de presentación de estos tumores. Generalmente, suele iniciarse de forma insidiosa, progresiva, y con el tiempo pasar a ser continuo, y asociarse a impotencia funcional, de forma que entre la aparición de síntomas y el diagnóstico pueden pasar semanas o meses. La presentación como fractura patológica es poco habitual.

La localización más frecuente se encuentra a nivel de las metáfisis de los huesos largos, siendo el fémur distal (40%), tibia proximal (20%) y húmero proximal (10%) las más frecuentes. El área de la rodilla representa hasta un 50% de todos los casos. En menos del 10% de los casos se origina en el esqueleto axial, siendo la pelvis la localización más común.

Aproximadamente, un 15-20% de los pacientes presentan metástasis en el momento del diagnóstico. Sin embargo, tras tratamiento quirúrgico exclusivo, hasta un 80% de los pacientes con osteosarcoma localizado desarrollarán metástasis durante el seguimiento, hecho que hace presuponer la existencia de micrometástasis y enfermedad subclínica al diagnóstico[9]. Las metástasis se producen vía hematógena, siendo el pulmón la localización más frecuente, seguida del hueso y tejidos blandos. La afectación ganglionar es rara (< 10%). Es característica la aparición de *skip metastasis* (metástasis nodulares medulares dentro del mismo hueso, de pequeño tamaño, que no están en contigüidad con el tumor). Las metástasis pulmonares son, con frecuencia, asintomáticas hasta la existencia de una afectación avanzada. La insuficiencia respiratoria secundaria a metástasis es la causa de *exitus* más común en los pacientes que hoy en día fallecen a consecuencia de la enfermedad.

Diagnóstico radiológico

El diagnóstico y estadificación local de los sarcomas óseos debe incluir radiografías del hueso afecto, incluyendo las articulaciones proximal y distal al mismo, y resonancia magnética (RM) de la región ósea afecta. Las radiografías, complementadas con la tomografía computarizada (TC), permiten establecer un diagnóstico de sospecha en la mayor parte de los casos.

Osteosarcoma convencional

Afecta predominantemente a los huesos largos (70-80% de los casos), especialmente la rodilla (50-55% de casos)[10]. El fémur es el hueso más

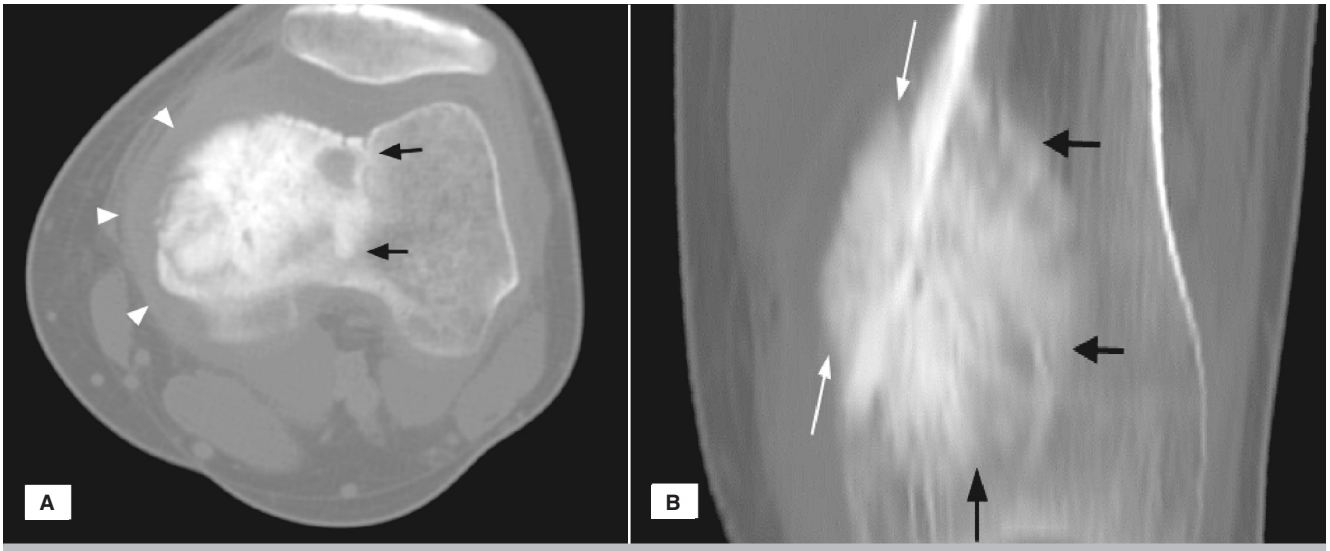


Figura 1. Osteosarcoma convencional en la metáfisis distal del fémur. A: **corte de TC que demuestra una lesión de bordes irregulares (flechas negras), con el típico patrón de calcificación osteoide asociado a pequeñas áreas líticas. Se acompaña de reacción perióstica y masa de partes blandas (flechas blancas).** B: **reformateo coronal de TC que demuestra la extensión completa de la lesión (flechas negras), así como la reacción perióstica agresiva (flechas blancas).**

frecuentemente afecto, seguido de la tibia y del húmero. La pelvis, peroné, macizo facial y columna vertebral se ven afectos con menor frecuencia, mientras la afectación del cráneo, clavícula, costillas, escápula, huesos del antebrazo y de las manos y pies es muy rara. Típicamente, el osteosarcoma convencional afecta a la región metafisaria, con aproximadamente un 10% de casos de afectación diafisaria[10]. La afectación secundaria de la epífisis, en pacientes con la placa fisaria abierta, es muy común; por el contrario, la afectación epifisaria primaria es excepcional.

Las radiografías permiten establecer el diagnóstico en un gran porcentaje de casos dado el aspecto característico de este tumor. El rasgo más específico del osteosarcoma son las calcificaciones densas, amorfas, de aspecto algodonoso, debidas a la calcificación de la matriz osteoide producida por el tumor. La gran mayoría de casos, hasta un 90% según algunos autores, presentan, en mayor o menor medida, matriz osteoide calcificada. Aunque algunos casos pueden ser completamente blásticos, la mayoría combinan áreas blásticas y áreas líticas (Fig. 1). El osteosarcoma puramente lítico representa un pequeño porcentaje de casos[10]. El componente lítico, que inicialmente se localiza en la cavidad medular del hueso afecto, suele afectar a la cortical, adelgazándola sin expandir sus contornos, y destruyéndola completamente en algunas zonas de la lesión (Fig. 2). La destrucción cortical se acompaña de reacción perióstica interrumpida, con varios patrones descritos (triángulo de Codman, reacción «en capas de cebolla», o «en rayos de sol») y masa de partes blandas.

La TC y la RM no suelen ser necesarias para establecer el diagnóstico, salvo en aquellas localizaciones anatómicas complejas como la pelvis o el macizo facial, o en casos de presentación atípica[11]. Con las modernas TC multidetectoras, que permiten obtener reconstrucciones multiplanares similares a las de la RM, ambas técnicas pueden emplearse para valorar la extensión tumoral y planificar el tratamiento, aunque la RM es la técnica de elección por su mayor resolución de contraste[12]. La TC tiene la ventaja de que permite valorar mejor pequeñas áreas de calcificación os-

teoide, evaluar mejor la destrucción cortical y es un método muy eficaz para guiar la biopsia percutánea de estas lesiones. Por su parte, la RM permite una mejor diferenciación de los límites reales de la tumoración, especialmente tras la administración endovenosa de contraste paramagnético (gadolinio). La administración de contraste paramagnético, especialmente mediante estudios dinámicos, puede diferenciar la infiltración tumoral del edema óseo perilesional. El uso de contraste endovenoso proporciona también información vital sobre el porcentaje de áreas necróticas intratumorales, lo que permitirá valorar, como veremos más adelante, la eficacia del tratamiento quimioterápico neoadyuvante. La RM es también la técnica que delimita mejor la extensión tumoral a las partes blandas.

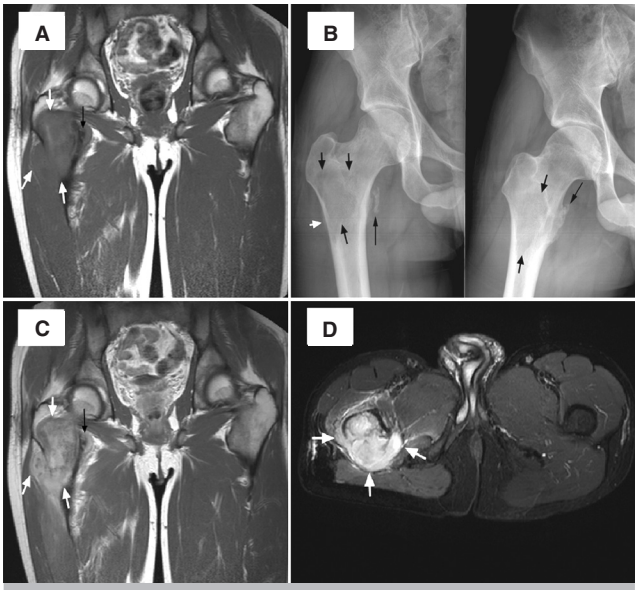


Figura 2. Osteosarcoma convencional lítico en región metafisaria proximal del fémur derecho. A: **radiografías anteroposterior y en rotación externa que demuestra una lesión lítica, con un patrón geográfico (flechas negras cortas), que rompe la cortical y se asocia a fractura avulsión del trocánter menor (flecha negra larga). La lesión se asocia a reacción perióstica laminar (flecha blanca) en el margen externo del fémur.** B: **corte coronal de RM en secuencia potenciada en T1 que demuestra la extensión de la masa tumoral (flechas blancas) que invade las partes blandas. El troquiter menor fracturado (flecha negra) está desplazado medialmente.** C: **corte axial de RM en secuencia de supresión grasa STIR *(short time inversion recovery)*. Se observa la destrucción cortical posterior y el extenso componente de partes blandas.** D: **corte coronal de RM en secuencia potenciada en T1 después de administrar contraste endovenoso al mismo nivel que en A. La lesión muestra una intensa captación del contraste (flechas blancas), heterogénea, delimitándose mejor la afectación de partes blandas. La flecha negra señala el troquiter menor fracturado y desplazado.**

Osteosarcoma telangiectásico

Es un subtipo histológico que representa entre un 2,5-12% de todos los osteosarcomas[13]. Histológicamente, se caracteriza por grandes cavidades hemorrágicas o necróticas que forman, por definición, más del 90% de la lesión antes del tratamiento[14], acompañadas de células sarcomatosas de alto grado viables, en la periferia y en los septos de estas cavidades. Estas características histológicas se traducen en su aspecto radiológico, en el que predomina la lisis, bien delimitada (patrón geográfico), que se acompaña de insuflación y destrucción de la cortical en las radiografías. La ausencia de calcificación osteoide significativa en las radiografías es uno de los rasgos definitorios de esta entidad para la mayoría de autores[14,15]. En las radiografías, el diagnóstico diferencial debe establecerse con el quiste óseo aneurismático y con el tumor de células gigantes[16]. La destrucción cortical explica que hasta un 60% de casos presenten fractura patológica al debut[13].

La TC y la RM demuestran las cavidades quisticohemorrágicas, con frecuentes niveles líquido-líquido, que se acompañan de nódulos sólidos hipercaptantes de localización periférica. La detección de estos nódulos tumorales sólidos, junto a áreas de matriz osteoide calcificada, y de des-

trucción cortical con afectación de partes blandas mediante TC o RM, permiten diferenciar de forma fiable el osteosarcoma telangiectásico del quiste óseo aneurismático[13].

Osteosarcoma de bajo grado

Es un subtipo histológico infrecuente, que, a diferencia del osteosarcoma convencional, afecta por igual a ambos sexos[17-20]. La mayoría de los pacientes son adultos jóvenes, y la distribución de las lesiones es similar a la del osteosarcoma convencional[17-20]. Desde el punto de vista radiológico, tiene una presentación variable, con una apariencia global de lesión benigna en las radiografías[20]. En la mayor parte de casos se trata de lesiones líticas, de gran tamaño, que contienen trabéculas gruesas e irregulares, o delgadas e incompletas[20]. La presentación en forma de lesiones blásticas, o mixtas liticoblásticas, es menos frecuente. La TC o la RM permiten demostrar áreas focales de destrucción cortical o extensión a las partes blandas en la mayoría de casos, orientando hacia el carácter agresivo de la lesión (Fig. 3).

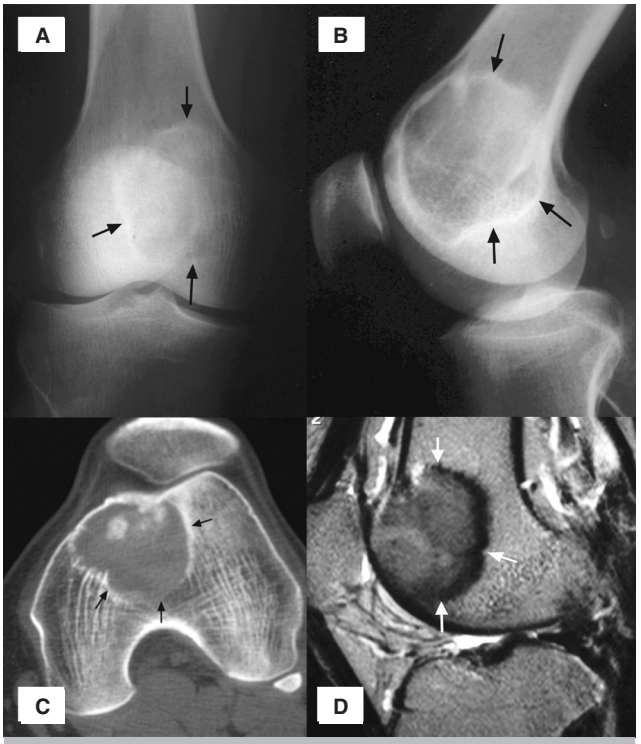


Figura 3. Osteosarcoma de bajo grado en metáfisis distal del fémur distal. A y B: **radiografías anteroposterior y de perfil en las que se observa una lesión lítica rodeada parcialmente por un margen escleroso (flechas), sin signos de agresividad.** C: **corte de TC en el que se comprueba el carácter lítico de la lesión, que muestra pequeñas calcificaciones periféricas de aspecto osteoide. Los márgenes de la lesión (flechas) están bien delimitados, pero el halo escleroso perilesional es incompleto.** D: **corte de RM sagital en secuencia potenciada en T2 demuestra la extensión completa de la lesión, que presenta una señal hipointensa.**

Osteosarcomas de superficie o yuxtacorticales

Los osteosarcomas de superficie representan entre un 4-10% del total de osteosarcomas[10]. Este grupo viene definido por el origen tumoral fuera de la cavidad medular, en el periostio, e incluye los siguientes subtipos: paraostal, perióstico, y de superficie de alto grado[21]. Las dos primeras variantes se caracterizan por su bajo grado histológico, lo que les confiere un mejor pronóstico.

– Osteosarcoma paraostal: este subtipo representa aproximadamente dos terceras partes de los osteosarcomas de superficie. El origen tumoral parece ser la capa externa del periostio. Suele afectar a pacientes de la tercera década de la vida[22], con una ligera predilección por el sexo femenino. El osteosarcoma paraostal afecta a la región metafisaria de los huesos largos, siendo la localización más frecuente la región distal posterior del fémur. Otras localizaciones frecuentes son el húmero proximal, tibia y peroné. El aspecto radiológico del osteosarcoma paraostal es de una lesión pediculada, originada en el margen cortical externo, a menudo de gran tamaño. Suele presentar una densa calcificación osteoide central. Inicialmente, sólo se identifica una zona estrecha de contacto en-

tre el tumor y el resto del tumor, lo que, junto con la localización periférica de la calcificación, permite diferenciarlo de la miositis osificante. En fases avanzadas, el crecimiento tumoral a menudo oblitera el plano de separación con el resto del hueso. La TC y la RM permiten establecer con precisión la extensión tumoral y detectar la invasión de la cavidad medular del hueso afecto[23,24], factor determinante para planificar el tratamiento quirúrgico. La detección mediante TC o RM de focos intratumorales líticos, no calcificados, de diámetro mayor a 1 cm^3, se correlaciona con la existencia de focos de tumor de alto grado[24].

- Osteosarcoma perióstico: es menos frecuente que el osteosarcoma paraostal y afecta al mismo grupo de edad que el osteosarcoma convencional. Suele localizarse en la diáfisis o en la región metafisodiafisaria de un hueso largo, siendo el fémur, seguido del cúbito y del húmero las localizaciones más frecuentes. Su aspecto radiológico consiste en un engrosamiento focal de la cortical con erosión de su margen externo, que se acompaña de reacción perióstica, con espículas óseas perpendiculares a la cortical[16]. La TC y la RM son útiles para demostrar la afectación de partes blandas y la posible afectación de la cavidad medular[16-25].
- Osteosarcoma de superficie de alto grado: representa sólo un 10% de los osteosarcomas de superficie[10]. Histológicamente, es idéntico al osteosarcoma convencional, por lo que tiene un pronóstico similar. Afecta de forma característica a la diáfisis de los huesos largos. Su aspecto radiológico es similar al del osteosarcoma perióstico, del que tiende a diferenciarse por presentar una afectación yuxtacortical más extensa, a menudo rodeando todo el contorno óseo, con frecuente invasión de la cavidad medular[16].

Estadificación local y a distancia

La estadificación local con RM debe proporcionar información sobre la extensión tumoral en la cavidad medular del hueso y en las partes blandas, la posible afectación de la epífisis, de la articulación o de los paquetes vasculonerviosos, y la identificación de las áreas tumorales más viables sobre las que realizar la biopsia, quirúrgica o percutánea[17-20]. La posible afectación de los paquetes vasculonerviosos es de crucial importancia, dado que su infiltración tumoral hace que la cirugía conservadora de la extremidad sea inviable. La RM permite también la detección de nódulos satélites *(skip lesions),* definidos como focos de infiltración tumoral separados de la lesión principal por médula ósea normal, y que pueden darse hasta en un 25% de casos de osteosarcoma y más raramente en el SE.

Es preciso destacar la importancia de realizar siempre la estadificación de forma previa a la biopsia, puesto que los cambios hemorrágicos e inflamatorios secundarios a la misma pueden sobrestimar la extensión tumoral.

La estadificación a distancia en un sarcoma óseo debe identificar la afectación esquelética multifocal (metastásica o primaria múltiple) y la afectación pulmonar. La gammagrafía ósea con tecnecio es la técnica de elección para detectar la afectación ósea multicéntrica. Tanto la lesión primaria como las lesiones a distancia presentan aumento de la captación isotópica. Se trata de una técnica sensible, pero poco específica, puesto que lesiones óseas benignas o procesos articulares pueden provocar áreas de aumento de la captación del isótopo indistinguibles de las metástasis. La TC helicoidal o con multidetectores es obligatoria en los sarcomas óseos para excluir la diseminación tumoral pulmonar.

Biopsia tumoral

La biopsia percutánea, guiada por fluoroscopia, TC[26-28], o por ecografía en aquellos casos de lesiones con afectación de partes blandas[29,30], representa una alternativa segura y fiable a la biopsia quirúrgica en el diagnóstico de los sarcomas óseos. Debe realizarse por un radiólogo con suficiente experiencia, de forma consensuada con cirujanos y oncólogos, de forma ideal trabajando

en el seno de un grupo interdisciplinario[26-30]. La biopsia percutánea debería realizarse en el centro en que vaya a tratarse el paciente[26]. Habitualmente, su realización sólo requiere anestesia local, y ocasionalmente sedación. Es importante dirigir la biopsia a las áreas tumorales más vascularizadas, evitando las áreas necróticas, siendo la ecografía muy útil en este sentido si la tumoración se extiende a las partes blandas[29]. La vía de abordaje de la biopsia debe ser la más directa para llegar a la lesión, que no atraviese compartimientos anatómicos no afectos. En su planificación debe considerarse que el trayecto de la biopsia debe resecarse quirúrgicamente con el tumor, dado el riesgo de diseminación tumoral. Deben corregirse también problemas hemostásicos previos a la biopsia, por el riesgo de que hematomas posbiopsia contaminen tejidos sanos.

Respecto a otras modalidades de biopsia, la punción-aspiración con aguja fina es una técnica poco invasiva que nos permite una primera aproximación diagnóstica, pero no permite determinar el grado ni tipo concreto histológico de la lesión y, en general, la información que aporta es insuficiente para instaurar un tratamiento.

La biopsia incisional es una alternativa más invasiva que la biopsia percutánea, a la que debe recurrirse en caso de que ésta no sea factible o no haya aportado material suficiente que permita un diagnóstico concluyente. Debe realizarse en sentido longitudinal, en la dirección del músculo situado por encima de la lesión. Ésta debe ser realizada por personal experto, preferiblemente por el cirujano que en un segundo tiempo va a intervenir al paciente, para evitar complicaciones como sobreinfecciones o hematomas que puedan comprometer la cirugía o tratamiento posterior. Una biopsia mal realizada puede implicar la realización de una cirugía de mayor envergadura, que puede llegar hasta la amputación, en un paciente que podría haber conservado la extremidad.

Un aspecto importante es que, tanto el trayecto de la biopsia percutánea como la cicatriz de la biopsia incisional, deben considerarse como territorio contaminado por el tumor, y deben ser incluidos entre los tejidos resecados en la cirugía definitiva posterior.

Sistemas de estadificación

Existen dos sistemas de estadificación utilizados en los tumores óseos: el sistema de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) o TNM, y el sistema de clasificación quirúrgico propuesto por Enneking en la década de 1980, basado en el grado de malignidad histológica y la localización intra o extracompartimental del tumor (Tablas 2 y 3)[31]. Enneking define como tumoración intracompartimental aquélla que no sobrepasa la cortical del hueso, y extracompartimental la que infiltra el periostio e incluso invade tejidos blandos adyacentes.

Tratamiento del osteosarcoma

Los avances en el diagnóstico y tratamiento del osteosarcoma en los últimos años han supuesto un incremento de la supervivencia global (SG) de estos pacientes. Antes de la introducción de la QT en la década de 1970, y a pesar de un excelente control local de la enfermedad con cirugía, más del 80% de los pacientes desarrollaban metástasis a distancia, siendo la SG del 20% a los 5 años. Con la introducción de los distintos esquemas de QT, el pronóstico de estos pacientes mejoró sustancialmente, incrementándose a su vez la posibilidad de realización de cirugías más conservadoras, pasando del 10-20% al 80-90%.

Hoy en día, la cirugía constituye un componente imprescindible del tratamiento para poder hablar de curación. Se ha desarrollado una cirugía limitada, que permite la conservación de la extremidad en la gran mayoría de casos. Sin embargo, se considera que la enfermedad diseminada microscópica y subclínica está presente en la mayoría de pacientes en el momento del diagnóstico. Por ello, la QT ha desempeñado un papel creciente en el tratamiento de esta enfermedad. Clásicamente, se ha considerado este tumor como resistente a la radioterapia (RT), si bien en ciertas localizaciones (pelvis o a nivel vertebral) en las que hay casos en que la cirugía puede no ser posible, o bien como paliación en el caso de metástasis óseas, la RT puede desempeñar un papel en el tratamiento y control del dolor.

Tabla 2. AJCC. Estadificación TNM

T (tumor primario)	N (afectación ganglionar)	M (metástasis a distancia)	G (grado histológico)
Tx: tumor primario no hallado	N0: no afectación ganglionar	Mx: metástasis no halladas	G1: bien diferenciado – Bajo grado
T0: no evidencia de tumor primario	N1: metástasis ganglionar	M0: no afectación metastásica	G2: moderadamente diferenciado – Bajo grado
T1: tumor ≤ 8 cm de diámetro máximo		M1: presencia de metástasis M1a: M1 pulmonares M1b: otras M1	G3: pobremente diferenciado – Alto grado
T2: tumor > 8 cm			G4: indiferenciado – Alto grado
T3: *discontinuous tumors*			

Estadio	T	N	M	G
Estadio IA	T1	N0	M0	G1-2
Estadio IB	T2	N0	M0	G1-2
Estadio IIA	T1	N0	M0	G3-4
Estadio IIB	T2	N0	M0	G3-4
Estadio III	T3	N0	M0	Cualquier G
Estadio IVA	Cualquier T	N0	M1a	Cualquier G
Estadio IVB	Cualquier T Cualquier T	N1 Cualquier N	Cualquier M M1b	Cualquier G Cualquier G

Tabla 3. Clasificación quirúrgica de Enneking

Estadio	Grado	Localización
Estadio IA	Bajo grado (G1)	Intracompartimental (T1)
Estadio IB	Bajo grado (G1)	Extracompartimental (T2)
Estadio IIA	Alto grado (G2)	Intracompartimental (T1)
Estadio IIB	Alto grado (G2)	Extracompartimental (T2)
Estadio III	Cualquier G + M1	Cualquier T

Con los esquemas actuales de tratamiento, que combinan QT y tratamiento local quirúrgico, se ha conseguido un aumento considerable de la supervivencia y la conservación de la extremidad. Este concepto de tratamiento multimodal requiere de una estrecha relación y coordinación multidisciplinaria entre traumatólogos, oncólogos médicos, radiólogos, patólogos y, en ocasiones, también cirujanos torácicos. Por ello, estos pacientes deberían, idealmente, ser tratados desde el inicio en centros especializados donde exista este equipo y se disponga de experiencia suficiente en el manejo de esta infrecuente y compleja enfermedad, que puede ser curable en un número importante de casos.

Tratamiento quirúrgico

La cirugía es un eslabón más en el tratamiento interdisciplinario de los tumores óseos malignos. En los últimos años los avances en el trata-

miento sistémico, unidos al desarrollo de las técnicas de imagen y a las innovaciones tecnológicas, han permitido efectuar técnicas quirúrgicas de resección-reconstrucción a nivel de la columna vertebral o la pelvis, y el salvamento de las extremidades, reservando la amputación o la desarticulación para aquellos casos en los que no es posible hacer otro procedimiento quirúrgico o ante el fracaso de éstos. La conservación de la extremidad frente a la amputación no influye en la aparición de recidivas ni en la tasa de mortalidad de estos tumores, según un estudio multicéntrico realizado por la *Musculoskeletal Tumor Society* (MSTS)[32] y ratificado posteriormente por otros autores[33,34].

Una vez establecido el diagnóstico exacto de la lesión tumoral, mediante la biopsia, deberemos plantear el protocolo de tratamiento y la estrategia terapéutica a seguir, junto con los diferentes especialistas que tratan al paciente. Valoraremos el tratamiento quirúrgico que podemos efectuar en función del tipo de tumor, de la localización, de las posibilidades de reconstrucción y del estudio de extensión realizado.

Aunque exista una estrategia inicial con unos periodos bien definidos, tenemos que controlar al paciente en todo momento por si hubiera que alterar el protocolo inicial ante el desarrollo anormal del tumor o una mala respuesta a la QT.

Los principios generales del tratamiento quirúrgico, así como las diferentes técnicas disponibles, dependiendo de la localización y las características concretas del tumor, son con frecuencia comunes para los diferentes tumores óseos. Por ello, se tratarán con mayor extensión en un apartado separado al final del capítulo.

Tratamiento sistémico: quimioterapia

La QT constituye, al igual que la cirugía, un elemento esencial en el tratamiento del osteosarcoma. Como ha sido dicho anteriormente, la causa principal de fracaso terapéutico de esta enfermedad es el desarrollo de metástasis, a pesar de haberse conseguido, en muchos casos, un control local adecuado con la cirugía. La acción de la QT sobre la enfermedad metastásica subclínica es un elemento fundamental en el avance conseguido en las últimas décadas en el pronóstico de estos pacientes. Algunos aspectos concretos, como el momento óptimo de administración de la QT y el esquema a utilizar, sin embargo, son objeto todavía de cierta controversia.

Osteosarcoma localizado

A finales de la década de 1970, los resultados de los primeros estudios que exploraron la utilidad de la QT como adyuvante a la cirugía en el tratamiento del osteosarcoma, todos ellos, sugirieron que podía existir un beneficio en términos de supervivencia. Se trataba de estudios no aleatorizados cuyos resultados fueron comparados con controles históricos. A principios de la década de 1980, investigadores de la Clínica Mayo llevaron a cabo el primer estudio aleatorizado de QT adyuvante. Tras la resección quirúrgica, los pacientes eran aleatorizados a recibir tratamiento quimioterápico frente a observación. No se objetivaron diferencias en supervivencia entre los dos grupos, obteniéndose una supervivencia libre de enfermedad (SLE) del 40%[35]. Este estudio cuestionaba los resultados obtenidos en estudios previos en los que se utilizaron controles históricos, e indicaba la necesidad de realizar estudios aleatorizados. Puso de manifiesto los avances realizados en el tratamiento local, que inhabilitaban las series históricas como control.

Dos estudios aleatorizados posteriores, sin embargo, sirvieron para aclarar la controversia acerca del beneficio de la QT adyuvante. Se incluyó un brazo control con tratamiento quirúrgico y observación posterior, y un brazo experimental con tratamiento quirúrgico seguido de QT. En 36 pacientes tratados, la SLE a 6 años en el estudio de Link[36] resultó del 11% para el grupo de observación frente al 61% para el grupo de QT. Eilber comunicó resultados similares en un estudio que incluyó a 59 pacientes[37]. Se apreció un aumento significativo de la SG asociado a la administración de QT adyuvante. A partir de estos estudios quedó establecido el papel de la QT como elemento necesario en el tratamiento del osteosarcoma.

En los primeros estudios, se utilizó QT adyuvante, administrada tras la cirugía. En 1978, Rosen introdujo el concepto de QT neoadyuvante en el tratamiento del osteosarcoma. Las ventajas potenciales que ofrecía la QT preoperatoria consistían en reducir el tamaño tumoral y su vascularización, facilitando la cirugía posterior y aumentando las posibilidades de realizar una cirugía conservadora, y también, tratar precozmente las potenciales micrometástasis, y permitir el estudio histológico de respuesta a la QT. Este autor desarrolló varios protocolos terapéuticos sucesivos, como el denominado T10, que utiliza metotrexato a dosis altas (HD-MTX) semanal (entre 8-12 g/m^2), alternando con doxorrubicina, y BCD (bleomicina, ciclofosfamida y dactinomicina). En la cirugía realizada tras la neoadyuvancia, se evaluaba la respuesta mediante el grado de necrosis tumoral inducido por la QT. Los pacientes con buena respuesta continuaban con el mismo tratamiento quimioterápico tras la cirugía, mientras que aquellos que tenían un grado de necrosis inferior recibieron un esquema diferente con cisplatino-doxorrubicina[38,39]. Los resultados comunicados con este esquema muestran una SLE a largo plazo del 77%, observando una relación directa entre el grado de necrosis tumoral y la SLE.

Más recientemente, un estudio fase III llevado a cabo por el *Pediatric Oncology Group* (POG-8651) comparó cirugía inmediata y posterior QT adyuvante con QT neoadyuvante durante 10 semanas y posterior cirugía. Ambos brazos utilizaron la misma pauta, que comprendía HD-MTX, doxorrubicina, cisplatino y BCD. Se incluyeron 106 pacientes, y no se observaron diferencias significativas en SLE a 5 años entre ambos grupos (61 *vs* 65%). La incidencia de conservación de miembros conseguida fue también similar con ambos esquemas terapéuticos[40]. Estos resultados confirman la utilidad de la QT en el tratamiento de esta enfermedad, sin que el momento de su administración influya en los resultados finales. Sin embargo, en la mayoría de centros se utiliza el tratamiento neoadyuvante, que permite la fabricación de la endoprótesis sin retrasar el inicio del tratamiento, y la evaluación de la respuesta al tratamiento en la pieza de resección.

La composición del esquema de QT a utilizar ha sido tema de controversia y sujeto de numerosos estudios. La doxorrubicina y HD-MTX fueron los primeros agentes utilizados con éxito. Otros fármacos como vincristina, bleomicina y dactinomicina, utilizados también en los primeros estudios, han sido progresivamente abandonados, fueron rechazados y eliminados debido a los pobres resultados obtenidos en ellos. Cisplatino es un fármaco activo, incorporado posteriormente, que se ha vuelto imprescindible en los esquemas modernos. El desarrollo de las pautas utilizadas de QT ha sido muy empírico, y hoy en día la mayoría de esquemas incluyen doxorrubicina y cisplatino, con la adición o no de HD-MTX asociado a rescate con leucovorina.

El HD-MTX (6-12 g/m^2) es un fármaco de manejo complejo, que requiere la monitorización cuidadosa de los niveles séricos a las 24 y 48 h, y la administración de leucovorina como rescate. Ha formado parte de los quimioterápicos más utilizados en numerosos estudios, aunque hoy en día su papel es motivo de controversia. Un gran estudio del *European Osteosarcoma Intergroup* (EOI) comparó, en 407 pacientes, un esquema de tratamiento pre y postoperatorio con cisplatino (100 mg/m^2) y doxorrubicina (75 mg/m^2), seis ciclos totales, con un régimen que incluía preoperatoriamente doxorrubicina, HD-MTX (8 g/m^2) y BCD, y postoperatoriamente también cisplatino, con una duración total de 4 semanas. La toxicidad fue similar, aunque un porcentaje menor de pacientes del brazo que incluía más fármacos completaron el tratamiento previsto. La SLE a 3 años fue del 44% para ambos brazos, y tampoco se encontraron diferencias en SG. Una respuesta histológica favorable a la QT se observó en el 29% de los pacientes y fue predictiva de supervivencia[41]. La menor duración del régimen de dos fármacos y su mejor tolerancia ha favorecido que varios grupos hayan escogido este régimen como estándar. Otras escuelas, sin embargo, continúan empleando HD-MTX, especialmente en los pacientes pediátricos, que toleran habitualmente dosis más altas (hasta 12 g/m^2) que los adultos con seguridad. De hecho, varios estudios han mostrado la existencia de una asociación entre los niveles séricos de metotrexato y la respuesta al tratamiento[42].

Ifosfamida se ha introducido recientemente en el tratamiento del osteosarcoma, mostrando acti-

vidad, sola o en combinación con etopósido, en el osteosarcoma metastásico[43,44]. Un estudio aleatorizado americano reciente (INT-0133), que incluyó a 677 pacientes, exploró la adición de ifosfamida a la QT con cisplatino, doxorrubicina y HD-MTX. Los pacientes fueron asignados de forma aleatorizada a recibir ifosfamida o no, y también muramil tripéptido (de efecto inmunomodulador) o no. Ifosfamida en combinación con el resto de agentes utilizados no mejoró la SLE. Sin embargo, se observó una inesperada interacción entre ifosfamida y muramil tripéptido, cuya combinación se asoció a mejor SLE, que requiere estudios adicionales[45]. Ifosfamida fue administrada a dosis de 9 g/m^2, algo inferiores a las estudiadas en pacientes metastásicos, por lo que la inclusión o no de ifosfamida a dosis altas en el régimen inicial del osteosarcoma localizado no debe considerarse todavía un tema resuelto y debe ser objeto de ulterior investigación. Un estudio reciente italiano y escandinavo, que incluyó a 182 pacientes tratados con un régimen intensivo compuesto por ifosfamida a dosis de 15 g/m^2, doxorrubicina, cisplatino y HD-MTX, mostró que esta combinación es viable, aunque su toxicidad fue considerable y los resultados similares a los comunicados con otros esquemas usuales[46]. Un dato importante a destacar es que más de un 90% de los pacientes no requirieron amputación. Estas cifras ilustran los resultados obtenidos con las modernas pautas terapéuticas frente a esta enfermedad.

Un abordaje que ha despertado interés es la intensificación de la QT en el osteosarcoma. Un estudio actual del EOI incluyó a 497 pacientes, y comparó el esquema convencional de doxorrubicina y cisplatino cada 3 semanas con la administración de la misma pauta cada 2 semanas, con apoyo de G-CSF. Se observó un aumento del número de respondedores al tratamiento, pero la supervivencia de ambos grupos fue similar[47].

Otro aspecto controvertido en el tratamiento de esta enfermedad es la administración de una pauta diferente de QT postoperatoria en los casos de pobre respuesta histológica a la QT neoadyuvante. Esta estrategia fue propuesta por Rosen, con unos resultados preliminares no reproducidos por otros autores. Un gran estudio en curso denominado Euramos intenta contestar esta cuestión. Se aleatoriza entre diferentes esquemas postoperatorios, según la respuesta conseguida con el tratamiento inicial, que incluye doxorrubicina, cisplatino y HD-MTX. En los pacientes con pobre respuesta, se introduce ifosfamida. De hecho, distintos estudios no aleatorizados en los que se ha añadido ifosfamida y etopósido al tratamiento estándar han mostrado, en los pobres respondedores, resultados similares a los pacientes con una buena respuesta histológica.

Osteosarcoma metastásico

Aproximadamente, el 20% de los pacientes presentan metástasis en el momento del diagnóstico, siendo el pulmón y el hueso las dos localizaciones más frecuentes. Sin embargo, cuando hablamos de osteosarcoma metastásico estamos tratando un grupo muy heterogéneo de pacientes. A la hora de plantear el tratamiento de un paciente con enfermedad diseminada debemos tener en cuenta la localización de las metástasis, las posibilidades quirúrgicas de entrada o después de una QT, así como la edad y el estado general del paciente. Para aquellos pacientes con un buen *performance status,* el tratamiento combinado con QT, cirugía del tumor primario y de las metástasis va a ser el tratamiento de elección.

El tipo, número y localización de las metástasis va a influir en el pronóstico de estos pacientes, de forma que podríamos clasificar a estos pacientes en subgrupos de riesgo según la presencia/ausencia de M1 óseas, afectación pulmonar (unilateral *vs* bilateral), número de nódulos pulmonares o afectación de otros órganos. Aunque la SG para los pacientes con osteosarcoma metastásico es de alrededor del 30% a los 5 años, la supervivencia puede llegar a ser mejor para el subgrupo de mejor pronóstico, es decir, para aquellos pacientes con M1 pulmonares únicas y resecables. De afectación ganglionar o de otros órganos van a conferir un pronóstico extremadamente pobre.

En aquellos tumores irresecables de entrada, se indicará QT neoadyuvante para intentar reducir el volumen tumoral y permitir una cirugía radical posterior. En los casos en que la cirugía sobre el

tumor primario o sobre las metástasis no sea posible, el objetivo de la QT con intención paliativa va a ser el mejorar los síntomas y la calidad de vida.

Los regímenes de tratamiento más utilizados incluyen la combinación de agentes como cisplatino, doxorrubicina, HD-MTX e ifosfamida, al igual que los regímenes de tratamientos adyuvantes y neoadyuvantes. La adición de etopósido a ifosfamida ha mostrado resultados prometedores, con una tasa de respuesta del 59%[43].

Tratamiento de la recidiva

A pesar de un tratamiento quimioterápico y quirúrgico apropiados, aproximadamente un 30% de los pacientes que se presentan como enfermedad localizada en el momento del diagnóstico van a recidivar posteriormente, especialmente en los primeros 3 años.

La localización más frecuente de la recidiva es, con diferencia, el pulmón, seguida del hueso. Únicamente un 5-10% de los pacientes tratados correctamente van a presentar recidiva local. Los estudios publicados hasta el momento sobre osteosarcoma recidivado incluyen a pocos pacientes y recogen una muestra muy heterogénea de pacientes (metástasis únicas o múltiples, resecables e irresecables), que realizan tratamientos muy distintos (cirugía, QT con distintos esquemas, o ambas). A pesar de esto, son bien conocidos los factores pronósticos implicados: número y localización de las metástasis e intervalo libre de enfermedad. La obtención de una remisión completa tras la cirugía es también un factor pronóstico importante. La recidiva precoz, antes de los 12-18 meses del tratamiento inicial, tiene peor pronóstico que las recidivas tardías. Asimismo, las recidivas en el hueso también comportan peor pronóstico que las recidivas en pulmón. En la serie de Bacci, la SLE a los 5 años es del 11% para los pacientes con metástasis óseas, frente al 27% para el grupo con afectación pulmonar exclusiva[48].

La resección de las metástasis pulmonares es el tratamiento de elección en aquellos pacientes que presentan recidiva pulmonar exclusiva, con un intervalo libre de enfermedad superior al año, que presentan un número de metástasis limitado. En cambio, en las recidivas precoces o de rápido crecimiento, la cirugía es generalmente ineficaz. En el resto de casos, el tratamiento de la recidiva debe individualizarse para cada paciente, teniendo en cuenta el tratamiento previo realizado. Debe considerarse siempre la posibilidad de resección quirúrgica buscando la radicalidad, especialmente para aquellos pacientes que presentan una recidiva tardía y única.

No está definida aún una segunda línea de QT, aunque algunos fármacos, como la asociación de gemcitabina y docetaxel, parecen prometedores. Por otra parte, no se ha demostrado la utilidad de la QT complementaria después de la metastasectomía.

Valoración de la respuesta al tratamiento

Respuesta biológica: necrosis tumoral

Una de las ventajas más invocadas del tratamiento neoadyuvante del osteosarcoma es el permitir el estudio de la respuesta histológica del tumor al tratamiento preoperatorio. El grado de necrosis tumoral hallado después de la QT neoadyuvante ha demostrado ser un factor pronóstico independiente, relacionado con la SLE y la SG en numerosos estudios.

La respuesta tumoral a la QT se define en estudios histológicos por la presencia de un 10% o menos de tumor viable en osteosarcoma y SE. La presencia de más de un 10% de tumor viable (< 90% de necrosis) después de la QT es indicativa de una mala respuesta. Huvos clasificó la necrosis tumoral en cuatro grados, dependiendo del porcentaje de necrosis hallado en la pieza quirúrgica (Tabla 4). Esta clasificación ha sido ampliamente utilizada en ensayos clínicos y a nivel asistencial. En un estudio de Bacci sobre 1.058 pacientes que habían recibido tratamiento neoadyuvante, se observó una respuesta favorable (necrosis 90%) en el 59% de los pacientes y una pobre respuesta (< 90% necrosis) en el 41% de los pacientes, observándose una correlación significativa entre la respuesta histológica y el pronóstico. La SG a los 5 años fue del 68 frente al 52% (p = 0,0001) a favor de los buenos respondedores[49].

Tabla 4. Clasificación de Huvos. Respuesta histológica (necrosis tumoral) a la QT preoperatoria

Grado	Efecto
I	Necrosis ≤ 50% tumor
II	Necrosis 50-90% tumor
III	Necrosis > 90% tumor (sólo focos aislados de células viables)
IV	Necrosis 100% (no evidencia de tumor viable)

El tratamiento de los pacientes con pobre respuesta, como ha sido dicho previamente, sigue siendo un reto sobre el que son necesarios nuevos avances.

Evaluación radiológica de la eficacia del tratamiento quimioterápico

La respuesta tumoral a la QT neoadyuvante es un factor predictor de supervivencia a los 5 años en pacientes con osteosarcoma o SE. Los casos con buena respuesta tienen una supervivencia a los 5 años de casi el doble de la de los casos con mala respuesta. Del mismo modo, la respuesta tumoral a la QT es también un factor pronóstico del control local de la enfermedad[50]. Así, una mala respuesta a la QT neoadyuvante se asocia a un mayor porcentaje de recidivas locales.

La TC tiene limitaciones en la evaluación de la respuesta a la QT[51], puesto que un incremento del volumen tumoral puede ser debido a cambios de edema y hemorragia en casos de buena respuesta, y, por el contrario, una reducción franca del volumen tumoral que indicaría buena respuesta puede enmascarar la presencia de nódulos tumorales viables. Por otra parte, la reducción del volumen tumoral, especialmente del componente de partes blandas, es especialmente acusada en el SE, debido a su intrínseca composición y arquitectura celular, puesto que es un tumor muy celular, con escasa matriz extracelular. Por el contario, en el osteosarcoma, caracterizado por una extensa matriz extracelular de hueso y osteoide, la reducción de volumen tumoral requiere de reabsorción osteoclástica, lo que explica que ésta no se produzca de forma tan rápida.

La RM, debido a su mayor resolución de contraste de partes blandas, es la técnica de elección en la valoración de la respuesta al tratamiento quimioterápico[52-64]. La valoración del volumen o de la intensidad de señal del tumor presenta limitaciones similares a las que tiene la TC[52,53], por lo que es imprescindible la administración de material de contraste, preferiblemente mediante estudios dinámicos, que nos van a permitir evaluar el grado de vascularización del tumor[54,56,57,60,61,64]. En los estudios de RM estándar, se requieren unos 3-5 min tras la administración endovenosa del contraste paramagnético para obtener las imágenes. Durante este lapso temporal, tanto el tumor viable como el tejido inflamatorio reparativo o con cambios hiperémicos mostrarán captación de contraste, por lo que no será posible una valoración adecuada de la respuesta tumoral.

Los estudios dinámicos de RM consisten en la adquisición secuencial de imágenes en cortos intervalos de tiempo (entre 1-15 s) tras la administración endovenosa de contraste paramagnético, hasta completar un intervalo de unos 4-5 min. De esta forma, es posible valorar no sólo «cuánta» captación de contraste presentan las distintas partes del tumor, sino también «cuándo» se produce dicha captación, puesto que el tumor viable, a diferencia de los fenómenos reparativos tisulares, se caracteriza por un realce muy precoz, que se produce sólo unos segundos después de la captación de contraste por parte de las arterias. El empleo de técnicas de sustracción, similares a las empleadas en el DIVAS, permite estudiar sólo el mapa de captación tumoral, al restar a las imágenes contrastadas la imagen basal obtenida previa a la inyección del contraste.

Los estudios de correlación entre RM dinámica e histología han demostrado la eficacia de esta técnica en la evaluación de la respuesta tumoral, tanto en el osteosarcoma como en el SE. El grupo de Van der Woulde considera que la captación tumoral precoz, identificada menos de 6 s después de la captación de la arteria, corresponde a tumor viable, mientras que el tejido inflamatorio y los

cambios reparativos muestran un captación más tardía[59,63]. Las áreas necróticas se caracterizan por la ausencia de captación a lo largo de todo el estudio dinámico.

Toxicidad tardía del tratamiento

La toxicidad inducida por el tratamiento quimioterápico puede subdividirse en unos efectos adversos más o menos precoces, como sería la toxicidad hematológica, la toxicidad hepática en forma de elevación de las enzimas hepáticas inducida por MTX, o la toxicidad renal con empeoramiento de las cifras de creatinina, o bien una alteración hidroelectrolítica secundaria a tubulopatía por cisplatino o ifosfamida.

Si bien todos estos efectos adversos pueden ser manejados durante el tratamiento, existen otras toxicidades que pueden aparecen a largo plazo. El aumento en la supervivencia de estos pacientes ha incrementado también la incidencia de estos efectos adversos tardíos, que son de especial relevancia en un tumor que puede ser curable en un número considerable de casos.

Las principales toxicidades tardías son:

- Toxicidad cardíaca relacionada con las antraciclinas, con una incidencia que puede llegar al 15%, especialmente cuando las dosis de doxorrubicina superan los 300 mg/m^2.
- Neuropatía periférica en forma de parestesias y disminución de la audición, secundarias a cisplatino, a dosis acumulativas de 300-600 mg/m^2.
- Toxicidad renal y diselectrolitemia secundaria a cisplatino, tubulopatía proximal por ifosfamida, asociada con frecuencia a síndrome de Fanconi (proteinuria, glucosuria, hipofosfatemia, hipocaliemia, hipomagnesemia, acidosis tubular renal y disminución del filtrado glomerular).
- Aumento del riesgo para desarrollar segundos tumores, siendo aproximadamente del 8-10% a los 20 años del primer tumor. La exposición a agentes citotóxicos, especialmente después de agentes alquilantes, puede aumentar el riesgo de desarrollar un síndrome mielodisplásico, y probablemente otros tumores sólidos.
- La esterilidad es uno de los efectos adversos más frecuente, especialmente para aquellos pacientes que reciben más de 30 g/m^2 de ifosfamida, llegando a la azoospermia el 100% de los pacientes que reciben entre 60-75 g/m^2. Por ello, a todos los pacientes que van a someterse a un tratamiento quimioterápico se les debería ofrecer la posibilidad de criopreservación de semen.

Factores pronósticos

El pronóstico del osteosarcoma depende de múltiples factores. Un gran estudio que evaluó a 1.702 pacientes afectos de osteosarcoma de alto grado de extremidades y tronco describió distintos factores pronósticos independientes[65]. Una pobre respuesta histológica al tratamiento quimioterápico y la presencia de metástasis al diagnóstico representaron los factores pronósticos desfavorables más importantes. La presencia de metástasis se asoció, a su vez, a un mayor tamaño del tumor primario y a una clínica más prolongada antes del diagnóstico.

La localización en esqueleto axial se asoció a una supervivencia a los 10 años del 29%, frente al 62% de los localizados en extremidades. La localización a nivel de tibia proximal fue la de mejor pronóstico. La edad, por sí misma, no está claro que tenga efecto pronóstico, ya que puede asociarse a un aumento proporcional de lesiones a nivel del esqueleto axial. El sexo femenino se asoció a mejor pronóstico. Por último, la elevación de los niveles séricos de LDH y fosfatasa alcalina suelen correlacionarse con un mayor volumen tumoral y se asocian con frecuencia con un peor pronóstico.

TUMORES DE LA FAMILIA DEL SARCOMA DE EWING

El SE fue descrito por J. Ewing, en 1921, como un tumor óseo de gran agresividad, compuesto de

células redondas y pequeñas, en una niña de 14 años. Hoy en día se considera que el SE y el PNET, descrito inicialmente como una entidad distinta, son parte del espectro de los denominados tumores de la familia del SE (TFSE). En este grupo se incluyen también el SE atípico, el SE extraóseo y el tumor de Askin (o PNET de la región toracopulmonar). Debido a que poseen características histológicas comunes y comparten translocaciones cromosómicas características, se considera que proceden de una misma célula de origen, de tipo neuroectodérmico.

Desde el punto de vista clínico, los diferentes TFSE se tratan del mismo modo. Se trata de tumores de gran agresividad, que pueden aparecer en cualquier hueso, aunque son más frecuentes en huesos planos y largos. Poseen una gran tendencia a desarrollar metástasis en el curso posterior, si no ya metastásicos en el diagnóstico. Por ello, el tratamiento sistémico forma una parte esencial de su manejo. Se asocia siempre a tratamiento local. Desde hace casi un siglo se conoce la extrema radiosensibilidad de estos tumores, en contraposición al osteosarcoma. No obstante, en la actualidad la cirugía está ganando, desempeñando un papel cada vez más importante en su tratamiento, que es claramente multidisciplinario. En las últimas décadas, la supervivencia a largo plazo ha aumentado desde un 30 hasta un 60%, aproximadamente.

Epidemiología

El SE es el segundo tumor óseo primario maligno más frecuente en edades jóvenes, después del osteosarcoma. Se estima una incidencia aproximada de entre tres casos/millón de habitantes/año en EE.UU. Este tumor presenta una incidencia ligeramente superior en varones y un pico máximo de presentación en la segunda década de la vida, entre los 10-20 años de vida. Alrededor del 20% de los casos se diagnostican en la primera década, un 50% tienen 15 años o más en el diagnóstico, y es muy raro por encima de los 40 años.

No se han identificado factores etiológicos específicos implicados en el desarrollo de estos tumores. Tampoco se ha descrito una asociación clara con síndromes familiares de cáncer.

Patología y biología molecular

Anatomía patológica

Los TFSE forman parte del grupo de tumores malignos denominados tumores de células redondas y pequeñas del hueso. Se trata de un grupo heterogéneo de tumores que se ven, sobre todo, en niños, adolescentes y adultos jóvenes. Los diferentes tipos histológicos que se incluyen, además de los TFSE, y con los cuales debe establecerse el diagnóstico diferencial, son el condrosarcoma mesenquimal, el linfoma y el osteosarcoma de célula pequeña. Cuando el tumor se localiza en partes blandas, además del TFSE extraóseo y el linfoma, deben considerarse el rabdomiosarcoma y el tumor desmoplásico de células redondas. Comparten algunos rasgos morfológicos, pero se trata de entidades distintas biológica y genéticamente, que requieren un diagnóstico preciso, ya que sus tratamientos poseen importantes diferencias[66].

Morfológicamente, el SE está compuesto por células pequeñas de diámetro aproximado 14 µm, con un núcleo redondo, sin nucléolos, cromatina fina y un citoplasma eosinófilo con abundante glucógeno, que puede ser puesto en evidencia con la tinción de PAS. Se trata de tumores de gran celularidad, en los que las células crecen en un patrón difuso sin evidencia de organización estructural. Los elementos estromales prácticamente van a estar ausentes debido a que las células tumorales generalmente ocupan toda la cavidad medular, reemplazando y sustituyendo a los componentes de la médula ósea. El componente vascular no es muy prominente, y habitualmente está compuesto de pequeños capilares, de forma que no suelen inducir una gran respuesta inflamatoria.

La apariencia del PNET puede diferir discretamente del SE, aunque muchos patólogos ya no hacen distinción entre ambas entidades. En el PNET, las células tienden a agruparse en nidos y trabéculas, y típicamente a formar rosetas, deno-

Tabla 5. Translocación y fusión de genes en sarcoma de Ewing		
Translocación	**Fusión de genes**	**Frecuencia**
t(11;22)(q24;q12)	EWS-FLI-1	85-95%
t(21;22)(q22;q12)	EWS-ERG	5-10%
t(7;22)(p22;q12)	EWS-ETV1	< 1%
t(17;22)(q12;q12)	EWS-E1AF	< 1%
t(2;22)(q23;q12)	EWS-FEV	< 1%

minadas rosetas de Homer-Wright o seudorrosetas. Debe señalarse que no es infrecuente que en un PNET coexistan áreas con características citológicas de SE, hecho que refuerza la idea de que se trata del mismo tumor con un espectro amplio de diferenciación. El PNET muestra también, de forma variable, tinción positiva para algunos marcadores neurales, como enolasa neuronal específica, sinaptofisina, neurofilamentos y S-100.

Un dato importante es que la tinción para CD99, una proteína de membrana producto del gen *MIC2,* es característicamente positiva en los TFSE. Esta tinción puede ser útil en el diagnóstico, aunque también puede ser positiva en algunos casos en otros tipos de sarcoma.

Además del SE y PNET, han sido descritas algunas variantes morfológicas de los TFSE:

– Sarcoma de Ewing atípico: se caracteriza por la presencia de células más alargadas y grandes, cuyo diámetro puede oscilar entre 20-24 μm. Presentan una membrana nuclear irregular y un nucléolo prominente. Su citoplasma es vacuolado y el glucógeno citoplasmático menos abundante.
– Tumores similares al adamantinoma o *adamantinoma like:* estos tumores fueron descritos a nivel de la tibia, y comparten muchas características histológicas e inmunohistoquímicas con el adamantinoma. Se caracterizan por la presencia de nidos de células tumorales pleomórficas y una prominente respuesta desmoplásica. La tinción para citoqueratinas es positiva. Estos tumores también son positivos para CD99 y FLI1, y poseen la translocación EWS-FLI1.
– Variante esclerosante: similar al fibrosarcoma epitelioide esclerosante, debido a la presencia de una matriz hialina eosinofílica.

Según la localización sobre la que asientan, puede establecerse también una clasificación de los TFSE:

– El SE asienta básicamente sobre el hueso, aunque también se ha descrito sobre partes blandas, al que se denomina SE extraóseo.
– Los PNET tienen un origen extraóseo en más del 60% de los pacientes.
– Cuando el SE o PNET asientan sobre la pared torácica o la región toracopulmonar se denomina tumor de Askin.

Patología molecular del tumor de Ewing

Diagnóstico molecular

Las fusiones EWS-FLI1 se detectan en aproximadamente el 85% de los tumores de Ewing; las EWS-ERG están presentes en el 10% de los casos, mientras que un 3% corresponde a otros tipos de fusiones de EWS con un miembro de la familia ETS de factores de transcripción (Tabla 5). Se trata de un dato específico de esta neoplasia, ya que los estudios mediante PCR de otros tumores que podrían entrar en su diagnóstico diferencial, como los tumores neuroectodérmicos primitivos centrales, neuroblastomas, rabdomiosarcomas, adamantinomas o tumores de células gigantes óseos. La detección molecular de fusiones génicas en muy útil cuando una muestra clínica

contiene una cantidad limitada de tumor, cuando la morfología no es conclusiva, cuando el tumor de Ewing aparece en adultos, o en localizaciones poco frecuentes, como el riñón, la piel o el pulmón.

Además de los factores pronósticos habituales en esta neoplasia (estadio, localización/volumen del tumor primario, edad y respuesta al tratamiento), hay estudios recientes que evalúan la contribución de la heterogeneidad molecular al pronóstico en el tumor de Ewing. Se ha comprobado que los pacientes con tumor de Ewing localizado que expresan el transcrito quimérico más común (EWS exón 7 unido a FLI1 exón 6) tienen mejor pronóstico que los que tienen cualquier otro tipo de fusión. Esto sugiere que la heterogeneidad en la estructura de los transcritos pueda definir de manera clara diferentes grupos de riesgo. La base biológica por la que se observan estas diferencias en pronóstico no está clara, aunque se ha demostrado que las diferentes fusiones génicas son factores de transcripción con diferente actividad activadora. Estos resultados han instado a la determinación del subtipo de fusión génica en los estudios clínicos prospectivos, en este momento próximos a su finalización. No hay diferencias clínicas significativas entre los pacientes con EWS-FLI1 y EWS-ERG[67].

Estudio de enfermedad mínima residual

La RT-PCR permite la detección de números muy bajos de células tumorales circulantes o en médula ósea. Dado que las fusiones génicas son específicas, el método es potencialmente útil para la monitorización de enfermedad circulante o micrometastásica. Algunos autores encuentran que la detección de transcritos quiméricos en sangre periférica y/o médula ósea puede predecir la aparición de recidivas o un pronóstico adverso. Sin embargo, quedan muchas cuestiones técnicas, biológicas y clínicas por resolver, principalmente saber cuál es el significado clínico que hay que dar a la detección de dichas alteraciones moleculares, y si merece la pena o no cuantificar la enfermedad circulante o residual.

Aspectos de investigación translacional

Desde el punto de vista de la investigación, existen varias razones que hacen del SE un paradigma de estudio de los tumores sólidos con translocaciones:

- Primero, las fusiones génicas no sólo tienen valor diagnóstico, sino que son muy relevantes para la patogenia del tumor. Por ejemplo, las células fibroblásticas NIH3T3, que expresan EWS-FLI1 de manera estable, son capaces de crecer en agar blando en ausencia de suero, y poseen capacidad de formar tumores en ratones atímicos. De forma paralela, la inactivación de EWS-FLI1 mediante interferencia de ARN (ARNi) inhibe el fenotipo tumoral. Mediante la expresión forzada de EWS-FLI1 en diversos modelos celulares o su inhibición mediante sistemas de interferencia, se están descubriendo algunas dianas de la propia proteína quimérica, alguna con interés terapéutico.
- En segundo lugar, se han identificado más de 30 fusiones quiméricas en unos 15 sarcomas, un grupo de tumores en los que las fusiones génicas podrían desencadenar mecanismos patogenéticos comunes a varios sarcomas.
- El reto mayor desde el punto de vista clínico es la búsqueda ordenada de nuevas dianas terapéuticas, cuya detección en muestras clínicas pueda estratificar grupos de pacientes con sarcomas. La baja tasa de respuesta del tumor de Ewing al tratamiento convencional ha originado una búsqueda de nuevas dianas terapéuticas. En particular, mediante el empleo de ciertos fármacos específicos, se ha demostrado la relevancia de algunas moléculas en la señalización celular del tumor de Ewing. Destacan el bucle del *insulin-like growth factor I* (IGF-1) y su correspondiente receptor (IGF1/IGF1R), y el del receptor c-*kit* y su ligando SCF. Entre otras moléculas implicadas en la señalización en el tumor de Ewing destaca mTOR, cuya fosforilación se puede inhibir con tratamiento mediante rapamicina. Sin embargo, conviene comentar: 1) que las moléculas implicadas en señalización son numerosas, y actúan en forma de redes interco-

nectadas y redundantes, lo que explica que el tratamiento con un fármaco dirigido contra una sola diana no sea habitualmente efectivo como monoterapia; 2) que las moléculas implicadas son proteínas, a menudo con cambios postranscripcionales, y 3) que algunas de las proteínas implicadas en señalización en sarcomas lo hacen inducidas directamente por las oncoproteínas quiméricas producidas por las translocaciones, mientras que otras están siendo activadas por los bucles autocrinos previamente descritos. Esto significa que la búsqueda de dianas terapéuticas en sarcomas debe comenzar mediante estudios de cribaje del proteoma, empleando modelos funcionales en los que se puedan bloquear: 1) o bien las moléculas clave implicadas en señalización celular mediante fármacos específicos, o 2) la transcripción de las propias translocaciones, mediante sistemas de interferencia de ARN. La confirmación de dichos estudios previa a su introducción clínica debe poder realizarse mediante técnicas rutinarias, como la inmunohistoquímica, en series bien caracterizadas de muestras tumorales obtenidas preferentemente a partir de redes cooperativas de trabajo y organizadas en forma de matrices tisulares.

– La mayor limitación en la comprensión de la patogenia del tumor de Ewing es el desconocimiento de la célula en la que se origina la transformación celular. La expresión de EWS-FLI1 induce efectos diversos en diferentes modelos celulares, lo que indica la necesidad de un contexto celular permisivo para la transformación. La caracterización de un contexto celular adecuado representa, por lo tanto, un hito clave para desarrollar un modelo coherente de SE donde poder estudiar los mecanismos de transformación. Además de comportarse como oncogén, la proteína quimérica determina el tipo de programa de diferenciación celular. En células del estroma de la médula ósea, la transfección de EWS-FLI1 reprime los programas de diferenciación osteogénica y adipogénica. Sin embargo, en otros contextos celulares como las células de neuroblastoma, células Hela y rabdomiosarcoma, la sobreexpresión de la proteína quimérica induce la adquisición de un fenotipo neural. Más recientemente, la sobreexpresión de EWS-FLI1 en otra línea de rabdomiosarcoma estimuló marcadores de cresta neural, lo que hace asumir que estos tumores podrían provenir de una célula con potencial de diferenciación primitiva. Por esta razón, se han desarrollado diversos experimentos de transfección de EWS-FLI1 en células madre mesenquimales de médula ósea murina, observándose tumores muy similares a los tumores de Ewing humanos. Existen varios grupos que están intentado reproducir estos resultados en células madre mesenquimales de médula ósea de origen humano, lo que, idealmente, debería ser el modelo perfecto[68].

Diagnóstico y estadificación

Presentación clínica

A diferencia del osteosarcoma, la afectación de huesos planos y del esqueleto axial es muy frecuente. El SE se origina, sobre todo, en los huesos largos de las extremidades inferiores y superiores, los huesos de la pelvis y la pared torácica, y menos frecuentemente en vértebras y cráneo. El SE extraóseo en tronco, extremidades, cabeza y cuello, y retroperitoneo; y el PNET en tórax, abdomen y pelvis, y extremidades.

Aunque la sintomatología inicial puede variar en función de la localización del tumor, el dolor suele ser el síntoma de presentación más frecuente. El hecho de que este tumor se presente en jóvenes en etapa de crecimiento puede hacer que el dolor se atribuya erróneamente a un traumatismo previo o al propio crecimiento, de forma que el diagnóstico puede demorarse desde la aparición de los primeros síntomas. El dolor puede acompañarse de presencia de una masa palpable, que en ocasiones, debido al importante componente de partes blandas que posee, parece originarse en éstas.

Otros síntomas más inespecíficos, como la fiebre, anorexia o síndrome constitucional, no son raros en esta enfermedad, y pueden verse en pa-

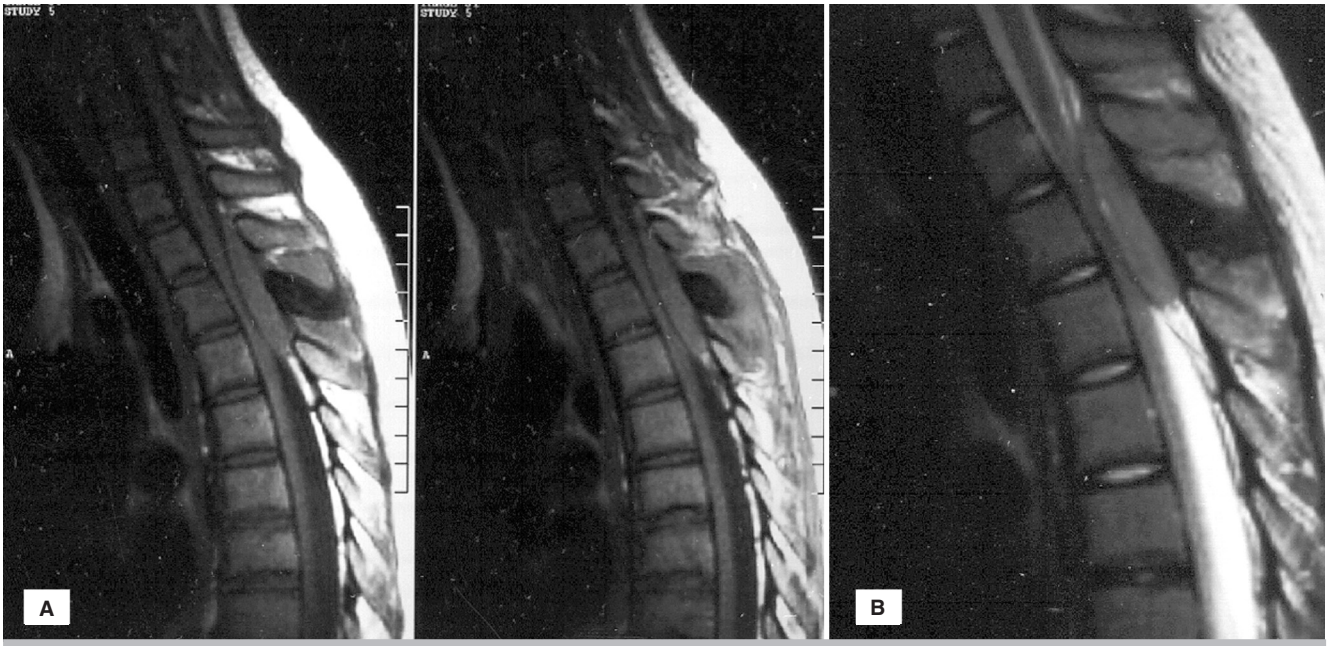


Figura 4. Sarcoma de Ewing en el arco posterior de D3. A: **cortes sagitales consecutivos de RM en secuencias potenciadas en T1. La lesión provoca una alteración de la señal de la apófisis espinosa de D3, que aparece marcadamente hipointensa, y se extiende a las partes blandas adyacentes sin provocar destrucción del margen cortical.** B: **corte sagital de RM en secuencia potenciada en T2. La señal de la lesión de la apófisis espinosa sigue siendo hipointensa. Se observa la extensa masa de partes blandas que invade el espacio epidural posterior, provocando un franco compromiso de la médula espinal.**

cientes con enfermedad avanzada o diseminada al diagnóstico, ocurriendo en aproximadamente un tercio de los pacientes.

Aproximadamente, el 25% de los pacientes presentan metástasis en el momento del diagnóstico, siendo el pulmón y el hueso las dos localizaciones más frecuentes. Cerca del 10% de los casos tendrán afectación de la medula ósea. La afectación regional ganglionar es rara.

Diagnóstico radiológico

La localización más frecuente son los huesos largos, si bien la afectación de pelvis, costillas y columna vertebral no es infrecuente (Fig. 4). En los huesos largos, las lesiones tienden a localizarse en la diáfisis.

El aspecto radiológico típico del SE es el de una lesión osteolítica muy agresiva, de márgenes mal delimitados (patrones apolillado o permeativo). La reacción perióstica discontinua, de características agresivas, y la masa de partes blandas son hallazgos radiológicos muy frecuentes.

En una serie de 373 pacientes[69], las lesiones presentaban un patrón de lisis permeativo en un 76% de casos, masa de partes blandas en un 80%, reacción perióstica «en piel de cebolla» un 56%, y un componente esclerótico en un 39% de casos. Este componente calcificado, esclerótico, suele asociarse a la lisis tumoral, y representa histológicamente hueso necrótico, con o sin depósito de osteoide, debido a que el crecimiento tumoral sobrepasa su propio aporte vascular, provocando la muerte del tejido óseo. Por lo tanto, el componente de partes blandas tumorales, que no contiene hueso, no muestra calcificaciones (Fig. 5).

Las lesiones predominantemente escleróticas se observan de forma más frecuente en la pelvis, columna vertebral y sacro. En la serie de Reinus, et al., otros hallazgos menos frecuentes fueron la reacción perióstica espiculada en un 21% de los casos, engrosamiento cortical en un 21%, expansión ósea en un 12%, y fractura patológica en un 5%[69]. La ausencia de calcificación en el componente tumoral de partes blandas y la localización predominantemente diafisaria son datos útiles en el diagnóstico diferencial con el osteosarcoma.

Como en otros sarcomas óseos, la infiltración o destrucción de la cortical y la extensión a las partes blandas se estudian mejor con TC o RM[70]. Estas técnicas permiten identificar un signo radiológico común a otros tumores de células pequeñas (PNET, linfoma, leucemia), que consiste en la detección de considerables masas de partes blandas, con escasa o nula afectación de la cortical, y cuya explicación anatomopatológica es la diseminación tumoral a través de los pequeños vasos de los conductos de Havers, extendiéndose a través del córtex hasta las partes blandas extracorticales[71].

El SE perióstico es el subtipo tumoral originado en la superficie perióstica, que, al igual que el resto de sarcomas óseos de superficie, se caracteriza por una menor agresividad histológica y un pronóstico más favorable. Suele afectar a huesos largos, con una localización diafisaria o metafisodiafisaria[72]. Su presentación radiológica es similar a la de otros sarcomas de superficie, diferenciándose del osteosarcoma y del condrosarcoma por la ausencia de calcificación osteoide o condroide. La reacción perióstica es constante, a menudo con triángulo de Codman, y la afectación de la cavidad medular es poco frecuente[72].

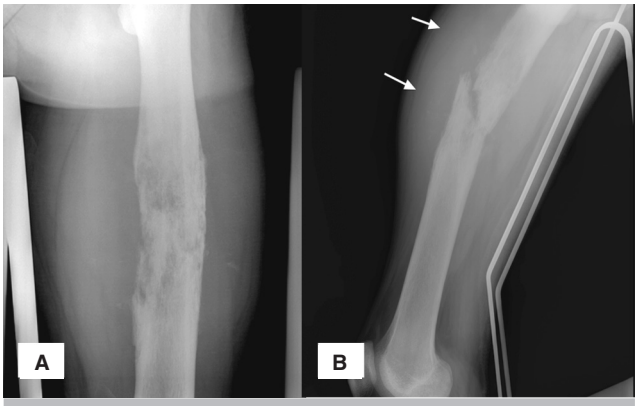


Figura 5. Sarcoma de Ewing en región diafisaria del fémur izquierdo. A y B: **radiografías anteroposterior y de perfil que demuestran una lesión lítica de borde mal delimitado, con un patrón permeativo. Provoca fractura patológica y se acompaña de masa de partes blandas (flechas) y reacción perióstica.**

Estadificación

Teniendo en cuenta la gran propensión a la diseminación a distancia que presenta el SE, con aproximadamente un 25% de los pacientes con metástasis en el momento del diagnóstico, es preciso realizar un cuidadoso estudio de extensión antes de iniciar el tratamiento. El pulmón, hueso y la médula ósea son las localizaciones más frecuentemente afectadas, de modo que las exploraciones que vamos a realizar irán encaminadas a descartar enfermedad en dichas localizaciones.

- Analítica general con hemograma y bioquímica que incluya lactato deshidrogenasa y VSG. Aunque no existe ningún marcador específico, estos dos parámetros suelen estar elevados debido a la respuesta inflamatoria del organismo.
- Una TC de tórax y abdomen, para la detección de nódulos pulmonares y metástasis viscerales en otros órganos, si bien son más infrecuentes.
- El rastreo óseo isotópico con tecnecio 99m nos va a permitir descartar la presencia de M1 óseas.
- Biopsia de médula ósea. La afectación de la médula ósea ocurre en cerca del 10% de los pacientes.

No existe un sistema de estadificación ampliamente aceptado y utilizado en estos tumores, ya que los sistemas habituales no tienen en cuenta la localización, que es un factor pronóstico primordial en los TFSE. Es importante diferenciar entre estadio localizado o metastásico, y tener en cuenta si la localización es de mal pronóstico.

Biopsia tumoral

Previo a la realización de la biopsia va a ser importante realizar un estudio de extensión local para poder determinar la relación del tumor con las estructuras vecinas, los paquetes vasculonerviosos y partes blandas, y así determinar la localización más idónea para la realización de la biopsia.

Tanto para los tumores óseos como para los tumores de partes blandas, la biopsia *tru-cut* bajo control radiológico va a ser el método diagnóstico de elección, por su menor morbilidad y cuando se prevea una cirugía conservadora. En el caso de que no se haya obtenido material suficiente, se realizaría una biopsia incisional, siempre por personal experto, para evitar complicaciones que puedan comprometer la cirugía en un segundo tiempo.

Aunque la punción-aspiración con aguja fina (PAAF) es una técnica poco invasiva, y nos va a permitir una primera aproximación diagnóstica, la realización de una biopsia es preferible para la obtención del diagnóstico. La PAAF, no obstante, puede ser muy útil en el diagnóstico de la recidiva o confirmar metástasis.

Tratamiento de los tumores de la familia del sarcoma de Ewing

Aproximadamente, un 25% de los pacientes son metastásicos en el momento del diagnóstico. En el resto, tras tratamiento local exclusivo, aparecerán metástasis en más del 80% de los casos. Este hecho ha inducido a considerar a los TFSE como una enfermedad sistémica, y a incorporar, en consecuencia, la QT como parte integrante e inicial del tratamiento. El tratamiento local, sin embargo, también es necesario, ya que con frecuencia la recidiva asienta inicialmente donde se encontraban las lesiones más voluminosas. Con este abordaje, la supervivencia ha mejorado considerablemente. En la actualidad, hasta un 60% de los pacientes con enfermedad localizada y hasta un 25% de aquellos con enfermedad diseminada pueden curarse con tratamiento multidisciplinario.

Un aspecto de interés es que los datos disponibles actualmente indican que el tratamiento de los diferentes TFSE debe ser el mismo. No hay evidencia ninguna que sugiera que existen diferencias en la sensibilidad a diferentes fármacos o terapéuticas locales entre el SE y el PNET.

Dada la relativa infrecuencia de estos tumores, así como su potencial curabilidad, se recomienda que estos pacientes sean tratados en centros de referencia que dispongan de equipos multidisciplinarios con experiencia.

Tratamiento sistémico: quimioterapia

En la actualidad, los esquemas terapéuticos utilizados en los TFSE emplean la QT como tratamiento inicial o de inducción, seguido posteriormente por el tratamiento local. Ello posee dos grandes ventajas: el tratamiento temprano de la enfermedad metastásica, causa de fracaso más frecuente, y también el que la importante reducción tumoral observada con frecuencia con la QT facilita notablemente el tratamiento local, sea cirugía o RT.

En la década de 1960, se publicaron los primeros estudios de QT en los TFSE, utilizando distintos agentes como ciclofosfamida o vincristina, combinados con RT. En 1974, un estudio clásico de Rosen mostró que la combinación de cuatro fármacos con vincristina, actinomicina D, ciclofosfamida y doxorrubicina, denominado esquema VACD, en asociación con RT (en combinación o bien secuencial), consiguió una supervivencia prolongada en 12 pacientes y se convirtió en un tratamiento muy utilizado[73]. Posteriormente, se llevaron a cabo estudios aleatorizados que exploraron algunos esquemas de QT similares. El primer estudio llevado a cabo por el *Intergroup Ewing Sarcoma Study* (IESS-1) mostró la superioridad del esquema VACD frente a un esquema con tres fármacos que excluía la doxorrubicina, VAC, en términos de control local (96 *vs* 86%) y SLE del 60 frente al 24%[74]. Con este estudio, quedó definitivamente establecido el papel de doxorrubicina en el tratamiento de esta enfermedad.

El incremento de la dosis de intensidad de doxorrubicina fue explorado en el IESS-2. La su-

pervivencia libre de recidiva a 5 años se incrementó hasta el 73% para los tumores no originados en la pelvis[75]. Con intención de no limitar la dosis de doxorrubicina, en muchos estudios posteriores se omitió la administración de actinomicina D, sin empeoramiento aparente de los resultados.

En el estudio ET-1, realizado por el grupo inglés *United Kingdom Children's Cancer Study Group* (UKCCSG), se objetivó la importancia de la localización tumoral como factor pronóstico, siendo la localización pélvica la de peor pronóstico, con una SLE del 13 frente al 41% para aquellos tumores de localización en extremidades[76]. En el estudio ET-2, se sustituyó ciclofosfamida en el esquema VACD por ifosfamida, VAID, sugiriendo la superioridad de ifosfamida frente a ciclofosfamida para estos tumores[77]. En otro estudio del *Cooperative Ewing Sarcoma Studies* (CESS-86), también se sustituyó ciclofosfamida (VACD) por ifosfamida (VAID), consiguiendo un aumento significativo en la SLE. Estos estudios supusieron los primeros datos a favor de la incorporación de ifosfamida al tratamiento del SE.

Debido a los prometedores resultados obtenidos en varios estudios fase II, con la utilización de la combinación de ifosfamida y etopósido (IE) en pacientes con SE que habían recaído después de tratamiento estándar, el *Children's Cancer Group* (CCG) y el *Pediatric Oncology Group* (POG) pusieron en marcha el estudio INT-0091. En él, 518 pacientes se aleatorizaron a recibir VACD, o VACD alternado con IE, objetivándose, en los 398 pacientes con enfermedad localizada, una mejoría significativa en cuanto a SLE a los 5 años del 69 frente al 54% para el grupo VACD-IE, así como una mejoría en la SG del 72 frente al 61%[78]. Desde entonces el esquema VAC-IE, que incorpora todos los fármacos más activos, se ha convertido en el tratamiento estándar utilizado por numerosos grupos.

Un estudio fase II del MSKCC, que utilizaba un régimen intensivo de corta duración que incluía los mismos fármacos, mostró una supervivencia libre de recidiva a 4 años del 82% en los pacientes con enfermedad localizada[79].

EURO-EWING es un estudio internacional en curso, que incluye varios grupos europeos. Se administran seis cursos de inducción con una pauta intensiva compuesta por vincristina, ifosfamida, doxorrubicina y etopósido, y posterior tratamiento local. El tratamiento posterior está en función de la respuesta histológica, incluyendo altas dosis de QT en una de las ramas para los pacientes de alto riesgo.

En la actualidad, se administran habitualmente de cuatro a seis ciclos de QT de inducción, a continuación se realiza el tratamiento local, interrumpiendo el mínimo tiempo posible la QT, y posteriormente se administra de nuevo QT según el esquema inicial si ha existido respuesta a ella. La duración de la QT es un tema controvertido, dado que en pacientes pediátricos con frecuencia se administran pautas de larga duración, que difícilmente pueden tolerar los pacientes adultos. En el estudio de VAC-IE, el tratamiento se prolonga durante 48 semanas, mientras que en el esquema del MSKCC se administran únicamente siete ciclos, realizándose el tratamiento local, que en muchos pacientes asoció cirugía y RT, tras la QT.

Tratamiento local

El tratamiento local de los TFSE tiene dos alternativas: la cirugía y la RT. Se trata de un tumor altamente radiosensible. Esta última ha sido la más utilizada históricamente, pero en los últimos años ha ganado el terreno la cirugía. De hecho, la selección de uno u otro tratamiento se realiza generalmente en función del resultado funcional que vaya a ofrecer la cirugía, y también del riesgo de segundos tumores radioinducidos. La cirugía parece preferible en aquellos tumores resecables, con una cirugía que permita la conservación de la extremidad o no requiera grandes mutilaciones, y la RT cuando la resección no sea posible o permita evitar cirugías muy agresivas.

No existen estudios aleatorizados que comparen ambas terapéuticas, pero algunos estudios sugieren que la cirugía podría ser más eficaz[80]. No obstante, no pueden descartarse sesgos de selección, ya que las lesiones axiales son frecuentemente tratadas con RT, mientras que los tumores localizados en extremidades, de mejor pronóstico, suelen ser intervenidos. Otras ventajas potenciales de la cirugía son la posibilidad de valorar histo-

lógicamente la respuesta a la QT, y también, en niños con un esqueleto inmaduro, la RT puede provocar una mayor morbilidad sobre el crecimiento que la cirugía.

Tratamiento quirúrgico

Los principios quirúrgicos y reconstructivos que son aplicables al tratamiento de los TFSE son similares a los de otros tumores óseos, y se tratan en el apartado de tratamiento del osteosarcoma y en otro específico al final del capítulo.

Radioterapia

La RT desempeña un papel indiscutible en pacientes con tumores inoperables, generalmente localizados en pelvis o columna, y en tumores resecados pero con márgenes quirúrgicos afectos, y es una alternativa válida en otros casos en que se descarte la cirugía. En la actualidad, los pacientes que son tratados con RT constituyen con frecuencia un subgrupo de especial mal pronóstico por localización y/o tamaño. En la experiencia del CESS y EICESS, los pacientes que fueron sometidos a cirugía intralesional y RT tuvieron la misma supervivencia que los tratados con RT exclusiva.

En un estudio reciente se describen unas tasas de control local del 77%, sin hallarse diferencias significativas entre aquellos pacientes que habían recibido RT sola o aquellos en los que se combinaba con cirugía. La presencia de metástasis al diagnóstico fue el único factor pronóstico adverso para el control local (84 *vs* 61%; p = 0,036)[81].

Se ha descrito una relación dosis-respuesta, y dosis inferiores a 40 Gy parecen insuficientes. Para los casos en los que el tratamiento local consiste en RT exclusiva, la dosis recomendada es de 55 Gy (hasta 60 Gy para otros autores). Cuando se administra postoperatoriamente, las dosis utilizadas oscilan entre 45-55 Gy. La RT hiperfraccionada no ha mostrado producir diferencias significativas en el control local[82].

La planificación del volumen a irradiar debe incluir el tamaño inicial del tumor y unos márgenes longitudinales de 2-3 cm y laterales de 2 cm para huesos largos. Para aquellos pacientes con un tumor de localización axial, se precisan unos márgenes mínimos de 2 cm alrededor del tumor inicial, y todas las áreas que hayan podido estar contaminadas quirúrgicamente, escaras y puntos de drenaje tienen que incluirse en el campo de irradiación.

Tratamiento de la enfermedad metastásica

Aproximadamente, el 25% de los pacientes presentan enfermedad metastásica en el diagnóstico. La presencia de metástasis es el factor pronóstico adverso más importante, en particular en aquellos pacientes que poseen metástasis óseas. Sin embargo, el tratamiento multimodal puede mejorar la clínica, puede alargar considerablemente la supervivencia y, sobre todo, consigue la curación de un cierto porcentaje de pacientes. En pacientes con afectación pulmonar exclusiva, la supervivencia a largo plazo puede llegar al 30-40%, mientras que si existen metástasis óseas ésta se reduce al 15-20%.

El tratamiento para los pacientes con enfermedad diseminada al diagnóstico se basará en los mismos esquemas de poli-QT utilizados para la enfermedad localizada, como VACD o VAC-IE, y RT sobre el tumor primario y/o las lesiones voluminosas. En el estudio de Grier, sin embargo, la incorporación de IE a VACD no mostró mejorar los resultados en el grupo de 120 pacientes metastásicos[78]. Otros abordajes buscan un aumento de la intensidad de dosis en estos pacientes. La administración de dosis altas de QT con apoyo hematológico ha sido estudiada en varias series heterogéneas y con un bajo número de casos. Se ha administrado como tratamiento de inducción y, más a menudo, como consolidación tras respuesta al tratamiento convencional. Los resultados son discordantes, con algunas series que sugieren que podría existir beneficio[83], y otras que arrojan resultados pobres, similares a las series de QT convencional[84]. La toxicidad asociada a este procedimiento, y la ausencia de estudios concluyentes,

desaconsejan la utilización de su administración fuera de ensayos clínicos.

Un tema controvertido es la realización de RT pulmonar bilateral a dosis bajas. Se trata de una modalidad terapéutica muy utilizada hace unos años. En la actualidad, dadas sus potenciales complicaciones y la alta actividad de la QT, no parece justificado su uso.

Tratamiento de la enfermedad recidivada

Aproximadamente, un 40% de los pacientes tratados presentarán recidiva de su enfermedad en los años posteriores, ya sea a nivel local, a distancia o ambas. El diagnóstico de la recidiva, en ocasiones, puede ser difícil. Los cambios de respuesta al tratamiento y la fibrosis residual que con frecuencia se observa pueden complicar el diagnóstico. En los pacientes que recidivan, el pronóstico es muy desfavorable, con una supervivencia a largo plazo inferior al 15-20%. El intervalo libre de enfermedad y la localización de la recurrencia son dos factores importantes, puesto que aquellos pacientes con recidiva precoz, en los primeros 2 años del diagnóstico, van a presentar peor pronóstico, con una supervivencia a los 5 años que oscila entre el 4-8%, aumentando hasta el 35% para aquellos pacientes con recidiva tardía.

No existe un esquema de tratamiento estándar para estos pacientes, de forma que cada caso tiene que ser evaluado individualmente por un equipo multidisciplinario. Generalmente, para las recidivas locales se valorará la posibilidad de reintervención quirúrgica y QT posterior. En aquellos pacientes que presenten una recidiva pulmonar exclusiva, siempre que sea posible, debe plantearse la metastasectomía.

Los regímenes de QT a utilizar dependerán de los tratamientos previos recibidos. La ifosfamida y el etopósido han mostrado actividad en diversos estudios fase II, pero en la actualidad muchos pacientes habrán recibido anteriormente estos agentes. Se han conseguido unas tasas de respuesta alrededor del 35% con la combinación de topotecan y ciclofosfamida. La combinación de gemcitabina y docetaxel ha mostrado resultados preliminares prometedores. Por último, la administración de QT a dosis altas con apoyo hematológico ha sido extensamente utilizada, sin que hasta el momento haya podido demostrarse su beneficio. Ante estos pobres resultados, debe valorarse la posibilidad de incluir al paciente en ensayos clínicos para el estudio de nuevos fármacos.

Valoración de respuesta al tratamiento

Al igual que en el osteosarcoma, el porcentaje de necrosis tumoral alcanzado con la QT de inducción ha mostrado poseer un efecto pronóstico sobre la supervivencia. Para evaluarla, se ha propuesto la clasificación de Huvos utilizada en el osteosarcoma, y también la del CCG/POG (Tabla 6). La obtención de un porcentaje muy elevado de necrosis se asocia a un mejor pronóstico[85].

La evaluación radiológica de la respuesta al tratamiento ha sido tratada en el apartado de osteosarcoma, donde se ha revisado conjuntamente para los dos tumores.

Toxicidad tardía del tratamiento

El riesgo más grave es la aparición de segundos tumores inducidos por la RT, o la asociación de ésta y QT. Aunque infrecuente, ha sido descrito en diversas series antiguas. En la actualidad los campos de RT son más reducidos, y las dosis que se administran son, en general, menores, lo que podría reducir esta fatal complicación. Otras alteraciones descritas son: fibrosis pulmonar, trastornos del crecimiento, fracturas patológicas y necrosis de la cabeza femoral, en relación con RT y cirugía; y cardiomiopatía, insuficiencia renal y tubulopatía, mielodisplasia y leucemia, en relación con la QT[86].

Factores pronósticos

La presencia de metástasis al diagnóstico es el factor pronóstico adverso más importante para los

Tabla 6. Clasificación del *Childhood Cancer Group/Pediatric Oncology Group*. Respuesta histológica a la QT neoadyuvante

Grado	Efecto	Supervivencia 3 años (%)
I	No necrosis	30
IIA	Necrosis 1-10%	30
IIB	Necrosis 11-90%	49
III	Necrosis 91-99%	73
IV	Necrosis 100%	100

pacientes con TFSE, presentando una supervivencia a los 5 años del 20% comparado con el 60% en enfermedad localizada. Para los pacientes con enfermedad metastásica, la presencia de metástasis óseas, u óseas y pulmonares, tiene peor pronóstico que las metástasis únicamente pulmonares.

El tamaño tumoral superior a 8 cm, o un volumen superior a 100 ml, así como la localización a nivel de la pelvis, también van a conferir peor pronóstico. Los tumores pélvicos generalmente se diagnostican tardíamente debido a que pueden crecer y no dar síntomas hasta una fase avanzada, de forma que están asociados a un mayor volumen tumoral y una mayor proporción de metástasis al diagnóstico (25 *vs* 16%).

La edad de presentación es un factor pronóstico controvertido. La edad adulta ha demostrado, en varios estudios, ser un factor pronóstico adverso independiente, si bien en otros estudios no se han encontrado diferencias significativas. En un estudio sobre 945 pacientes, se observó una asociación entre mayor edad y mayor volumen tumoral, y mayor probabilidad de presentar metástasis al diagnóstico. Otro estudio observó una relación directa entre edad superior a 15 años y mayor volumen tumoral, así como una mayor proporción de tumores pélvicos. Con estos resultados, el papel de la edad como factor pronóstico independiente sigue siendo incierto. De hecho, un estudio reciente de Bacci muestra resultados, en el tratamiento del TFSE en mayores de 40 años, comparables a los de grupos más jóvenes[87].

La elevación de la LDH (lactato deshidrogenasa) en el diagnóstico se correlaciona con un mayor volumen tumoral y, por consiguiente, a un peor pronóstico.

Respecto a la enfermedad recurrente, debe destacarse que la recidiva tardía (> 2 años) tiene un mejor pronóstico que una recidiva precoz[88].

CONDROSARCOMA

Es el segundo tumor óseo maligno más frecuente en la edad adulta. Representa, aproximadamente, un 10% de los tumores óseos primarios. Se caracteriza por la producción de cartílago hialino por las células tumorales.

El condrosarcoma es muy raro en la infancia, presentando una incidencia máxima entre la tercera y sexta décadas. Las localizaciones más frecuentemente afectas son el esqueleto axial, en pelvis y tórax, seguido de los huesos largos.

A diferencia del osteosarcoma o del SE, el tratamiento con QT o RT no ha demostrado ningún beneficio, de modo que la cirugía sigue siendo la modalidad terapéutica más importante.

Patología y biología molecular

Anatomía patológica

En la clasificación del condrosarcoma se establecen tres grados de diferenciación, dependiendo de las características histológicas de celularidad,

pleomorfismo e índice mitótico. El grado tumoral es uno de los factores pronósticos más importantes en esta enfermedad. Las lesiones grado I o de bajo grado tienden a crecer lentamente, generalmente no metastatizan y se asocian a una supervivencia a los 5 años de aproximadamente el 80-90%. Los tumores de alto grado (grado II-III) presentan una incidencia más elevada de metástasis, y la supervivencia de estos pacientes cae al 30-40% a los 5 años.

Dependiendo del tipo celular y de su diferenciación, y de la arquitectura de la matriz extracelular, se han descrito distintos subtipos histológicos de condrosarcoma[89]:

- Condrosarcoma convencional: constituye aproximadamente el 90% de todos los condrosarcomas. Dependiendo de su localización en el hueso, podemos hablar de condrosarcoma primario o central cuando asienta sobre la cavidad medular, representando aproximadamente el 85% de ésta; o bien de condrosarcoma secundario o periférico cuando se desarrollan a nivel de la superficie ósea como resultado de la transformación maligna de un tumor preexistente, como los osteocondromas, encondromas o la displasia fibrosa. Ambos subtipos son muy similares histológicamente, pero muestran algunas diferencias genéticas. Los condrosarcomas centrales poseen un cariotipo diploide, mientras que en los periféricos suele ser aneuploide o poliploide.
- Condrosarcoma de células claras: tumor de bajo grado que se caracteriza por la presencia de células con un citoplasma vacío y claro.
- Condrosarcoma periostal o yuxtacortical: estos tumores asientan en la superficie ósea y se caracterizan por la presencia de áreas cartilaginosas bien diferenciadas con extensas áreas calcificadas o incluso osificadas. Generalmente afecta a la parte más distal y posterior del fémur en adultos jóvenes.
- Condrosarcoma mesenquimal: se presenta como un tumor con áreas cartilaginosas, mezcladas con áreas de células pequeñas redondas con escaso citoplasma. Es característico encontrar células en las distintas fases de diferenciación celular y condrogénesis. Su pronóstico es peor que el del condrosarcoma convencional, con una supervivencia a los 5 años del 50%.
- Condrosarcoma desdiferenciado: tumor especialmente agresivo, con gran capacidad para metastatizar y una supervivencia a los 5 años inferior al 10%. Histológicamente, se caracteriza por la presencia de dos componentes: tumor cartilaginoso bien diferenciado junto a sarcoma de alto grado anaplásico.

Patología molecular del condrosarcoma y sus precursores

Los tumores cartilaginosos incluyen el encondroma, el osteocondroma y el condrosarcoma. Este último puede subdividirse en central y periférico, basado en datos clínicos, radiológicos y genéticos. Su evaluación requiere, por lo tanto, un estudio multidisciplinario.

El encondroma puede ocurrir en una forma solitaria o aparecer de manera múltiple (encondromatosis, enfermedad de Ollier, síndrome de Mafucci). La transformación maligna es muy rara en los encondromas solitarios (< 1%), pero significativamente alta en las formas sindrómicas (15-30%).

Los osteocondromas surgen en la periferia de los huesos largos mediante un proceso de osificación endocondral, y consisten en una proyección ósea cubierta por una capa de cartílago hialino. De nuevo, la transformación maligna es muy rara en el caso de los osteocondromas solitarios, pero más frecuente cuando son múltiples. Los osteocondromas múltiples se observan en el seno de un síndrome (osteocondromatosis) que se hereda con carácter autosómico dominante en el que se han identificado dos genes causales, denominados *EXT* (exostosina 1 y 2), que codifican proteínas importantes para la biosíntesis de heparán sulfato, material importante en la composición y características de la matriz cartilaginosa. A nivel proteico, y en contraste con lo que sucede en el condrosarcoma periférico, no se observa expresión de factores de crecimiento relacionados con la vía de PTHLH y del factor de crecimiento de fibroblastos; éstas son las dos vías de señalización que más se afectan por la inactivación de los genes *EXT*.

Los condrosarcomas centrales surgen en la pelvis, en la escápula y porciones proximales del fémur y del húmero, a veces sobre un encondroma preexistente. Se distinguen del encondroma en que tienen una mayor celularidad, atipia nuclear, células binucleadas, y desde el punto de vista molecular, por un contenido de ADN peridiploide, pérdida de heterocigosidad de 9p21-22, y alteraciones numéricas en el cromosoma 22. Las deleciones previamente mencionadas en el cromosoma 9 pueden corresponder a genes candidatos entre los que se cuentan CDKN2A (p16) y RPS6. A nivel proteico, la progresión desde el osteocondroma al condrosarcoma periférico de bajo grado se caracteriza por la reactivación de la señalización por la vía PTHLH, antes mencionada. Obviamente, esta vía de señalización es una diana potencial para tratamientos experimentales, algunos de los cuales se han probado ya en modelos celulares. Otros agentes que están siendo probados en modelos de condrosarcoma son los antiestrógenos (inhibidores de aromatasa) y antiangiogénicos (inhibidores de COX-2)[89].

Diagnóstico y estadificación

Presentación clínica

Aunque la sintomatología inicial pueda cambiar en función de la localización del tumor, el dolor suele ser la primera manifestación clínica. El dolor, debido a erosión y destrucción de la cortical ósea, puede presentarse a nivel local o bien ser referido, asociándose en ocasiones a la presencia de masa palpable. La presentación en forma de fractura patológica es poco frecuente.

Diagnóstico radiológico

Condrosarcoma convencional

La localización más frecuente del condrosarcoma convencional es la cavidad medular de los huesos largos, que representan aproximadamente un 45% de casos[90], siendo el fémur, seguido de la tibia, los huesos más comúnmente afectos. La afectación del esqueleto axial, incluyendo la pelvis y las costillas, representa aproximadamente un tercio de los casos[90] (Fig. 6). La columna vertebral, escápula y esternón son otras localizaciones menos frecuentes. Hay que señalar que este tumor puede afectar a cualquier hueso del esqueleto, incluyendo los sesamoideos y los pequeños huesos de manos y pies, y que también puede darse en el cuello, a partir del hioides o de los cartílagos laríngeos o de la tráquea. En los huesos largos, la lesión suele ser metafisaria o, con menor frecuencia, diafisaria. Las lesiones epifisarias representan menos de un 15% de casos[91].

El diagnóstico radiológico se basa en la identificación de la típica matriz condroide calcificada asociada a áreas líticas. Las calcificaciones condroides que tienen un aspecto típico, descrito como imágenes puntiformes, «en anillo» o «en arco», se identifican en un 60-78% de casos[90,92]. Estas calcificaciones, histológicamente, corresponden a áreas de osificación encondral en los márgenes de los lóbulos condroides que forman la tumoración.

El componente lítico suele tener bordes bien delimitados (patrón geográfico) y lobulados, reflejando el patrón de crecimiento de los lóbulos condroides. Las lesiones de alto grado pueden presentar osteólisis peor definida, con patrones apolillado o permeativo, aunque éstos son más frecuentes en otros subtipos histológicos como el mesenquimal, mixoide o desdiferenciado[90]. El crecimiento tumoral conduce a la erosión y destrucción del margen cortical, con eventual masa de partes blandas.

La identificación del patrón típico de calcificaciones permite sentar el diagnóstico de tumor condroide en la mayoría de casos, siendo más difícil establecer el diagnóstico diferencial entre el condrosarcoma de bajo grado y el encondroma. La comparación con radiografías anteriores es de gran utilidad para documentar la ausencia de cambios en el caso del encondroma. En cualquier caso, los signos radiológicos más útiles para diferenciar el condrosarcoma de bajo grado del encondroma son la profundidad de la erosión cortical (> 2/3 del grosor cortical normal en un 75% de casos de condrosarcoma por sólo un 9% de encondromas) y su extensión (si la erosión cortical se identifica



Figura 6. Condrosarcoma convencional costal. A: **radiografía anteroposterior que demuestra una voluminosa lesión de origen costal, con matriz calcificada condroide.** B: **corte de RM axial en secuencia potenciada en T1. La lesión invade el espacio extrapleural (flechas blancas), y no hay plano de clivaje entre el margen de la lesión y la aorta descendente (flecha negra).** C: **corte de RM coronal en secuencia potenciada en T2. La lesión tiene una configuración polilobulada, una señal muy hiperintensa y delgados septos de baja señal en su interior. Las calcificaciones intralesiones presentan morfología lineal y baja señal.**

en > 2/3 de la extensión de la lesión, es más probable el diagnóstico de condrosarcoma)[93,94]. Otros hallazgos radiológicos infrecuentes en el encondroma, y que orientan hacia condrosarcoma, son el engrosamiento cortical y la reacción perióstica, que son más comunes en los huesos largos.

La gammagrafía ósea con tecnecio contribuye también al diagnóstico diferencial con el encondroma. Así, la ausencia de captación del isótopo hace muy improbable el diagnóstico de condrosarcoma, aunque la hipercaptación puede darse en un pequeño porcentaje de encondromas[93]. El PET puede ser una herramienta útil en un futuro cercano en la diferenciación entre ambas entidades[95,96].

El condrosarcoma convencional tiene una presentación muy típica en TC y RM (Fig. 7). Los lóbulos condroides que constituyen el tumor tienen baja densidad en la TC y una señal muy alta en las secuencias potenciadas en T2, debido al alto contenido hídrico del cartílago hialino. Por su parte, la matriz condroide calcificada se identifica con ambas técnicas, aunque la TC es más sensible que la RM. Los signos indicativos de comportamiento agresivo, como son la profundidad y la extensión de la erosión cortical, su posible ruptura y la afectación de partes blandas, se valoran mejor con TC y RM que con las radiografías, siendo la RM la mejor técnica para la evaluación de las partes blandas.

El patrón de captación del contraste, tanto en TC como en RM, del condrosarcoma convencional es muy característico, de intensidad moderada y de distribución periférica y septal. Existe cierta controversia sobre si este patrón de captación permite diferenciar al condrosarcoma de bajo grado del encondroma, que sólo muestra captación periférica.

Condrosarcoma de células claras

Es una variante histológica poco frecuente, de bajo grado, y con un pronóstico más favorable que el condrosarcoma convencional. Suele afectar a pacientes entre la tercera y quinta décadas de la vida, más frecuentemente a varones. La localización más frecuente son los huesos largos, que representan hasta un 90% de casos, con una marcada predilección por las epífisis, con frecuente extensión metafisaria[90].

La presentación radiológica consiste en una lesión lítica bien definida (patrón geográfico), que

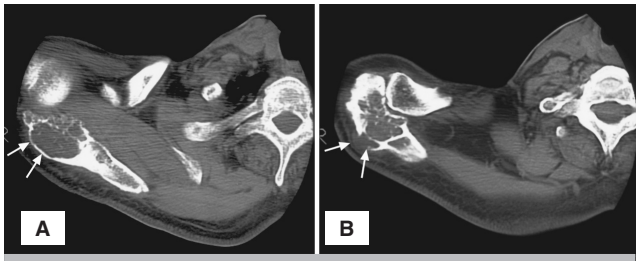


Figura 7. Condrosarcoma convencional de acromion. A y B: **cortes de TC que demuestran una lesión lítica con las típicas calcificaciones condroides puntiformes y lineales. Tiene características agresivas, con ruptura del margen (flechas en** A**) e insuflación y adelgazamiento (flechas en** B**) del margen cortical.**

en un pequeño porcentaje de casos muestra un halo escleroso. Sólo, aproximadamente, un 30% de casos muestran calcificación condroide[90], un porcentaje mucho menor que en el condrosarcoma convencional. La destrucción cortical y la masa de partes blandas son poco frecuentes.

La TC es útil para identificar la matriz condroide calcificada, mientras que la RM, además de demostrar la extensión local, es útil en la diferenciación con el condroblastoma, que también tiene una localización epifisaria, aunque afecta a un grupo de edad más joven. Las lesiones epifisarias de gran tamaño, sin edema perilesional y con alta señal en T2 en RM, corresponden más probablemente a condrosarcoma de células claras que a condroblastoma[90].

Condrosarcoma periostal o yuxtacortical

El condrosarcoma yuxtacortical es una variante que representa, aproximadamente, el 4% de todos los condrosarcomas. Afecta a la superficie del hueso, y se denomina también condrosarcoma paraostal o periostal. Estas lesiones se localizan en la superficie de huesos largos, principalmente en la metáfisis distal o diáfisis, siendo el fémur el hueso más comúnmente afectado.

Las radiografías muestran una masa de partes blandas lobulada en la superficie del hueso con áreas de osificación de extensión variable. La cortical subyacente con frecuencia está engrosada, erosionada, y se puede identificar el triángulo de Codman en los márgenes de la lesión[97]. El condrosarcoma yuxtacortical suele presentar un tamaño mayor (rango 3-14 cm) que el condroma yuxtacortical (2-3 cm), y típicamente respeta la cavidad medular, como puede demostrarse mediante TC o RM[90,97].

Condrosarcoma mixoide

Aunque la degeneración mixoide es un rasgo histológico común en el condrosarcoma convencional, el condrosarcoma mixoide es un subtipo histológico que representa hasta un 12% de todos los condrosarcomas[90]. En estudios citogenéticos se ha demostrado su asociación a una translocación entre los cromosomas 9-22.

Radiológicamente, el condrosarcoma mixoide se caracteriza por una presentación más agresiva, con un patrón de lisis mal delimitado (patrón permeativo) y masa de partes blandas. Habitualmente presentan calcificaciones condroides.

La formación tumoral de matriz mixoide tiene su traducción radiológica en la TC y RM, las cuales demuestran áreas tumorales de aspecto quístico, con baja densidad en TC y alta señal en T2 en RM, pero con captación de contraste[90]. Otra característica diferencial con los condrosarcomas convencionales es la frecuencia del sangrado tumoral, que puede detectarse mediante RM.

Condrosarcoma mesenquimal

Es un subtipo histológico agresivo, con gran tendencia a metastatizar, que representa entre un 2-13% de todos los condrosarcomas[90]. Suele afectar a pacientes entre la segunda y cuarta décadas, sin predilección de sexos.

Al contrario que el condrosarcoma convencional, tiene tendencia a afectar al esqueleto axial. La presentación radiológica es la de una lesión

agresiva, con osteólisis mal delimitada y masa de partes blandas, que presenta calcificación osteoide poco extensa. La intensa captación del contraste en TC y RM, sin delimitar el patrón septal y periférico típico de los condrosarcomas convencional, puede sugerir el diagnóstico.

Condrosarcoma desdiferenciado

Representa un 10% de todos los condrosarcomas[90], y consiste en la aparición de un componente tumoral de alto grado, no cartilaginoso, en un condrosarcoma de bajo grado, a menudo de largo tiempo de evolución. Suele afectar a un rango de edad más mayor que el del condrosarcoma convencional, sin predilección de sexos. Las localizaciones son muy similares a las del osteosarcoma convencional.

Las características radiológicas varían en función del porcentaje de componente tumoral de alto grado no condroide. Éste se identifica por un mayor grado de lisis, destrucción cortical y masa de partes blandas, en el seno de una lesión por lo demás idéntica a un condrosarcoma convencional. La TC y la RM demuestran los dos componentes tumorales con características diferentes. La RM establece mejor esta diferenciación del componente desdiferenciado, y va a ser útil para guiar la biopsia hacia estas zonas tumorales de alto grado[90].

Biopsia

El diagnóstico se basará en la combinación de los hallazgos clínicos, radiológicos e histológicos. La biopsia va a ser imprescindible para el estudio anatomopatológico y obtener un diagnóstico definitivo. La punción *tru-cut* guiada por imagen va a ser el método de elección.

Tratamiento del condrosarcoma

La cirugía es la modalidad de tratamiento más importante para estos tumores. Clásicamente, se han considerado tumores quimio y radiorresistentes. A pesar de ello, la RT se utiliza, con carácter paliativo, para aquellas lesiones irresecables o bien después de una cirugía con márgenes afectos, si bien su aportación es dudosa.

La QT desempeña un papel irrelevante en el tratamiento del condrosarcoma. Se han realizado varios estudios para entender estos mecanismos de resistencia, evidenciándose la expresión del gen *multidrug-resistance-1* y de la P-glucoproteína por las células tumorales. Se han barajado otras teorías como sería la dificultad del paso de los agentes quimioterápicos a través de la matriz extracelular. No obstante, algunas descripciones aisladas sugieren que el condrosarcoma mesenquimal, especialmente en su variante de células pequeñas, podría responder a la QT a esquemas similares a otros tumores de células pequeñas. Este hecho es más dudoso para el condrosarcoma desdiferenciado, aunque la experiencia es muy escasa y contradictoria.

La relación entre una cirugía incompleta o con márgenes afectos y un aumento en la incidencia de recidiva local, o desarrollo de metástasis a distancia, ha sido bien documentado.

Los aspectos concretos del tratamiento quirúrgico, comunes con el resto de tumores óseos malignos, se desarrollan en un apartado específico al final del capítulo.

Nuevas dianas terapéuticas potenciales

Los avances en el conocimiento de la biología molecular del condrosarcoma han permitido la identificación de nuevas vías y posibles dianas terapéuticas[89,98]:

- La vía de señalización PTHLH (PTHLH, PTHR1 o receptor de la hormona paratiroides tipo 1 y BCL-2) está activada en el condrosarcoma, y su actividad se ve incrementada en los tumores de alto grado histológico. La inhibición de esta vía mediante un anticuerpo monoclonal contra PTHLH ha inducido la diferenciación y apoptosis celular *in vitro*.
- Los esteroides sexuales, y en especial los estrógenos, están implicados en el crecimiento

óseo, proliferación y diferenciación de los condrocitos. En el condrosarcoma, se ha descrito la presencia de receptores de estrógenos en el núcleo, de forma que estos tumores podrían ser susceptibles a un tratamiento antiestrogénico.
- Terapia antiangiogénica: la degradación de la matriz extracelular es esencial para la proliferación celular, el crecimiento tumoral y la capacidad para metastatizar. Paralelamente a ello, la vascularización debe aumentar. Recientemente, se han publicado resultados prometedores en modelos con aloinjertos en ratones atímicos, con el uso combinado de antiangiogénicos y QT.

Otras dianas terapéuticas como la presencia del PDGFRα, metaloproteinasas implicadas en la degradación de la matriz extracelular o terapias contra BCL-2, están todavía en estudio.

Factores pronósticos

La importancia de un tratamiento quirúrgico adecuado es bien conocida desde hace tiempo. Una cirugía incompleta o con márgenes afectos está asociada a una mayor tasa de recurrencia. Gitelis, et al. publican una tasa de recurrencia del 34%, siendo del 6% para aquellos pacientes con una resección radical, y aumentando hasta el 69% para los pacientes con una cirugía inadecuada[99].

La localización del tumor es *per se* un factor pronóstico. Para aquellos tumores de localización axial o pélvicos, la resección radical va a ser más difícil y, por consiguiente, la tasa de recidiva va a ser también superior.

El grado tumoral es otro factor pronóstico desfavorable para el desarrollo de metástasis y para la supervivencia.

PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LOS TUMORES ÓSEOS

Ante la presencia de un tumor de características malignas, los objetivos de la cirugía deben ir encaminados, por una parte, a extirpar la neoplasia con márgenes libres, para que las posibilidades de recidiva local sean mínimas y, por otra, a conservar la máxima función posible en la zona esquelética donde se realiza la exéresis. Antes de realizar cualquier tipo de cirugía, deberemos analizar las radiografías simples, la gammagrafía, la TC y la RM para valorar las dimensiones del tumor, la afectación de las partes blandas, el compromiso de estructuras como vasos y nervios, y descartar la presencia de *skip metastasis* u otras metástasis. Esto nos permitirá planificar la cirugía y definir los márgenes de resección.

La resección del tumor debe incluir la cicatriz y el trayecto de la biopsia efectuada, así como las partes blandas afectadas; se debe evitar contactar o penetrar en el tumor, y respetar los vasos y nervios de la zona. Una vez extirpado el tumor debe realizarse la reconstrucción y, posteriormente, intervenciones sobre los tejidos blandos para asegurar una buena cobertura cutánea y mejorar la función del miembro mediante transferencias musculares.

Los tipos de resección o amputación a realizar se basan en los conceptos de compartimiento y cápsula descritos por Enneking[31]. Un compartimiento es aquel espacio limitado por estructuras anatómicas no neoformadas: cortical, aponeurosis, cápsula articular, cartílago de crecimiento y fascias. Si el tumor permanece en su lugar de origen sin desbordar los límites, se llama intracompartimental, mientras que se considera extracompartimental cuando rebasa estos límites o bien se localiza en regiones sin límites, como pueden ser la axila o el hueco poplíteo. La cápsula es la reacción producida por los tejidos vecinos a la presencia del tumor. Está intacta en los tumores benignos y perforada o destruida en los tumores más agresivos. Teniendo en cuenta estos conceptos de compartimiento y cápsula, los tipos de resección y amputación que se pueden realizar son:
- Resección intralesional: en este tipo abordamos el tumor directamente y realizamos un vaciado o legrado del mismo, seguido de un relleno del defecto residual mediante injertos óseos, biomateriales o cemento acrílico. No está indicado, por lo general, en el caso de un tumor maligno.
- Resección marginal: en este caso, una vez localizado el tumor, se hace una disección a

ras del mismo, sin entrar dentro de la lesión. Es lo que se conoce como escisión simple o exéresis limitada. Tiene pocas indicaciones en los tumores malignos, aunque a veces tumores localizados a nivel de la columna o de pelvis no permiten ampliar la resección sin que exista un riesgo elevado de complicaciones.

– Resección amplia: el tumor se reseca a distancia, dejando un margen lo suficientemente amplio; en ningún momento vemos el tumor ni su cápsula. Es una resección intracompartimental. Es un procedimiento que cada vez se puede aplicar más para tratar tumores malignos, gracias a la reducción del volumen tumoral que se obtiene por los tratamientos quimioterápicos previos.
– Resección radical: la exéresis abarca todo el compartimiento, sin ver el tumor y las partes adyacentes afectadas. En ocasiones representa un sacrificio funcional importante, por lo que tiene indicaciones excepcionales. No es sinónimo de amputación.
– Amputación: consiste en sacrificar el miembro, y puede realizarse como tratamiento inicial o como técnica de rescate ante el fracaso o complicaciones de otros procedimientos más conservadores. Puede ser marginal, amplia o radical en relación con el tumor.

Técnicas quirúrgicas

Aunque las diferentes posibilidades de tratar un tumor se basan en los mismos principios de resección y reconstrucción, cada región del esqueleto tiene unas características diferentes, y por este motivo explicaremos de forma independiente las diferentes posibilidades que ofrece la cirugía, tanto a nivel de las extremidades como de la pelvis o de la columna vertebral.

Extremidad superior e inferior

Los procedimientos y técnicas quirúrgicas a realizar son numerosos, y van desde el legrado del tumor a la resección simple o a la resección seguida de la reconstrucción y la amputación en el peor de los casos. La elección de una técnica u otra dependerá del tipo de tumor, de la localización, de la edad y de las posibilidades de reconstrucción. No hay que olvidar que, a pesar de los recursos técnicos de que disponemos, la amputación-desarticulación todavía tiene sus indicaciones, y que a veces es mejor considerar la amputación de una extremidad que realizar diversos procedimientos que pueden ser fuente de complicaciones.

– Legrado-rellenado: este tipo de cirugía no está indicada en el tratamiento de los tumores malignos, aunque es posible realizarla en algunos casos de condrosarcoma de bajo grado, con buenos resultados[100,101]. Consiste en realizar un curetaje de la lesión y rellenarla con sustancias adyuvantes como el cemento acrílico o el nitrógeno líquido.
– Resección simple: la podemos realizar sin necesidad de reconstrucción si el tumor se localiza en huesos como el peroné, el cúbito o la escápula, entre otros, en los que la resección parcial o completa de los mismos no produce una alteración funcional importante.
– Resección-reconstrucción: es el procedimiento más utilizado hoy en día, tanto en tumores considerados intracompartimentales como en el caso de tumores extracompartimentales. Tras la resección del tumor con márgenes, se debe reconstruir el esqueleto y posteriormente realizar la cobertura cutánea necesaria y las transferencias musculares que se precisen, para restablecer la función de la extremidad.

Las técnicas de reconstrucción han ido evolucionando gracias a los nuevos diseños de implantes, a la existencia de bancos de huesos y a las técnicas de sustitución de estructuras vasculares y de microcirugía que permiten la resección de la zona afectada de los vasos, la implantación de injertos óseos vascularizados, y la colocación de colgajos microvascularizados, ya sean pediculados o libres, para cubrir los defectos cutáneos y/o musculares y mejorar la función de la extremidad.

La elección de un método u otro dependerá de la localización del tumor y de la edad del paciente, así como de otros aspectos relacionados con los recursos técnicos, humanos y económicos existen-

tes, así como de la disponibilidad de bancos de hueso. En ocasiones, razones socioculturales aconsejan no realizar alguna de las técnicas más utilizadas. Es difícil decir cuál es el mejor sistema de reconstrucción del defecto óseo, ya que todos los procedimientos descritos tienen sus ventajas e inconvenientes, y es finalmente el cirujano el que elegirá una técnica del arsenal terapéutico del que disponga, en función de su experiencia y de los resultados que se hayan obtenido. Los principales métodos de reconstrucción de los tumores metafisoepifisarisos son: resección articular simple o la resección-artrodesis, la utilización de alo u homoinjertos osteoarticulares masivos o prótesis articulares, o bien combinar los aloinjertos con prótesis, técnica conocida con el nombre de *composite,* en la literatura anglosajona. En los tumores localizados en las diáfisis de los huesos largos, el defecto óseo se puede sustituir por alo u homoinjertos o implantes intercalares. En ocasiones se pueden utilizar injertos autólogos vascularizados (cresta ilíaca o peroné) solos o combinados con aloinjertos. También se han descrito técnicas de reconstrucción mediante la reimplantación de la pieza de resección.

En los niños se han descrito, además, otras técnicas de reconstrucción, como son los alargamientos de extremidades, la distracción fisaria, la resección transepifisaria, las prótesis o implantes intercalares expandibles o la plastia-rotación de Van Ness.

Dado que los tumores óseos malignos más frecuentes se localizan en las articulaciones de la rodilla, cadera y hombro, así como en la diáfisis de los huesos largos, describiremos las diversas posibilidades de resección o resección-reconstrucción en estas localizaciones, aunque debemos saber que hoy día existen implantes para todas las articulaciones y diversas técnicas, que son aplicables a todo el esqueleto.

– Resección articular simple: está indicada en aquellas situaciones en que existe una afectación importante de las partes blandas y no es posible efectuar una reconstrucción articular o una artrodesis. Son procedimientos que se realizan más a nivel del hombro, donde los márgenes de los compartimientos son difíciles de establecer, que en las articulaciones de la cadera o rodilla.

La cintura escapular es una región donde la afectación de las partes blandas es muy frecuente, y por esto Malawer[102] sistematizó las resecciones del hombro en intraarticulares y extraarticulares. En los casos en que no es posible la reconstrucción y con el fin de evitar la desarticulación escapulohumeral, se han descrito intervenciones como la resección glenohumeral en bloque o la resección interescapulotorácica de Tikhoff-Linberg, indicada en tumores de escápula que invaden la articulación glenohumeral o en los tumores de la parte proximal del húmero en que existe afectación de las masas musculares; con esta técnica se puede resecar total o parcialmente la escápula, la clavícula o la parte proximal del húmero, junto con las estructuras musculares o tendinosas afectadas, y el muñón del húmero se fija en la segunda costilla o en la clavícula mediante suturas no reabsorbibles. Estos procedimientos sólo mejoran el cuadro álgico; desde el punto de vista funcional, el resultado no es satisfactorio, así como el aspecto estético, pero los enfermos lo prefieren a la desarticulación.

– Resección-artrodesis: consiste en extirpar el tumor y realizar una fijación de la articulación (artrodesis), colocando un injerto óseo masivo asociado a una osteosíntesis. Para suplir el defecto óseo creado se coloca un injerto estructural masivo, procedente de banco, entre las superficies a artrodesar y una osteosíntesis para proporcionar la estabilidad necesaria que permita la consolidación, difícil de conseguir en ocasiones. Es una técnica que puede hacerse a nivel de cualquier articulación, pero quizás donde tenga más indicaciones es a nivel de las articulaciones de rodilla y tobillo. La aparición de los clavos intramedulares encerrojados ha permitido mejorar los resultados en relación con la consolidación, ya que estos implantes son capaces de controlar la rotación y proporcionan gran estabilidad, iniciando el paciente el apoyo parcial de la extremidad a partir de los 15 días de la operación. Es una técnica que puede ser utilizada como tratamiento primario de un tumor o como método de salvamento de la extremidad, ante el fracaso de otros métodos de reconstrucción.

Las principales ventajas son la estabilidad que proporciona y la duración de la reconstrucción a largo plazo, y el principal inconveniente es la pérdida de la movilidad articular. Aunque al paciente le cueste aceptar la pérdida de la movilidad, se le debe explicar el motivo de tomar esta decisión y tiene que comprender que esta técnica le puede evitar la amputación o solucionarle las complicaciones posquirúrgicas que puede haber sufrido tras los tratamientos iniciales.

Alo u homoinjertos osteoarticulares: los aloinjertos osteoarticulares son huesos extraídos de donantes multiorgánicos, distribuidos por los bancos de hueso, en los que se ha conservado la superficie articular. La sustitución de la zona tumoral resecada con este tipo de aloinjerto evita la colocación de una artroplastia. Las ventajas consisten en que se trata de un material biológico, que permite las reinserciones musculotendinoligamentosas y que pueden integrarse al hueso receptor. Entre los inconvenientes se han citado la degeneración articular, además de las complicaciones habituales de los aloinjertos como la infección, seudoartrosis, fracturas o reabsorciones del hueso. El riesgo de transmisión de enfermedades puede existir, aunque es mínimo.

Para conseguir el éxito del procedimiento, es importante reparar las estructuras ligamentosas de la articulación como si se tratase de un paciente que ha sufrido una lesión traumática. En los casos en que se produce un deterioro articular, más frecuente en la extremidad inferior, se puede implantar una prótesis como si se tratara de un paciente con una artrosis. En general, se indican más como sustitución de la extremidad proximal del húmero que en otras localizaciones como la cadera o rodilla, aunque autores como Muscolo[103] han publicado series largas con buenos resultados funcionales y tasas de supervivencia del aloinjerto superiores al 70% a los 10 años.

– Prótesis macizas: es un método de reconstrucción que proporciona buenos resultados a largo plazo y que permite restaurar la función y la movilidad articular. Las prótesis que se utilizan son de tipo bisagra, ya que debemos pensar que la articulación ha sido desprovista de una parte o de la totalidad de estructuras capsuloligamentosas. El espacio resecado es sustituido por uno o varios módulos metálicos anclados al hueso con vástagos cementados o no cementados, con la longitud suficiente para proporcionar estabilidad articular y evitar las roturas por la fatiga del material. Se pueden utilizar prótesis hechas a medida en función de la porción ósea resecada, aunque en la actualidad se dispone de sistemas modulares que permiten sustituir la porción ósea necesaria e incluso todo el hueso. Existen modelos para todas las articulaciones, y los resultados funcionales son satisfactorios, en especial a nivel de la cadera y la rodilla. En el hombro es quizás la región donde la movilidad queda más limitada, pero con nuevos modelos de prótesis invertidas se han mejorado los resultados.

A nivel de la rodilla se han ido mejorando los diseños, y en la actualidad existen prótesis rotacionales que permiten mejorar la funcionalidad. El principal problema radica cuando la sustitución se debe realizar en el tercio proximal de la tibia por la situación subcutánea del hueso, con el consiguiente riesgo de necrosis cutánea e infección, y por la dificultad de reconstrucción del aparato extensor. Para solucionar estos problemas se realizan plastias de gemelo interno, y también se han diseñado anclajes metálicos para conseguir la inserción del tendón rotuliano.

Entre las ventajas podemos destacar la estabilidad y la movilidad articular que proporcionan y de la extremidad. Entre los inconvenientes podríamos señalar que no existe posibilidad de reinserción de las estructuras musculotendinosas y las complicaciones atribuibles a todos los implantes protésicos, como la infección, los aflojamientos sépticos o no, el desgaste del polietileno o las roturas de los implantes por fatiga, especialmente en las zonas de transición entre el módulo compacto y el vástago. Dada la supervivencia actual de los pacientes y el hecho de tratarse, por lo general, de pacientes jóvenes, estas complicaciones cada vez son más frecuentes en nuestros hospitales, y los tratamientos que se realizan son los mismos que hacemos en los pacientes portadores de prótesis convencionales, pero con el agravante de la dificultad técnica motivada por las características que tienen estas prótesis; hay pacientes

que ante estas complicaciones solicitan una amputación, que a veces no queda más remedio que hacer por la dificultad en la reconstrucción tras la extracción de una prótesis tumoral.

Aloinjerto-prótesis *(composite):* es un procedimiento en el que se combina un aloinjerto con una prótesis tumoral con vástago largo. La longitud del vástago es la que permite fijar el aloinjerto al hueso receptor. Se pueden colocar vástagos cementados o no cementados, aunque en este caso se aconseja cementar la porción del vástago que queda dentro del aloinjerto, ya que en dicha zona nunca podrá osteointegrarse la prótesis. La consolidación es posible, así como la integración del aloinjerto al hueso receptor (Fig. 8). Se utiliza tanto a nivel del hombro como de la cadera o rodilla, y es un método preferido en pacientes jóvenes, ya que en caso de fracaso siempre existe la posibilidad de reconstrucción con una prótesis modular. En pacientes mayores hay quien prefiere utilizar una prótesis modular, ya que el aloinjerto tardará más en integrarse al hueso receptor y existe más riesgo de complicaciones.

La técnica *composite* tiene las ventajas e inconvenientes de los anteriores procedimientos descritos. En las resecciones de la extremidad proximal de la tibia, además de las plastias musculares descritas y de la posibilidad de colocar colgajos microvascularizados, es posible reinsertar el tendón rotuliano del paciente al aloinjerto, o bien, si este homoinjerto dispone de tendón rotuliano, realizar una sutura terminoterminal y fijarla al mismo (Fig. 9).

En la articulación de la cadera las prótesis que se utilizan son totales, es decir, también se sustituye el componente cotiloideo, pues en general son pacientes jóvenes, y una de las principales complicaciones es la luxación del implante, debido a la amplia resección ósea efectuada, con la consiguiente pérdida de inserciones musculares. Por este motivo, a nivel de la cadera es muy importante realizar una reconstrucción de partes blandas con plicatura de la fascia, y en el postoperatorio o bien colocar una tracción cutánea durante unas 6 semanas o bien un calzón de polietileno durante unos 3 meses.

Aloinjertos o implantes intercalares: esta técnica está indicada en el tratamiento de los tumores diafisarios, la zona tumoral extirpada es sustituida o bien con un componente metálico, que queda fijado a los extremos óseos sanos por unos vástagos cementados o no, o por un aloinjerto o por un injerto óseo vascularizado, que se fijará al hueso del paciente mediante una osteosíntesis con placa

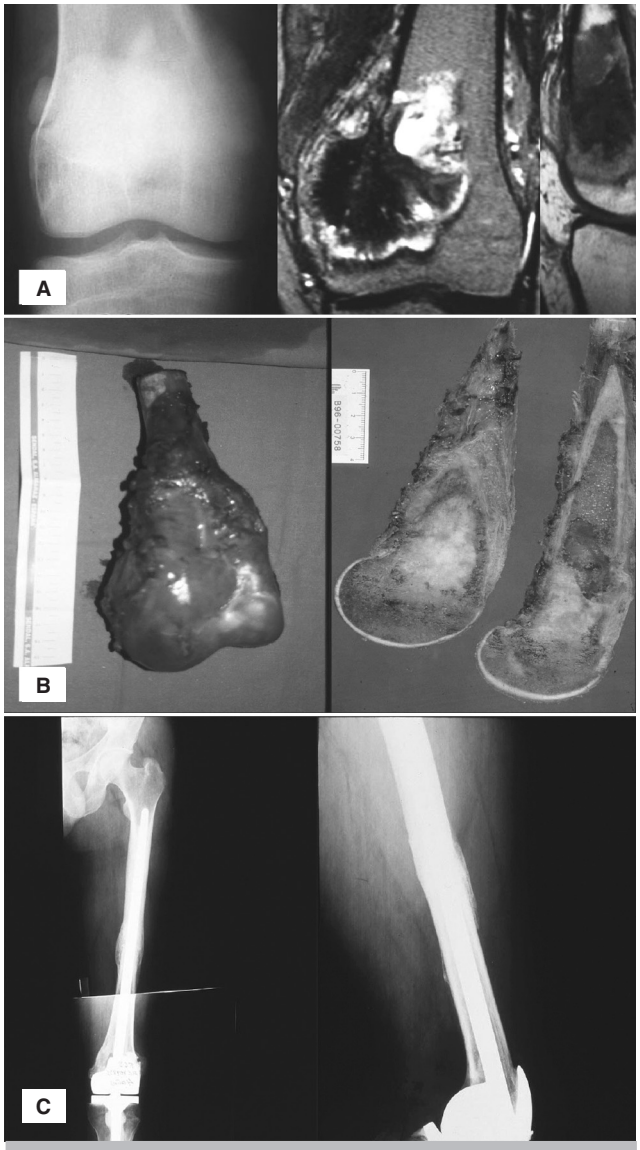


Figura 8. Varón 24 años. Osteosarcoma condroblástico fémur. A: **imagen Rx y RM.** B: **pieza resecada 9=% necrosis.** C: **aloinjerto más prótesis rodilla. Aspecto a los 6 años, consolidado, flexión rodilla 90°.**

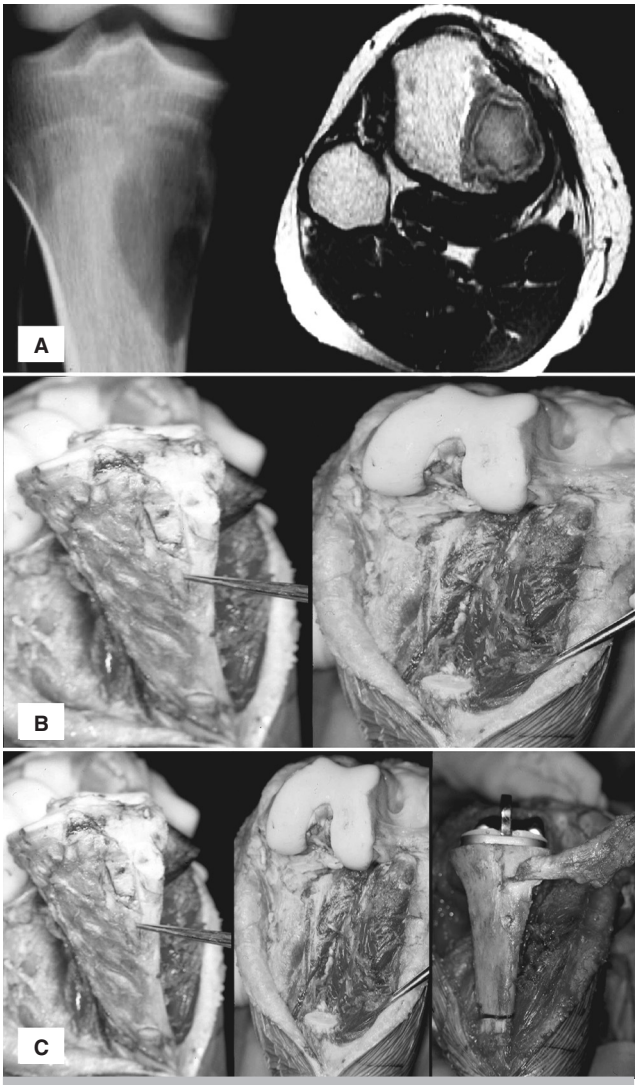


Figura 9. Varón 17 años. Histiocitoma fibroso maligno tibia. A: **tumor metafisario excéntrico cara interna tibia.** B: **aspecto del tumor, zona tibial extirpada, aloinjerto más prótesis; se observa el tendón rotuliano del aloinjerto.** C: **aspecto radiográfico a los 13 años.**



Figura 10. Varón de 23 años. Fractura patológica de fémur como primera manifestación sarcoma de Ewing. Aloinjerto intercalar más clavo endomedular encerrojado.

o mediante un enclavado endomedular encerrojado (Fig. 10), según la localización del tumor.

Injertos vascularizados de peroné: la aplicación de injertos vascularizados de peroné es otra de las opciones que tenemos para la reconstrucción de una extremidad. Lo podemos utilizar de forma aislada, en especial a nivel de la extremidad superior para realizar artrodesis o como injerto intercalar, o bien asociado a un aloinjerto, técnica descrita por Cappana, para reforzarlo y estimular la consolidación del mismo. La exéresis del peroné no causa ninguna alteración funcional, y por ello estos procedimientos proporcionan buenos resultados[104-106].

Reimplantación de la pieza de resección: en algunos casos, ya sea porque no se dispone de aloinjertos o implantes o por razones socioculturales, se realizan técnicas en las que la pieza resecada es sometida, después de extirparle todas las partes blandas, a técnicas de esterilización mediante autoclave, pasteurización o RT, con el fin de eliminar las células vivas que puedan quedar tras los tratamientos neoadyuvantes. Una vez finalizado el proceso la pieza se reimplanta al paciente y se fija mediante los diversos tipos de sistemas que ya hemos mencionado. Son soluciones que se aplican con buenos resultados[107,108], ante la falta de disponibilidad de huesos procedentes de banco.

– Técnicas de reconstrucción en niños: en los niños, para la reconstrucción de una extre-

midad se pueden utilizar las mismas técnicas quirúrgicas que en los adolescentes o adultos; sin embargo, hay que tener en cuenta la discrepancia de longitud de las extremidades que se puede producir en el futuro. Esta dismetría implica la realización de diversas intervenciones quirúrgicas, en función de la supervivencia del paciente, no exentas de complicaciones.

Dado que la mayoría de los tumores malignos de la infancia se localizan cerca del cartílago de crecimiento y éste clásicamente ha sido considerado como una barrera capaz de frenar la progresión del tumor, se han descrito técnicas que preservan la epífisis, siempre que se demuestre mediante las pruebas complementarias que no existe afectación tumoral, para conseguir la reconstrucción de la extremidad tras la resección del tumor. Entre estas técnicas tenemos la distracción fisaria propuesta por Cañadell[109] y las resecciones intraepifisarias descritas por Manfrini[110]. También disponemos, en el arsenal terapéutico, de prótesis expandibles, que con mecanismos más o menos sencillos permiten el alargamiento de los componentes para compensar la dismetría de extremidades. Otra técnica que se utiliza en niños en el tratamiento de tumores distales de fémur o proximales de la tibia y como alternativa a la amputación en la plastia-rotación de Van Ness. El método consiste en una resección intercalar amplia y la tibia es rotada 180° sobre el fémur, de tal manera que el tobillo funciona como articulación de la rodilla. Los pacientes consiguen una buena aceptación emocional, movilidad y control de la rodilla con el uso de una ortesis por debajo de la misma.

Amputación o desarticulación: es un procedimiento que, a pesar de los avances tecnológicos existentes, todavía tiene sus indicaciones en determinadas situaciones, aunque cada uno de ellos se debe valorar de forma independiente. Las diferentes causas que pueden indicar una amputación están en función de:

– Localización del tumor: los tumores situados en los extremos distales de las extremidades (mano o pie) son indicación de amputación por regla general, aunque pueden existir excepciones, como en el caso de un condrosarcoma de bajo grado. Si el tumor afecta a la región diafisaria de la tibia o el antebrazo, puede estar indicada la amputación, aunque se han descrito técnicas de reconstrucción con aloinjertos, que proporcionan buenos resultados.
– Edad: en los niños pequeños (< 6 años) la amputación es un procedimiento ampliamente aceptado por los trastornos del crecimiento que se producen ligados a la cirugía conservadora de la extremidad, problema que se puede solucionar a expensas de numerosas intervenciones quirúrgicas y estancias hospitalarias prolongadas.
– Posibilidades quirúrgicas de resección con márgenes libres: en aquellos casos en que no sea posible realizar una cirugía de resección con márgenes libres, no se debe intentar una cirugía conservadora, pues las posibilidades de recidiva son elevadas. Hace unos años la existencia de una afectación neurovascular era sinónimo de amputación, pero hoy día, en ocasiones, puede existir la posibilidad de salvar la extremidad mediante la realización de técnicas microquirúrgicas nerviosas o *bypass* arteriales.
– Presencia de fracturas patológicas: cuando el tumor debuta con una fractura patológica o bien ésta se produce en el curso del tratamiento, la amputación era el tratamiento de elección debido a la contaminación de la región anatómica correspondiente a causa del hematoma fracturario que se produce. No obstante, hoy día está aceptado que el hecho de existir una fractura no es indicación absoluta de amputación, ya que no se han encontrado diferencias significativas en cuanto a las recidivas o tasas de supervivencia en pacientes con o sin fractura patológica[111].

La amputación o desarticulación de una extremidad es una posibilidad que siempre existe y que no debe ser olvidada ni por el médico ni por el paciente, pues, además de las situaciones mencionadas, la existencia de recidivas, la mala respuesta a la QT, el fracaso de las técnicas de reconstrucción, en especial la infección, nos pueden obligar a amputar una extremidad a pesar del trastorno

psicológico y funcional que pueda ocasionar al paciente. Es preferible una amputación antes que un mal resultado funcional.

Pelvis

El tratamiento quirúrgico de los tumores de pelvis es complejo, ya que exige una cirugía agresiva con alto índice de complicaciones, que implica un conocimiento anatómico, no sólo desde el punto de vista musculoesquelético, sino de otros órganos y aparatos, ya que requiere accesos amplios con control endo y exopélvico en todo momento. El paciente, por otra parte, debe soportar esta cirugía, tanto física como psicológicamente, pues en ocasiones provoca una mutilación funcional importante. Nuestro objetivo es conseguir una resección del tumor con márgenes libres, pero en esta localización, en la que en muchas ocasiones existe un gran componente de partes blandas, a veces no es posible por la proximidad de estructuras vasculares, genitourinarias, intestinales, etc. Además, debemos tener en cuenta que la articulación sacroilíaca no representa una barrera al paso del tumor, por lo que a veces es necesario realizar una resección de parte del ala sacra. Las técnicas quirúrgicas clásicas como la cuartectomía cada vez se practican menos, pues, además de ser una intervención muy mutilante, no está exenta de complicaciones importantes ni incluso de la posibilidad de recidiva local. La cirugía que en la actualidad más se realiza es la hemipelvectomía interna, que implica la resección total o parcial del hueso innominado con preservación de la extremidad.

Los tipos de resección pélvica se clasifican en tres tipos según Enneking[112]: tipo I, que implica la resección total o parcial del hueso ilíaco; tipo II, en que se realiza una resección periacetabular, y tipo III, en que se resecan una o ambas ramas pélvicas. Para la reconstrucción, en los casos en que sea necesario, se pueden utilizar aloinjertos masivos mantenidos mediante osteosíntesis o bien aloinjertos con prótesis especiales tipo silla de montar cuando se realiza una resección periacetabular, o bien prótesis masivas que pueden sustituir cualquier hueso resecado. También se puede realizar una resección-artrodesis de la articulación coxofemoral.

Columna vertebral y sacro

A nivel de la columna vertebral los tumores primarios son poco frecuentes, y la cirugía tiene sus indicaciones, aun teniendo en cuenta que la proximidad del saco dural implica en muchas ocasiones no poder realizar una exéresis del tumor con márgenes libres. Se pueden realizar resecciones del cuerpo vertebral completas por vía anterior, posterior o ambas a la vez. La reconstrucción de la zona resecada puede realizarse mediante la colocación de implantes metálicos compactos o bien cilindros rellenos de injertos óseos autólogos o aloinjertos estructurales. En todos los casos será necesaria una instrumentación vertebral para proporcionar la estabilidad suficiente a la columna y evitar el riesgo de lesión neurológica.

En el sacro, la cirugía que se puede realizar es muy agresiva, ya que si se quiere realizar una cirugía con márgenes libres, se hace imprescindible, en la mayoría de las ocasiones, el sacrificio de las raíces sacras. La resección parcial o total del sacro se puede realizar mediante un abordaje anterior o posterior, y el índice de complicaciones, en especial la infección, problemas de incontinencia urinaria o disfunción sexual, es muy elevado. Por todos estos motivos, cada caso debe ser valorado de forma individual, sopesando el beneficio y la posible morbilidad del acto quirúrgico.

Las posibilidades y las soluciones que ofrece la cirugía en los tumores óseos del aparato locomotor y columna son múltiples, y todas las técnicas tienen ventajas, inconvenientes y pueden presentar complicaciones precoces o tardías, dadas las tasas elevadas de supervivencia que tienen hoy día los tumores malignos. La elección de la técnica adecuada y el buen entendimiento de los miembros de la unidad que asisten al paciente es fundamental para realizar una buena planificación terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hawkins MM, Wilson LM, Burton HS, et al. Radiotherapy, alkilating agents and risk of bone cancer after childhood cancer. J Natl Cancer Inst. 1996;88:270-6.
2. Hansen MF, Koufos A, Gallie BL, et al. Osteosarcoma and retinoblastoma: a shared chromosomal mechanism revealing recessive predisposition. Proc Natl Acad Sci USA. 1985;82:6216-22.
3. Toguchida J, Yamaguchi T, Dayton SH, et al. Prevalence and spectrum of germline mutations of *p53* gene among patients with sarcoma. N Engl J Med. 1992;326:1301-8.
4. Wang LL, Gannavarapu A, Kozinetz CA, et al. Association between osteosarcoma and deleterious mutations in the *RECQL4* gene in Rothmund-Thompson syndrome. J Natl Cancer Inst. 2003;95:669-74.
5. Raymond AK, Ayala AG, Knuutila S, et al. WHO classification of tumours: pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Lyon: IARC Press; 2002. p. 264-70.
6. Klein MJ, Siegal GP. Osteosarcoma: anatomic and histologic variants. Am J Clin Pathol. 2006;125:555-81.
7. Nakajima H, Sim FH, Bond JR, et al. Small cell osteosarcoma of bone: review of 72 cases. Cancer. 1997;79:2095-106.
8. Papachristou DJ, Papavassiliou AG. Osteosarcoma and chondrosarcoma: new signaling pathways as targets for novel therapeutic interventions. Int J Biochem Cell Biol. 2006;27. Epub ahead of print.
9. Kaste SC, Pratt CB, Cain AM, et al. Metastases detected at time of diagnoses of primary pediatric extremity osteosarcoma at diagnostic: imaging features. Cancer. 1999;89:1602-8.
10. Murphey MD, Robbin MR, McRae GA, et al. The many faces of osteosarcoma. Radiographics. 1997;17:1205-31.
11. Rosenberg ZS, Lev S, Schmahmann S, et al. Osteosarcoma: subtle, rare, and misleading plain film features. Am J Roentgenol. 1995; 165:1209-14.
12. Gillespy T III, Manfrini M, Ruggieri P, et al. Staging of intraosseous extent of osteosarcoma: correlation of preoperative CT and MR imaging with pathologic macroslides. Radiology. 1988;167:765-7.
13. Murphey MD, Wan JS, Temple HT, et al. Telangiectatic osteosarcoma: radiologic-pathologic comparison. Radiology. 2003;229:545-53.
14. Huvos AG, Rosen G, Bretsky SS, et al. Telangiectatic osteogenic sarcoma: a clinicopathologic study of 124 patients. Cancer. 1982; 49:1679-89.
15. Murphey MD, Jelinek JS, Temple HT, et al. Imaging of periosteal osteosarcoma: radiologic-pathologic comparison. Radiology. 2004; 233:129-38.
16. Logan PM, Mitchell MJ, Munk PL. Imaging of variant osteosarcomas with an emphasis on CT and MR imaging. Am J Roentgenol. 1998;171:1531-7.
17. Kurt AM, Unni KK, McLeod RA, et al. Low-grade intraosseous osteosarcoma. Cancer. 1990;65:1418-28.
18. Bertoni F, Bacchini P, Fabbri N, et al. Osteosarcoma. Low-grade intraosseous-type osteosarcoma, histologically resembling parosteal osteosarcoma, fibrous dysplasia, and desmoplastic fibroma. Cancer. 1993;71:338-45.
19. Antonescu CR, Huvos AG. Low-grade osteogenic sarcoma arising in medullary and surface osseous locations. Am J Clin Pathol. 2000;114(Suppl):90-103.
20. Andresen KJ, Sundaram M, Unni KK, et al. Imaging features of low-grade central osteosarcoma of the long bones and pelvis. Skeletal Radiol. 2004;33:373-9.
21. Schajowicz F, McGuire MH, Santini AE, et al. Osteosarcomas arising on the surfaces of long bones. J Bone Joint Surg Am. 1988;70: 555-64.
22. Okada K, Frassica FJ, Sim FH, et al. Parosteal osteosarcoma: a clinicopathological study. J Bone Joint Surg Am. 1994;76:366-78.
23. Lindell MM Jr, Shirkhoda A, Raymond AK, et al. Parosteal osteosarcoma: radiologic-pathologic correlation with emphasis on CT. Am J Roentgenol. 1987;148:323-8.
24. Jelinek JS, Murphey MD, Kransdorf MJ, et al. Parosteal osteosarcoma: value of MR imaging and CT in the prediction of histologic grade. Radiology. 1996;201:837-42.
25. Seeger LL, Eckardt JJ, Bassett LW. Cross-sectional imaging in the evaluation of osteogenic sarcoma: MRI and CT. Semin Roentgenol. 1989;24:174-84.
26. Dupuy DE, Rosenberg AE, Punyaratabandhu T, et al. Accuracy of CT-guided needle biopsy of musculoskeletal neoplasms. Am J Roentgenol. 1998;171:759-62.
27. Koscick RL, Petersilge CA, Makley JT, et al. CT-guided fine needle aspiration and needle core biopsy of skeletal lesions: complementary diagnostic techniques. Acta Cytol. 1998;42:697-702.
28. Leffler SG, Chew FS. CT-guided percutaneous biopsy of sclerotic bone lesions: diagnostic yield and accuracy. Am J Roentgenol. 1999;172:1389-92.
29. Ahrar K, Himmerich JU, Herzog CE, et al. Percutaneous ultrasound-guided biopsy in the definitive diagnosis of osteosarcoma. J Vasc Interv Radiol. 2004;15:1329-33.
30. Saifuddin A, Mitchell R, Burnett SJ, et al. Ultrasound-guided needle biopsy of primary bone tumours. J Bone Joint Surg Br. 2000;82:50-4.
31. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. Clin Orthop. 1980;153:106-20.
32. Simon MA, Aschliman MA, Thomas N, et al. Limb salvage treatment vs. amputation for osteosarcoma of the distal end of the femur. J Bone Joint Surg. 1986;68:1331-7.
33. Gooring AM, Anderson JW. Experience with multiagent chemotherapy for osteosarcoma. Clin Orthop. 1991;262:93-107.
34. Oguihara Y, Sudo A, Fujinami S, et al. Current management, local management and survival statistics of high-grade osteosarcoma. Clin Orthop. 1991;270:72-8.
35. Edmonson JH, Green SJ, Ivins JC, et al. A controlled pilot study of high-dose methotrexate as postsurgical adjuvant treatment for primary osteosarcoma. J Clin Oncol. 1984;2:152-6.
36. Link MP, Goorin AM, Miser AW, et al. The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. N Engl J Med. 1986;314:1600-6.
37. Eilber F, Giuliano A, Eckardt J, et al. Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma: a randomized prospective trial. J Clin Oncol. 1987; 5:21-6.
38. Rosen G, Marcove RC, Caparros B, et al. Primary osteogenic sarcoma: the rationale for preoperative chemotherapy and delayed surgery. Cancer. 1979;43:2163-77.
39. Rosen G, Caparros B, Huvos AG, et al. Preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: selection of postoperative adjuvant chemotherapy based on the response of the primary tumor to preoperative chemotherapy. Cancer. 1982;49:1221-30.
40. Goorin AM, Schwartzentruber DJ, Devidas M, et al. Presurgical chemotherapy compared with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for non-metastatic osteosarcoma: Pediatric Oncology Group study POG-8651. J Clin Oncol. 2003;21:1574-80.
41. Souhami RL, Craft AW, Van der Eijken JW, et al. Randomised trial of two regimens of chemotherapy in operable osteosarcoma: a study of the European Osteosarcoma Intergroup. Lancet. 1997;350:911-7.
42. Graf N, Winkler K, Betlemovic M, et al. Methotrexate pharmacokinetics and prognosis in osteosarcoma. J Clin Oncol. 1994; 12: 1443-51.
43. Goorin AM, Harris MB, Bernstein M, et al. Phase II/III trial of etoposide and high-dose ifosfamide in newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a Pediatric Oncology Group trial. J Clin Oncol. 2002;20:426-33.
44. Harris MB, Gieser P, Goorin AM, et al. Treatment of metastatic osteosarcoma at diagnosis: a Pediatric Oncology Group study. J Clin Oncol. 1998;16:3641-8.
45. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo M, et al. Osteosarcoma: a randomized, prospective trial of the addition of ifosfamide and/or muramyl tripeptide to cisplatin, doxorubicin and high-dose methotrexate. J Clin Oncol. 2005;23:2004-11.
46. Ferrari S, Smeland S, Mercuri M, et al. Neoadjuvant chemotherapy with high-dose ifosfamide, high-dose methotrexate, cisplatin, and doxorubicin for patients with localized osteosarcoma of the extremity: a joint study by the Italian and Scandinavian Sarcoma Groups. J Clin Oncol. 2005;23:8845-52.
47. Lewis IJ, Nooij MA, Whelan J, et al. Improvement in histologic response but not survival in osteosarcoma patients treated with intesified chemotherapy: a randomized phase III trial of the European Osteosarcoma Intergroup. J Natl Cancer Inst. 2007;99:112-28.
48. Bacci G, Ferrari S, Delepine N, et al. Delay in diagnosis of high-grade osteosarcoma of the extremities: has it any effect on the stage of disease? Tumori. 2000;86:204-6.
49. Bacci G, Bertoni F, Longhi A, et al. Neoadjuvant chemotherapy for high-grade central osteosarcoma of the extremity. Histologic response to preoperative chemotherapy correlates with histologic subtype of the tumor. Cancer. 2003;97:3068-75.
50. Lin PP, Jaffe N, Herzog CE, et al. Chemotherapy response is an important predictor of local recurrence in Ewing sarcoma. Cancer. 2007;109:603-11.
51. Reinus WR, Gilula LA, Donaldson S, et al. Prognostic features of Ewing sarcoma on plain radiograph and computed tomography scan after initial treatment: a Pediatric Oncology Group study (8346). Cancer. 1993;72:2503-10.

52. Lemmi MA, Fletcher BD, Marina NM, et al. Use of MR imaging to assess results of chemotherapy for Ewing sarcoma. Am J Roentgenol. 1990;155:343-6.
53. Holscher HC, Bloem JL, Nooy MA, et al. The value of MR imaging in monitoring the effect of chemotherapy on bone sarcomas. Am J Roentgenol. 1990;154:763-9.
54. Shapeero LG, Henry-Amar M, Vanel D. Response of osteosarcoma and Ewing sarcoma to preoperative chemotherapy: assessment with dynamic and static MR imaging and skeletal scintigraphy. Invest Radiol. 1992;27:989-91.
55. De Baere T, Vanel D, Shapeero LG, et al. Osteosarcoma after chemotherapy: evaluation with contrast material-enhanced subtraction MR imaging. Radiology. 1992;185:587-92.
56. Fletcher BD, Hanna SL, Fairclough DL, et al. Pediatric musculoskeletal tumors: use of dynamic, contrast-enhanced MR imaging to monitor response to chemotherapy. Radiology. 1992;184:243-8.
57. Hanna SL, Parham DM, Fairclough D, et al. Assessment of osteosarcoma response to preoperative chemotherapy using dynamic FLASH gadolinium-DTPA-enhanced magnetic resonance mapping. Invest Radiol. 1992;27:367-73.
58. Holscher HC, Bloem JL, Vanel D, et al. Osteosarcoma: chemotherapy-induced changes at MR imaging. Radiology. 1992;182:839-44.
59. Van der Woude HJ, Bloem JL, Holscher HC, et al. Monitoring the effect of chemotherapy in Ewing's sarcoma of bone with MR imaging. Skeletal Radiol. 1994;23:493-500.
60. Holscher HC, Bloem JL, Van der Woude HJ, et al. Can MRI predict the histopathological response in patients with osteosarcoma after the first cycle of chemotherapy? Clin Radiol. 1995;50:384-90.
61. Lang P, Vahlensieck M, Matthay KK, et al. Monitoring neovascularity as an indicator to response to chemotherapy in osteogenic and Ewing sarcoma using magnetic resonance angiography. Med Pediatr Oncol. 1996;26:329-33.
62. Verstraete KL, Van der Woude HJ, Hogendoorn PC, et al. Dynamic contrast-enhanced MR imaging of musculoskeletal tumors: basic principles and clinical applications. J Magn Reson Imaging. 1996;6:311-21.
63. Van der Woude HJ, Bloem JL, Hogendoorn PC. Preoperative evaluation and monitoring chemotherapy in patients with high-grade osteogenic and Ewing's sarcoma: review of current imaging modalities. Skeletal Radiol. 1998;27:57-71.
64. Ongolo-Zogo P, Thiesse P, Sau J, et al. Assessment of osteosarcoma response to neoadjuvant chemotherapy: comparative usefulness of dynamic gadolinium-enhanced spin-echo magnetic resonance imaging and technetium-99m skeletal angioscintigraphy. Eur Radiol. 1999;9:907-14.
65. Stefan SB, Beate KB, Günter D, et al. Prognostic Factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. J Clin Oncol. 2002;3:776-90.
66. Hameed M. Small round cell tumors of bone. Arch Pathol Lab Med. 2007;131:192-204.
67. De Álava E, Gerald WL. Biology of neoplasia. Ewing's sarcoma and related tumors. Tumor biology and clinical applications. J Clin Oncol. 2000;18:204-13.
68. Riggi N, Cironi L, Provero P, et al. Development of Ewing's sarcoma from primary bone marrow-derived mesenchymal progenitor cells. Cancer Res. 2005;65:11459-68.
69. Reinus WR, Gilula LA. Radiology of Ewing's sarcoma: Intergroup Ewing's sarcoma study (IESS). Radiographics. 1984;4:929-44.
70. Frouge C, Vanel D, Coffre C, et al. The role of magnetic resonance imaging in the evaluation of Ewing sarcoma: a report of 27 cases. Skeletal Radiol. 1988;17:387-92.
71. Kransdorf MJ, Smith SE. Lesions of unknown histogenesis: Langerhans cell histiocytosis and Ewing sarcoma. Semin Musculoskelet Radiol. 2000;4:113-25.
72. Shapeero LG, Vanel D, Sundaram M, et al. Periosteal Ewing sarcoma. Radiology. 1994;191:825-31.
73. Rosen G, Wollner N, Tan C, et al. Proceedings: disease-free survival in childrens Ewing's sarcoma treated with radiation therapy and adjuvant four-drug sequential chemotherapy. Cancer. 1974;33:384-93.
74. Nesbit ME Jr, Gehan EA, Burgert EO, et al. Multimodal therapy for the management of primary, non-metastatic Ewing's sarcoma of bone: a long-term follow-up of the First Intergroup Study. J Clin Oncol. 1990;8:1664-74.
75. Burgert EO, Nesbit ME, Garnsey LA, et al. Multimodal therapy for the management of non-pelvic, localized Ewing's sarcoma of bone: Intergroup Study IESS-II. J Clin Oncol. 1990;8:1514-24.
76. Craft AW, Cotterill SJ, Bullimore JA, et al. Long-term results from the first UKCCSG Ewing's Tumor Study (ET-1). United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG) and the Medical Research Council Bone Sarcoma Working Party. Eur J Cancer. 1997;33:1061-9.
77. Craft AW, Cotterill S, Malcolm A, et al. Ifosfamide-containing chemotherapy in Ewing's sarcoma: the Second United Kingdom Children's Cancer Study Group and the Medical Research Council Ewing's Tumor Study. J Clin Oncol. 1998;16:3628-33.
78. Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. N Engl J Med. 2003; 348: 694-701.
79. Kolb EA, Kushner BH, Gorlic R, et al. Long-term event-free survival after intensive chemotherapy for Ewing's family of tumors in children and young adults. J Clin Oncol. 2003;21:3423-30.
80. Schuck A, Ahrens S, Pauluseen M, et al. Local therapy in localized Ewing tumors: results of 1,058 patients treated in the CESS 81, CESS 86 and EICESS 92 trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003; 55:168-77.
81. Trang H, Meyers P, Wexler L, et al. Radiation therapy for Ewing's sarcoma: results from Memorial Sloan-Kettering in the modern era. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;64:544-50.
82. Dunst J, Jurgens H, Sauers R, et al. Radiation therapy in Ewing's sarcoma: an update of the CESS 86 trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995;32:919-30.
83. Oberlin O, Rey A, Desfachelles AS, et al. Impact of high-dose busulfan plus melphalan as consolidation in metastatic Ewing tumors: a study by the Société Française des Cancers de l'Enfant. J Clin Oncol. 2006;24:3997-4002.
84. Meyers PA, Krailo MD, Ladanyi M, et al. High-dose melphalan, etoposide, total-body irradiation and autologous stem-cell reconstitution as consolidation therapy for high-risk Ewing's sarcoma does not improve prognosis. J Clin Oncol. 2001;19:2812-20.
85. The histological response to chemotherapy as a predictor of the oncological outcome of operative treatment of Ewing sarcoma. J Bone Joint Surg Am. 1998;80:1020-33.
86. Fuchs B, Valenzuela RG, Inwards C, et al. Complications in long-term survivors of Ewing sarcoma. Cancer. 2003;98:2687-92.
87. Bacci G, Balladelli A, Forni C, et al. Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for Ewing sarcoma family tumors in patients aged between 40 and 60: report of 35 cases and comparison of results with 586 younger patients treated with the same protocols in the same years.
88. Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M, et al. Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. J Clin Oncol. 2000;18:3108-14.
89. Bovée JV, Cleton-Jansen A, Taminiau AH, et al. Emerging pathways in the development of chondrosarcoma of bone and implications for targeted treatment. Lancet. 2005;6:599-607.
90. Murphey MD, Walker EA, Wilson AJ, et al. From the archives of the AFIP: imaging of primary chondrosarcoma: radiologic-pathologic correlation. Radiographics. 2003;23:1245-78.
91. Brien EW, Mirra JM, Kerr R. Benign and malignant cartilage tumors of bone and joint: their anatomic and theoretical basis with an emphasis on radiology, pathology and clinical biology. I. The intramedullary cartilage tumors. Skeletal Radiol. 1997; 26:325-53.
92. Brien EW, Mirra JM, Luck JV Jr. Benign and malignant cartilage tumors of bone and joint: their anatomic and theoretical basis with an emphasis on radiology, pathology and clinical biology. II. Juxtacortical cartilage tumors. Skeletal Radiol. 1999;28:1-20.
93. Murphey MD, Flemming DJ, Boyea SR, et al. Enchondroma vs. chondrosarcoma in the appendicular skeleton: differentiating features. Radiographics. 1998;18:1213-37.
94. Geirnaerdt MJ, Hermans J, Bloem JL, et al. Usefulness of radiography in differentiating enchondroma from central grade I chondrosarcoma. Am J Roentgenol. 1997;169:1097-104.
95. Feldman F, Van Heertum R, Manos C. 18FDG PET scanning of benign and malignant musculoskeletal lesions. Skeletal Radiol. 2003;32:201-8.
96. Feldman F, Van Heertum R, Saxena C, et al. 18FDG-PET applications for cartilage neoplasms. Skeletal Radiol. 2005;34:367-74.
97. Vanel D, De Paolis M, Monti C, et al. Radiological features of 24 periosteal chondrosarcomas. Skeletal Radiol. 2001;30:208-12.
98. Rozeman LB, Cleton-Jansen AM, Hogendoorn PC, et al. Pathology of primary malignant bone and cartilage tumours. International Orthopaedics (SICOT). 2006;30:437-44.

99. Gitelis S, Bertoni F, Picci P, et al. Chondrosarcoma of bone. J Bone Joint Surg. 1981;63:1248-57.
100. Bauer HC, Brosio O, Kreicbergs A, et al. Low-risk of recurrence of enchondroma and low-grade chondrosarcoma in extremities: 80 patients followed for 2-25 years. Acta Orthop Scand. 1995; 66:283-88.
101. Etchebehere M, De Camargo OP, Croci AT, et al. Relationship between surgical procedure and outcome for patients with grade I chondrosarcomas. Clinics. 2005;60:121-6.
102. Malawer MM. Tumors of the shoulder girdle: technique of resection and description of a surgical classification. Orthop Clin N Am. 1991;22:7-35.
103. Muscolo DL, Ayerza MA, Aponte-Tinao LA, et al. Use of distal femoral osteoarticular allografts in limb salvage surgery: surgical technique. J Bone Joint Surg Am. 2006;88 Suppl I:305-21.
104. Zarestski A, Amir A, Meller I, et al. Free fibula long bone reconstruction in orthopaedic oncology: a surgical algorithm for reconstructive options. Plast Reconstr Surg. 2004;113:1989-2000.
105. Cappana R, Campanacci DA, Belot N, et al. A new reconstructive technique for intercalary defects of long bones: the association of massive allograft with vascularized fabular autograft: long-term results and comparison with alternative techniques. Clin North Am. 2007;38:51-60.
106. Viehweger E, González JF, Launay F, et al. Shoulder arthrodesis with vascularized fibular graft after tumor resection of the proximal humerous. Rev Chir Orthop. 2001;91:523-9.
107. Araki N, Myoui A, Kuratsu S, et al. Intraoperative extracorporeal autogenous irradiated bone grafts surgery. Clin Orthop Relat Res. 1999;368:196-206.
108. Manabe J, Ahmed AR, Kawaguchi N, et al. Pasteurized autologous bone graft in surgery for bone and soft tissue sarcoma. 2004; 419:258-66.
109. Cañadell J, Forriol F, Cara JA, et al. Removal of metaphyseal bone tumors with preservation of the epiphysis: physeal distraction before excision. En: Cañadell J, San Julián M, Cara JA. Surgical treatment of malignant bone tumors. The experience at the University Clinic of Navarra. Pamplona: Eurograff; 1995. p. 153-60.
110. Manfrini M, Gasbarrini A, Malagutti C, et al. Intraepiphyseal resection of the proximal tibia and its impact on lower limb growth. Clin Orthop Relat Res. 1999;358:111-9.
111. Cara JA, Schweitzer D, Cañadell J. Manejo de las fracturas patológicas en los tumores óseos primitivos malignos. Rev Ortop Traum. 1993;37 Suppl II:56-8.
112. Enneking WF. The anatomic considerations in tumor surgery: pelvis. musculoskeletal tumor surgery. Vol 2. Nueva York: Churchill Livingstone; 1983. p. 483-529.

Tumores del estroma gastrointestinal

Esperanza Torres Sánchez y María Isabel Sevilla García

INTRODUCCIÓN

El término GIST se utilizó por primera vez en 1983 para agrupar una serie de neoplasias gastrointestinales no epiteliales que hasta entonces eran clasificadas como leiomiomas, leiomiosarcomas, leiomioblastomas, neurofibromas o schwannomas, y que compartían el hecho de no presentar rasgos inmunohistoquímicos de las células de Schwann ni características ultraestructurales de las células musculares lisas[1]. Aunque poco frecuente, representa el sarcoma más común del tracto gastrointestinal, apareciendo también en el omento y el mesenterio, con un potencial maligno variable.

Se ha sugerido que los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) se originan a partir de la células intersticiales de Cajal que derivan de las células madres mieloides, con positividad para el antígeno CD34 en el 52-72% de los casos y para CD117 (un epítopo de la proteína cinasa KIT) en un 95%[2].

El tratamiento inicial es quirúrgico, con escasa respuesta a los quimioterápicos. En 2001 el mesilato de imatinib demostró gran actividad en el tratamiento de estos tumores, como se constata en los ensayos desarrollados y que analizaremos más adelante, constituyendo el tratamiento de elección en la enfermedad avanzada. Posteriormente, en 2006, la FDA aprobó sunitinib para el tratamiento de los pacientes refractarios o intolerantes a imatinib.

EPIDEMIOLOGÍA

Representan aproximadamente un 5% de todos los sarcomas, siendo los tumores mesenquimales más frecuentes del tracto digestivo. La incidencia anual estimada es de 10-20 casos/millón[3], aunque muchos tumores pequeños y asintomáticos permanecen indetectables, como muestra un estudio publicado en 2005 en el que en una serie de 1.000 autopsias se hallaron dos casos[4].

No existen grandes diferencias en cuanto a sexos, con una ligera predominancia del sexo masculino, y una edad media al diagnóstico de unos 60 años con casos esporádicos en niños y adultos jóvenes[5].

Los GIST pueden aparecer a lo largo de todo el tracto digestivo, con una frecuencia variable: 5% en esófago, 50-60% en estómago, 25-30% en intestino delgado, 5-10% en colon y recto. Pueden encontrarse casos localizados en apéndice, vesícula biliar y páncreas, y en un 10% de los pacientes su origen se sitúa fuera del tubo digestivo, en el mesenterio, el omento, el retroperitoneo o la pelvis, dando lugar a lo que se conoce como GIST extragastrointestinal[6].

Existen una serie de síndromes infrecuentes asociados a este tipo de tumores como son la neurofibromatosis tipo 1, la tríada de Carney y el síndrome de GIST familiar. En la neurofibromatosis tipo 1 los tumores suelen ser múltiples, generalmente de pequeño tamaño, comportamiento indolente, con predilección por el intestino delgado, generalmente sin mutación de KIT ni PDGFRα y con positividad para S100 en un 60% de los casos. La tríada de Carney incluye GIST gástrico multifocal, paraganglioma extraadrenal funcionante multicéntrico y condroma pulmonar. Se da con mayor frecuencia en pacientes jóvenes, con predominancia en el sexo femenino (85%) y con

un comportamiento indolente. El GIST familiar es muy infrecuente, con herencia autosómica dominante de la mutación de KIT o PDGFRα[7].

PRESENTACIÓN CLÍNICA

El síntoma inicial más frecuente es el sangrado por crecimiento local y erosión de vasos sanguíneos, pudiendo ocurrir hacia la cavidad abdominal, dando lugar a dolor abdominal agudo con anemia grave y provocando el tratamiento quirúrgico urgente, o bien hacia la luz del tracto digestivo causando hematemesis, melenas y anemia. Además, pueden aparecer otros síntomas como dolor abdominal, saciedad precoz, disfagia, ictericia obstructiva, fiebre y síntomas relacionados con la anemia, así como masa abdominal asintomática. Entre un 10-25% de los pacientes debutan con enfermedad metastásica.

El tamaño tumoral es muy variable, desde milímetros hasta más de 30 cm, con una media de 5-8 cm. En cuanto al comportamiento tumoral, los GIST con frecuencia se diseminan intraabdominalmente, con implantes en peritoneo (20-40%), omento, mesenterio y otras serosas, así como en hígado (50-60%), siendo rara la diseminación ganglionar (< 10%) y extraabdominal, con un 10% de afectación ósea y pulmonar. Tienen gran tendencia a la siembra, con casos de metastatización en cicatrices quirúrgicas e incluso en el trayecto de punciones por aguja[8].

DIAGNÓSTICO

Macroscópicamente son tumores bien circunscritos y rodeados por una seudocápsula. Los de gran tamaño presentan con frecuencia degeneración quística o necrosis central. En un 70% están formados por células fusiformes, en un 20% por células redondas (tipo epitelioide) y en el resto por una mezcla de ambas o incluso células pleomórficas.

La mayoría (95%) presentan tinción positiva de la proteína KIT (CD117) con un patrón focal, difuso o mixto. Esta expresión de KIT es muy útil para distinguirlos de otras neoplasias mesenquimales. Un 60-70% expresan CD34, presente en células endoteliales y progenitores hematopoyéticos, con predominio en tumores localizados en colon, recto y esófago. En muchos GIST está sobreexpresada una isoforma de la proteína cinasa C, la PKC θ, lo que puede emplearse para identificar GIST sin expresión de KIT[9]. Además, algunos GIST pueden presentar positividad para la actina del músculo liso (SMA, 30-40%), sobre todo los situados en intestino delgado, aunque suelen ser negativas las tinciones de S-100 (95%) y desmina (98%)[10].

Se estima que en un 80% de los casos existen mutaciones en el protooncogén *c-kit*, situado en el cromosoma 4, y que codifica la proteína KIT, que dan lugar a la activación constitutiva de KIT. En un 66-70% la mutación se encuentra en el exón 11, en el 13% en el exón 9 y en el 2-8% en los exones 13 o 17. En ausencia de mutación del c-kit una proporción significativa de GIST presenta mutaciones del PDGFRα, un receptor de la tirosina cinasa de función similar. En general estas mutaciones se presentan en un 5-7% de los pacientes, especialmente en los CD117 negativos o débilmente positivos, gástricos, con morfología epitelioide o mixta y células gigantes multinucleadas[11].

Existe aproximadamente un 10% de casos en los que no se detectan mutaciones ni en el gen *KIT* ni en PDGFRα. Para el diagnóstico de estos pacientes se requiere un patólogo experto que analice la morfología y el estudio genotípico del gen *KIT* y PDGFRα en el tumor, ya que existen tumores negativos por inmunohistoquímica que presentan mutaciones. Las mutaciones de *KIT* se detectan también en otros tumores como el sarcoma sinovial, rabdomiosarcoma, angiosarcoma, glioma, tumores germinales, melanoma, fibromatosis, sarcoma granulocítico y mastocitosis[12].

Los estudios de imagen recomendados al diagnóstico son la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética nuclear y la tomografía por emisión de positrones (PET)[13].

En definitiva, el diagnóstico de GIST debe realizarse a partir de los hallazgos radiográficos, la presentación clínica, la morfología de las células tumorales y el estudio inmunohistoquímico de la muestra tumoral.

Tabla 1. Grupos de riesgo[11]

Riesgo	Tamaño (cm)	Índice mitótico/50 cga
Muy bajo	< 2	< 5
Bajo	2-5	< 5
Intermedio	< 5 5-10	6-10 < 5
Alto	> 5 > 10 Cualquiera	> 5 Cualquiera > 10

FACTORES PRONÓSTICOS

Debido al heterogéneo comportamiento clínico de los GIST se ha estudiado el valor pronóstico de múltiples variables. Actualmente, el tamaño y el índice de proliferación (Ki67 o actividad mitótica) son los dos indicadores más empleados para establecer el pronóstico tumoral, reconociendo que es difícil establecer puntos de corte dado que en varios estudios éstos varían según la localización del tumor. En general se considera que un índice mitótico menor de 5 por 50 campos de gran aumento predice un comportamiento benigno. Un índice proliferativo Ki67 mayor del 10% se ha asociado a peor pronóstico en algunos estudios, pero queda por determinar si su valor en la determinación del pronóstico es superior al índice mitótico[6]. En cuanto al tamaño, los tumores gástricos menores de 5 cm con bajo índice mitótico se comportan de forma benigna. Incluso cuando el tamaño es mayor, de 5-10 cm, el pronóstico es bueno siempre que el índice mitótico sea bajo, con supervivencia global (SG) a 5, 10 y 15 años del 98, 85 y 75%, respectivamente. En los tumores de intestino delgado, sin embargo, un tamaño superior a 5 cm se correlaciona típicamente con un comportamiento agresivo independientemente del índice mitótico, observándose una agresividad intermedia incluso con tamaños inferiores, de 2-5 cm. En general puede afirmarse que los tumores menores de 2 cm suelen correlacionarse con una actividad mitótica mínima y su pronóstico es muy bueno, y los mayores de 10 cm tienden a comportarse de forma agresiva. En los localizados en intestino delgado el umbral de tamaño para predecir un comportamiento agresivo debe ser 1-2 cm menor que en el resto de localizaciones. Los GIST extragastrointestinales se comportan también de una forma más agresiva. Teniendo en cuenta tamaño e índice mitótico se establecieron en la reunión de consenso de USNIH de 2001 cuatro grupos de riesgo: muy bajo, bajo, intermedio y alto (Tabla 1), existiendo clasificaciones que incluyen también la localización[11]. El valor pronóstico de las mutaciones de KIT no está aún bien definido.

TRATAMIENTO

Local

La resección completa de la enfermedad macro y microscópica es el tratamiento estándar de las lesiones no metastásicas siempre que pueda preservarse la función del órgano donde se localicen. Debido a que los GIST no suelen infiltrar de forma difusa se admite por consenso que en localizaciones como el estómago o el intestino la resección en cuña es un procedimiento adecuado. En otras localizaciones como el esófago, el duodeno y el recto esto no suele ser técnicamente posible, y las resecciones amplias son el tratamiento de elección. En afectación de omentos o mesenterio se recomienda la resección en bloque de toda la enfermedad visible, incluyendo los órganos adyacentes a los que se encuentre adherida para evitar la ruptura capsular y la siembra intraabdominal. El empleo de cirugía laparoscópica es controvertido por el alto riesgo de ruptura tumoral y siembra peritoneal, aunque es una opción a valorar en tumores pequeños, especialmente en los menores de 2 cm[14].

Aunque la existencia de márgenes de resección positivos no se ha demostrado que comprometa la supervivencia, sí puede aumentar el riesgo de recaída peritoneal. La linfadenectomía no es un procedimiento de rutina dado el bajo riesgo de diseminación ganglionar, debiendo contemplarse únicamente en casos de afectación evidente[13]. La resección macroscópica completa es posible en aproximadamente el 85% de los casos con tumores

localizados, hallándose márgenes microscópicamente negativos en el 70-95% de los mismos[11].

Tratamiento sistémico

Aproximadamente, un 50% de los GIST recurrirán tras cirugía, con una mediana de 18-24 meses, incluso tras una resección completa. En la mayoría de los casos la recidiva se produce a nivel hepático y/o peritoneal de forma multifocal, lo que imposibilita habitualmente el rescate quirúrgico.

Los GIST presentan escasa respuesta al tratamiento quimio y radioterápico. El mesilato de imatinib (STI 571, Gleevec®) es un inhibidor competitivo de diversas tirosina cinasas, incluidas KIT y PDGFRα, que ha demostrado aumento en la SG de los pacientes con GIST metastásico o irresecable[15], considerándose en la actualidad el tratamiento de elección en estos casos. Imatinib ha demostrado actividad en dosis que varían de los 400-1.000 mg/día en ensayos fase I y II[16,17]. Se han realizado dos estudios fase III aleatorizados, uno europeo-australiano (EORTC/ISG/AGITG 62005) y otro norteamericano (S0033), comparando las dosis de 400 y 800 mg/día hasta progresión o toxicidad. En ambos estudios existía la posibilidad de cruce a la dosis de 800 mg tras progresión a la dosis inferior. El diseño de ambos es similar, aunque el objetivo primario del europeo fue la supervivencia libre de progresión (SLP) y el del americano incluía también la SG. Entre los objetivos secundarios de ambos se encontraban la tasa de respuesta RECIST y la toxicidad. Los resultados de ambos coinciden en señalar la ausencia de diferencias significativas en cuanto a tasa de respuesta, control de enfermedad, SLP y SG entre las dos ramas, observándose mayor toxicidad al emplear la dosis de 800 mg/día. Al aumentar la dosis hasta 800 mg/día en los pacientes que habían progresado a 400 mg/día se observaron en los dos ensayos un 2,3-3% de respuestas parciales y un 27-28% de estabilizaciones[18-21]. Teniendo en cuenta estos ensayos, actualmente se recomienda mesilato de imatinib a dosis de 400 mg/día como tratamiento inicial de elección, pudiéndose escalar dosis hasta 800 mg/día a la progresión.

La respuesta clínica a imatinib y la SLP y SG se relacionaron con el estado mutacional del tumor. Los pacientes con mutaciones en el exón 11 presentaron mayores tasas de respuesta que aquellos con mutaciones en el exón 9 o sin mutaciones de KIT o PDGFRα (69, 34 y 25% en el ensayo europeo, y 67, 40 y 39% en el americano)[22,23]. La SLP y la SG en el ensayo S0033 fueron superiores en los pacientes con mutaciones en el exón 11[23]. En el estudio europeo-australiano se halló una mayor SLP en los pacientes con mutación en el exón 9 empleando la dosis inicial de 800 mg/día frente a la de 400 mg/día ($p = 0,0013$)[22], lo que fue confirmado en un metaanálisis de los dos ensayos, incluyendo datos de 1.640 pacientes, aunque no se tradujo en una diferencia significativa en la SG[24]. En el ensayo 62005 se observó que las respuestas al aumento de dosis a 800 mg tras la progresión se relacionaban con los pacientes que no mostraban mutaciones (83%) o éstas se encontraban en el exón 9 (57%), siendo infrecuente que los pacientes con mutaciones en el exón 11 se beneficiaran (7%)[22].

La respuesta al tratamiento con imatinib puede observarse precozmente mediante el PET, que muestra una disminución de la captación en las lesiones tumorales a los pocos días del inicio del tratamiento[5]. Es importante señalar que la evaluación de la respuesta tumoral por criterios RECIST no se correlaciona adecuadamente con la respuesta clínica ni con los resultados de descenso de captación por PET tras tratamiento con imatinib. Los criterios de Choi, la disminución del tamaño tumoral en un 10% unidimensionalmente y el descenso en un 15% de la densidad tumoral medida por TC con contraste muestran mejor correlación tanto con los resultados de la PET como en predicción de tiempo a la progresión[25].

En cuanto a la duración del tratamiento, el Grupo Francés de Sarcoma realizó un ensayo fase III empleando imatinib durante 1 año y aleatorizando a los pacientes en respuesta o con estabilización de la enfermedad a interrupción del tratamiento con reintroducción del fármaco a la progresión frente a tratamiento de mantenimiento. El objetivo primario fue la SLP y los secundarios la SG, tasa de respuesta tras la reintroducción de imatinib y calidad de vida. Se incluyeron 182 pacientes,

Tabla 2. Ensayos en marcha[3]

Agente	Mecanismo	Fase	Ensayo
Imatinib	KIT y PDGFR	II	RTOG-S-0132. Neoadyuvancia en pacientes potencialmente resecables. Cerrado
Imatinib	KIT y PDGFR	III	SSG XVIII/AIO. Adyuvancia 1 *vs* 3 años en resecados de alto riesgo
Imatinib	KIT y PDGFR	III	EORTC 62024. Adyuvancia 24 meses *vs* observación en resecados de intermedio-alto riesgo
Nilotinib	KIT y PDGFR	III	Nilotinib *vs* BSC tras fallo a imanitinib y sunitinib
Everolimus	Inhibidor de mTOR	II/III	Everolimus + imatinib tras progresión a imatinib 400 mg/día
Sorafenib	Inhibidor de múltiples cinasas	II	Tras fallo a imanitinib o sunitinib
Vatalanib	KIT, PDGFR, VEGFR 1, 2, 3	II	En fallo o intolerancia a imatinib
AZD2171	Inhibidor RTK (VEGF)	II	En resistencia o intolerancia a imatinib
IPI-504	Inhibidor Hsp90	I	Seguridad y farmacocinética en GIST metastásico o irresecable

de los cuales 58 fueron aleatorizados. El estudio se interrumpió tras observarse un exceso de progresiones en el brazo de discontinuación del tratamiento[26], por lo que actualmente se considera que se debe tratar con imatinib hasta progresión o toxicidad inaceptable.

Tratamiento adyuvante

Una vez confirmada la actividad de imatinib en el seno de la enfermedad localmente avanzada irresecable y metastásica se pusieron en marcha estudios para determinar su papel en adyuvancia. En 2007 se publicó un estudio piloto realizado sobre 23 pacientes con GIST resecados completamente (R0) de alto riesgo a los que se administró imatinib 400 mg/día durante 1 año, comparando la SLP con 48 controles históricos. Se halló una diferencia estadísticamente significativa a favor del grupo de adyuvancia[27]. El ACOSOG Z9001 es un ensayo fase III aleatorizado no ciego que incluyó 708 pacientes con GIST de alto riesgo resecados y los aleatorizó a tratamiento adyuvante con imatinib 400 mg/día durante 1 año frente a placebo, estableciendo como objetivo primario la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y como secundarios la SG y la seguridad. Los resultados de un análisis interino con un seguimiento de 1,2 años se hicieron públicos tras observarse una mejoría significativa en SLE a favor del grupo que recibió adyuvancia[28]. Debido a que los resultados son aún preliminares, la recomendación de la ESMO es considerar el tratamiento adyuvante con imatinib como investigacional[3] (Tabla 2).

Tratamiento de pacientes refractarios a imatinib

Aunque la mayoría de los pacientes responden inicialmente a imatinib, sólo un 30-40% de los pacientes continúan sin progresión tumoral a los 24 meses. Se distinguen dos tipos de resistencia a imatinib:

- Primaria: progresión en los primeros 6 meses del tratamiento, relacionada generalmente con la ausencia de mutaciones de KIT, mutaciones en el exón 9 o PDGFRα mutado con una mutación D842V[29].
- Secundaria: progresión tras 6 meses de tratamiento, que podría explicarse por varios

Tabla 3. Seguimiento[12]		
NCCN	Todos	TC abdominopélvica/3-6 meses durante 3-5 años y después anual
ESMO	> 5 cm y > 5 mit/50 cga	TC/3-4 meses durante 3 años, cada 6 meses los siguientes 2 años y anualmente después
	< 5 cm y < 5 mit/50 cga	TC/6 meses durante 5 años

mecanismos: adquisición de mutaciones secundarias en los genes *KIT* o PDGFRα, amplificación genómica de *KIT* y sobreexpresión de la proteína y activación de otros receptores de la tirosina cinasa[30].

Sunitinib malato es un inhibidor de múltiples tirosina cinasas, incluidos los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular 1, 2 y 3, KIT, PDGFRα y β, entre otros. La dosis máxima tolerada es de 50 mg/día vía oral durante 4 semanas cada 6 semanas. Su aprobación para el tratamiento de pacientes con GIST refractarios o intolerantes a imatinib se debe a los resultados de un ensayo fase III aleatorizado doble ciego en el que estos pacientes recibían sunitinib frente a placebo con una *ratio* 2:1. El objetivo primario fue el tiempo a la progresión y los secundarios SLP, tasa de respuesta y SG. El análisis por intención de tratar incluyó 312 pacientes. El ensayo se cerró precozmente tras observarse en el primer análisis interino un aumento en la mediana del tiempo a la progresión (27,3 *vs* 6,4 semanas; p < 0,0001) y en la SLP a favor del tratamiento con sunitinib, con un 7% de respuestas parciales y un 58% de estabilizaciones[31]. Se ha observado mayor tasa de respuesta en pacientes con mutaciones de KIT en el exón 9 y ausencia de efecto en los pacientes con mutaciones secundarias de KIT en el exón 17[32].

Existen otros agentes en investigación como nilotinib, everolimus, dasatinib, sorafenib, AZD2171, IPI-504 y vatalanib (PTK787/ZK222584)[3] (Tabla 2).

SEGUIMIENTO

Debido a que la mayoría de las recurrencias se producen en los primeros 3-5 años se recomienda un seguimiento más intensivo durante este periodo, aunque no se ha llegado a un consenso. Las recomendaciones de la ESMO se basan en la estratificación del riesgo, mientras que las guías del NCCN aconsejan un mismo seguimiento para todos los casos[12] (Tabla 3).

BIBLIOGRAFÍA

1. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors: reappraisal of histogenesis. Am J Surg Pathol. 1983;7:507-19.
2. Hirota S, Isokazi K. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. Science. 1998;279:577-80.
3. Demetri GD, Joensuu H. Systemic treatment of patients with gastrointestinal stromal tumor: current status and future opportunities. EJC. 2008;I Suppl 6:1-14.
4. Nilsson BP, Bumming P. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era. Cancer. 2005;103:821-9.
5. Van der Zwan SM, DeMatteo RP. Gastrointestinal stromal tumor: 5 years later. Cancer. 2005;104(9):1781-8.
6. Rubin RP. Gastrointestinal stromal tumors: an update. Histopathology. 2006;48:83-96.
7. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors. Review on morphology, molecular pathology, prognosis and differential diagnosis. Arch Pathol Lab Med. 2006;130:1466-78.
8. Joensuu H. Gastrointestinal stromal tumor (GIST). Ann Oncol. 2006;17 (10):280-6.
9. Motegi A, Sakurai S. PKC θ, a novel immunohistochemical marker for gastrointestinal stromal tumors (GIST), especially useful for identifying KIT-negative tumors. Pathol Int. 2005;55:106-12.
10. Fletcher CDM, Berman JJ. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. Human Pathol. 2002;33:459-65.
11. Parfitt JR, Streutker CJ. Gastrointestinal stromal tumors: a contemporary review. Pathol Res Pract. 2006;202:837-47.
12. Gupta P, Tewari M. Gastrointestinal stromal tumor. Surg Oncol. 2008;17:129-38.
13. Blay JY, Bonvalot S. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO. Ann Oncol. 2005;16:566-78.
14. Demetri GD, Benjamin RS. NCCN task force report: optimal management of patients with gastrointestinal stromal tumors (GIST): expansion update of NCCN clinical practice guidelines. J Natl Compr Netw. 2004;2:1-26.
15. Byrd DG, Demetri GD. Evaluation of imatinib mesylate in patients with large volume gastrointestinal stromal tumors. American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; junio 2007; Chicago (IL).
16. Demetri GD, Von Mehren M. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. N Engl J Med. 2002;347:472-80.
17. Van Oosterom AT, Judson I. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. Lancet. 2001;358:1421-3.

18. Blanke CD, Cathryn Rankin GD. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the KIT receptor tyrosine kinase: S0033. J Clin Oncol. 2008; 26(4):626-32.
19. Verweij J, Casali PG. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. Lancet. 2004;364:1127-34.
20. Casali P, Verweij J. Imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST): survival analysis of the intergroup EORTC/ ISG/AGITG randomized trial in 946 patients. Eur J Cancer. 2005; 2(Suppl):201[abstract 711].
21. Zalcberg JR, Verweij J. Outcome of patients with advanced gastrointestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. Eur J Cancer. 2005; 41:1751-7.
22. Debiec-Rychter M, Sciot R. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. Eur J Cancer. 2006;42:1093-103.
23. Heinrich MC, Schoemaker JS. Correlation of target kinase genotype with clinical activity of imatinib mesylate (IM) in the phase III Intergroup Study S0033 of patients with unresectable or metastatic GI stromal tumors (GISTs) expressing KIT (KIT+) [abstract]. 41st ASCO Annual Meeting; mayo 2005; Orlando (FL); p. 3 s.
24. Benjamin RS, Choi H. We should desist using RECIST, at least in GIST. J Clin Oncol. 2007;25(13):1760-4.
25. Van Glabbeke M, Owzar K. Comparison of two doses of imatinib for the treatment of gastrointestinal stromal tumors (GIST): a meta-analysis based on 1,640 patients. 43rd Annual Meeting of ASCO; junio 2007; Chicago (IL) [abstract 10004].
26. Blay JY, Le Cesne A. Prospective multicentric randomized phase III study of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors comparing interruption vs. continuation of treatment beyond 1 year: the French Sarcoma Group. J Clin Oncol. 2007;25 (9):1107-13.
27. Nilsson B, Sjölund K. Adjuvant imatinib treatment improves recurrence-free survival in patients with high-risk gastrointestinal stromal tumours (GIST). Br J Cancer. 2007;96:1656-8.
28. DeMatteo R, Owzar K. Intergroup Adjuvant GIST Study Team. Adjuvant imatinib mesylate increases recurrence free survival (RFS) in patients with completely resected localized primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). North American Intergroup Phase III trial Ascosog Z9001. 43rd Annual Meeting of ASCO; junio 2007; Chicago (IL) [abstract 10079].
29. Badalamenti G, Rodolico V. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): focus on histopathological diagnosis and biomolecular features. Ann Oncol. 2007;18 (Suppl 6):136-40.
30. Samelis GF, Ekmektzoglou KA. Gastrointestinal stromal tumours: clinical overview, surgery and recent advances in imatinib mesylate therapy. ESJO. 2007;33:942-50.
31. Demetri GD, Van Oosterom AT. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. Lancet. 2006;368: 1329-38.
32. Lasota J, Miettinen M. Clinical significance of oncogenic KIT and PDGFRα mutations in gastrointestinal stromal tumours. Histopathol. 2008. Epub ahead of print.

Sarcoma de Kaposi

Miquel Nogué Aliguer

INTRODUCCIÓN

El sarcoma de Kaposi (SK) es un tumor infrecuente, de origen mesenquimal, descrito por el dermatólogo húngaro M. Kaposi en 1872. Afecta principalmente a la piel, aunque potencialmente puede localizarse en mucosas, tracto gastrointestinal y pulmón.

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Existe suficiente evidencia para situar a un γ virus herpes, el virus herpes 8 (VHH-8), conocido también como virus herpes asociado al SK (VHSK), como el agente causal del SK. También se ha relacionado a este agente como el responsable de un subtipo raro de linfoma, el asociado a derrame, y a la enfermedad de Castleman[1,2].

El SK se inicia o se potencia por una infección del VHH-8. Se desconoce en gran medida el mecanismo íntimo de producción del SK, aunque se conoce que el VHH-8 codifica genes capaces de alterar el ciclo celular, inhibir apoptosis e inducir proliferación celular[3]. No obstante, debe existir un contexto de disregulación inmunológica caracterizada por una activación de linfocitos CD8 y la producción de citocinas tipo Th1 (IFN γ, TNF α, IL-1 β, IL-6, Onco M, PDGF, TGF β), que inducen una activación endotelial vascular que conduce a la extravasación de células linfomonocitarias, formación de células estrelladas (células propiamente del SK) y angiogénesis[1].

La prevalencia de anticuerpos contra el VHH-8 refleja la distribución geográfica de la enfermedad: hasta un 50% en regiones de África central, 10-30% en regiones mediterráneas y menos de un 5% en Occidente[3]. En España, la prevalencia de seropositivos contra VHH-8 en la población general es del 6,5%. En grupos de riesgo es del 86,7% en homosexuales VIH+, del 28% en homosexuales VIH–, del 17% en heterosexuales y del 11,5% en drogadictos por vía endovenosa[4].

Así, en hombres infectados por VIH y VHH-8 el riesgo de tener SK es más de cinco veces superior, de forma que la posibilidad de tener un SK a los 10 años es del 50%. Se estima que el periodo de latencia, sin tratamiento antirretroviral, entre la detección de la seropositividad por ambas infecciones y la aparición del SK estaría entre los 33-78 meses[2].

El crecimiento del VHH-8 es especialmente importante en la saliva, aunque también se localiza en sangre y semen. La transmisión se cree que es principalmente a través de la saliva, aunque puede también transmitirse a través de contacto sanguíneo, sexual o placentofetal.

Además del SK, es bien conocida la asociación de linfomas no Hodgkin y carcinoma de cérvix con la inmunosupresión propia de la infección por VIH, de forma que se aceptan como neoplasias diagnósticas de SIDA. En este grupo existe también un aumento del riesgo de neoplasias no diagnósticas de SIDA: angiosarcoma, linfoma de Hodgkin (especialmente celularidad mixta y depleción linfocítica), mieloma múltiple, cáncer de pulmón, de pene, de labio, de SNC y seminoma testicular[5,6].

Existen diferentes tipos de SK:

– SK clásico. También llamado mediterráneo, afecta sobre todo a varones en una relación de 10:15 hombres:mujer (en este contexto la

mujeres raramente se infectan por VHH-8), en edades avanzadas (entre 50-70 años) pacientes ancianos, en regiones del este y sur de Europa.

El tabaco aparece como un factor protector, con una incidencia cuatro veces inferior en fumadores. Como factores de riesgo están el uso tópico de corticosteroides, higiene cutánea deficiente, historia de asma o alergia en hombres[7].

La enfermedad consiste en máculas o pápulas desde el color rojizo-violáceo hasta el marrón oscuro. Con frecuencia son asintomáticas, suelen estar limitadas a la piel, son asimétricas y de localización distal en extremidades inferiores. El curso suele ser indolente, con una lenta progresión que puede conducir a estasis venosa y linfedema. La afectación sistémica puede aparecer en etapas tardías de la enfermedad, suele ser asintomática, descubriéndose con frecuencia durante la autopsia. Es frecuente el desarrollo de segundas neoplasias, la mayoría linfomas no Hodgkin[8].

– SK endémico. Llamado africano, por su frecuente distribución en el área ecuatorial del continente africano. Al igual que la forma clásica, afecta sobre todo a varones, aunque en edades más tempranas. Afecta por igual a ambos sexos, y se cree que está ligado a la proximidad de zonas volcánicas. La absorción crónica de arcillas por erosiones plantares podría alterar la inmunidad local contra infecciones del VHH-8[2].

Se han descrito cuatro formas clínicas:

- Forma benigna cutánea, con un curso clínico similar al descrito para la forma clásica.
- Forma cutánea agresiva localmente, con infiltración en profundidad.
- Forma mucocutánea y visceral florida.
- Forma linfadenopática, de curso rápidamente evolutivo a la afectación visceral, con ausencia de lesiones cutáneas.

– SK yatrogénico. Afecta a pacientes trasplantados que reciben tratamientos inmunosupresores. En estos casos el cáncer cutáneo es el más frecuente. Se calcula que el riesgo de tener un carcinoma escamoso de piel es 65 veces superior, el de labio 20 veces y el SK unas 84 veces. El riesgo aumenta con el grado de inmunosupresión y el tiempo transcurrido desde el trasplante[9]. El tiempo medio desde el trasplante es de unos 16 meses[8].

– SK epidémico. Es la forma más frecuente de la enfermedad y su aparición está ligada a la epidemia de SIDA. Se observó por primera vez en 1981 entre varones jóvenes, homosexuales de Nueva York y California. Así, un 26% de varones de este grupo desarrollaron SK, ya como forma diagnóstica de SIDA (fue el diagnóstico de presentación en la mitad de los pacientes) o a lo largo del curso de la enfermedad. Por el contrario, sólo se detectó en un 3% de heterosexuales adictos a drogas endovenosas[9].

La introducción de tratamientos antirretrovirales de gran actividad (TARGA), de uso generalizado en países occidentales a mediados de los 90, ha condicionado una drástica disminución de los diagnósticos de SK. Así, en una serie europea la incidencia de SK ha caído desde un 32/1.000 personas/año en los años 1993-1994 hasta un 3/1.000 personas/año a partir de 1999. En todo caso, el riesgo de SK visceral se reduce de forma más ostensible (> 50%) que el SK cutáneo (< 30%)[1]. A pesar de esta disminución del riesgo con TARGA, la incidencia del SK continúa siendo unas 20 veces superior a la población de referencia[10], y aún hay pacientes que desarrollarán SK a pesar de un buen control de la infección por VIH.

La cifra de CD4 basal (especialmente cifras < 50) es un factor de riesgo para el desarrollo de SK. Con la instauración del TARGA, la incidencia de enfermedades oportunistas se reduce de forma progresiva, con una reducción en la incidencia de SK del 38% mensual. Un incremento en el recuento de CD4 igual o superior a 50 y niveles indetectables de ARN-VIH-1 en plasma reduce de forma sustancial el riesgo[11]. Así pues, está bien establecida la reducción de riesgo de SK y también de LNH con el uso de TARGA, pero no parece disminuir el riesgo de la enfermedad de Hodgkin ni otras neoplasias no diagnósticas de SIDA[12].

Clínicamente, se caracteriza por su rápido crecimiento, afectación cutánea multifocal, que puede afectar a cualquier localización, pero el inicio más frecuente es el área cervical, hemitórax superior y extremidades. La mucosa oral se afecta en un 20% en el momento del diagnóstico, asociándose a otras localizaciones del tracto gastrointestinal.

La afectación visceral es frecuente, a veces puede preceder a la afectación cutánea, y se da en más del 50% de pacientes[13]. Cualquier localización es posible, pero el tracto gastrointestinal es el más frecuente. Los

síntomas suelen consistir en dolor abdominal, pérdida de peso y diarrea. Para poder definir la afectación gastrointestinal se precisa una confirmación endoscópica y, en ausencia de la misma, basta con una afectación de mucosa orofaríngea con clínica compatible, en ausencia de componente infeccioso[14].

El pulmón es la segunda localización visceral implicada y suele ser un evento tardío en la evolución del SK. Su incidencia ha disminuido drásticamente con los TARGA. Se inicia con tos, disnea o hemoptisis y presenta un patrón radiológico variable: nódulos pulmonares únicos o múltiples, infiltrados intersticiales reticulonodulillares o con afectación pleural[15]. Los criterios diagnósticos incluyen una evaluación endoscópica confirmativa o evidencia de infiltrados intersticiales con una gammagrafía con talio positiva, sin documentación microbiológica de infección[14].

– SK no epidémico en homosexuales. Afecta a esta población y sin coexistir infección por VIH.

El curso clínico es similar a la forma clásica, aunque puede afectar a cualquier localización cutánea.

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

Histología

Aunque el cuadro clínico cutáneo pueda ofrecer pocas dudas, es importante obtener el diagnóstico mediante confirmación histológica. En las localizaciones viscerales es difícil obtener confirmación histológica por la localización submucosa de las lesiones, y suele ser suficiente el aspecto macroscópico de las mismas.

No se conoce con certeza la célula de origen del SK. La histología es esencialmente la misma para los diferentes tipos de SK: neoangiogénesis, edema, infiltración de células linfocitarias, presencia de células endoteliales activadas causantes de neoformación vascular, extravasación de hematíes y crecimiento de las células propias del SK.

Se cree que éstas corresponden a una población heterogénea compuesta, sobre todo, por células endoteliales vasculares y linfáticas junto con macrófagos[1].

La mayoría de células del SK expresan marcadores endoteliales, como el CD31 y el CD34. El factor VIII se expresa con menor frecuencia, así como otros marcadores de músculo liso, macrófagos (CD68) y células dendríticas[2].

Estatificación

Sarcoma de Kaposi clásico

La afectación básicamente cutánea, un curso indolente y la edad avanzada de la mayoría de pacientes condicionan la necesidad de establecer un estadiaje minucioso. Suele ser suficiente una valoración exhaustiva de la piel y de los ganglios linfáticos periféricos.

Sarcoma de Kaposi epidémico

El Comité Oncológico del *AIDS Clinical Trials Group* publicó en 1989 una propuesta de clasificación pronóstica para el SK epidémico (Tabla 1). Incluye tanto la extensión de la enfermedad (T) como aspectos relativos a la enfermedad de base: gravedad de la inmunodeficiencia (I) y presencia de síntomas sistémicos (S). Cada una de estas variables se asociaba de forma independiente con la supervivencia, y de ellas, el estado del sistema inmunitario era la más importante[16].

No obstante, el amplio uso de los TARGA ha condicionado sobremanera el pronóstico actual del SK. La normalización que se obtiene en el sistema inmunitario de estos pacientes justifica que factores considerados de mal pronóstico pierdan buena parte de su valor. En un análisis multivariado sólo la combinación T1S1 identificó a los pacientes con un peor pronóstico, con una supervivencia a 3 años del 53%, significativamente peor que los estadios T0S0, T1S0 y T0S1, que tienen una supervivencia a 3 años en torno al 80%[14].

Se han desarrollado modelos clínicos sencillos que son útiles para predecir el pronóstico ajustándose a un conocimiento más actualizado de nuevas variables pronósticas. Un estudio validado[17], con 5.873 pacientes VIH+ de los que 326 desarrollaron SK, ha servido para confirmar cuatro variables pronósticas independientes: edad, SK como enfermedad diagnóstica de SIDA, enfermedades asociadas a SIDA y estatus inmune medido por el número de CD4 (Tabla 2).

Tabla 1. Clasificación por estadios del *AIDS Clinical Trial Group*

	Bajo riesgo (0) **Todos ellos**	**Alto riesgo (1)** **Cualquiera de ellos**
Tumor (T)	Limitado a la piel y/o ganglios linfáticos y/o enfermedad oral mínima*	Edema o ulceración asociados al tumor Afectación oral extensa Afectación visceral
Sistema inmune (I)	CD4 ≥ 200/µl	CD4 < 200/µl
Enfermedad sistémica (S)	Ausencia de infecciones oportunistas o candidiasis No síntomas B† Índice Karnofsky ≥ 70%	Infecciones oportunistas o candidiasis Síntomas B Índice de Karnofsky < 70% Enfermedades relacionadas con el VIH (p. ej. neurológicas, linfoma)

*SK no ganglionar limitado al paladar.
†Cualquiera de ellas: fiebre sin causa aparente, sudoraciones nocturnas, pérdida ≥ 10% de peso, diarrea > 2 semanas.

Tabla 2. Índice pronóstico

	0	**5**	**10**	**15**
Supervivencia al año	99	96	83	37
Supervivencia a los 5 años	98	91	63	8

Puntuación basal: 10.
SK como enfermedad diagnóstica de SIDA: –3 puntos.
CD4: por cada 100 cel/ml: –1 (p. ej. CD4 de 300, –3 puntos).
Edad ≥ 50 años: +2 puntos.
Otra enfermedad asociada al SIDA: +3 puntos.

TRATAMIENTO

Sarcoma de Kaposi clásico

Lesiones de lento crecimiento y asintomáticas no suelen requerir tratamiento. En las situaciones en que la extensión y los síntomas aconsejen un tratamiento, existen varias opciones. Raramente se plantea el tratamiento sistémico.

Lesiones cutáneas únicas

La radioterapia sobre lesiones localizadas, o de campo extendido, es altamente eficaz, con respuestas en la mayoría de pacientes. La cirugía está reservada para lesiones muy localizadas y de comportamiento exofítico.

Lesiones cutáneas múltiples

Radioterapia. El tipo de irradiación y los campos se diseñarán en función del área a tratar[8].

Sarcoma de Kaposi endémico

El tratamiento sistémico con quimioterapia es la única opción en la mayoría de casos.

Sarcoma de Kaposi yatrogénico

Suele producirse una remisión espontánea después de retirar el tratamiento inmunosupresor, por lo que la primera consideración debe consistir en la reducción de dosis y/o sustitución de agentes inmunosupresores. Es importante determinar qué inmunosupresores deben modificarse para conseguir un equilibrio entre el riesgo de rechazo y la respuesta deseada, que a su vez estará determinada por la agresividad clínica del SK. Los agentes más habitualmente usados en trasplantados incluyen los corticosteroides, los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina, tacrolimus), antimetabolitos (azatioprina, mofetil micofenolato) y el sirolimus. Hay datos que permiten suponer que el tacrolimus es menos carcinogénico que la ciclosporina, y que el mofetil micofenolato lo es menos que la azatioprina. Datos más recientes sugieren que es el sirolimus el menos carcinógeno, al que incluso se

atribuyen efectos antitumorales[18]. Una experiencia reciente sustituyendo inhibidores de calcineurina por sirolimus en pacientes con diferentes tipos de tumores se ha demostrado segura en relación con el riesgo de rechazo[19].

La radioterapia y la quimioterapia son tratamientos que deberemos plantear en función de la respuesta conseguida con la manipulación del tratamiento inmunosupresor.

Sarcoma de Kaposi epidémico

Principios generales

Antes de cualquier decisión terapéutica es imprescindible tener en cuenta diferentes aspectos:

- Hoy por hoy, el SK epidémico no es una enfermedad curable y, por lo tanto, el objetivo terapéutico es esencialmente paliativo.
- El curso clínico de la enfermedad es variable, debemos adecuar el tratamiento a la agresividad de la enfermedad.
- Existen múltiples opciones de tratamiento, la elección del cual se ajustará individualmente a las necesidades y deseos del paciente.
- Debemos tener muy en cuenta la enfermedad de base y el deterioro inmunológico subyacente.

Por todo ello, se requiere una valoración multidisciplinaria, de la que debe formar parte fundamental el infectólogo especialista en VIH, entendiendo además que el tratamiento antirretroviral va a ser responsable, en buena medida, del resultado terapéutico final.

En líneas generales, los pacientes de bajo riesgo según la clasificación pronóstica del *AIDS Clinical Trials Group* obtienen beneficio terapéutico con antirretrovirales, pudiéndose esperar una lenta respuesta objetiva. Los pacientes de alto riesgo requerirán una estrategia combinada de quimioterapia y antirretrovirales. En la figura 1 proponemos un algoritmo terapéutico orientativo, de acuerdo con las directrices del GESIDA[20]. Una enfermedad mucocutánea con aparición de más de 10 nuevas lesiones en el último mes se considera un criterio de enfermedad rápidamente progresiva, y posiblemente debe considerarse de alto riesgo[21].

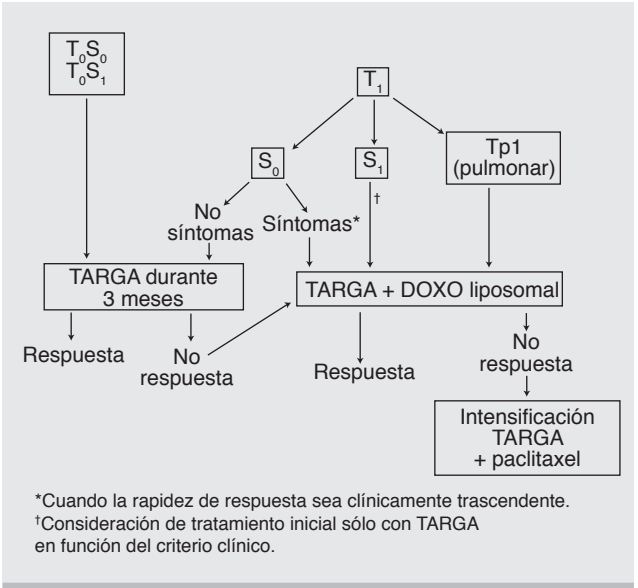


Figura 1. Algoritmo terapéutico.

Tratamiento anti-VHH-8

Parecería lógico que el primer tratamiento se dirigiese al agente causal de la enfermedad, sensible a varios antivirales. No obstante, sólo se han observado escasos beneficios terapéuticos con foscarnet[22]. Esta escasa utilidad obedecería a que el SK sería un evento final en el desarrollo de la enfermedad.

Tratamiento antirretroviral

El VIH induce la inmunodepresión necesaria para la expresión de la enfermedad. Además, la proteína VIH tat contribuye, a través de citocinas, a la replicación del VIH, al crecimiento de las células del SK, a su invasión y angiogénesis.

Es indudable el papel del tratamiento antirretroviral en el tratamiento del SK[23], tanto la introducción del TARGA en el momento del diagnóstico, como su intensificación en pacientes con resistencia al mismo. No existe consenso acerca del tiempo en el que cabe esperar una respuesta desde el inicio del TARGA, aunque oscila entre 3-9 meses[24]. Así, se han descrito respuestas objetivas del 86% después de un seguimiento medio de 22 meses[25],

todas ellas con una disminución significativa de los niveles de ARN viral, con el correspondiente incremento del recuento de CD4. Por otra parte, el TARGA aumenta de forma considerable el tiempo al fallo del tratamiento: una media de 6 meses sin TARGA frente a 1,7 años con TARGA. Así, durante el seguimiento de estos pacientes se ha constatado que una mayor carga viral progresivamente mayor se asocia a un mayor riesgo de recaída[26]. Aunque se ha especulado acerca de un mayor poder protector de los inhibidores de proteasas, por una supuesta actividad antiangiogénica, la reducción del riesgo de SK es probablemente similar con esquemas que contienen inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de no nucleósidos[27,28].

Tratamientos locales

Tratamiento tópico con gel de alitretinoína

La aplicación tópica de gel de ácido 9-cisretinoico al 0,05-0,1% (2/d, aumentado hasta 3-4/d según la tolerancia) obtiene en torno al 30% de respuestas, con síntomas de irritación local leves o moderados[29].

Radioterapia

Al igual que en la variante epidémica, la RT puede ser, asimismo, altamente eficaz para el control local de la enfermedad: adenopatías, linfedema localizado o afectación conjuntival[30]. Es el tratamiento de elección en la afectación oral extensa. No obstante, la irradiación de lesiones extensas, por otra parte habituales en estos pacientes, puede condicionar una fibrosis cutánea que contribuya al linfedema producido por la propia enfermedad.

No existe unanimidad en cuanto a la dosis y fraccionamiento óptimo. Suelen ser suficientes 15 Gy para lesiones orales, 20 Gy para localizaciones palpebrales, conjuntivales y genitales, y 30-40 Gy para lesiones cutáneas en fracciones de 2 Gy[31]. En un estudio retrospectivo en el que se evaluaban dosis de 8 Gy en una sola sesión, hasta 15-40 Gy en 5-10 fracciones y campos muy variables, no se pudo demostrar superioridad de ningún régimen[32]. No obstante, el régimen de 8 Gy en una sola administración de campos reducidos tuvo menor toxicidad local, siendo, por otra parte, un tratamiento más conveniente en términos de coste-eficacia, por lo que es el más recomendable en pacientes con enfermedad avanzada.

Terapia fotodinámica

Aunque obtiene tasas de respuesta muy satisfactorias, la toxicidad sistémica conocida, la mala tolerancia local en forma de dolor, ampollas, contracturas musculares y edema, junto a los pobres resultados cosméticos hacen difícil recomendar su uso[33]. Experiencias más recientes utilizando compuestos fenotiazínicos parecen obtener resultados más prometedores[34].

Quimioterapia intralesional

Se han utilizado con éxito inyecciones locales de vinblastina (0,1-0,2 mg) y vincristina (0,1 mg). Cada lesión puede requerir dos o tres instilaciones, que se administran en un intervalo de unas 3 semanas. Se posee experiencia, sobre todo, con vinblastina y, especialmente, en localización oral, habiéndose conseguido un 74% de resoluciones completas después de un promedio de 2,4 instilaciones[35]. Producen una irritación local dolorosa, úlceras superficiales y parestesias transitorias locales y secuelas en forma de escaras pigmentadas. Constituye una alternativa de administración sencilla y bien tolerada en lesiones orales.

Crioterapia con nitrógeno líquido

Una aplicación a intervalos de 3 semanas con una media de tres sesiones por lesión ha demostrado ser altamente eficaz, con regresiones del 80%, aunque de duración limitada. Su facilidad de uso hace recomendable esta opción en lesiones con un mal resultado cosmético después de un tratamiento sistémico[36].

Tratamiento sistémico

Quimioterapia

Es el tratamiento de elección en la enfermedad visceral sintomática y en la enfermedad mucocutánea en situaciones de rápida progresión clínica.

– Antraciclinas liposomales. La manipulación con un recubrimiento liposomal aumenta la vida media del fármaco (de unas 50 h que tiene la doxorrubicina liposomal, frente a los 10 min de la convencional) y permite un aumento de la concentración en el tejido neoplásico a través de soluciones de continuidad de las células endoteliales, características de la neovascularización[2].

Por su actividad, similar a los esquemas de combinación, y por su mejor tolerancia (de especial importancia en tratamientos paliativos), constituyen hoy por hoy el tratamiento de elección.

– Daunorubicina liposomal (DaL). En un estudio aleatorizado con 232 pacientes, la DaL obtuvo tasas de respuesta (25%) y duración de la misma (175 días) similares a la combinación clásica ABV (doxorrubicina con bleomicina y vincristina) (28% y 168 días, respectivamente), pero con menor incidencia de alopecia y neuropatía[37]. Su toxicidad limitante es la mielosupresión.
– Doxorrubicina liposomal (DL). Un estudio controlado con 241 pacientes, aleatorizados a DL, 20 mg/m^2, frente a una combinación de BV (bleomicina y vincristina), la DL obtuvo unos índices de actividad significativamente superiores (58,7 *vs* 23,3%), con un mejor perfil de tolerancia[38]. En otro estudio aleatorizado, frente al triplete ABV, la actividad fue comparable, pero de nuevo la tolerancia mejor con DL[39]. El principal efecto adverso comunicado es el síndrome mano-pie.

La duración del tratamiento no está bien establecida. Un estudio[40] en 52 pacientes que recibieron una media de 22,8 ± 18,2 ciclos (dosis media de 456 ± 364 mg/m^2), la DL a razón de 20 mg/m^2/2-4 semanas fue bien tolerada (11% de anemia, 6% de neutropenia y 8% de hepatotoxicidad grados III-IV).

No hay estudios comparativos de DaL frente a DL, aunque estudios de farmacoeconomía señalan la DL como la de mejor perfil de coste-eficacia, tanto frente a daunorubicina liposomal como frente a las combinaciones clásicas[41]. No hay beneficio adicional al utilizar combinaciones con antraciclinas liposomales y otros citostáticos[28].

– Paclitaxel. En esquemas de 3 h de infusión con 135 mg/m^2 a intervalos de 3 semanas, el NCI comunicó unos índices de respuesta del 65-70%, con una actividad similar en pacientes tratados en segunda línea[42].

En esquema quincenal a dosis de 100 mg/m^2 se obtienen tasas de actividad similares y con una menor mielotoxicidad, y una duración media de la respuesta de 10,4 meses[43].

Por todo ello, paclitaxel constituye una buena alternativa terapéutica después del fallo a antraciclinas liposomales.

– Alcaloides de la vinca. La mielotoxicidad es el principal inconveniente que limita el uso de vinblastina, y la neurotoxicidad lo es para vincristina. Para evitar parte de estos inconvenientes se han diseñado esquemas de tratamiento en que se administran de forma alterna, con unos índices de actividad muy satisfactorios, aunque de corta duración[44].
– Bleomicina. Se ha usado, sobre todo, en esquemas de infusión continua, con tasas de respuesta de hasta un 65%[45], pero también de escasa duración (medias en torno a los 3 meses).
– Doxorrubicina. En un intento de mejorar su perfil de toxicidad, se ha utilizado en esquemas semanales a bajas dosis (15 mg/m^2), a pesar de lo cual la incidencia de neutropenia es alta y la eficacia limitada: respuestas parciales del 10%, y de escasa duración[46].
– Etopósido oral. En un esquema de administración oral de 50 mg/d durante 7 días, en ciclos de 14 días ha conseguido un 36% de respuestas y un 33% adicional de estabilizaciones, con una duración media de 25 semanas. La neutropenia es la principal toxicidad[47]. Puede ser una alternativa en pacientes previamente tratados.
– Combinaciones. Las combinaciones de ABV o BV fueron las más utilizadas en el inicio de la enfermedad. Se conseguían altas tasas de respuesta pero a expensas de una toxicidad medular nada despreciable[28]. En un reciente estudio de coste-eficacia, la combinación ABV

se ha demostrado como la mejor en países con recursos limitados, frente a las inasequibles antraciclinas liposomales[48].

Interferón

A las bien conocidas propiedades inmunomoduladoras, antivirales y antiangiogénicas del IFN α se añade la potencial capacidad de inhibición de la reactivación del VHH-8. En monoterapia se han comunicado tasas de respuesta de hasta un 50% con altas dosis de IFN α, a expensas de una toxicidad considerable. Las respuestas suelen ser muy lentas. La actividad suele ser dosis dependiente, en pacientes con recuentos de CD4 superior a 200/µl y sin infecciones oportunistas previas[2]. En combinación con TARGA pueden ser suficientes 1-10 MU/d.

PERSPECTIVAS DE FUTURO

El papel del VHH-8 en el desarrollo del SK junto a la disponibilidad de agentes antivirales eficaces para su tratamiento ha abierto nuevas perspectivas. Conocido es el escaso beneficio de los tratamientos antivirales, de forma que el interés se centraría en la reducción del riesgo. En este sentido se han comunicado reducciones en la incidencia de SK del orden del 46% en homosexuales tratados de su infección por CMV con ganciclovir, y del 60% de los que reciben foscarnet. Para determinar su valor real en la prevención del SK se requieren estudios prospectivos diseñados específicamente para responder a esta pregunta[28].

El SK es un ejemplo de oncogénesis por secreción paracrina de múltiples factores *(Fibroblastic Growth Factor, Vascular Endotelial Growth Factor)* y citocinas como IL-6 u oncostatin M por parte de las células del SK, lo que permite diseñar estrategias dirigidas contra estas diferentes dianas terapéuticas.

Antiangiogénicos

La activación endotelial vascular es una etapa fundamental en el desarrollo del SK. Por ello, se han ensayado[2,13,49] multitud de moléculas con efectos antiangiogénicos (SU5416, IM862, TNP-470) y resultados diversos. Con talidomida se han comunicado índices de respuesta en torno al 30%[2].

Retinoides

Por su acción mediadora de múltiples actividades biológicas, el ácido 9-cisretinoico administrado por vía oral a dosis de 60-100 mg ha conseguido en varios estudios un nada despreciable 37% de respuestas, pero con una toxicidad significativa[13].

Inhibidores de las metaloproteinasas de matriz

La interrupción de la matriz extracelular es, junto con el VEGF, el FGF y otras citocinas, uno de los pasos inducidos por el estado inflamatorio-angiogénico del SK. El COL-3 es un potente inhibidor de la metaloproteinasa, que se ha demostrado útil en el tratamiento del SK. Un estudio fase II aleatorizado en SK previamente tratado demostró una tasa de respuestas del 41% en el grupo tratado con 50 mg de COL-3[50].

Imatinib

Como hemos comentado, la activación del PDGF y también de receptores c-kit se han propuesto como mediadores del crecimiento del SK. En este sentido se ha investigado el papel de imatinib[51], con resultados prometedores (respuesta parcial de las lesiones cutáneas en cinco de 10 pacientes evaluados).

BIBLIOGRAFÍA

1. Ensoli B, Sgadari C, Barillari G, et al. Biology of Kaposi's sarcoma. Eur J Cancer 2001;37:1251-69.
2. Hengge UR, Ruzicka T, Tyring SK, et al. Update on Kaposi's sarcoma and other HHV-9 associated diseases. Part 1: epidemiology, environmental predispositions, clinical manifestations and therapy. Lancet Infect Dis 2002;2:281-92.
3. Sanders CJG, Canninga-Van Dijk MR, Borleffs JC. Kaposi's sarcoma. Lancet 2004;364:1549-52.
4. Gambús G, Bourboulia D, Esteve A, et al. Prevalence and distribution of HHV-8 in different subpopulations, with and without HIV infection, in Spain. AIDS 2001;15:1167-74.

5. Frisch M, Biggar RJ, Engels EA, et al. Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. JAMA 2001;285:1736-45.
6. Goedert JJ, Coté TR, Virgo P, et al. Spectrum of AIDS-associated malignant disorders. Lancet 1998;351:1833-9.
7. Goedert JJ, Vitale F, Lauria C, et al. Risk factors for classical Kaposi's sarcoma. J Natl Cancer Inst 2002;94:1712-20.
8. National Cancer Institute. US National Institutes of Health. www.cancer.gov. Sarcoma de Kaposi (PDQ®).
9. Schwartz RS. Immunodeficiency, immunosuppression, and susceptibility to neoplasms. J Natl Cancer Inst Monographs 2000;28:5-9.
10. Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, et al. Cancer risks in the Swiss HIV cohort study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. J Natl Cancer Inst 2005;97:425-32.
11. Ledergerber B, Egger M, Erard V, et al. AIDS-related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy. JAMA 1999;282:2220-6.
12. Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, et al. Cancer risk in the Swiss HIV cohort study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. J Natl Cancer Inst 2005; 97:425-32.
13. Levine AM, Tulpule A. Clinical aspects and management of AIDS-related Kaposi's sarcoma. Eur J Cancer 2001;37:1288-95.
14. Nasti G, Talamini R, Antinori A, et al. AIDS-related Kaposi's sarcoma: evaluation of potential new prognostic factors and assessment of the AIDS Clinical Trial Group Staging System in the HAART era: the Italian Cooperative Groups on AIDS and tumors and the Italian cohort of patients naive from antiretrovirals. J Clin Oncol 2003;21:2876-82.
15. Aboulafia DM. The epidemiologic, pathologic, and clinical features of AIDS-associated pulmonary Kaposi's sarcoma. Chest 2000; 117:1128-45.
16. Krown SE, Metroka C, Wernz JC. Kaposi's sarcoma in the acquired immune deficiency syndrome: a proposal for uniform evaluation, response and staging criteria. J Clin Oncol 1989;7:1201-7.
17. Stebbing J, Sanitt A, Nelson M, et al. A prognostic index for AIDS-associated Kaposi's sarcoma in the era of highly active antiretroviral therapy. Lancet 2006;367:1495-502.
18. Hampton T. Skin cancer's rise: immunosuppression to blame. JAMA 2005;294:1476-80.
19. Sánchez-Fructuoso A, Conesa J, Pérez Flores I, et al. Conversion to sirolimus in renal transplant patients with tumors. Transplant Proc 2006;38:2451-2.
20. Miralles P, Pordzamezer D, De la Calle M, et al. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al diagnóstico y tratamiento del sarcoma de Kaposi y cáncer de cérvix uterino en pacientes infectados por VIH. Med Clin 2002;118:788-95.
21. Van Roenn JH. Clinical presentations and standard therapy of AIDS-associated Kaposi's sarcoma. Hematol Oncol Clin N Am 2003; 17:747-62.
22. Cordero E, López-Cortés LF, Viciana P, et al. Foscarnet and AIDS-associated Kaposi's sarcoma. AIDS 1997;11:1787-8.
23. Holkova B, Takeshita K, Cheng DM, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on survival in patients with AIDS-associated pulmonary Kaposi's sarcoma treated with chemotherapy. J Clin Oncol 2001;19:3848-51.
24. Krown SE. Highly active antiretroviral therapy in AIDS-associated Kaposi's sarcoma: implications for the design of therapeutic trials in patients with advanced, symptomatic Kaposi's sarcoma. J Clin Oncol 2004;22:399-402.
25. Cattelan AM, Calabrò ML, Gasperini P, et al. Acquired immune deficiency syndrome-related Kaposi's sarcoma regression after highly active antiretroviral therapy: biologic correlates of clinical outcome. J Natl Cancer Inst Monogr 2001;28:44-9.
26. Bower M, Fox P, Fife K, et al. Highly active anti-retroviral therapy prolongs time to treatment failure in Kaposi's sarcoma. AIDS 1999; 13:2105-11.
27. Grabar S, Abraham B, Mahamat A, et al. Differential impact of combination antiretroviral therapy in preventing Kaposi's sarcoma with and without visceral involvement. J Clin Oncol 2006; 24:3408-14.
28. Vanni T, Sprinz E, Machado MW, et al. Systemic treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma: current status and perspectives. Cancer Treat Rev 2006;32:445-55.
29. Duvic M, Friedman-Kien AE, Looney DJ, et al. Topical treatment of cutaneous lesions of acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi's sarcoma using alitretinoin gel. Arch Dermatol 2000; 136:1461-9.
30. Kirova YM, Belembaogo E, Frijha H, et al. Radiotherapy in the management of epidemic Kaposi's sarcoma. Radiother Oncol 1998;46:19-22.
31. Becker G, Bottke D. Radiotherapy in the management of Kaposi's sarcoma. Onkologie 2006;29:329-33.
32. Berson AM, Quivey JM, Harris JW, et al. Radiation therapy for AIDS-related Kaposi's sarcoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990; 19:569-75.
33. Hebeda KM, Huizing MT, Brouwer PA, et al. Photodynamic therapy in AIDS-related cutaneous Kaposi's sarcoma. J AIDS Hum Retrovirol 1995;10:61-70.
34. Tardivo JP, Del Giglio A, Paschoal LH, et al. New photodynamic therapy protocol to treat AIDS-related Kaposi's sarcoma. Photomed Laser Surg 2006;24:528-31.
35. Flaitz CM, Nichols CM, Hicks MJ. Role of intralesional vinblastine administration in treatment of intraoral Kaposi's sarcoma in AIDS. Eur J Cancer B Oral Oncol 1995;31:280-5.
36. Tappero JW, Berger TG, Kaplan LD, et al. Cryotherapy for cutaneous Kaposi's sarcoma associated with AIDS: a phase II trial. J AIDS 1991;4:839-46.
37. Gill PS, Wernz J, Scadden DT, et al. Randomized phase III trial of liposomal daunorubicin vs. doxorubicin, bleomycin and vincristine in AIDS-related Kaposi's sarcoma. J Clin Oncol 1996;14:2353-64.
38. Stewart S, Jablonowski H, Goebel FD, et al. Randomized comparative trial of pegylated liposomal doxorubicin vs. bleomycin and vincristine in the treatment of AIDS related Kaposi's sarcoma. International Pegylated Liposomal Doxorubicin Study Group. J Clin Oncol 1998;16:683-91.
39. Northfelt DW, Dezube BJ, Thommes JA. Pegylated liposomal doxorubicin vs. doxorubicin, bleomycin and vincristine (ABV) in the treatment of AIDS related Kaposi's sarcoma: results of a randomised phase III clinical trial. J Clin Oncol 1998;16:2445-51.
40. Hengge UR, Esser S, Rudel HP, et al. Long-term chemotherapy of HIV-associated Kaposi's sarcoma with liposomal doxorubicin. Eur J Cancer 2001;37:878-83.
41. Bennet CL, Golub RM, Stinson TJ, et al. Cost-effectiveness analysis comparing liposomal anthracyclines in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. J AIDS Hum Retrovirol 1998;18:460-5.
42. Saville MW, Leitzau J, Pluda JM, et al. Treatment of HIV-associated Kaposi's sarcoma with paclitaxel. Lancet 1995;346:26-8.
43. Gill PS, Tulpule A, Espina BM, et al. Paclitaxel is safe and effective in the treatment of advanced AIDS-related Kaposi's sarcoma. J Clin Oncol 1999;17:1876-83.
44. Kaplan L, Abrams D, Volberding P. Treatment of Kaposi's sarcoma in acquired immunodeficiency syndrome with an alternating vincristine-vinblastine regimen. Cancer Treat Rep 1986;70:1121-2.
45. Remick SC, Reddy M, Heerman D, et al. Continuous infusion bleomycin in AIDS-related Kaposi's sarcoma. J Clin Oncol 1994; 12:1130-6.
46. Fischl M, Krown SE, O'Boyle KP, et al. Weekly doxorubicin in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. J AIDS 1993;6:259-64.
47. Evans SR, Krown SE, Testa MA, et al. Phase II evaluation of low-dose oral etoposide for the treatment of relapsed or progressive AIDS-related Kaposi's sarcoma: an AIDS clinical trials group clinical study. J Clin Oncol 2002;20:3236-41.
48. Vanni T, Fonseca BA, Polanczyk CA. Cost-effectiveness analysis comparing chemotherapy regimens in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma in Brazil. HIV Clin Trials 2006;7:194-202.
49. Noy A, Scadden DT, Lee J, et al. Angiogenesis inhibitor IM862 is ineffective against AIDS Kaposi's sarcoma in a phase III trial, but demonstrates sustained, potent effect on highly active antiretroviral therapy: from the AIDS malignancy consortium and IM862 study team. J Clin Oncol 2005;23:990-8.
50. Dezube BJ, Krown SE, Lee JY, et al. Randomized phase II trial of matrix metalloproteinase inhibitor COL-3 in AIDS-related Kaposi's sarcoma: an AIDS malignancy consortium study. J Clin Oncol 2006;24:1389-94.
51. Koon HB, Bubbley GJ, Pantanowitz L, et al. Imatinib-induced regression of AIDS-related Kaposi's sarcoma. J Clin Oncol 2005; 23:982-9.

Sección 0
Melanoma

Manuel González Barón

Capítulo 67

Melanoma maligno
José Ignacio Mayordomo Cámara, Raquel Andrés Conejero y Manuel Ruiz-Echarri Rueda

Capítulo 68

Melanoma ocular
José Luis González Larriba, Javier Puente Vázquez y José Ángel García Saenz

Melanoma maligno

José Ignacio Mayordomo Cámara, Raquel Andrés Conejero y Manuel Ruiz-Echarri Rueda

INTRODUCCIÓN

El melanoma es el tumor que más ha aumentado en los últimos años. Afecta a gente joven, con una edad media de 45 años, y no existe un tratamiento suficientemente eficaz, por lo que es uno de los tumores con más años potenciales de vida perdidos[1].

Aunque se desconoce el mecanismo etiopatogénico, se sabe que tiene un origen multifactorial, con una base genética y genotípica, y factores mutagénicos, entre los que destaca la radiación ultravioleta.

En la mayoría de los casos aparece de forma espontánea, generalmente sobre lesiones precursoras, aunque en algunos casos existe un componente familiar.

Se originan a partir de melanocitos, células de la epidermis encargadas de sintetizar la melanina, que, tras sufrir distintas mutaciones, adquieren la capacidad de proliferar, infiltrar tejidos locales y metastatizar.

Ante la presencia de lesiones cutáneas sospechosas se realiza una exploración cutánea completa prestando especial atención a los ganglios linfáticos regionales, se hace una biopsia escisional completa de la lesión, siempre que sea técnicamente posible, y debe valorarse el estudio histológico de los ganglios linfáticos regionales en función de los factores de riesgo histológico o que existan adenopatías en la exploración clínica. Actualmente está en duda la rentabilidad de hacer un estudio de extensión; lo que parece estar aceptado es realizar pruebas de imagen en función de la clínica.

El seguimiento debe realizarse durante un mínimo de 5 años, aunque existen casos de recidiva pasados más de 10 años. Deberemos prestar especial atención, por el riesgo más alto de recidiva, a los pacientes con factores de riesgo a los que no se hayan extirpado los ganglios linfáticos regionales.

La cirugía es el único tratamiento con intención curativa, aunque la tasa de recidiva es alta, por lo que se están ensayando distintos tipos de adyuvancia; de todas ellas la más prometedora es la inmunoterapia.

EPIDEMIOLOGÍA

El melanoma es el tumor humano que ha experimentado un mayor incremento de su incidencia en los últimos 50 años (Fig. 1), con una tasa de crecimiento del 3-7% anual, especialmente en la raza blanca y las personas de mayor edad[1]. Se trata de una de las principales neoplasias en cuanto a años potenciales de vida perdidos, por detrás de la leucemia, ya que se diagnostica en personas relativamente jóvenes. Por sexos es la neoplasia que más ha aumentado en los hombres y la segunda por detrás del cáncer de pulmón en las mujeres. La edad media de aparición está en torno a los 45 años. Es 10 veces más frecuente en la raza caucásica, aunque el pronóstico es peor en la raza negra, posiblemente porque los melanomas se localizan en áreas de diagnóstico más difícil como palmas, plantas y regiones subungueales.

Por localización geográfica, Australia y Nueva Zelanda registran las tasas de incidencia más

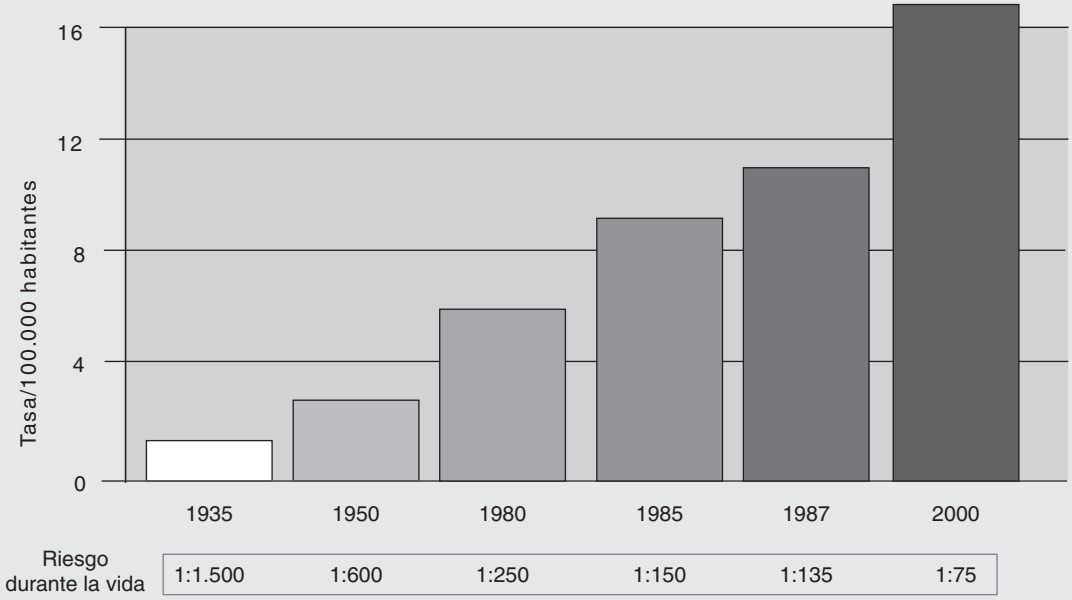


Figura 1. Riesgo de desarrollo de melanoma maligno durante la vida *(Rigel DS, et al. J Am Acad Dermatol. 1996;35:1012-3).*

alta. En Europa el melanoma es el quinto tumor más frecuente en las mujeres y el sexto en los hombres. Su incidencia es mayor en los países nórdicos y con un nivel socioeconómico alto; sin embargo, en estos países la tasa de mortalidad es más baja y la incidencia de curaciones es mayor. En España hay que destacar los registros de melanoma de Asturias, Granada, Murcia, Navarra, Tarragona y Zaragoza.

En los últimos años se ha producido un aumento en la incidencia de melanoma en etapas precoces o lesiones *in situ*. Al principio se pensó que esto era debido a la mejora diagnóstica y al diagnóstico precoz. Sin embargo, también se ha producido un incremento en la incidencia del melanoma localmente avanzado y metastásico, por lo que serán necesarios nuevos estudios que determinen cuáles son realmente los factores responsables de este incremento.

La supervivencia en los pacientes diagnosticados de melanoma ha aumentado a nivel mundial; este hecho parece estar más relacionado con los programas de prevención y diagnóstico precoz que con la mejora en los tratamientos en estadios avanzados de la enfermedad.

FACTORES DE RIESGO

A pesar de los estudios que se están realizando en la actualidad, especialmente en el campo de la biología molecular, se desconoce cuál es exactamente el mecanismo causal del melanoma.

Sin embargo, sí se sabe que existen una serie de factores de riesgo que aumentan la posibilidad de desarrollar un melanoma. De todos ellos, la radiación ultravioleta es el más importante en el mecanismo etiopatogénico, especialmente cuando las exposiciones son intensas e intermitentes y se producen en personas con un fototipo de piel clara. Otros factores de riesgo son la presencia de lesiones premalignas, la existencia de *nevus* cutáneos o la historia familiar o personal de melanoma.

Melanoma familiar

La definición más amplia entiende por melanoma familiar aquella situación en la que aparece la enfermedad en dos o más familiares de primer grado, sin embargo es más común

considerar este síndrome cuando hay afectados tres o más familiares.

El pronóstico y la histología son similares a los casos esporádicos de melanoma, pero en los casos familiares parece existir una tendencia a la aparición temprana, escaso grosor y desarrollo de múltiples primarios.

Se estima que el melanoma familiar representa un 5-10% de los casos de melanoma, aunque es difícil de valorar, ya que la existencia de varios casos en una familia puede deberse a una susceptibilidad genética o a la exposición común a un agente procancerígeno. El 0,4-1,2% de los pacientes con melanoma tienen clara historia familiar. De hecho, los familiares de primer grado de un paciente con melanoma tienen un riesgo de padecerlo 1,7 veces mayor que la población normal. Además, la incidencia de aparición de primarios múltiples es de un 12,3 frente al 2,8% de la población general.

Desde que, en 1820, Norris describiera la variante hereditaria del melanoma se han realizado numerosos estudios que apoyan la teoría, aunque con un el escaso número de pacientes incluidos en cada uno de ellos, por lo que ha sido necesario realizar estudios transnacionales para sacar conclusiones.

Hasta el momento, se sabe que hay dos genes implicados en el desarrollo del melanoma familiar, el gen *CDKN2A,* localizado en el cromosoma 9 (9p21) e implicado en el control del ciclo celular, actuando como supresor tumoral, y el gen *CDK4,* localizado en el cromosoma 12 (12p13), que actúa como protooncogén. Se ha visto que la probabilidad de encontrar una mutación en el gen *CDKN2A* cuando hay tres o más familiares afectos es del 20%. Recientemente se ha señalado que un 20% de pacientes con melanoma, con importante historia familiar, presentan el gen autosómico dominante *INK4A*.

Historia personal de melanoma

Entre los pacientes con melanoma esporádico un 1,5-8,2% de los casos desarrollan un segundo primario.

Lesiones precursoras

- Xenoderma *pigmentosum:* se trata de un defecto genético por el cual hay una alteración en los mecanismos de reparación del ADN en presencia de radiaciones ultravioletas, lo que aumenta mucho el riesgo de tumores cutáneos.
- Lentigo maligno (melanosis precancerosa de Dubreuilh o peca melanocítica de Hutchinson): es un melanoma *in situ.* Se trata de una mancha oscura que aparece en las zonas expuestas al sol en personas de edad avanzada, aunque se han descrito lentigos malignos melanoma amelánicos. Crece de forma radial durante años, alcanzando varios centímetros de diámetro. Con el tiempo todos se transformarán en lentigo maligno melanoma, sin embargo, como se trata de lesiones que aparecen en personas de edad avanzada, es habitual que fallezcan de otra enfermedad antes de la transformación. Por este motivo, se acepta que sólo 30-50% de los lentigos malignos acaban en lentigo maligno melanoma.
- *Nevus* congénito gigante: se trata de una anomalía congénita cutánea en la que aparecen lesiones marrones que pueden cubrir del 10-90% del cuerpo del recién nacido. Hay que diferenciarlo de los *nevus* adquiridos por la exposición solar, aunque es necesario un control periódico por el riesgo aumentado que tiene todo lunar de producir un melanoma.

Alteración de *nevus* preexistentes (síndrome de *nevus* displásico)

Se trata de *nevus* con alteraciones arquitecturales, hiperplasia melanocítica lentiginosa y atipia citológica en los nevomelanocitos, preferentemente localizados en la unión dermoepidérmica. La presencia de *nevus* displásico es un marcador que identifica a personas con riesgo de desarrollar un melanoma, especialmente cuando están en un número elevado.

La clasificación de Kraemer de síndrome del *nevus* displásico (SND) (Tabla 1) se relaciona con el riesgo que un paciente determinado tiene de

Tabla 1. Clasificación de Kraemer de los pacientes con SND

Clase	Nombre	Características
A	SND esporádico	Sólo un miembro de la familia tiene SND
B	SND familiar	Dos o más miembros de la familia tienen SND
C	SND esporádico y melanoma	Sólo un miembro de la familia tiene SND y melanoma
D1	SND familiar y melanoma	Dos o más miembros de la familia tienen SND, pero sólo uno melanoma
D2	SND familiar y melanoma	Dos o más miembros de la familia tienen SND y melanoma

desarrollar melanoma[2]. Los sujetos de la clase A tienen el menor riesgo de desarrollarlo, aunque éste es 27 veces mayor que el de la población general. El riesgo máximo lo tienen los pacientes pertenecientes a la clase D2, en la que es 148 veces mayor que el de la población general.

Exposición a rayos ultravioleta

La exposición a radiación ultravioleta B (UVB) es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de melanoma. Se estima que es el responsable del 65% de los melanomas en todo el mundo. Sin embargo, no es el factor desencadenante de la carcinogénesis y son necesarios otros factores para que aparezca el melanoma. Esto explicaría la alta tasa de tumores en lugares no expuestos.

No está clara la longitud de onda que más influye en el proceso de la carcinogénesis en el melanoma, pero sí se conoce que la radiación ultravioleta inhibe el sistema inmunitario y produce mutaciones en el ADN de los melanocitos estimulando la división celular y la producción de melanina.

Aunque no se conoce con exactitud, parece que la exposición intermitente pero intensa de las zonas no expuestas habitualmente a la radiación solar es el patrón de exposición solar que más aumenta el riesgo de desarrollar un melanoma.

Las radiaciones UVA también pueden ser nocivas para la piel, especialmente porque habitualmente se usan protectores solares que sólo bloquean las radiaciones UVB haciendo que el individuo esté más tiempo expuesto al sol sin aviso de quemaduras.

La exposición es más intensa en las regiones cercanas al ecuador, pero sus habitantes tienen un fenotipo cutáneo oscuro, sin embargo hay excepciones, como los individuos de origen anglosajón, de fototipos claros, que constituyen la mayoría de la población de Australia.

Para valorar una relación directa entre la luz solar y el melanoma es necesario que el paciente haya tenido tres o más quemaduras solares con ampollas antes de los 20 años. Además, tienen un riesgo aumentado, y, por lo tanto, hay que controlar especialmente a las personas que hayan estado 3 años o más con exposiciones repetidas al sol en verano entre los 10-20 años.

Raza, situación geográfica y fototipo cutáneo

La incidencia de melanoma aumenta en los fototipos claros (Tabla 2), concretamente en los caucásicos, de piel blanca con tendencia a quemarse, ojos claros y pelo rubio o pelirrojo.

Para asignar un fototipo cutáneo se interroga al paciente acerca de su respuesta de quemadura/bronceado a una exposición solar no protegida inicial, estacional y moderada. El melanoma es más frecuente en países soleados en los que sus habitantes tienen un fototipo cutáneo tipo 1.

Normalmente, en los países en los que existe una mayor exposición solar, los nativos tienen fototipos más oscuros como una medida natural de protección. El riesgo de melanoma aumenta cuando coinciden poblaciones de fototipo claro en lugares de mucha exposición solar. Esto ocurre en las grandes migraciones poblacionales; en este punto hay que destacar a la población australiana, en la que la incidencia de melanoma es la mayor del mundo.

Tabla 2. Fototipos cutáneos de Fitzpatrick			
Color de la piel (Sin exposición)	**Fototipo cutáneo**	**Quemadura solar**	**Bronceado**
Blanco	I II III IV	Sí Sí Sí No	No Mínimo Sí Sí
Marrón	V	No	Sí
Negro	VI	No	Sí

Factores hormonales

Clásicamente, la incidencia ha sido la misma en hombres y mujeres, con un mejor pronóstico en el segundo caso, posiblemente debido a que la localización más frecuente en las mujeres es en las extremidades inferiores, que se consideran una zona de bajo riesgo. Sin embargo, en los últimos años y por razones que se desconocen, el incremento en la mortalidad ha sido mayor en mujeres que en hombres, siendo de un 30 y 13%, respectivamente.

Por otra parte, algunos estudios asocian una mayor incidencia de melanoma a la ingesta de anticonceptivos orales, sobre todo si tiene lugar durante un periodo superior a 5 años. No se conoce el efecto que puede tener el embarazo en el desarrollo o evolución del melanoma[3].

Otros factores

- Edad: la incidencia es mayor en adultos jóvenes, entre 30-60 años, con una edad media de aparición de 45 años. En niños es raro, y si aparece, suele ser relativamente benigno, con poca capacidad de dar metástasis.
- Fármacos: se ha visto relación con toma habitual de fármacos como las tiazidas, los β-bloqueadores o las benzodiacepinas, aunque no está demostrado.
- Exposiciones ocupacionales: se ha visto relación con bifenilos policlorados y con el cloruro de polivinilo.
- Inmunosupresión: parece que el sistema inmune desempeña un papel fundamental para evitar la proliferación de células atípicas de la piel, porque los melanomas son más frecuentes en personas inmunodeprimidas, como los enfermos de leucemia, linfoma o trasplantados.

BIOLOGÍA DE LA CÉLULA TUMORAL

Los melanocitos, células de la piel responsables de la producción de melanina, derivan de células pluripotenciales de la cresta neural. Durante el primer trimestre de gestación las células de la cresta neural se diferencian en neuronas, células gliales, melanoblastos y células del sistema neuroendocrino periférico. Los melanoblastos migran a lugares como las meninges, úvea, mucosa ectodérmica y piel, y en este último lugar se transforman en melanocitos.

Los melanocitos son células quiescentes que se sitúan en la capa basal de la epidermis. Tienen una organela denominada melanosoma en donde se sintetiza la melanina. El conjunto de melanosomas sale a través de las dendritas y es fagocitado por los queratinocitos. Los melanocitos se disponen en la capa basal de la epidermis separados por unos cuatro a 10 queratinocitos que recibirán la melanina sintetizada en cada melanocito. A la unidad funcional compuesta por el melanocito y los queratinocitos que lo rodean se le denomina unidad melánica epidérmica.

En condiciones normales los melanocitos reciben estímulos de la hormona estimuladora del melanocito (MSH α) y la hormona adrenocortico-

tropa (ACTH). Estas hormonas regulan la producción de melanina; además, la MSH α desempeña un papel importante en la diferenciación de los melanocitos.

Los melanocitos precisan estímulos exógenos, como el de la insulina o IGF-1, para proliferar. Sin embargo, las células tumorales se multiplican gracias a estímulos autocrinos de factores de crecimiento y citocinas producidas por la propia célula. Dentro de estos factores destaca el factor de crecimiento básico de fibroblastos (bFGF).

Podemos hablar de varias etapas en la transformación del melanocito a melanoma metastásico:

– Alteración genética. La transformación de los melanocitos en células tumorales se debe a la mutación de dos tipos de genes: genes supresores, cuyas funciones son anuladas o alteradas, y oncogenes, que son estimulados.

Los cromosomas que se ven afectados son:

- Cromosoma 1: está alterado en el 83% de los melanomas. En la porción terminal, *locus* 1p26, se encuentra el gen supresor *PITSLRE,* que codifica una proteína cinasa cuya disminución favorece la división celular.
- Cromosoma 6: afectado en el 66% de los melanomas. En el *locus* 6p21 se localiza el gen *WAFI*.
- Cromosoma 9: alterado en el 50% de los melanomas. En él se localiza el gen supresor tumoral *CDKN2*. Este gen sintetiza un inhibidor de cinasa, el p16INK, que bloquea a dos protooncogenes: el *CDK4* y el *CDK6*. Las células tumorales del melanoma desarrollan distintos mecanismos para inactivar a este inhibidor.

Se han visto reordenamientos en el cromosoma 10 en lesiones preneoplásicas y *nevus* atípicos. Otras veces los genes alterados también se han visto en otros tumores; es el caso del cromosoma 3, que está también alterado en adenocarcinomas de ovario y pulmón o en el hipernefroma.

En la etiopatogenia del melanoma están implicados otros cromosomas, aunque en ellos aún no se ha localizado el gen alterado.

– Alteración de la proliferación. Uno de los cambios que se producen cuando los melanocitos se transforman en células tumorales es la pérdida de control de su proliferación.

Las teorías más aceptadas son las que abogan por una regulación autocrina con la secreción de factores como el bFGF, el factor de crecimiento de plaquetas (PDGF), el factor transformante de crecimiento (TGF) o la interleucina 1 (IL-1).

Los genes más relacionados con la transformación neoplásica y la alteración de la proliferación asientan en el *locus* CDKN2A-p16, CDK4 y ARF-p14.

El gen *p53* desempeña un papel importante en la fase de proliferación, aunque su papel en el desarrollo del melanoma no está demostrado. Sin embargo, hay mutaciones en WAF1 en un 8% de los melanomas, lo que produce una proteína p21 anómala que impide la parada del ciclo celular.

– Desarrollo de potencial invasivo. Los melanocitos adquieren la capacidad de desarrollar vasos sanguíneos que les permiten nutrirse y pasar al torrente sanguíneo. Esta neovascularización es posible gracias a los factores bFGF y TGF, entre otros. La neoangiogénesis es mayor cuando el tumor tiene más de 0,75 mm de espesor, y cuando aparece se trata de un factor de mal pronóstico. Además, las células tumorales adquieren la capacidad de penetrar en la dermis subyacente. Para poder metastatizar es necesario que rebasen la membrana extracelular. Las proteínas con expresión alterada que condicionan la invasión tumoral son la ICAM-1, Galectina-1 y MUC.

Por último, pierden la proteína de superficie E-cadherina que les permite unirse a los queratinocitos y sintetizan la N-cadherina, con lo que pueden adherirse a los fibroblastos endoteliales.

Con todos estos cambios las células tumorales adquieren la capacidad de proliferar a gran velocidad y pasar al torrente sanguíneo para metastatizar.

– Desarrollo de potencial metastásico. El melanoma es uno de los pocos tumores que tienen capacidad de metastatizar por vía linfática y hemática, incluso en fases iniciales.

El gen *NM23* inhibe la diseminación celular, y se ha visto que está disminuido en las células tumorales. Su expresión se relaciona con la supervivencia global (SG). Aunque se han visto alteraciones de los cromosomas 7 y 11, se asocian a una menor SG en el melanoma metastásico; falta replicar estos resultados.

Tabla 3. Características de las principales formas clínicas de melanoma

Forma clínica	Prevalencia (%)	Edad	Fase radial	Localización
M. extensión superficial	70	44	1-7 años	Torso: varón Piernas: mujer
M. nodular	10-15	53	Meses - 2 años	Cualquiera
Lentigo maligno melanoma	5	65	5-20 años	Malar, pretemporal
M. acral	2-8	65	1-3 años	Extremidades distales

CLÍNICA

El diagnóstico clínico de melanoma se basa en la observación de cambios en una lesión cutánea acontecida a lo largo de semanas o meses. A la hora de evaluar una lesión cutánea, la utilización sistemática de los criterios clínicos resumidos en el acrónimo ABCDE nos permite discriminar una lesión benigna de aquella en la que existe sospecha de malignidad[4]:

A. *Lesion asymetry:* asimetría.
B. *Border irregularity:* bordes irregulares.
C. *Colour variegation:* cambios en la coloración.
D. *Diameter > 6 mm:* diámetro mayor de 6 mm.
E. *Enlargement:* aumento de tamaño.

Cuando existen lesiones premalignas, la observación de cambios en las mismas debe alertar de la presencia de un melanoma. En un 70% de los casos ocurre un cambio en la coloración o un aumento de tamaño. Otros síntomas como prurito, ulceración o sangrado suelen aparecer en fases más avanzadas. En concreto, la ulceración y el sangrado suelen ser signos que implican mal pronóstico.

Datos como el grado de infiltración en profundidad o el nivel de afectación cutánea son indetectables clínicamente. Por este motivo, Clark, et al. clasificaron el melanoma en cuatro formas clinicopatológicas basándose en su localización, sus características superficiales y su evolución (Tabla 3). En todas ellas encontramos dos fases de crecimiento: una de crecimiento radial o intraepidérmico y otra posterior de crecimiento vertical con paso de las células a la dermis cutánea. Como norma general, cuanto antes se produzca el paso a esta segunda fase, peor será el pronóstico de la enfermedad. Tres de las formas clinicopatológicas (lentigo maligno melanoma, melanoma de extensión superficial y melanoma acrolentiginoso) tienen una fase de crecimiento intraepidérmico largo. Hay un cuarto tipo (melanoma nodular) con una fase de crecimiento intraepidérmico corta, que habitualmente ya se ha superado en el momento del diagnóstico.

Formas clínicas de melanoma

Melanoma de extensión superficial

Se trata de la forma más frecuente, ya que supone el 70% de todos los casos de melanoma. La edad media en el momento del diagnóstico es de 44 años, y tiene una evolución que oscila entre 1-5 años. Puede aparecer en cualquier zona del cuerpo, siendo más frecuente en el torso en los varones y en extremidades inferiores en las mujeres. Aproximadamente, un 50% de los pacientes tienen historia de *nevus* benigno en la zona.

Se trata de una lesión de bordes asimétricos y sobreelevados, generalmente con escotaduras, y una pigmentación irregular con zonas de color marrón, negro azul y rojo. Cuando el tumor aumenta de tamaño la coloración se hace irregular. Un dato característico de este tumor es la presencia de una coloración blanco grisácea en el centro de la lesión.

En ocasiones aparece un halo de despigmentación rodeando al tumor. Se diferencia del que aparece en las lesiones benignas porque tiene un contorno irregular y porque el melanoma se sitúa excéntricamente dentro del área de despigmentación.

Su borde es irregular y presenta escotaduras debido a los constantes crecimientos y regresiones radiales del tumor. Aunque lo habitual es que tengan bordes sobreelevados, cuando se localizan en la espalda no es infrecuente que sean planos.

La fase de crecimiento radial suele durar meses o años; con el comienzo de la fase vertical aparece una zona sobreelevada y nodular, de color uniforme negro azulado, marrón, negro o gris. En esta fase el crecimiento es muy rápido. La hemorragia y la ulceración son frecuentes y suelen indicar que el tumor ha invadido la dermis reticular o la hipodermis.

Melanoma nodular

Es el segundo tipo en frecuencia, representando el 10-15% de todos los casos de melanoma. También es la forma más agresiva y con mayor tendencia a metastatizar. Puede desarrollarse en cualquier zona, siendo algo más frecuente en el torso en varones y en las piernas en mujeres. Se da en edades comprendidas entre los 45-55 años. Aparece sobre piel normal, y con menor frecuencia sobre un *nevus* nevocelular.

Es una lesión hemisférica, sobreelevada, de color azul negruzco uniforme, marrón rojizo o negro grisáceo y rodeada de piel normal. Aunque en un 5% de los casos se consideran amelánicas, siempre existe alguna zona de color oscuro en su interior. En ocasiones se presenta como una placa negra de superficie irregular con nódulos de diferentes tamaños. Tiene un crecimiento muy rápido, que es en profundidad desde el diagnóstico. En su evolución puede ulcerarse, hacerse costroso o llegar a descamarse.

Aunque se presupone que existe una fase inicial de crecimiento intraepidérmico, ésta no suele darse en el momento del diagnóstic, y por ello clásicamente se entiende que este melanoma es invasivo desde el primer momento.

Lentigo maligno melanoma

Esta lesión fue descrita por primera vez en 1890 por Hutchison. En la actualidad se habla de lentigo maligno cuando la lesión está limitada a la epidermis, y de lentigo melanoma maligno cuando se hace invasivo.

Supone el 4-15% de todos los melanomas. Se da fundamentalmente en personas ancianas y en una proporción de 4:1 a favor de las mujeres. Aparece sobre zonas fotoexpuestas, preferiblemente en cabeza y cuello, y más raro en el dorso de las manos y las piernas.

La exposición crónica al sol es el factor etiológico más importante, tanto que si el lentigo melanoma no aparece en zonas expuestas o no hay daño actínico en la histología no puede diagnosticarse. Otros factores de riesgo son alteraciones genéticas en el cromosoma 10, concretamente en el *locus* 10q24-26, la terapia con estrógenos y progesterona y los tintes de pelo no permanentes.

El lentigo melanoma, también llamado melanosis precancerosa, de Dubreuilh o peca melanótica de Hutchinson es una mancha hiperpigmentada con una gama de colores dentro del gris, marrón o negro. Tiene un crecimiento radial lento, con fases alternantes de regresión y extensión que le confieren unos bordes geográficos. En algunas ocasiones tiene un componente verrucoso, que puede ser localizado o afectar a toda la lesión, semejando una queratosis seborreica. Esta lesión puede permanecer sin infiltrar la dermis durante 40-50 años.

El riesgo de desarrollar una invasión en profundidad es variable; en el momento en que lo hace hablamos de lentigo maligno melanoma y se considera que el tumor ha adquirido capacidad de metastatizar. En esta fase la lesión es elevada, hemisférica y de color negro. La regresión es una característica de este tumor, y se manifiesta con la aparición de áreas de color gris o blanco.

Melanoma lentiginoso acral

Es el menos frecuente, representando el 2-8% de los melanomas, aunque es la forma más frecuente en personas de raza negra o asiáticos. Se localiza especialmente en la palma de las manos, planta de los pies y región periungueal. Generalmente se observa en personas mayores, con una

media de edad de 65 años. Es un tumor muy agresivo, con gran tendencia a metastatizar y una elevada mortalidad.

Por su localización podemos hablar de:

- Las lesiones palmoplantares que comienzan como una mancha marrón, marrón negruzca irregular y de bordes geográficos. Tienen un crecimiento lento e irregular en superficie, adquiriendo un tono azulado con una superficie que suele ser hiperqueratósica. En fases avanzadas hay hemorragia y, en ocasiones, pueden aparecer masas fungosas.
- La localización periungueal es más frecuente a partir de la quinta década de la vida, y afecta por igual a las uñas de las manos y de los pies. Supone el 15-20% de melanomas en la raza negra y un 2-3% en la raza blanca. Muchos pacientes no tienen síntomas, y acuden al médico por aparición de una lesión o, menos a menudo, por el cambio en el tamaño o la coloración de una lesión preexistente que a menudo se etiqueta erróneamente de infección fúngica, lesión traumática o hematoma subungueal, lo que retrasa el diagnóstico. Este hecho puede influir en que un tercio de los pacientes tengan adenopatías cuando son vistos por primera vez. Otros motivos de consulta son hemorragia del lecho ungueal, incarnación de la uña, paroniquia o ulceración. Comienza como una mancha marrón negruzca en el lecho ungueal y en la matriz, que crece rápidamente, afectando a la piel de alrededor de la uña (signo de Hutchinson) y la lámina ungueal, apareciendo estrías de diferente tonalidad que crecen hasta alcanzar el borde libre de la uña. La placa ungueal deja de crecer e incluso puede desprenderse de su lecho. Con el tiempo el tejido periungueal se inflama, se hace doloroso y puede complicarse con infecciones secundarias.

Diagnóstico diferencial

- *Nevus* nevocelular: de color uniforme, con bordes nítidos y redondeados y con un tamaño inferior a los 10 mm. Los intradérmicos son difíciles de diferenciar de un melanoma nodular, pero tienen un color uniforme azul o gris claro y su crecimiento es muy lento, a diferencia de lo que ocurre en el melanoma.
- *Nevus* de Spitz: suele aparecer en niños. Se localiza en la cara, las extremidades superiores y el tronco. Suelen ser lesiones redondeadas de contorno nítido y color marrón uniforme.
- *Nevus* atípico: puede ser único o múltiple, de localización variable. Su borde es irregular y el color heterogéneo.
- *Nevus* azul: se trata de una lesión ligeramente elevada o plana, de color uniforme azul oscuro y borde bien delimitado. La superficie es lisa, algo que no ocurre en el melanoma.
- Carcinoma basocelular nodular pigmentado: presenta perlas epiteliomatosas. La forma plana puede confundirse con el melanoma de extensión superficial, pero con frecuencia tiene el borde translúcido y presenta telangiectasias.
- Seudomelanoma: es una lesión de color y bordes irregulares que aparece a las pocas semanas de la extirpación incompleta de un *nevus* intradérmico.
- Carcinoma espinocelular superficial o enfermedad de Bowen pigmentada: lo más característico de esta lesión es la presencia de una marcada hiperqueratosis.

Localización de las metástasis

El melanoma puede metastatizar en distintos lugares (Tabla 4), con manifestaciones clínicas muy distintas:

- Piel y tejido celular subcutáneo: es la localización más frecuente de las metástasis y, a menudo, la primera señal de diseminación hematógena. Son lesiones firmes, redondeadas, de 0,5-2 cm de diámetro. A menudo el paciente conserva un aceptable estado general a pesar de tener múltiples lesiones a este nivel.
- Ganglios linfáticos: se define como la afectación de ganglios linfáticos no regionales. Son firmes, indoloros y adheridos a planos profundos.

Tabla 4. Melanoma: localizaciones metastásicas

Localización	Series clínicas (%)	Series autópsicas (%)
Piel, subcutáneo, ganglios linfáticos	42-59	50-75
Pulmón	18-36	70-87
Hígado	14-20	54-77
Cerebro	12-20	36-54
Hueso	11-17	23-49
Tracto gastrointestinal	1-7	26-58
Corazón	< 1	40-45
Páncreas	< 1	38-53
Adrenales	< 1	36-54
Riñón	< 1	35-48
Tiroides	< 1	25-39

– Pulmón y pleura: es el segundo lugar más frecuente de presentación de las metástasis. Hasta que aparecen complicaciones (disnea, derrame pleural) son asintomáticas.
– Cerebro: supone el sitio inicial de las metástasis en el 12-20% de los pacientes, y suele asociarse a enfermedad visceral extensa. Tienen un elevado riesgo de sangrado.
– Tubo digestivo: el melanoma es uno de los tumores que más frecuentemente metastatiza a este nivel, ya que aparece en casi todas las series autópsicas. Sin embargo, prácticamente siempre son asintomáticas. A menudo se asocia a afectación peritoneal y del mesenterio.
– Hígado y vías biliares: no es un lugar infrecuente de metástasis, afectando al hígado en el 10-20% de los pacientes y a las vías biliares en el 4-20%. Se manifiesta como hepatomegalia, y en algunas ocasiones esplenomegalia.
– Óseas: al igual que ocurre con las metástasis en tubo digestivo, son raras en las series clínicas, pero muy frecuentes en las series de autopsias. Se trata de lesiones osteolíticas que se localizan fundamentalmente en la columna vertebral. Cuando afecta al cuerpo vertebral puede dar fracturas patológicas y compresión medular.
– Renales: aunque aparecen con frecuencia en las autopsias, rara vez dan síntomas, y si lo hacen suelen ser una manifestación terminal. También se encuentran metástasis suprarrenales en el 54% de las autopsias.
– Ocular: aparece en el 0,5% de las autopsias. Puede ser bilateral. A menudo se diagnostica años después del diagnóstico del melanoma cutáneo primario.

Otras localizaciones menos habituales son la mama, tiroides, paratiroides y cardíacas, y son raras las metástasis en ovario, útero, testículo o pene.

Una manifestación con la que nos podemos encontrar en el melanoma en fases avanzadas es la melanosis, en la que hay una pigmentación generalizada de la piel que adquiere un tono gris oscuro o color pizarra acompañado de melanuria. Ésta aparece como un suceso terminal en el contexto de un melanoma diseminado.

Melanoma extracutáneo

Melanoma de mucosas

Este tipo de melanoma suele localizarse a nivel de la mucosa genital, faríngea o conjuntival. Tiene una fase de crecimiento pagetoide semejante a la del melanoma de crecimiento superficial. Tiene un pronóstico peor que el melanoma cutáneo, principalmente en relación con su diagnóstico tardío, ya que se localiza en zonas poco visibles.

La localización más frecuente es la cavidad nasal, que representa el 50% de los melanomas en la mucosa y el 1% del total de melanomas malignos. Clínicamente aparece como un nódulo hemorrágico en el que es difícil determinar si ha existido fase radial. El segundo lugar lo ocupan los melanomas de la cavidad oral, ya que suponen el 40% de los melanomas en mucosas y el 0,2% de todos los melanomas, con un mayor porcentaje en Japón, Uganda y en razas no blancas.

Clínicamente suelen asociarse a una lesión precancerosa de la mucosa oral llamada melanosis oral, tal y como se demuestra en las series de Takagi, et al. Más rara es la presencia en la orofaringe, la laringe y el esófago proximal.

El melanoma puede asentar en la conjuntiva, planteando un diagnóstico diferencial con el *nevus* benigno. Lo más habitual es emplear los mismos criterios para clasificarlos que en el melanoma cutáneo, distinguiendo las mismas formas clínicas. En ocasiones el melanoma cutáneo del párpado puede extenderse hacia la conjuntiva.

A nivel genitourinario puede presentarse en la vulva con un patrón de crecimiento radial de tipo lentiginoso, acral o mixto. Supone el 3% de los melanomas en la mujer y el 10% de los cánceres en esta localización. Es muy raro que se localice en la vagina, tanto que algunos autores dudan de su existencia.

También es poco frecuente a nivel anorrectal. Suele aparecer en mujeres en la sexta década de la vida, y se manifiesta como dolor, hemorragia y crecimiento de una mancha oscura que suele diagnosticarse erróneamente como hemorroides.

En la mucosa uretral también es raro, pero hay que valorarlo en el diagnóstico diferencial cuando hay una supuración uretral hemorrágica.

Lesiones melanocíticas oculares y melanoma ocular

Peca

Se trata de una acumulación de células melanocíticas que no afectan a la arquitectura de la úvea. Pueden ser congénitas o adquiridas. Su capacidad de malignización se desconoce.

Nevus

El *nevus* de la úvea es un tumor benigno compuesto por melanocitos que, a diferencia de la peca, produce alteración de la arquitectura.

El *nevus* del iris suele aparecer en la juventud, tiene un bajo potencial de malignización y, tras una primera fase de crecimiento, suele permanecer estacionario. Se trata de una lesión plana, pigmentada y carente de vasos, redondeada, con bordes irregulares bien delimitados. Su tamaño no suele sobrepasar los 4 mm. Se localiza en cuadrantes inferiores y no contacta con el borde libre ni con el *trabeculum,* por lo que no suele producir glaucoma.

El *nevus* coroideo es probablemente la lesión melanocítica intraocular más frecuente, apareciendo en el 6,5% de las necropsias. Suele hacerse visible en la pubertad. Aparece en la coroides, aunque en ocasiones se localiza en cuerpo ciliar. Se trata de una lesión plana o poco elevada de unos 2 mm de diámetro, con bordes mal definidos, habitualmente de color marrón o gris, aunque en ocasiones es amelánico. En el 80% de los casos aparecen drusas amarillentas sobre el tumor, en la membrana de Bruch o en el epitelio pigmentado de la retina. Otra variación clínica interesante es el halo névico, un anillo de color amarillento que aparece rodeando a la lesión. También tiene importancia la presencia de focos geográficos de color anaranjado, ya que si su tamaño es considerable hay que sospechar una malignización de la lesión. Cuando los *nevus* son muy grandes pueden asociarse a un desprendimiento de retina, lo cual no indica un peor pronóstico de la lesión ya que aparece igualmente en lesiones malignas y benignas.

Melanocitosis ocular congénita

Se divide en dos grupos: la melanocitosis ocular pura y la melanocitosis oculodérmica. La diferencia entre ambas es que en la segunda se asocia una pigmentación periocular. Se produce una hiperpigmentación difusa de epiesclera y tracto uveal; la afectación difusa del iris produce una hipercromía. Habitualmente son lesiones unilaterales. Histológicamente se produce una acumulación de melanocitos muy pigmentados en iris, cuerpo ciliar y coroides. Se asocian a melanocitomas del nervio óptico. Suelen asociarse a melanomas en coroides, cuerpo ciliar y, muy raramente, en iris.

La melanocitosis oculodérmica, también llamado *nevus* de Ota, asocia a las lesiones ya descritas una hiperpigmentación cutánea en el área correspondiente a la primera y segunda rama del trigémino. Se asocia a melanomas en iris, cuerpo ciliar, coroides, piel, órbita, meninges y sistema nervioso central.

Por este potencial de malignización, los pacientes con melanocitosis ocular congénita deben realizar revisiones oculares anuales o cada 6 meses con el fin de detectar lesiones sospechosas.

Melanoma ocular

El melanoma de úvea es la neoplasia primaria más frecuente en el ojo, con una alta incidencia de metástasis. Malean y Zimmerman clasifican los tumores melanocitarios de la úvea en: *nevus* de células fusiformes, melanomas fusiformes, melanomas mixtos y melanomas epitelioides.

Se localizan con poca frecuencia en el iris (suponen un 8%) y fundamentalmente en cuerpo ciliar y coroides, siendo el 12 y 80%, respectivamente.

El melanoma coroideo se presenta clínicamente con pérdida indolora de la visión asociado frecuentemente a un desprendimiento de retina. En ocasiones presenta una pérdida brusca de la visión debido a una hemorragia vítrea.

Su pronóstico es malo de inicio, ya que un 50% de los pacientes con melanoma de úvea posterior morirán a los 10-15 años de haberse realizado la enucleación. Tampoco hay diferencias significativas según el tratamiento empleado, pues la incidencia de metástasis en los primeros años en los pacientes tratados con radioterapia (RT) es similar a la de los tratados con enucleación. Además, los avances en el diagnóstico no han supuesto una disminución en la incidencia de metástasis.

A diferencia de los de coroides, los tumores de cuerpo ciliar o iris aparecen en edades precoces, suelen provocar distorsión del cristalino y en ocasiones cataratas. Si están en la parte anterior y no se tratan pueden producir glaucoma. Se tratan con escisión local. El pronóstico es relativamente bueno y rara vez metastatizan.

Se trata de tumores unilaterales en la mayoría de los casos, aunque existen casos descritos de melanomas coroideos bilaterales asociados a tumores múltiples. Y también hay que contemplar la posibilidad de que sean metástasis de otras localizaciones y no tumores primarios.

A diferencia del melanoma cutáneo que se extiende por vía linfática de forma regional, el melanoma de la úvea se disemina rápidamente por vía hemática, principalmente a hígado y a los pulmones. Sin embargo, a menudo la aparición clínica de las metástasis ocurre de forma tardía.

Melanomas de otras localizaciones

Aunque es excepcional, los melanomas pueden desarrollarse en las vísceras. Se han descrito casos de melanoma primario en la vesícula biliar, en las meninges o en el cerebelo.

HISTOPATOLOGÍA

El melanoma es un tumor que se origina en los melanocitos. La mayoría se desarrollan en la piel y, menos frecuentemente, en las mucosas. Pero podemos encontrarlo en otras localizaciones como la leptomeninge o la coroides, ya que los melanocitos, al ser células que derivan de la cresta neural, pueden migrar a distintos lugares del organismo.

El melanoma se desarrolla *de novo* en el 75% de los casos y en un 25% lo hace sobre un *nevus* melanocítico preexistente.

Características histológicas

Histológicamente, el melanoma maligno se caracteriza por presentar atipia celular con hendiduras, pliegues y seudoinclusiones nucleares, un nucléolo eosinofílico grande y abundantes mitosis, alguna de ellas atípica. Además, presenta una marcada actividad de unión, invade el tejido adyacente y tiene una abundante pigmentación melánica.

Aunque estas son las características del melanoma maligno típico, existen muchas modificaciones tanto en las características ultraestructurales, como en el crecimiento o la capacidad de invasión.

Podemos distinguir dos fases de crecimiento, una horizontal (radial) y otra vertical (invasiva): en la fase de crecimiento radial el pronóstico es muy bueno. Las células tumorales están confinadas en la epidermis, pero en ocasiones puede tener un componente microinvasivo de la dermis papilar, donde encontramos melanocitos, sin actividad mitótica, aislados o formando pequeños grupos de menor tamaño que en la epidermis y rodeados por un abundante infiltrado histiocitario. En la fase de crecimiento vertical encontramos nidos más grandes que en la epidermis, compuestos por células tumorales muy pleomórficas, con frecuentes mitosis y pocos rasgos de regresión. En esta fase el riesgo de metástasis es alto.

El estudio del melanoma maligno en fase inicial se hace teniendo en cuenta los siguientes criterios:

- Componente melanocítico intraepidérmico mal circunscrito: las células del interior de los nidos están separadas unas de otras.
- Extensión lateral de los melanocitos individuales: los bordes del nido no son nítidos, sino que hay una suelta de melanocitos atípicos desde el centro de la lesión.
- Extensión de los melanocitos individualmente o en nidos, a través de la capa de Malpigio y dentro del epitelio anexial.
- Nidos melanocíticos de tamaño y forma variable y confluyentes.
- Asimetría estructural.
- Pérdida de maduración de los melanocitos dérmicos.
- Atipia melanocítica: presencia de un núcleo y nucléolo prominentes con desproporción nucleocitoplasmática.
- Presencia de mitosis.
- Presencia de melanocitos con abundante citoplasma claro y cromatina sucia: se ha interpretado como un signo de degeneración.
- Necrosis de melanocitos individuales.
- Infiltrado de células inflamatorias: es muy frecuente en las lesiones precoces. Suele tener una distribución lineal, en lugar de parcheada, como ocurre en los *nevus* irritados.

Los melanocitos son generalmente positivos para las tinciones de melanina (Masson-Fontana), la proteína S-100, enolasa neuronal específica, y la vimentina. Las tinciones con HMB-45 y Melan-A, tirosinasa y MITF-1 son positivas generalmente en melanocitos en fase de proliferación, especialmente en los melanomas. Estos marcadores son más específicos que la S-100 para demostrar la diferenciación melanocítica. Sin embargo, al ser menos sensibles no se ha extendido su uso de forma rutinaria.

En la actualidad las esperanzas están puestas en las técnicas de biología molecular.

Tipos histológicos

Melanoma de extensión superficial

Se trata del tipo histológico más frecuente, suponiendo el 65% de los melanomas.

Sus células son epitelioides, tienen un núcleo pleomórfico irregular y un nucléolo eosinofílico, con mitosis aisladas.

Hay una proliferación de melanocitos atípicos aislados o en pequeños grupos que están en todas las capas de la epidermis, con distribución pagetoide. Es típico el crecimiento de una cresta epidérmica contigua a la siguiente dando lugar a una fusión de crestas, algo que no ocurre en los *nevus* de la unión.

Tiene un crecimiento radial que dura meses o años antes de pasar a la fase de crecimiento vertical en la que invade dermis e hipodermis.

Melanoma nodular

Supone el 25% de los tipos histológicos de melanoma, siendo, así, el segundo tipo más frecuente. En la mayoría de los casos se encuentra en fase de crecimiento vertical en el momento del diagnóstico. En los pocos casos en los que se observa, el melanoma nodular intraepidérmico suele limitarse a pequeñas áreas epiteliales que habitualmente no desbordan los límites laterales del nódulo melanocítico proliferativo subepidérmico.

Lentigo maligno melanoma

Se caracteriza por la proliferación de melanocitos atípicos dendríticos y, a menudo, fusiformes, con marcadas vacuolas citoplasmáticas y núcleo pleomórfico irregular. Inicialmente las células se disponen en empalizada, con abundante pigmentación en todo el grosor de la epidermis. Posteriormente, las células se disponen de forma paralela al epitelio de superficie.

Melanoma lentiginoso acral

En las fases iniciales, cuando el crecimiento es radial, únicamente se aprecia hiperplasia epitelial y melanocitos atípicos aislados. Posteriormente hay acantosis y elongación marcada de las crestas epidérmicas, con displasia melanocítica. Los melanocitos suelen ser fusiformes. Hay focos aislados de nidos de la unión en la punta de las crestas y es frecuente un infiltrado inflamatorio crónico liquenoide.

El tumor invasor suele ser fusiforme, con reacción desmoplásica y, a veces, neurotropismo.

Microestadificación

Índice de Breslow

Es uno de los factores pronósticos histológicos más importantes, y también se relaciona con el riesgo de metástasis. Se utiliza un micrómetro ocular para medir en milímetros la extensión en profundidad de la lesión a partir de la granulosa. Es necesario un cuidadoso proceder por parte del cirujano a la hora de realizar la biopsia escisional y la exéresis del tumor, y del patólogo a la hora de tallar la pieza.

Con este índice se establecen tres grupos pronósticos:

– Buen pronóstico: hasta 1 mm.
– Pronóstico intermedio: entre 1-4 mm.
– Mal pronóstico: más de 4 mm.

Niveles de invasión de Clark

Divide a los melanomas en función de la capa de la piel que infiltran. Así, podremos hablar de los siguientes niveles de infiltración:

– Nivel I: melanoma *in situ.*
– Nivel II: dermis papilar.
– Nivel III: alcanza la dermis reticular sin infiltrarla.
– Nivel IV: dermis reticular.
– Nivel V: tejido celular subcutáneo.

DIAGNÓSTICO

Estudio inicial de lesiones cutáneas

En primer lugar, debe estudiarse la lesión cutánea sospechosa teniendo en cuenta los datos de malignidad (asimetría, bordes irregulares, cambios en el color, diámetro > 6 mm, o aumento de tamaño).

Después realizaremos una exhaustiva exploración física en la que valoraremos la piel que se encuentra rodeando a la lesión sospechosa, y entre ella y la primera estación ganglionar, con la intención de detectar lesiones satélites o en tránsito. También valoraremos los ganglios linfáticos regionales, así como la totalidad de la piel para diagnosticar tumores sincrónicos. Esta exploración puede ser apoyada por un dermatoscopio o microscopio de luminiscencia, que permite ampliar las lesiones hasta 20 veces. Completaremos el estudio con una adecuada anamnesis en la que no deben faltar los antecedentes de melanoma en la familia.

Cuando exista una lesión sospechosa realizaremos una biopsia escisional con un margen libre de 1-3 mm, y siempre teniendo en cuenta el tratamiento quirúrgico posterior (p. ej. en las extremidades se realizan escisiones lineales) y sin interferir en la técnica de ganglio centinela, que puede ser necesaria posteriormente. En algunas localizaciones como en la cara, en la que no se pueda realizar una biopsia escisional completa, obtendremos una muestra de la lesión suficiente para realizar el estadiaje. En los casos en los que

Tabla 5. Clasificación TNM del melanoma cutáneo

Clasificación T		Clasificación N y M		
T1 ≥ 1,0 mm	A: sin ulceración	N1	1 ganglio	A:
Micrometástasis	B: con ulceración o nivel IV o V	N2	2-3 ganglios	B:
Macrometástasis				A:
Micrometástasis				B:
Macrometástasis T2 1,01-2,0 mm /satélite	A: sin ulceración B: con ulceración	N3	≤ 4 ganglios, en tránsito o satélite o melanoma ulcerado y ganglios linfáticos metastásicos	C: en tránsito
T3 2,01-4,0 mm	A: sin ulceración B: con ulceración	M1	En piel a distancia, SQ o LN metástasis	LDH normal
T4 > 4,0 mm	A: sin ulceración B: con ulceración	M2	Metástasis pulmonares	LDH normal

Tabla 6. Estadios del melanoma cutáneo

Estadio	Estadio clínico			Estadio patológico		
0	Tis	N0	M0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0	T1b	N0	M0
IIA	T2a	N0	M0	T2a	N0	M0
	T3a	N0	M0	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0	T4b	N0	M0
IIIA	T1-4a	N1b	M0	T1-4a	N1a	M0
IIIB	T1-4a	N2b	M0	T1-4a	N1b	M0
IIIC	Cualquier T	N2c	M0	Cualquier T	N2b, c	M0
	Cualquier T	N3	M0	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier T	Cualquier N	M1

no sea posible un diagnóstico histológico completo con la primera muestra, se recomienda volver a biopsiar.

El estudio histológico debe recoger obligatoriamente el índice de Breslow, el nivel de Clark, la presencia de ulceración y el estado de los márgenes de resección. Es recomendable que en la descripción histológica aparezca el índice mitótico, la infiltración linfocitaria y la invasión perineural y vascular.

Desde 2002, el *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) ha reconocido la presencia de lesiones satélites como un factor pronóstico independiente y, por lo tanto, necesario para el correcto diagnóstico del melanoma (Tablas 5 y 6).

Estudio de extensión en melanoma en fase local

Los pacientes con melanoma *in situ* constituyen el estadio 0.

Cuando el melanoma es invasivo a nivel local, se clasifica en:

- Estadio IA (bajo riesgo): espesor de 1 mm o menos, sin ulceración y nivel de Clark II-III.
- Estadio IB-II (riesgo moderado-alto): espesor de 1 mm o menos con ulceración o nivel de Clark IV-V. También se incluyen los casos de más de 1 mm de espesor con cualquier otra característica y ganglios negativos.

Cuando el paciente está en un estadio 0 o IA no realizaremos ninguna prueba de extensión.

En los estadios IB-II no es obligatoria la realización de radiografía de tórax, ya que su sensibilidad para detectar metástasis pulmonares es baja. La realización de pruebas de imagen (TC, RM, PET) está indicada cuando exista sospecha clínica en los estadios IIB-IIC.

El estudio del ganglio centinela es una técnica diseñada por Morton y Cochran en 1992, que consiste en realizar una linfoescintigrafía preoperatoria (se inyecta un radiotrazador peri o intralesional y se visualiza con una γ-cámara el primer ganglio de drenaje –ganglio centinela–, que se señala con una marca en la piel). Posteriormente, en el quirófano se confirma con una sonda la localización del ganglio o ganglios centinela, que se extirpan para hacer un estudio histológico e inmunohistoquímico. En el caso del melanoma, la realización de biopsia selectiva del ganglio centinela está indicada en melanoma de más de 1 mm de espesor, independientemente del resto de características. También se indica en lesiones de 0,75-1 mm con ulceración o con un nivel de Clark de IV-V, aunque en estos casos deberían valorarse las características individuales del paciente. Cuando el melanoma tiene un espesor inferior a 0,75 mm no está indicado el estudio de los ganglios.

Cuando el ganglio centinela es negativo no es necesario ampliar el estudio, pero si hay infiltración de los ganglios extirpados está indicado realizar una linfadenectomía completa de la(s) estación(es) ganglionar(es) regional(es), ya que en un 10-30% de los casos se identifican histopatológicamente ganglios no centinela infiltrados. La detección y extirpación del ganglio centinela se hace una vez que se ha completado la resección amplia de la lesión y se ha hecho un correcto estadiaje. Aunque ya hay datos de que la biopsia de ganglio centinela seguida de linfadenectomía, si el ganglio centinela es positivo, mejora significativamente la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en pacientes con melanoma[5], no hay todavía datos sobre su impacto en la SG, por lo que, si técnicamente no es posible, la escisión completa de la lesión será suficiente para el diagnóstico.

Estudio de extensión en melanoma con enfermedad locorregional

Decimos que un paciente está en esta fase cuando tiene afectación (micro o macrometástasis) de los ganglios linfáticos regionales. Se clasifica dentro del TNM como estadio III. Si hay adenopatías regionales palpables realizaremos una punción-aspiración con aguja fina (PAAF). Si esto no es posible, se practicará una biopsia abierta. Una vez obtenida la muestra histológica, ya sea mediante ganglio centinela, PAAF o biopsia abierta, realizaremos una linfadenectomía regional completa.

No está claro cuáles deben ser las pruebas que realizaremos en el estudio de extensión en este grupo de pacientes. Es opcional la realización de radiografía de tórax y el valor de LDH, sobre todo cuando el diagnóstico de la afectación ganglionar se hace con el ganglio centinela o con una linfadenectomía profiláctica, sin haber manifestaciones clínicas. Cuando las adenopatías son inguinales está indicado realizar una TC pélvica, y como norma podemos decir que se puede realizar una TC de la cavidad corporal más próxima a la adenopatía diagnosticada.

La realización de un estudio de extensión más amplio está indicado si existen datos clínicos de sospecha, anormalidades en la analítica o imágenes sospechosas en la radiografía de tórax.

Estudio de extensión en melanoma metastásico

Cuando se diagnostica una metástasis es recomendable obtener una muestra, ya sea por punción con aguja fina o con biopsia abierta.

Realizaremos el estudio de extensión con radiografía de tórax, LDH, TC abdominopélvica y, de forma opcional, PET y SPECT.

Los pacientes con melanoma metastásico tienen un riesgo muy elevado de presentar metástasis cerebrales, por eso está indicada la realización de RM, TC o SPECT cerebral ante el mínimo síntoma o signo de afectación del sistema nervioso central.

En cuanto a la determinación sérica de LDH, tiene poca sensibilidad para detectar metástasis, pero tiene valor pronóstico.

Estudio de extensión en melanoma de origen desconocido

En algunos pacientes con melanoma metastásico la primera manifestación son las lesiones metastásicas. Esto ocurre en un 4-12% de los pacientes. Lo más frecuente es que las metástasis se localicen en los ganglios linfáticos, especialmente en la axila, y en menos ocasiones aparecen como metástasis viscerales o cutáneas. El estudio debe comenzar con la biopsia de la metástasis y confirmación anatomopatológica del melanoma.

Es importante hacer una exhaustiva anamnesis, ya que en algunas ocasiones hay antecedentes de lesiones cutáneas que han podido ser tratadas con técnicas locales como electrodesecación y curetaje del área de drenaje. Debe explorarse al paciente cuidadosamente en busca de un tumor primitivo y biopsiar cualquier lesión sospechosa. Por último, hay que descartar la presencia de metástasis viscerales generalizadas.

SEGUIMIENTO

Se debe enseñar a los pacientes a realizar autoexploraciones rutinarias mensuales, así como a detectar posibles lesiones o adenopatías sospechosas. El seguimiento por parte de los profesionales médicos dependerá fundamentalmente del estadio, aunque tendremos en cuenta otros factores de riesgo.

En pacientes con estadio 0 o melanoma *in situ* se recomienda una exploración anual, que puede ser más frecuente en función de otros factores de riesgo. En pacientes con melanoma en estadio IA las revisiones también se harán mediante anamnesis y exploración física, sin necesidad de pruebas de imagen. Aunque lo recomendable es hacerlas cada año, pueden ser más frecuentes. En pacientes en estadio IB-IV se hará una exploración física y anamnesis cada 3-6 meses durante 3 años, cada 4-12 meses los 2 años siguientes, y después continuar anualmente. Está indicado realizar, como mínimo una vez al año, radiografía de tórax, hemograma y bioquímica con función hepática y valoración de LDH. No es necesario realizar otras pruebas de imagen salvo que exista sospecha clínica.

No existen datos concluyentes acerca de cuál debe ser el tiempo óptimo de seguimiento. La mayoría de los pacientes que recaen lo hacen en los primeros 5 años tras el diagnóstico, aunque se han descrito recurrencias tras más de 10 años. Por lo tanto, parece que el mejor coste-beneficio está en el seguimiento durante 5-10 años en función de los factores de riesgo. Este seguimiento deberá ser más intenso en pacientes en los que no se haya realizado la técnica de ganglio centinela y presenten factores de riesgo, ya que es en ellos en los que más posibilidades hay de detectar una recaída potencialmente curable.

FACTORES PRONÓSTICOS

A la hora de valorar un melanoma es necesario tener en cuenta una serie de factores que van a determinar la evolución de la enfermedad, la supervivencia del paciente y la respuesta a los distintos tratamientos[6].

En el caso del melanoma la determinación de los factores pronósticos nos va a permitir planificar el tratamiento más adecuado para cada tipo de paciente, además de poder valorar su eficacia,

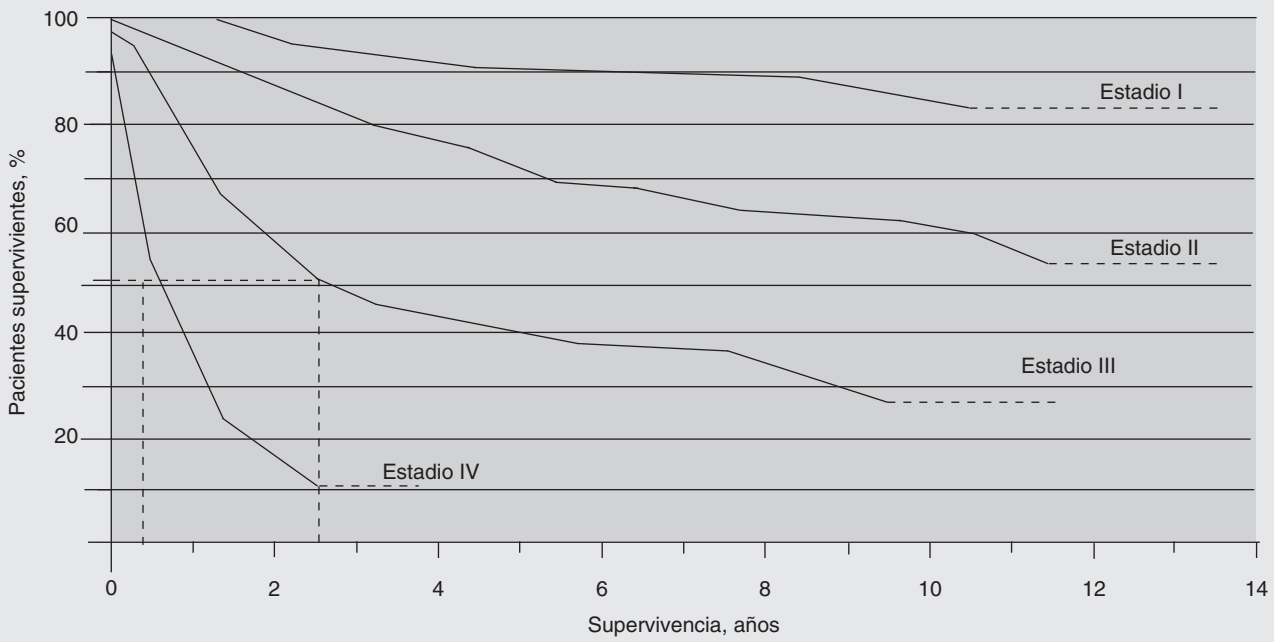


Figura 2. Supervivencia en melanoma por estadios *(Balch CM, Milton GW, eds. Cutaneous melanoma. Filadelfia (PA): JB Lippincott; 1985)*.

Tabla 7. Supervivencia a los 5 y 10 años según el estadio

Estadificación	Supervivencia a los 5 años (%)	Supervivencia a los 10 años (%)
0	100	100
IA	95	88
IB	91	83
IIA	89	79
IIB	63	51
IIC	45	32
IIIA	69	63
IIIB	50	38
IIIC	24	15
IV	9	6

estratificando a los pacientes, y así evitar que las diferencias se deban a la presencia de factores negativos y no a la actividad del tratamiento.

Hace más de 25 años que se están estudiando factores pronósticos del melanoma valorando datos demográficos o características anatomoclínicas. Los estudios más recientes en este campo se centran en la determinación de las características genéticas y moleculares del melanoma.

Estadio

Es el factor más importante en el momento del diagnóstico, teniendo un claro reflejo en la supervivencia, tal como se muestra en la tabla 7 y figura 2.

El pronóstico en los estadios localizados (estadios I y II) es muy bueno, siendo la supervivencia

a los 10 años mayor del 80% en la mayoría de los casos. Sin embargo, hay que tener en cuenta una serie de consideraciones que aumentan de forma significativa el número de recaídas y empeoran el pronóstico.

La presencia de adenopatías locorregionales es probablemente el factor pronóstico más importante, con una supervivencia a los 10 años cuando hay adenopatías infiltradas que oscila entre el 13-63%.

La supervivencia media de los melanomas con metástasis es de 6 meses, con una supervivencia a los 10 años del 6%. Dentro de este grupo existen muy pocas variables a tener en cuenta dado el mal pronóstico y la escasa respuesta a los distintos tratamientos.

Factores pronósticos en estadios localizados (I-II)

En esta fase existen una serie de factores que modifican considerablemente el pronóstico de la enfermedad:

- Espesor tumoral o índice de Breslow. Es el factor pronóstico más importante en el melanoma localizado. Existe una relación entre el espesor del tumor, medido en milímetros, y la supervivencia, que sigue una curva exponencial[7].
- Ulceración de la superficie tumoral. Se considera que existe ulceración cuando la epidermis que recubre el tumor desaparece y es sustituida por un exudado inflamatorio. Es el segundo factor pronóstico más importante en los estadios localizados. Cuando el tumor tiene más de 1 mm de espesor la presencia de ulceración se considera un factor más importante que el nivel de invasión.
- Nivel de invasión de Clark. Se trata de un factor más subjetivo que el espesor tumoral medido en milímetros y depende de la localización anatómica de la lesión[8-10]. Por estos motivos en la última clasificación de la AJCC sólo se considera importante en los melanomas de estadio IA (espesor < 1 mm) [11].
- Infiltración linfocitaria. Se cree que representa la respuesta del organismo al tumor, ya que existe una relación indirecta entre el espesor y el grado de infiltración, de tal forma que cuanto mayor espesor del tumor menor es la intensidad del infiltrado, indicando posiblemente que el tumor ha rebasado la capacidad de defensa inmunitaria del organismo. Aunque no hay datos definitivos, la mayoría de los estudios demuestran que existe un mejor pronóstico cuando el infiltrado linfocitario es denso[12].
- Índice mitótico. Se define como la cantidad de mitosis/mm^2 medida en la zona tumoral con mayor cantidad de mitosis, calculada como una media de 10 campos de gran aumento. Se piensa que existe un peor pronóstico cuando el número de mitosis es elevado (más de 5-10 mitosis/mm^2). Aunque parece que está relacionado con el índice de Breslow y la presencia de ulceración, este factor no se considera en los sistemas de clasificación habituales.
- Satelitosis microscópica. Se define como la presencia de nidos celulares mayores de 0,05 mm y separados del nódulo tumoral primario por una banda de dermis reticular o hipodermis normal. Su presencia se relaciona con una menor SLE y SG. En los sistemas de clasificación actuales su presencia se equipara a tener de uno a tres ganglios afectados con macrometástasis (con tumores no ulcerados).
- Invasión perineural y vascular. La invasión perineural está especialmente relacionada con el melanoma desmoplásico, un tipo infrecuente de melanoma que se caracteriza por invadir localmente alrededor de los nervios, lo que le confiere una mayor capacidad de recurrencia local. Esto hace que el tratamiento quirúrgico tenga que ser más agresivo, especialmente cuando se localiza en la cabeza o en el cuello.

En cuanto a la afectación de los vasos sanguíneos y linfáticos es difícil de diagnosticar y, aunque es controvertido, parece que su afectación está relacionada con un peor pronóstico.

- Tipo de melanoma. El espesor del tumor en la fase de crecimiento vertical es el factor más importante, independientemente del tipo de células que compongan el tumor o la forma anatomoclínica. Únicamente el lentigo ma-

ligno tiene un mejor pronóstico que otros tipos de melanoma con el mismo espesor, con una supervivencia a los 10 años del 80% para tumores de más de 3 mm (*vs* 40-50% en el resto de melanomas).
- Localización del tumor. Los melanomas situados en las extremidades tienen mejor pronóstico que los situados en el tronco y el área de la cabeza y el cuello. Mientras que en las extremidades los melanomas situados en las partes distales tienen peor evolución, en el tronco, cabeza y cuello no existen diferencias significativas según la localización, aunque parece que los melanomas del cuero cabelludo tienen peor pronóstico.
- Edad. El pronóstico del melanoma es peor cuanto mayor es la edad del paciente, sobre todo cuando supera los 60 años. Esta relación parece deberse a una disminución de la inmunidad. Se trata de uno de los factores pronósticos más importantes, por detrás del espesor, la presencia de ulceración o la localización del tumor (siempre que valoremos el ganglio centinela).
- Sexo. Los melanomas en las mujeres tienen un pronóstico más favorable. Al principio se pensó que se debía a que aparecen más frecuentemente en las piernas; sin embargo, al ajustarlo con otros factores como el espesor, la localización o la ulceración, este valor se sigue manteniendo. Este valor pierde su significado cuando lo ajustamos al resultado del ganglio centinela.

Factores pronósticos en estadio III

En los pacientes con afectación ganglionar[13], la supervivencia está relacionada con:
- Número de ganglios. La supervivencia a los 5 años es del 69% si sólo hay un ganglio afectado, reduciéndose al 24% si hay más de cuatro ganglios afectados.
- Localización de los ganglios. La afectación de una sola área ganglionar tiene mayor supervivencia que cuando están afectadas varias áreas ganglionares.
- Extensión de la infiltración. La supervivencia es menor cuando hay macrometástasis, invasión de la cápsula ganglionar o afectación del tejido extraganglionar.
- Ulceración. La presencia de ulceración del tumor primitivo empeora de forma significativa el pronóstico, al igual que ocurre cuando no hay afectación ganglionar.
- Tamaño de los ganglios. Hay un empeoramiento del pronóstico cuanto mayor es el tamaño de los ganglios afectados. Del mismo modo, el pronóstico es mejor en aquellos pacientes en los que el diagnóstico se ha hecho mediante linfadenectomía profiláctica o ganglio centinela que en aquellos en los que las adenopatías eran palpables en la exploración física.
- Marcadores tumorales. Estudios recientes han demostrado que la determinación de tirosinasa por PCR predice un peor pronóstico[14]. Igualmente, la detección de la tirosinasa en pacientes con ganglio centinela histológicamente negativo implica un patrón más agresivo y una menor supervivencia.
- Ganglio centinela. La presencia de infiltración del ganglio centinela es un factor pronóstico negativo para la SLE y la SG (Tabla 8).

Factores pronósticos en estadio IV

A pesar de su mal pronóstico y su resistencia a los distintos tratamientos, existen algunas variables que conviene tener presentes[15]:
- Localización de las metástasis. La presencia de metástasis en órganos como el hígado o el cerebro supone un mal pronóstico, con una media de supervivencia de 4 meses. Lo mismo ocurre con las metástasis a nivel gastrointestinal, que tienen una media de supervivencia de 3,5 meses. Sin embargo, otras localizaciones como la piel o los ganglios linfáticos tienen un relativo mejor pronóstico, con una media de supervivencia en torno a los 12 meses.
- Número de localizaciones de las metástasis. Los pacientes con una sola localización tienen una supervivencia media de 7 meses,

Tabla 8. El estado del ganglio centinela es el factor pronóstico más importante (análisis multivariante)

Supervivencia específica de melanoma			
	HR	**IC 95%**	**Valor de p**
Factor pronóstico	1,01	0,98-1,01	0,57
Edad	1,11	0,45-1,82	0,78
Sexo	1,23	1,10-1,38	< 0,0004
Grosor del tumor Nivel de Clark > III	2,32	1,03-5,23	0,04
Localización axial	1,72	0,85-3,45	0,13
Ulceración	1,62	0,85-3,08	0,14
Estado del G. centinela	6,53	3,39-12,58	< 0,00001

HR: hazard ratio.
Gershenwald JE, et al. J Clin Oncol. 1999;17:976-83.

con dos localizaciones la supervivencia es de 4 meses, y de 2 meses cuando hay metástasis en tres o más localizaciones.

– Intervalo entre diagnóstico y aparición de las metástasis. Un intervalo libre de metástasis desde el diagnóstico superior a 12 meses implica un mejor pronóstico y una evolución más favorable de la enfermedad.
– Estado general. En fases avanzadas de la enfermedad, factores como la ausencia de síntomas o un buen estado general pueden modificar mucho la evolución de la enfermedad. Así, la supervivencia en pacientes con ECOG 0 es de 8,5 meses, mientras que si el EGOG es de 3 la supervivencia es de 1,5 meses.

La pérdida de peso superior al 10% en los últimos 6 meses confiere un mal pronóstico.

– Marcadores tumorales. El nivel de LDH sérico constituye el mejor marcador tumoral para determinar el pronóstico de un paciente con melanoma metastásico.

La elevación de S-100, MIA y tirosinasa, durante el seguimiento de pacientes con melanoma de alto riesgo, permite detectar la presencia de metástasis con una sensibilidad que oscila entre el 20-30%. La sensibilidad de la LDH para predecir la presencia de metástasis es de sólo un 2%.

– Resección de metástasis. La resección completa de las metástasis, especialmente las pulmonares, aumenta de forma significativa la supervivencia de los pacientes.

Nuevos factores pronósticos

El estudio de las características genéticas y moleculares del melanoma han permitido descubrir nuevas características del tumor que tienen un valor pronóstico independiente, incluso mayor que el espesor tumoral.

De todos ellos parece que los resultados más prometedores son los que derivan del uso de los *microarrays*. El melanoma tiene un comportamiento muy complejo, y la posibilidad de caracterizarlo en función de la expresión de un número importante de genes permitirá, en un futuro, individualizar a los pacientes y determinar, así, su pronóstico y tratamiento más adecuado.

Conclusiones

En la actualidad se considera que la presencia de micrometástasis en los ganglios regionales es

el factor pronóstico más importante. En ausencia de micrometástasis seguimos considerando el espesor del tumor medido en milímetros como el factor pronóstico más importante. El espesor en profundidad se considera el factor pronóstico más importante en los melanomas localizados, incluyéndose la presencia de ulceración del tumor cuando éste tiene más de 1 mm de espesor.

El análisis multivariado de la base de datos de la AJCC ha determinado que en los melanomas con afectación ganglionar los factores pronósticos más importantes son el número de ganglios afectados, el grado de invasión (afectación macroscópica o microscópica), y la presencia o no de ulceración en el tumor primitivo. Además, existe una relación directa entre ellos.

Cuando se trata de melanomas metastásicos los análisis realizados en el hospital *MD Anderson* demuestran que la localización de las metástasis y la duración de la remisión de la enfermedad son los factores más importantes.

TRATAMIENTO

Cirugía

Cirugía del tumor primario

Es el único tratamiento del melanoma que se realiza con intención curativa. Los márgenes de resección son diferentes en función del espesor en profundidad de la lesión y de los factores de riesgo[16]. El tipo de intervención también dependerá de la localización anatómica de la lesión[17].

Cuando el melanoma no es invasivo será suficiente con dejar un margen libre de la lesión visible de 0,5 cm, aunque será necesaria una confirmación histológica de los bordes quirúrgicos. Cuando el tumor es invasivo, el tamaño de los márgenes libres varía en función del espesor en milímetros:

- En estadio IA: márgenes de 1 cm.
- Melanomas de 1-2 mm: márgenes de 1-2 cm.
- Para tumores de más de 2 mm no está claro el margen que debe dejarse, ya que clásicamente se ha optado por realizar márgenes más amplios. Sin embargo, estudios recientes demuestran que no aportan beneficio en el control local de la enfermedad[18] y, además, en determinadas localizaciones es difícil llevarlos a cabo técnicamente.

Por lo tanto, podemos aceptar que los márgenes con los que se logra un mayor beneficio del control local con una menor agresión quirúrgica están en torno a los 1-2 cm, dependiendo del espesor en profundidad de la lesión.

Linfadenectomía regional

Se trata de una técnica en la que se hace una resección completa de los ganglios linfáticos axilares regionales tras la resección quirúrgica del tumor en aquellos pacientes en los que existen factores de riesgo[19].

En la actualidad la práctica de linfadenectomía regional electiva a todos los pacientes con melanomas con alto Breslow está en desuso, ya que con la posibilidad de estudiar el ganglio centinela se ha redefinido la indicación de la linfadenectomía regional, que se practica únicamente si se detecta histológicamente metástasis en el ganglio centinela[20]. Con ello se ha disminuido la agresión quirúrgica con los mismos resultados de supervivencia.

Tratamiento adyuvante

El pronóstico de los pacientes con melanoma primario con espesor mayor de 4 mm (pT4) o afectación ganglionar (estadio III) continúa siendo desfavorable a pesar de la resección quirúrgica con intención curativa. En las últimas décadas han surgido múltiples estrategias terapéuticas que se han desarrollado con el fin de combatir la enfermedad residual que queda tras la cirugía. De todas ellas ha sido el campo de la inmunoterapia el que ha experimentado un mayor desarrollo, y dentro de éste, ha sido el tratamiento con interferón (IFN) el que ha sido objeto de un mayor número de estudios con intención adyuvante.

Interferón

Los IFN son un grupo de citocinas que intervienen de forma activa en la reacción inmune ejerciendo un efecto fisiológico como antivirales y en la respuesta antitumoral. Los efectos antitumorales de los IFN α (IFN α-2a e IFN α-2b) incluyen citotoxicidad directa frente a células tumorales, efectos antiangiogénicos, aumento de la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad, de antígenos tumorales y de moléculas de adhesión. Además, tienen efectos estimuladores sobre las células T y *natural killer.*

Son múltiples los ensayos aleatorizados que se han llevado a cabo con el fin de investigar el papel adyuvante del IFN en el melanoma tras la resección quirúrgica del mismo. Estos estudios difieren principalmente en la dosis empleada de IFN, así como en la duración del tratamiento y en la selección de pacientes. Hasta ahora, los resultados obtenidos son contradictorios, puesto que algunos ensayos demuestran un beneficio mientras que en otros no se encuentran diferencias estadísticamente significativas. Hoy en día continúa siendo un tema de controversia en la comunidad oncológica internacional, ya que mientras unos, especialmente en EE.UU., consideran que el IFN a altas dosis es el tratamiento adyuvante estándar del melanoma, para otros, sobre todo en Europa y Australia, no se puede recomendar y el estándar frente al que comparar otras terapias sería la observación.

A continuación revisaremos todos los estudios de IFN en adyuvancia dividiéndolos en tres subgrupos: a altas dosis (20 MU/m^2), dosis intermedias (5 o 10 MU), bajas dosis (3 MU) y muy bajas dosis (1 MU).

Interferón a altas dosis

Kirkwood, oncólogo médico de la Universidad de Pittsburg en EE.UU., ha sido el pionero en el tratamiento adyuvante del melanoma con IFN a altas dosis[21]. Desde 1984, en EE.UU. ha encabezado cuatro ensayos aleatorizados realizados con IFN a altas dosis en el seno del grupo ECOG *(Eastern Cooperative Oncology Group),* en varios de ellos en colaboración con otros grupos cooperativos estadounidenses (ensayos intergrupo). Basándose en el efecto dosis-respuesta que había observado para el IFN en el tratamiento del melanoma metastásico, Kirkwood diseñó un esquema de tratamiento consistente en una fase inicial de inducción (20 MU/m^2/d ev., 5/semana, durante 4 semanas) seguido de una fase de mantenimiento (10 MU/m^2/d, sc., 3/semana, durante 48 semanas). La base racional para realizar una fase inicial de tratamiento endovenoso fue el administrar la máxima intensidad de dosis y minimizar la inducción de anticuerpos anti-IFN.

- ECOG 1684. El ensayo ECOG 1684 fue un estudio aleatorizado que comparó dosis altas de IFN frente a control en pacientes con melanoma extirpado de alto riesgo (estadios II o III y pacientes con recidiva ganglionar). Todos los pacientes incluidos habían sido sometidos a linfadenectomía. Fueron incluidos un total de 287 pacientes. El primer análisis realizado, tras una mediana de seguimiento de 6,9 años, mostró una mejoría significativa de la SLE y de la SG (SLE: 1,72 con IFN *vs* 0,98 años en el grupo control; p = 0,0023; SG: 3,82 *vs* 2,78 años; p = 0,0237)[21]. Por ello, el fármaco fue aprobado para dicha indicación por la FDA *(Food and Drug Administration).* Un análisis posterior de los resultados, con una mediana de seguimiento de 12,6 años, continuó mostrando una mejoría significativa en la SLE, con 34 pacientes libres de enfermedad en el brazo de observación y 51 en el de tratamiento (HR: 1,38; p = 0,02) (Fig. 3). Sin embargo, el beneficio del tratamiento respecto a la SG desaparece (HR: 1,22; p = 0,18) (Fig. 4)[22].
- Intergroup E1690. En este segundo ensayo aleatorizado de tres ramas, pacientes con las mismas características que en el anterior fueron aleatorizados a recibir altas dosis de IFN frente a IFN a dosis bajas (3 MU/d, 3/semana, durante 2 años) frente a observación. En este estudio, tras una mediana de seguimiento de 4,3 años se observó un beneficio para el tratamiento con IFN a altas dosis frente a observación en cuanto a la SLE (SLE a 5 años: 44 *vs* 35%: HR: 1,28; p = 0,05), pero no hubo diferencias significativas en SG (SG a 5 años:

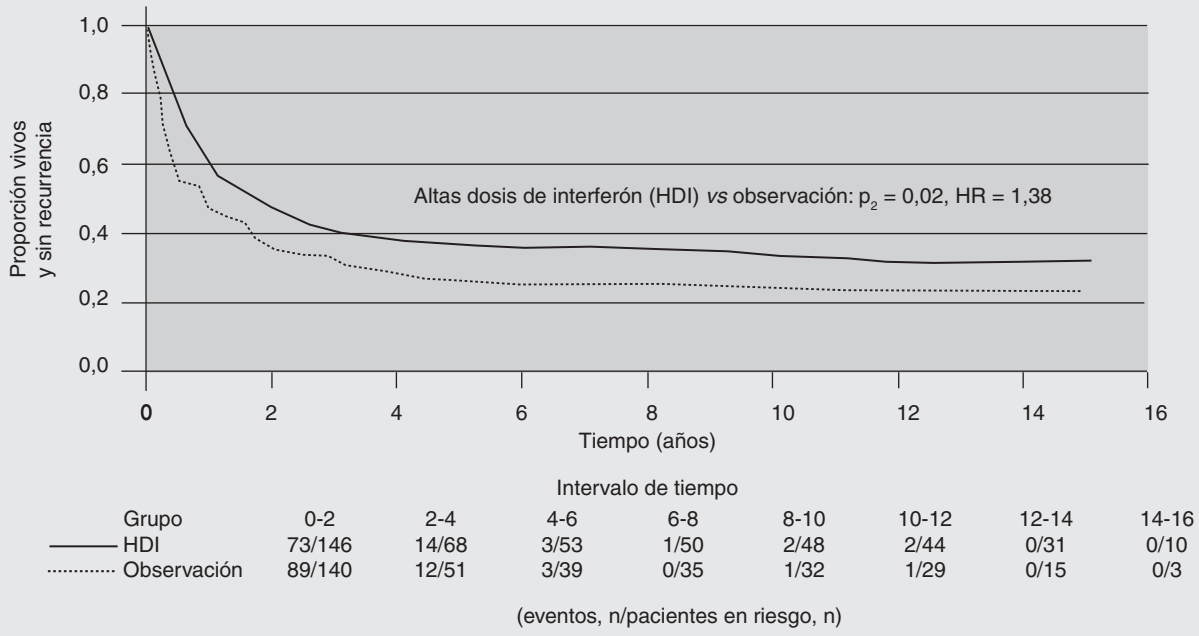


Figura 3. Ensayo ECOG 1684. SLE.

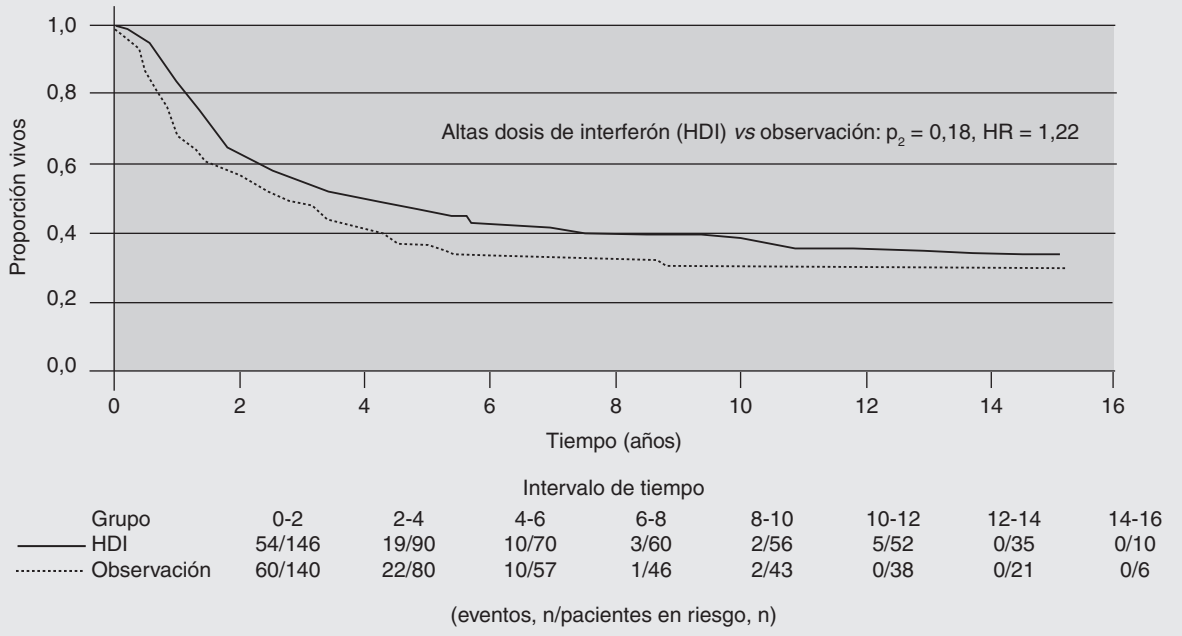


Figura 4. Ensayo ECOG 1684. SG.

52 *vs* 55%; HR: 1; p = 0,99). No se encontraron diferencias significativas al comparar la rama de tratamiento de bajas dosis con la rama de altas dosis ni en SLE (SLE a 5 años: 40 *vs* 44%), ni en SG (SG a 5 años: 53 *vs* 52%). Al comparar la rama de tratamiento de bajas dosis con la rama de observación no se encontraron tampoco diferencias significativas ni en SLE (SLE a 5 años: 40 *vs* 35%; HR: 1,19; p = 0,17), ni en SG (SG a 5 años: 53 *vs* 55%; HR: 1,04; p = 0,81) (Figs. 5 y 6) (Tabla 9). A los 74 meses de mediana de seguimiento continúan obteniéndose los mismos resultados. El fallo de este estudio para demostrar un beneficio en SG en el grupo de pacientes tratados con IFN a altas dosis se ha atribuido en parte a que el grupo de observación presentó una mejor SG (55% a 5 años) si se compara con el grupo de observación del ensayo ECOG 1684 (37% a 5 años)[23].

Tabla 9. Ensayo E 1690. Beneficio del tratamiento comparado con observación

Tratamiento	HR (IC 95%)	p
SLE		
HDI	1,28 (1,0-1,65)	0,05
LDI	1,19 (0,93-1,53)	0,17
SG		
HDI	1,00 (0,75-1,33)	0,99
LDI	1,04 (0,78-1,38)	0,81

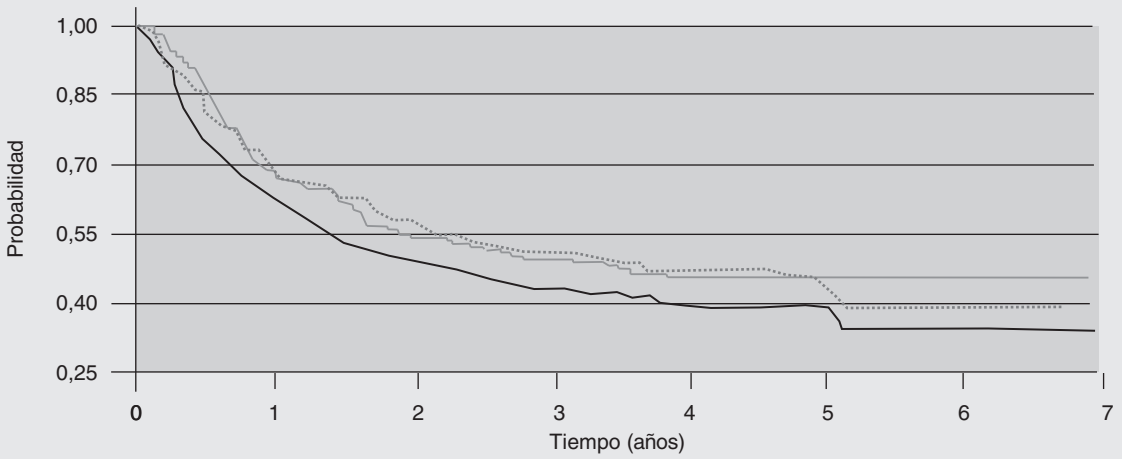
HDI: IFN a altas dosis; LDI: IFN a bajas dosis.

La evaluación conjunta de los resultados de los pacientes tratados con IFN en los estudios E1684 y E1690 (n = 361) frente a los asignados a observación (n = 352) demuestra que las altas dosis de IFN son superiores en cuanto a supervivencia libre de recaída (HR: 1,30; p < 0,006), pero no pone de manifiesto un beneficio significativo en SG asociado al tratamiento (HR: 1,08; p = 0,42).

- Intergroup E1694. A pesar de los resultados contradictorios de estos dos estudios, Kirkwood realizó un tercer estudio, el ensayo E1694, para investigar el posible beneficio en adyuvancia de la vacuna GM2-KLH/QS-21 comparándola con IFN a altas dosis. GM2 es un antígeno de melanoma que se administró con el adyuvante QS21 durante un periodo de 96 semanas. Tras una mediana de seguimiento de 2,1 años el ensayo demuestra la superioridad del tratamiento con dosis altas de IFN tanto en SG (HR: 2,71; p = 0,009) como libre de enfermedad (HR: 2,07; p = 0,0015)[24].
- ECOG E2696. El ensayo ECOG E2696 con tres brazos de tratamiento aleatorizaba a los pacientes a recibir vacuna GM2-KLH/QS-21 sola o con IFN a altas dosis administrado de forma secuencial o concomitante. Fueron incluidos pacientes en estadios IIB y III, y a diferencia de los anteriores ensayos, también se incluyeron pacientes con metástasis resecadas. El estudio demostraba un beneficio en SLE, pero no en SG, para los pacientes que recibieron IFN[25].

Los dos estudios que comparan IFN a altas dosis con la vacuna GM2-KLH/QS-21, plantean la cuestión de si la vacuna ejerce un efecto deletéreo sobre estos pacientes.

- Toxicidad. Teniendo en cuenta el beneficio demostrado que produce el IFN en la SLE no sería objeto de discusión el uso de las altas dosis en adyuvancia si no fuera por la toxicidad que produce, particularmente durante la fase de inducción. Esta fase ha sido considerada crucial en el beneficio al que da lugar el tratamiento, puesto que si observamos las curvas de supervivencia, veremos que se separan muy precozmente. La toxicidad aguda más frecuente consiste en un síndrome seudogripal con fiebre, mialgias, cefalea y escalofríos. Otras toxicidades agudas frecuentes son náuseas y vómitos, anorexia, neutropenia, hiperbilirrubinemia, elevación de enzimas hepáticas y, más raramente, taquiarritmias supraventriculares y rabdomiólisis. También se observó toxicidad crónica, consistente en astenia, depresión, pérdida de peso, anorexia, hipertrigliceridemia, alopecia, disfunción tiroidea y proteinuria. En la mayoría de los estudios, se observaron toxicidades grado III-IV en aproximadamente un tercio de los pacientes[26], aunque afortunadamente la mayor parte de estas toxicidades

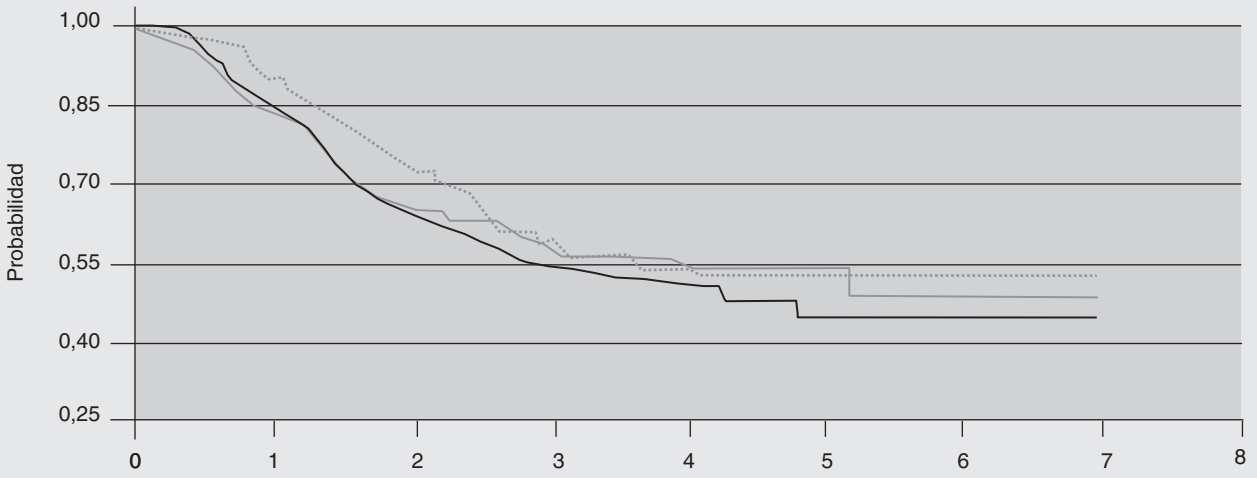


Intervalo de tiempo

Grupo	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7
HDI	70/203	24/127	9/100	6/77	0/53	0/28	0/9
LDI	69/203	22/132	12/110	5/86	3/56	2/21	0/5
Obs	78/202	24/112	10/87	6/71	1/45	2/22	0/3

(# eventos, # en riesgo)

Figura 5. Ensayo E 1690. SLE
(*modificado de Kirkwood JM, et al. J Clin Oncol 2000;18:2444-58*).



Intervalo de tiempo

Grupo	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8
HDI	21/203	37/182	20/143	10/109	3/71	3/36	0/11	0/1
LDI	15/203	32/188	26/155	11/118	4/77	0/30	0/9	0/1
Obs	31/202	31/170	12/137	11/115	1/75	1/37	0/8	0/0

Figura 6. Ensayo E 1690. SG.

son reversibles al discontinuar el tratamiento. Una reducción de dosis durante el tratamiento con altas dosis de IFN fue necesaria en 33-58% de los pacientes durante la fase de inducción y en 38-59% de los pacientes durante la fase de mantenimiento.

Dosis intermedias de interferón

Existe un solo ensayo aleatorizado que evalúa la eficacia del tratamiento adyuvante con dos esquemas de dosis intermedias de IFN frente a observación, tras cirugía en pacientes con melanoma de alto riesgo (T4N0M0 y T1-4N1-2M0). Es el ensayo EORTC 18952. El IFN se administró en una fase de inducción por vía subcutánea, a dosis de 10 MU/d, 5/semana, las primeras 4 semanas. Posteriormente se siguió con un mantenimiento, asignándose los pacientes a:

– Brazo A: 10 MU sc., 3/semana, durante 1 año.

– Brazo B: 5 MU sc., 3/semana, durante 2 años.

La dosis total administrada era, por lo tanto, la misma (1.560 MU), siendo diferente la duración del tratamiento (1 *vs* 2 años). Es el ensayo aleatorizado de IFN en adyuvancia que incluye un mayor número de pacientes, 1.388. Tras una mediana de seguimiento de 4,6 años no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los tres brazos, ni en términos de SG (p = 0,21) ni en SLE (p = 0,11). En el brazo asignado a tratamiento prolongado durante 2 años, existió una mayor SG (5,4%) y SLE (7,2%) respecto al grupo de observación, aunque sin significación estadística. Los efectos tóxicos más relevantes y causa de modificación de dosis o de cese de tratamiento fueron los relativos a síntomas constitucionales, como fatiga, anorexia y cambios de humor, incluyendo depresión grave. Aproximadamente, un 10% de los pacientes presentaron toxicidad grado III-IV[27].

Dosis bajas y muy bajas de interferón

Tratando de reducir las toxicidades del IFN se desarrollaron esquemas de tratamiento con dosis bajas y muy bajas. Las características de los ensayos publicados se recogen en la tabla 10[28-33]. En un metaanálisis realizado de todos estos ensayos se observó que el IFN a bajas dosis disminuye el riesgo de recaída en un 17% (p = 0,001), pero no incrementa la SG (HR: 1,90; p = 0,1). Los resultados de los ensayos de dosis muy bajas no mostraron diferencias significativas ni en términos de SLE ni de SG.

Garbe, del Grupo Cooperativo de Oncología Dermatológica Alemán (DeCOG) ha dirigido el ensayo ADO-ADJ1, cuyos resultados fueron presentados durante la 5.ª Conferencia Internacional del Tratamiento Adyuvante del Melanoma Maligno, en Atenas, en 2004. Se incluyeron 444 pacientes en estadio III o tras recidiva ganglionar, desde mayo de 1997 hasta noviembre de 2001. Tras la cirugía los pacientes se asignaron de manera aleatoria a uno de los siguientes brazos: observación, IFN a dosis bajas o IFN a dosis bajas combinado con dacarbazina. El IFN se administró a 3 MU sc., 3/semana, durante 2 años. La dosis de dacarbazina fue de 850 mg/m^2/4 semanas los primeros 6 meses, cada 42 días los siguientes 6 meses y cada 56 días durante el segundo año. Tras un seguimiento de 47 meses fueron presentados los resultados con 435 pacientes elegibles para el análisis por intención de tratar. La SG estimada a 5 años fue del 52% en el grupo de pacientes asignados al tratamiento con dosis bajas de IFN frente al 38 y 36% en los grupos asignados a IFN más dacarbazina y observación, respectivamente. Las diferencias son estadísticamente significativas (p = 0,0045), favorables al IFN, mostrando igualmente una ventaja en la supervivencia libre de recaída. Los resultados de este estudio demuestran la eficacia del tratamiento adyuvante con IFN a dosis bajas, administrado de manera prolongada en pacientes con melanoma y afectación ganglionar. Los autores consideran que probablemente la administración concurrente de dacarbazina tendría un efecto inmunosupresor, que contrarrestaría el potencial efecto inmunológico beneficioso del IFN. No obstante, el tiempo de seguimiento de los pacientes es aún limitado, con una mediana inferior a 2,5 años después del tratamiento. En este sentido, las primeras comunicaciones del estudio WHO 16 mostraron un beneficio para el tratamiento con IFN a dosis bajas en la SLE a los 2 años que no se mantuvo en el análisis final.

Tabla 10. Ensayos de IFN en adyuvancia a dosis bajas y muy bajas

Ensayo	Pacientes (n)	Tratamiento	Dosis total MU	Seguimiento (años)	SLE HR (p)	SG HR (p)
WHO 16	Estadios III (444)	3 MU sc., 3/semana, 3 años *vs* observación	1.404	7,3	0,93 (0,5)	0,96 (0,7)
UKCCCR	Estadios IIB o III (654)	3 MU sc., 3/semana, 2 años *vs* observación	936	1,7	0,88 (0,2)	0,96 (0,8)
French CGM	Estadios IIA-B (499)	3 MU sc., 3/semana, 18 meses *vs* observación	702	5,0	0,75 (0,04)	0,72 (0,06)
Austrian MMCG	Estadios IIA-B (311)	3 MU/d sc. durante 3 semanas y después 3 MU, 3/semana durante 1 año *vs* observación	513	3,4	0,62 (0,02)	0,82 (0,6)
Scottish MG	Estadios IIA-B (96)	3 MU sc., 3/semana, 6 meses *vs* observación	234	6,5	0,81 (0,4)	0,81 (0,4)
EORTC 18871	Estadios IIA-B y III (281)	1 MU sc. a días alternos durante 1 año *vs* observación	182	5,9	- 0,98 (0,9)	0,96 (0,8)
DKG-80	Estadios IIA-B y III (203)	1 MU sc. a días alternos durante 1 año *vs* observación	182	5,9	-0,89 (0,6)	-0,95 (0,8)

Conclusiones

Se ha realizado un metaanálisis incluyendo los 12 ensayos aleatorizados comentados previamente. En todos ellos se comparaba IFN en adyuvancia con observación. El metaanálisis demostró que el IFN reduce en un 17% el riesgo de recaída (HR: 0,83; IC 95%: 0,77-0,90; p = 0,000003). Hay alguna evidencia de que el efecto del tratamiento pudiera depender de la dosis empleada de IFN, pero esto no está claro y podría ser debido a los malos resultados que se obtuvieron con los ensayos de dosis muy bajas. En cuanto a la SG, el metaanálisis no demostró diferencias significativas (HR: 0,93; IC 95%: 0,85-1,02; p = 0,1), ni se observó una tendencia a mejor supervivencia en dependencia de la dosis ni de la duración del tratamiento. Se puede concluir que el IFN mejora de forma ligera pero significativa el intervalo libre de enfermedad pero no influye en la SG. Queda por definir la dosis óptima y la duración del tratamiento[34].

Es importante la reciente observación de Gogas, et al. de que los pacientes tratados con IFN α a altas dosis que desarrollan autoanticuerpos, con o sin signos clínicos de autoinmunidad, presentan una supervivencia significativamente mejor que el resto[35]. Ello sugiere fuertemente que el efecto beneficioso del IFN puede estar mediado por un mecanismo inmunológico. Parece posible, a partir de esos datos, seleccionar durante el tratamiento adyuvante qué pacientes se están beneficiando de él.

Existen ensayos pendientes todavía de publicación, como el de Garbe, de IFN a bajas dosis. Otro importante ensayo en adyuvancia en melanoma es el EORTC 18991, que compara tratamiento con PEG-IFN α-2b (IFN conjugado con polietilenglicol para aumentar su vida media y mejorar su tolerancia) durante 5 años frente a observación. Sus resultados se van a conocer a lo largo de 2007.

Tal como se ha descrito en las secciones sobre estadiaje y tratamiento quirúrgico, la aparición de una técnica mínimamente invasiva para saber el estado de los ganglios linfáticos regionales, la biopsia del ganglio centinela (GC)[45-47], permite conocer con bastante exactitud qué pacientes presentan alto riesgo de recidiva para ofrecerles tratamiento adyuvante, actualmente basado en el IFN.

¿Qué nuevos tratamientos adyuvantes hay en ensayo? Hay actualmente en ensayo nuevos tratamientos adyuvantes que, caso de mostrar alguna efectividad, podrían ensayarse combinados entre sí o con IFN. El factor estimulante de colonias granulocitomonocíticas (GM-CSF) ha mostrado una mejoría muy significativa de SG respecto a controles históricos en un ensayo no aleatorizado en pacientes de muy alto riesgo (tras extirpación de masas ganglionares con rotura capsular, letálides o metástasis a distancia)[48], por lo que está en marcha un ensayo aleatorizado, el E4697, que también evalúa la eficacia en adyuvancia de un tratamiento muy prometedor, la inmunización con péptidos de melanoma reconocidos por linfocitos T[49-53], tales como los derivados de los antígenos Mart-1, gp100 y tirosinasa. Dicho ensayo (Fig. 7) ha completado el reclutamiento de pacientes durante 2006[54].

Tratamiento con vacunas

En los últimos años se han desarrollado estrategias de inmunización activa específicas basadas en la administración de vacunas de células de melanoma autólogas o de fragmentos peptídicos de antígenos de melanoma. En enfermedad metastásica, la tasa de respuestas objetivas en ensayos de vacunación con péptidos con suficiente número de pacientes no alcanza un 10% y no se obtienen respuestas en lesiones viscerales. Una adecuada selección de los pacientes basada en la expresión antigénica del tumor, el haplotipo HLA concreto y con una adecuada función del sistema inmune sería esencial para mejorar los resultados clínicos obtenidos hasta el momento.

Berd realizó un estudio de tratamiento adyuvante con vacuna de células autólogas de melanoma modificadas con dinitrofenol, tras la cirugía, en pacientes con melanoma en estadio III. La utilización de células autólogas de melanoma elimina el problema de la restricción HLA que puede encontrarse con los péptidos, además de proporcionar múltiples antígenos tumorales específicos e incluso células y moléculas coestimuladoras. Se incluyeron 214 pacientes (117 en estadio IIIC y 97 en estadio IIIB). El tratamiento consistió en la administración de ciclofosfamida en dosis bajas y posteriormente la vacuna junto con BCG, administrada en inyecciones intradérmicas. Se monitorizó la respuesta inmunológica mediante el test cutáneo de hipersensibilidad de tipo retardado (DTH) y se analizaron varios aspectos en relación con la inmunofarmacología de la vacunación. Tras un seguimiento de 5 años la SG fue del 44%. En los pacientes que desarrollaron una respuesta cutánea positiva (DTH) frente a las células tumorales no modificadas, la supervivencia a 5 años fue del 59,3%, significativamente superior ($p < 0,003$) a la obtenida en aquellos que tras la vacunación permanecieron negativos en las pruebas de hipersensibilidad (29,3%). El desarrollo de esta DTH fue dependiente del momento de administración de la dosis de inducción de la vacuna respecto a la administración de la ciclofosfamida[36]. Aunque estos resultados son claramente esperanzadores, tal como el propio autor apunta, son difíciles de reproducir en estudios prospectivos de fase III con asignación aleatoria, que requerirían reclutar un elevado número de pacientes.

Otro importante ensayo, éste aleatorizado, fue el de Hersey, et al., en Australia, que aleatorizó a 700 pacientes con melanoma en estadios IIB-III a recibir una vacuna preparada con células de melanoma humanas lisadas por virus de la vacuna frente a control. La mediana de la SLE fue de 83 meses para el grupo tratado con vacuna frente a 43 meses el grupo control, pero la diferencia no alcanzó la significación estadística ($p = 0,17$)[37].

Tratamiento del melanoma diseminado

El melanoma diseminado es una enfermedad terrible. La mediana de supervivencia es inferior a 1 año (Fig. 8)[6]. A pesar de que los pacientes con bajo número de metástasis sometidos a extirpación quirúrgica de las mismas tienen SLE a 5 años de aproximadamente un 30%[38], y de que una minoría de pacientes con melanoma diseminado, aquellos con respuesta completa a inmunoterapia con dosis altas de IL-2, siguen libres de enfermedad más allá de 7 años (Fig. 9)[39], la gran mayoría de pacientes fallecen algunos meses después del

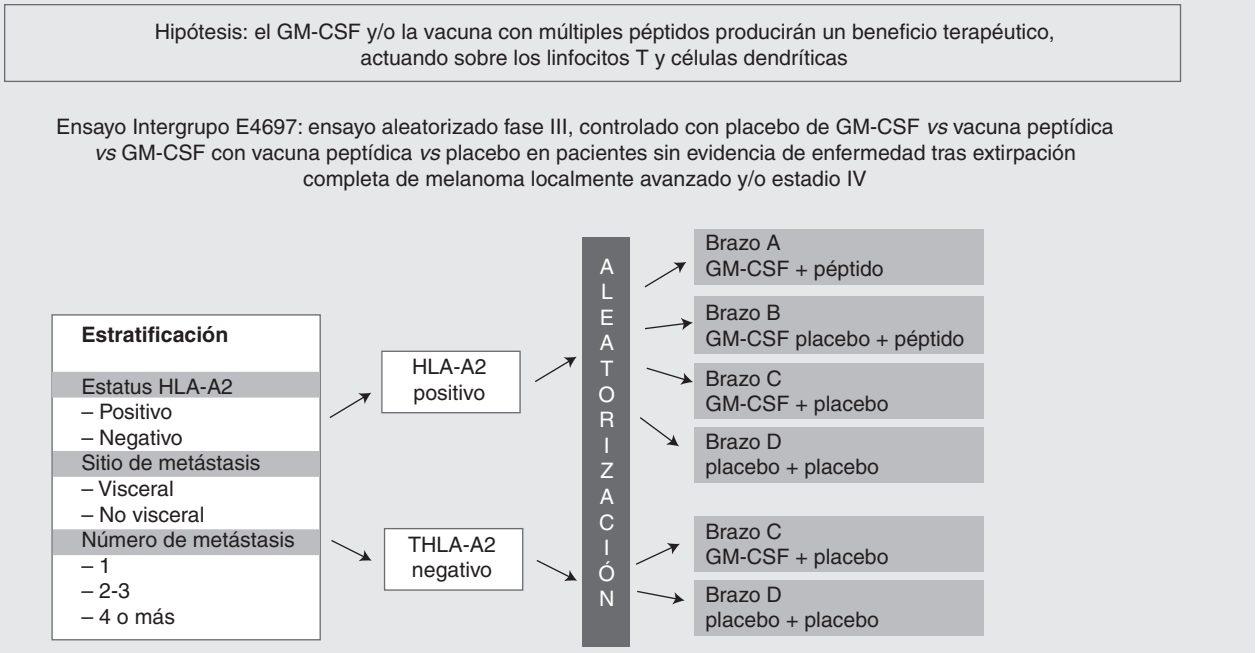


Figura 7. Ensayo E4697 – Tratamiento adyuvante trial en melanoma estadio III-IV extirpado de alto riesgo.

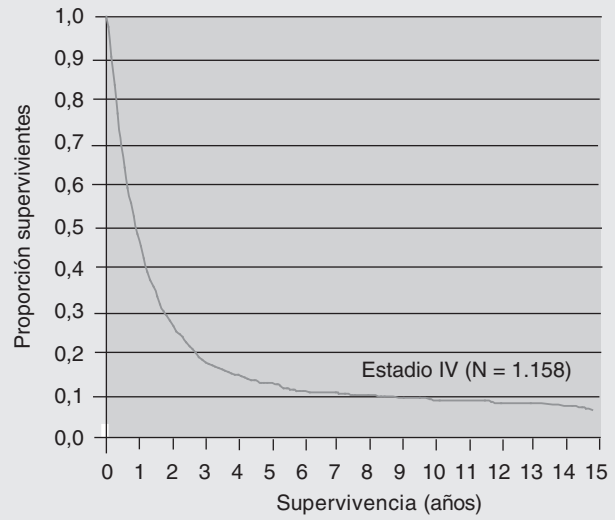


Figura 8. Supervivencia de los pacientes con melanoma estadio IV en la base de datos de la AJCC.

diagnóstico de melanoma diseminado. La RT sólo está indicada en el tratamiento de metástasis cerebrales, y hay algunos estudios en marcha con RT postoperatoria tras extirpación de metástasis ganglionares masivas. La quimioterapia (QT) tiene una actividad modesta. Es absolutamente necesario identificar nuevos tratamientos sistémicos activos.

¿Hay avances en el tratamiento sistémico del melanoma? Podemos llegar a dudarlo si tenemos en cuenta que la dacarbazina, agente alquilante disponible desde hace medio siglo, sigue siendo la base del tratamiento del melanoma diseminado. Pero sí hay avances, fármacos nuevos en este inicio del siglo XXI.

Se trata de fármacos diseñados para inhibir dianas moleculares presentes en células de melanoma. Concretamente, el oligonucleótido antisentido oblimersen inhibe el gen antiapoptótico *bcl-2* y con ello la resistencia a apoptosis de las células de melanoma. En un estudio clínico, la tasa de respuestas en pacientes con melanoma disemina-

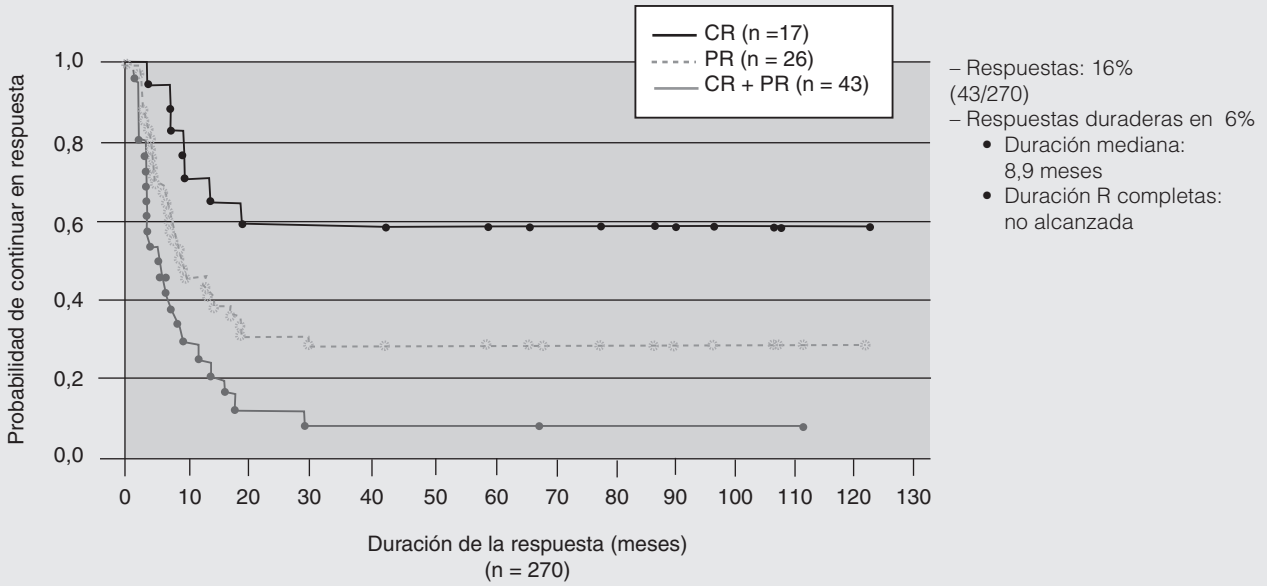


Figura 9. Larga duración de las respuestas completas a IL-2 en pacientes con melanoma diseminado *(Atkins, et al. JCO. 1999)*.

do con oblimersen y dacarbazina fue significativamente superior a dacarbazina sola[40].

También en este grupo, y teniendo en cuenta la alta frecuencia de alteraciones en Raf cinasas descritas en células de melanoma[41], se han iniciado ensayos con un inhibidor de cinasas, el sorafenib, que ha mostrado actividad antitumoral significativa en pacientes con melanoma diseminado[42]. La mayoría de estudios lo han combinado con QT.

Más recientemente, el anticuerpo CTLA4[43-44] y su posible sinergismo con otras modalidades de inmunoterapia despierta esperanzas con vistas al futuro del tratamiento del melanoma diseminado.

Mono-quimioterapia

Desde hace años se conoce la relativa resistencia del melanoma a los tratamientos oncológicos convencionales, como la QT y la RT. La dacarbazina (DTIC, dimetil triazeno imidazol carboxamida) como agente único es el citostático de referencia frente al que comparar nuevas terapias. Si bien los resultados obtenidos en ensayos fase I y II en las últimas décadas del siglo XX son consistentes en demostrar una tasa de respuestas en monoterapia de un 15-28% con un 3-5% de respuestas completas y menos de un 2% de remisiones de larga duración, grandes ensayos aleatorizados del siglo XXI en los que la respuesta se valora con criterios RECIST reducen el porcentaje de respuestas a un 7%.

Otros fármacos como los taxanos tienen tasas de respuestas del 12-18%, los alcaloides de la vinca entre el 12-14%, y las nitrosoureas del 13-20%. Destaca entre estas últimas la fotemustina, fármaco que ha mostrado una significativa superioridad sobre el DTIC en un ensayo clínico aleatorizado[55], y además reduce significativamente el riesgo de que los pacientes desarrollen metástasis cerebrales, en relación con la mayor capacidad de la fotemustina de cruzar la barrera hematoencefálica.

La temozolomida es un agente citotóxico alquilante con buena biodisponibilidad oral, derivado de las imidazotetrazinonas (estrechamente relacionado con la dacarbazina). Tras su absorción experimenta una hidrólisis a pH fisiológico que origina el MTIC (5-(3-H-metiltriazen-1-il)-imidazol-4-carboxamida), metabolito activo que es el responsable de la acción farmacológica. A partir de ensayos clínicos fase I y II se ha establecido que la dosis máxima tolerada es de 1.000 mg/m^2 en pacientes que no han recibido QT previa, o de 750 mg/m^2. La dosis total se divide en cinco partes iguales y se administra 1/d, espaciando los ciclos cada 4 semanas.

La temozolomida ha demostrado actividad en ensayos fase I/II en pacientes con melanoma metastásico. Por ello, se realizó un ensayo fase III en estos pacientes que comparaba temozolomida 200 mg/m^2 v.o. los días 1-5 cada 28 días, frente a DTIC 250 mg/m^2 ev. los días 1-5 cada 3 semanas. No se encontraron diferencias significativas en la supervivencia (7,7 *vs* 6,4 meses; p = 0,2) ni en la tasa de respuestas globales (13,5 *vs* 12%). Tan sólo hubo una ligera ventaja en el intervalo de progresión para temozolomida (1,9 *vs* 1,4 meses; p = 0,012). Los pacientes que recibieron temozolomida presentaron una mejor calidad de vida y se beneficiaron de una administración oral más cómoda para la misma frecuencia de efectos secundarios.

A partir del descubrimiento de la enzima AGT reparadora del ADN codificada por el gen *MGMT* y con los resultados del ensayo fase III al que previamente hemos hecho referencia, comenzaron a abrirse nuevas perspectivas en el tratamiento del melanoma. Mutaciones en el gen *MGMT* están presentes hasta en un 40% de los gliomas de alto grado, lo que determina un fenotipo más agresivo, pero con una mejor respuesta al tratamiento con agentes alquilantes, como temozolomida. Posiblemente, en melanoma la actividad de temozolomida estaría también condicionada por la presencia o no de mutaciones en este gen. Actualmente se está ensayando la actividad de temozolomida con esquemas de administración continuos que causan una mayor depleción de la enzima AGT[56]. También se han realizado varios estudios fase II de combinación de temozolomida con otros fármacos como talidomida, IFN, IL, GM-CSF, celecoxib...

Interleucina-2

Hoy está claramente reconocida la interacción entre el sistema inmune del huésped y el melanoma. Diversos hallazgos clínicos, como la presencia de linfocitos infiltrantes de tumor, los fenómenos regresivos y las remisiones espontáneas, avalan esta teoría. Por ello, es uno de los cánceres en los que se ha ensayado más el uso de agentes modificadores de la respuesta biológica, especialmente IFN e IL-2[12].

Los primeros trabajos que demuestran un efecto antitumoral de la IL-2 en pacientes con melanoma fueron realizados por Rosenberg en los años 80. Posteriormente, fue publicada una serie de 283 pacientes con melanoma y cáncer de riñón metastásico tratados entre 1985-1993 con un régimen de altas dosis de IL-2 consistente en 720.000 IU/kg/8 h ev., 15 dosis en dos ciclos. Tras dos ciclos, si había progresión se suspendía el tratamiento, y si no, se continuaba con más ciclos. De los pacientes con melanoma, un 7% presentó respuesta completa y un 10% respuesta parcial. Resultados similares se obtuvieron en los pacientes con cáncer renal.

En un análisis posterior, de 182 pacientes con melanoma, 12 presentaron remisión completa y 15 remisión parcial, siendo la tasa de respuesta global un 14,8%. La mediana de seguimiento fue de 7,1 años. Todos los pacientes que experimentaron una respuesta parcial progresaron finalmente, siendo la mediana de duración de la respuesta parcial de 7 meses. Por el contrario, de los 12 pacientes que alcanzaron una respuesta completa, dos progresaron a los 12 y 16 meses, mientras que el resto continúa en respuesta completa tras un periodo de 70-148 meses. De los pacientes que respondieron, excepto un paciente que presentaba una metástasis única, los demás tenían metástasis múltiples en diversas localizaciones como pulmón e hígado. El no haber recibido inmunoterapia previamente, la administración del tratamiento a dosis completas y la aparición de linfocitosis tras el mismo fueron factores asociados a respuesta completa. La mayoría de las respuestas se produjeron tras el primer ciclo de tratamiento, y los pacientes que no respondieron tras dos ciclos no obtuvieron respuesta con ciclos adicionales.

La toxicidad del tratamiento de altas dosis de IL-2 por vía endovenosa consiste en incremento de la permeabilidad capilar, disfunción hepática, renal y neurológica. En general, estos efectos son reversibles, y desaparecen pocos días tras la suspensión del tratamiento. En el estudio de Rosenberg se produjeron tres muertes tóxicas. Dos de ellas ocurrieron entre los primeros 18 pacientes tratados, y fueron consecuencia de un infarto agudo de miocardio. Posiblemente, la hipotensión secundaria al incremento de la permeabilidad capilar *(capillary leak syndrome)* en pacientes con coronariopatía desencadenó la isquemia miocárdica. A partir de entonces, los pacientes con sospecha de riesgo cardiológico fueron excluidos del estudio y los pacientes que recibieron el tratamiento fueron sometidos a un estrecho control del balance de líquidos, lo que permitió detectar y tratar precozmente el aumento de permeabilidad capilar. La IL-2 no causa la habitual neutropenia ni inmunosupresión producida por la mayoría de los tratamientos oncológicos. Pero sí parece producir una disminución de la quimiotaxis de los neutrófilos. Esto implica un mayor riesgo de infecciones bacterianas. La tercera muerte tóxica fue debida a una sepsis. Conforme aumentó la experiencia del centro en el manejo de la toxicidad del tratamiento, en los últimos 5 años del estudio no se produjeron más muertes tóxicas.

La principal dificultad en el tratamiento con IL-2 a las dosis utilizadas por Rosenberg es la toxicidad. Esto determina que no sea un tratamiento ofrecido habitualmente por la mayoría de hospitales, quedando relegado a centros con experiencia.

Bio-quimioterapia

El tratamiento del melanoma metastásico con DTIC, considerado en general como tratamiento estándar, produce un 7-20% de respuestas. Se han ensayado varias combinaciones de fármacos que han demostrado en ensayos fase II un incremento del índice de respuestas. La IL-2 a altas dosis por vía endovenosa ha dado lugar a un 20% de respuestas, similar al obtenido con DTIC en monoterapia, con una duración de las respuestas completas superior a 1 año. Resultados similares se han obtenido combinando bajas dosis de IL-2 con IFN. La mayor duración de las respuestas obtenidas con IL-2 y la disminución de su toxicidad con dosis más bajas a las utilizadas por Rosenberg justifican su empleo en melanoma metastásico en combinación con otros fármacos. Además, los diferentes mecanismos tumoricidas de la QT y de la inmunoterapia constituyen otro motivo que justifica la combinación de tratamientos citostáticos y biológicos para el tratamiento del melanoma diseminado en lo que se conoce como bio-QT.

En un ensayo fase II realizado por Legha, et al., se trataron 53 pacientes con melanoma diseminado. El tratamiento consistió en cisplatino 20 mg/m^2/d durante 4 días + vinblastina 1,6 mg/m^2/d durante 4 días + DTIC 800 mg/m^2, día 1 + IL-2 9 × 10^6 IU/m^2/d ev. (infusión de 24 h) durante 4 días + IFN α 5 × 10^6 U/m^2/d sc. durante 5 días, ciclos cada 21 días, máximo de seis ciclos. Hubo 11 respuestas completas (21%) y 23 respuestas parciales (43%), siendo la tasa global de respuestas de un 64%. La mediana de supervivencia fue de 11,8 meses. De los 11 pacientes que presentaron respuesta completa, cinco se encuentran libres de enfermedad tras un seguimiento de 50+ a 61+ meses.

Richards, et al. trataron a 83 pacientes en un ensayo fase II con un esquema de bio-QT similar: cisplatino 25 mg/m^2/d + DTIC 220 mg/m^2/d, días 1-3 y 22-24; carmustina 150 mg/m^2, día 1; IL-2 13,5 × 10^6 IU/m^2/d e IFN α 6 × 10^6 IU/m^2/d, días 4-8 y 17-21. Doce pacientes (14%) presentaron respuesta completa y 34 (41%) respuesta parcial, siendo la tasa global de respuestas de un 55%. El tiempo a la progresión fue de 7 meses y la mediana de la SG de 12,2 meses. Aunque tanto en el estudio de Legha como en el de Richards la administración del tratamiento requirió ingreso hospitalario, la toxicidad fue manejable.

En un estudio multicéntrico realizado en España se utilizó un esquema de bio-QT de administración ambulatoria consistente en cisplatino 80 mg/m^2/d + DTIC 800 mg/m^2/d, día 1; IL-2 9 × 10^6 IU/m^2/d, días 2-5 e IFN α 6 × 10^6 IU/m^2/d, días 1-5, ciclos cada 21 días, máximo seis ciclos. En 51 pacientes evaluables, hubo cinco (9,8%) respuestas completas y 14 (27,5%) respuestas parciales, siendo la tasa global de respuestas de un 37,3%.

Aunque el índice de respuestas fue algo menor, la ventaja de este esquema frente a otros fue la comodidad de administración ambulatoria y su menor toxicidad. La mediana de SG en este estudio fue de 10,48 meses, similar al obtenido con otros esquemas de bio-QT.

Aparte de estos ensayos fase II, otros de QT secuencial con inmunoterapia han demostrado un índice de respuestas con bio-QT superior al 50%.

A pesar de la mejoría en la tasa de respuestas obtenida en los ensayos fase II de bio-QT frente a la dacarbazina como agente único, los ensayos aleatorizados no han puesto de manifiesto diferencias en cuanto a la SG. En un metaanálisis publicado sobre 3.273 pacientes incluidos en 20 ensayos aleatorizados que comparaban diferentes esquemas de tratamiento con DTIC en monoterapia, se observó un incremento de un 23% en la tasa de respuestas para los tratamientos combinados frente a DTIC como agente único. El aumento en la tasa de respuestas fue superior para la combinación de DTIC + IFN, mientras que los regímenes que no contenían DTIC no demostraron ninguna ventaja en el índice de respuestas frente a DTIC en monoterapia. No se observaron diferencias en la SG.

En un ensayo fase III realizado por Rosenberg, et al., fueron aleatorizados 102 pacientes a recibir QT con o sin inmunoterapia. El tratamiento consistió en: tamoxifeno 40 mg día 1 y 20 mg días 2-29; cisplatino 25 mg/m^2 ev. y DTIC 220 mg/m^2 ev., días 2-4 y 23-25. Los pacientes asignados al brazo experimental recibían, además, IFN α-2b 6.000.000 U/m^2 sc. e IL-2 720.000 IU/kg/8 h ev., días 5-8 y 26-29 (Tabla 2). La tasa de respuestas globales fue superior con quimioinmunoterapia, sin alcanzar la significación estadística (27 *vs* 44%; p = 0,071). Tampoco hubo diferencias significativas en la SG, pero se observó una tendencia a mayor supervivencia en la rama de la QT frente a quimioinmunoterapia (15,8 *vs* 10,7 meses; p = 0,52). La toxicidad fue mayor para el brazo de quimioinmunoterapia. Llama la atención en este estudio la corta duración de las respuestas completas obtenidas en el brazo de la quimioinmunoterapia en contraste con la duración de las respuestas con el tratamiento a altas dosis de IL-2. Los autores lanzan la hipótesis de que quizás la inmunosupresión que produce la QT podría estar interfiriendo con el efecto de la IL-2 y el IFN sobre la respuesta inmune.

Ridolfi, et al. realizaron un ensayo fase III en 176 pacientes comparando la administración de QT sola o asociada a un tratamiento de bajas dosis de IL-2 e IFN. El tratamiento incluyó: cisplatino 75 mg/m^2 día 1, DTIC 800 mg/m^2 día 1, BCNU 100 mg/m^2 día 1, IL-2 4,5 × 10^6 IU/m^2 sc. días 3-5 y 8-12, IFN α 3 im. días 3-5 y, después, 3/semana. No hubo diferencias significativas en el porcentaje de respuestas (20,2% con QT *vs* 25,3% con bio-QT; p = 0,70) ni en la SG (9,5 *vs* 11 meses; p = 0,51) (Fig. 2) ni tiempo a la progresión (3 *vs* 3,6 meses; p = 0,137) (Fig. 3).

Otro gran ensayo fase III fue el realizado por Eton, et al. en 190 pacientes. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir QT sola o bio-QT. El esquema de QT consistió en: cisplatino 20 mg/m^2 días 1-4 y 22-25, vinblastina 2 mg/m^2 días 1-4 y 22-25, DTIC 800 mg/m^2 días 1-22. El esquema de bio-QT incluyó el mismo régimen de QT, excepto una reducción de la dosis de vinblastina a 1,5 mg/m^2 + IL-2 9 × 10^6 IU/m^2, infusión continua de 24 h, días 5-8, 17-20 y 26-29, e IFN α-2b 5 × 10^6 IU/m^2 sc. días 5-9, 17-21 y 26-30. La bio-QT produjo un 48% de respuestas globales frente a 25% con QT sola (p = 0,001). La duración de las respuestas completas fue mayor en el brazo de la bio-QT. El tiempo a la progresión fue de 4,9 y 2,4 meses (p = 0,008) y la mediana de supervivencia fue de 11,9 y 9,2 meses (p = 0,06). Al dividir la población a estudio entre pacientes respondedores y no respondedores, no hubo diferencias significativas entre las dos ramas de tratamiento ni en el tiempo a la progresión ni en la SG.

A pesar de que queda demostrado que la bio-QT aumenta el porcentaje de respuestas pero no la supervivencia de los pacientes en comparación con la mono-QT, preguntas importantes están todavía sin resolver, como el momento y la secuencia óptimos de la administración del IFN y la IL-2. También es necesario profundizar más en el estudio de factores clínicos y/o biológicos que ayuden a predecir la respuesta al tratamiento y, por lo tanto, nos permitan seleccionar pacientes para recibir determinados tratamientos.

Inhibidores de apoptosis: oblimersen

El oligonucleótido antisentido oblimersen tiene como diana terapéutica el ácido ribonucleico (ARN) mensajero del gen *bcl-2*. La proteína codificada por este gen está sobreexpresada en muchos tipos de cáncer, entre ellos melanoma. La proteína bcl-2 es el principal mediador de resistencia a apoptosis (muerte celular programada) en varios tipos de cáncer humano, uno de los cuales es el melanoma. La expresión de bcl-2 se asocia a resistencia a QT y RT.

El oblimersen es un oligonucleótido antisentido para bcl-2; es decir, es un trozo de ARN, modificado para ser resistente a ARNasas, complementario al ARN mensajero de bcl-2. Tras su inyección endovenosa, cada molécula de oblimersen se pega a una de ARN mensajero de bcl-2. Ello pone en marcha potentes ARNasas del organismo, encargadas de destruir el ARN de doble cadena, que degradan el ARN mensajero, liberando la molécula de oblimersen, que vuelve a empezar el ciclo de nuevo uniéndose a otro ARN mensajero de bcl-2. Los estudios *in vitro* con oblimersen en varias líneas celulares tumorales demostraron que esta terapia aumentaba los efectos citotóxicos de la QT.

En ensayos fase I, la máxima inhibición de bcl-2 se consiguió administrando oblimersen en infusión endovenosa continua de 5 días (mediante una bomba de infusión ambulatoria) previa a la inyección de QT.

Basados en estudios preclínicos y en los resultados de un ensayo fase I/II en melanoma avanzado de oblimersen en combinación con DTIC, se ha realizado un estudio multiinstitucional aleatorizado fase III. Los resultados de este estudio fueron presentados en la reunión del grupo de melanoma de la EORTC que se celebró en septiembre de 2004 y actualizados en el Congreso de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) de 2005 (Tabla 2)[39]. Setecientos setenta y un pacientes con melanoma metastásico que no habían recibido QT previa fueron aleatorizados a recibir DTIC en monoterapia, 1.000 mg/m^2 día 1 u oblimersen 7 mg/kg en infusión continua de 5 días seguido de DTIC 1.000 mg/m^2 el sexto día. Los ciclos se administraron cada 3 semanas y se evaluó la respuesta cada dos ciclos. Para el principal objetivo del estudio, la SG, no se encontraron diferencias significativas entre el brazo de oblimersen + DTIC frente a DTIC sola (mediana de supervivencia de 9,1 y 7,9 meses, respectivamente; p = 0,184). Pero el análisis de los primeros 520 pacientes incluidos en el estudio con un seguimiento mínimo de 18 meses mostró diferencias significativas a favor del brazo de oblimersen + DTIC (mediana de supervivencia de 10 *vs* 8 meses; p = 0,04). La mediana del tiempo a la progresión fue de 78 días para el brazo experimental frente a 49 días para el brazo de DTIC en monoterapia (p = 0,0003). La tasa global de respuestas fue del 13% (50 pacientes) en el brazo de oblimersen + DTIC frente al 7% (27 pacientes) en el de DTIC sola (p = 0,006). De ellas, hubo 2,8% (11 pacientes) de respuestas completas en la rama experimental y 0,5% (dos pacientes) en la rama de DTIC en monoterapia. La frecuencia de efectos secundarios fue baja, siendo algo más frecuentes en el brazo de combinación, y consistieron en neutropenia, trombopenia, cefalea y toxicidad digestiva.

Por el momento, la FDA no ha aprobado el oblimersen en el tratamiento del melanoma diseminado, pero el fármaco sigue siendo interesante con vistas al futuro. En primer lugar, se está desarrollando la administración por vía subcutánea, que haría mucho más fácil el tratamiento para los pacientes. En segundo lugar, el porcentaje de respuestas objetivas de la combinación de oblimersen y dacarbazina es muy bajo, pero no a causa del oblimersen. El oblimersen, que carece de actividad antitumoral directa, sí duplica el porcentaje de respuestas de la dacarbazina. Ello indica que la actividad antitumoral de la dacarbazina está sobreestimada. Con criterios modernos, su porcentaje de respuestas es de un 7%, muy lejos del 25% que se estimó en la década de los 70. Ello acentúa el interés por identificar agentes citotóxicos activos en melanoma. Algunos de ellos incluyen cisplatino, temozolomida[56] y fotemustina[55], así como agentes en desarrollo como kahalalide A[57] y aplidina[58]. Será muy interesante ensayar la combinación de oblimersen con alguno(s) de ellos o bien en combinación con RT.

Inhibidores de cinasas: sorafenib

Hace sólo 6 años se publicó en *Nature*[40] que más de un 70% de los melanomas humanos presenta sobreexpresión de Raf cinasas (Tabla 3), un importante grupo de serina treonina cinasas de la vía Ras/MAPK, y que estas cinasas se relacionan con la proliferación celular en respuesta a factores de crecimiento. Concretamente, una vez los factores de crecimiento se unen a sus receptores en la membrana celular, se activa la tirosina cinasa situada en la porción intracelular del receptor, la cual induce la activación de un grupo de proteínas G del citosol, las proteínas Ras. Éstas a su vez inducen la activación (mediante fosforilación) de las Raf cinasas. Las Raf cinasas activadas, a su vez, activan sucesivamente a las MAP cinasas MEK y ERK. Estas últimas se translocan al núcleo celular, donde fosforilan a diversos factores de transcripción, activándolos. Estos factores de transcripción regulan la puesta en marcha de diversas respuestas celulares, especialmente la división celular.

La mayoría de mutaciones en Raf cinasas en melanoma consisten en la sustitución de una valina por un ácido glutámico en la posición 600 (V600E) del dominio cinasa de la BRAF cinasa.

Ya en 2005, se comunicaron los primeros resultados clínicos de sorafenib, un inhibidor de múltiples cinasas, incluidas Raf cinasas, en el tratamiento del melanoma diseminado (Tabla 4)[41]. El número de pacientes tratados es aún muy pequeño, y casi todos ellos proceden de un único centro, el hospital británico *Royal Marsden,* pero quedan de manifiesto dos hechos: 1) el sorafenib es un fármaco activo en monoterapia, con un 10% de respuestas en pacientes con melanoma diseminado; 2) la combinación de sorafenib y dacarbazina proporciona respuestas objetivas en un 30% de pacientes, porcentaje superior a cualquiera de los dos fármacos por separado, y 3) la toxicidad del sorafenib es mínima.

Existe gran interés por identificar nuevas dianas moleculares en células de melanoma humano. Algunas de ellas son:

- Mutaciones en miembros de la familia Ras. Las más frecuentes son las mutaciones puntuales activadoras de N-Ras, presentes en un tercio de los melanomas humanos. Dado que las proteínas Ras y cinasas Raf pertenecen a la misma vía de regulación de la proliferación celular, es interesante señalar que las mutaciones activadoras en N-Ras y en B-Raf son mutuamente excluyentes, no suelen coexistir en una misma célula.
- Sobreexpresión de c-MET, el receptor tirosina cinasa del factor de crecimiento HGF/SF (factor de crecimiento de hepatocitos/*scatter factor*). Es frecuente en melanomas avanzados. El HGF/SF estimula la proliferación y motilidad de los melanocitos, e inhibe su adhesión a los queratinocitos al inhibir la expresión de las proteínas de adhesión celular E-cadherina y desmogleína-1. Así se promueve la proliferación celular desordenada y la invasión.
- Inactivación del gen supresor de tumores *PTEN*. Este gen codifica una fosfatasa de lípidos y proteínas implicada en la regulación negativa de la ruta de señalización celular (PI3K)-Akt. Existen discrepancias sobre la auténtica frecuencia de alteraciones en este gen, que afectan al 15-50% de los melanomas.
- Mutaciones en dos genes relacionados: el *locus* CDKN2A (p16INK4a/p14ARF) y el gen *CDK4*. Importantes en melanoma familiar, no parecen estar presentes en un alto porcentaje de melanomas esporádicos.

A partir de estudios de hibridación genómica comparativa, se ha encontrado que la evolución del melanoma incluye la aparición de extensos reordenamientos cromosómicos, que son diferentes en melanomas que aparecen en distintas regiones del cuerpo con distinta exposición a radiaciones ultravioleta[59].

Hay grandes esperanzas de que los fármacos dirigidos a dianas moleculares puedan contribuir de modo importante al avance del tratamiento del melanoma. Muchos de estos fármacos antidiana se están ensayando en combinación con QT. Es deseable confirmar la expresión de la diana tumoral en cada uno de los pacientes incluidos en el ensayo[60].

Vacunas antitumorales

Desde los trabajos de Zinkernagel, galardonados con el Premio Nobel, sabemos que los linfoci-

tos T reconocen antígenos sólo cuando les son presentados por células con HLA apropiado, y que estos antígenos son péptidos cortos (nueve aminoácidos para los reconocidos por linfocitos T citotóxicos) derivados del procesamiento de proteínas.

Boon identificó el primer antígeno de un tumor humano (melanoma) reconocido por linfocitos T[49]. El grupo de Rosenberg, que obtuvo respuestas objetivas en pacientes con melanoma diseminado infundiéndoles linfocitos infiltrantes de tumor (que son predominantemente linfocitos T citotóxicos), logró identificar los antígenos tumorales a los que reconocían los linfocitos inyectados a pacientes que presentaron respuestas completas. Gracias a estos y otros grupos, sabemos hoy que más del 90% de los clones de linfocitos T citotóxicos restringidos por HLA-A2 (el alelo más frecuente en la población europea y norteamericana), que reconocen específicamente células autólogas de melanoma, reconocen péptidos derivados de las proteínas Mart-1/Melan-A, gp100 o tirosinasa[50-53]. Las tres son proteínas localizadas en los melanosomas/premelanosomas, expresadas casi exclusivamente por melanocitos normales y células de melanoma.

El grupo europeo de Boon y Parmiani inmunizó a pacientes con melanoma recidivado con otro péptido de melanoma, el Mage-3, administrado por vía subcutánea sin adyuvantes, y obtuvo respuestas objetivas en un tercio de los pacientes tratados. Las respuestas aparecieron sólo en pacientes con enfermedad confinada a piel y ganglios. No hubo respuestas en enfermedad visceral. Otros autores han verificado que la inmunización con péptidos es más eficaz en pacientes en remisión que con enfermedad activa. Rosenberg, et al. han inmunizado a pacientes con melanoma diseminado con un péptido modificado derivado de la gp100. El péptido, por sí solo, aun induciendo reacción inmune celular específica en todos los pacientes, sólo indujo un 5% de respuestas objetivas. Pero, al combinarlo con IL-2, se obtuvieron un 42% de respuestas (el doble de las obtenidas con IL-2 sola por el mismo grupo)[61]. Estos y otros estudios clínicos piloto han descrito como únicas toxicidades relevantes las reacciones locales a la inyección y el vitíligo, el cual se asocia a respuesta objetiva. No se han descrito problemas visuales por lesión de las células melánicas del epitelio pigmentario ocular, que expresan moderadamente los antígenos descritos, quizá por ser el ojo una localización santuario para la inmunidad celular.

Las células dendríticas son potentes células presentadoras de antígenos al sistema inmune. Habiendo quedado establecido que las células dendríticas de pacientes con cáncer están cuantitativa y cualitativamente disminuidas por efectos inmunosupresores del tumor, que la intensidad de dicha disminución tiene valor pronóstico y que la inmunización con células dendríticas cultivadas *ex vivo* e incubadas con antígenos tumorales induce la regresión de tumores establecidos en modelos animales, a través de una reacción inmune mediada por linfocitos T, están en marcha diversos ensayos clínicos en pacientes oncológicos. Debe señalarse que no hay consenso sobre el tipo celular, dosis, ruta, vía de administración y método de incubación con antígenos, pudiendo tomar como base los datos de un estudio en voluntarios sanos.

Un ensayo multicéntrico europeo de Nestlé, et al. obtuvo dos respuestas completas y tres parciales en 16 pacientes con melanoma metastásico tratados por vía intralinfática con células dendríticas preincubadas con péptidos o lisados de células tumorales[62]. Debe señalarse que otros estudios, aun corroborando la generación de potentes respuestas inmunes, no han podido reproducir el porcentaje de respuestas objetivas. Así ha sucedido en el ensayo llevado a cabo en Zaragoza con inyecciones endovenosas de células dendríticas incubadas con antígenos tumorales (una respuesta parcial en 10 pacientes con melanoma diseminado)[63], y también en tres ensayos con células dendríticas incubadas con péptidos: uno australiano (Hersey, comunicación personal), otro austríaco (cero respuestas objetivas en 11 pacientes, aun con varias respuestas mixtas), y el de la Universidad de Pittsburg (una respuesta completa y dos parciales en 22 pacientes tratados) (Lotze, comunicación personal).

¿Qué ha fallado? ¿Por qué obtenemos tantas respuestas inmunológicas pero tan pocas respuestas objetivas? Una de las hipótesis es que las células dendríticas inyectadas no migran correctamente y no llegan a estimular a los linfocitos T en los ganglios linfáticos. Así, se ha comprobado que tras la inyección intradérmica de células dendríticas más de un 90% de ellas se quedan en el

punto de inyección. Por ello, Mule, et al., en el *Mofitt Cancer Center* de Tampa, han puesto en marcha un ensayo clínico en el que se transfecta a las células dendríticas a inyectar con el gen de una quimiocina, que atrae a los linfocitos al lugar de inyección, en lugar de que sean las células dendríticas las que tengan que migrar al ganglio[64]. Una estrategia alternativa, la administración de un oligonucleótido activador del *toll-like receptor 9*, que es un potente inductor de la activación de células dendríticas *in vivo,* ha producido respuesta parcial en dos de los 20 pacientes tratados en un reciente ensayo fase II[65].

Un segundo problema es en qué pacientes se han realizado los ensayos. Hay múltiples ensayos de pequeño tamaño en pacientes con melanoma diseminado, pero transcurridos ya 14 años de la identificación del primer antígeno de melanoma reconocido por linfocitos T, no disponemos de resultados de ningún estudio aleatorizado amplio en pacientes de alto riesgo pero sin evidencia de enfermedad. Afortunadamente, el ensayo E4697 del grupo ECOG (Fig. 3), que compara vacunas peptídicas frente a GM-CSF[54] frente a la combinación frente a control en pacientes con melanoma sin evidencia de enfermedad tras extirpación de metástasis, ha completado ya el reclutamiento. Los primeros resultados pueden conocerse en 1 año.

Una revisión de Rosenberg, et al.[66], muy crítica con el escaso porcentaje de respuestas objetivas obtenidas con vacunas en melanoma y otros tumores humanos, ha llevado a la convicción de que es necesario desarrollar abordajes diferentes a los actuales que puedan mejorar estos pobres resultados. Pocos ensayos han tenido en cuenta que las vacunas antitumorales son más eficaces en el paciente linfopénico, es decir, que puede ser interesante pretratar a los pacientes con fármacos linfopenizantes (p. ej. ciclofosfamida, o, más recientemente, fludarabina) antes de la inmunoterapia. Utilizando este abordaje, seguido de infusión de linfocitos T autólogos específicos anti-Mart-1 cultivados *ex vivo,* el grupo de Rosenberg ha obtenido un 51% de respuestas objetivas[67]. Actualmente han puesto en marcha un ensayo clínico en el que se administran ciclos repetidos de tratamiento linfopenizante seguido de infusión de linfocitos y vacuna con antígenos de melanoma. Otra estrategia que actualmente está desarrollando este mismo grupo es la terapia génica con linfocitos T modificados en el laboratorio mediante la transferencia de genes de receptores de linfocitos T de alta afinidad específicos para antígenos de melanoma[68].

Anticuerpos monoclonales: los anticuerpos anti-CTLA4

El reto es transformar las frecuentes respuestas inmunes que estas vacunas generan en respuestas objetivas, que tan escasas son. De ahí el extraordinario interés que despiertan los primeros ensayos clínicos con el anticuerpo monoclonal CTLA4. El anticuerpo CTLA4 activa las células efectoras de la inmunidad celular antitumoral, y, en combinación con vacunas antitumorales, puede transformar respuestas inmunes en regresiones tumorales objetivas[42,43].

Existen dos anticuerpos anti-CTLA4 en desarrollo clínico en pacientes con melanoma diseminado. Al inyectarlos, se induce una depleción de linfocitos T reguladores (Treg), que son los encargados de limitar la potencia de las reacciones inmunológicas del organismo, y que en pacientes con melanoma pueden estar debilitando la respuesta inmune contra el tumor. En pacientes con melanoma diseminado, una sola inyección de anticuerpo depleciona casi por completo de linfocitos T reguladores a una cuarta parte de pacientes, porcentaje similar al de respuestas objetivas.

La depleción de Treg se asocia a toxicidades importantes, sobre todo de tipo autoinmune, que incluyen vitíligo pero también uveítis (presumiblemente por autoinmunidad contra los melanocitos de la coroides) y colitis aguda. Afortunadamente, uveítis y colitis responden rápidamente al tratamiento con corticoides.

La asociación de depleción de Treg, toxicidades autoinmunes y regresión de las metástasis ha llevado a poner en marcha ensayos en los que se administra repetidamente el anticuerpo hasta que aparezca toxicidad autoinmune o progresión del melanoma. Junto con ellos, otros estudios exploran la combinación del anticuerpo con citocinas

o vacunas antitumorales. Todos ellos nos permitirán determinar su papel en el tratamiento del melanoma diseminado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Balch CM, et al. Cutaneous melanoma. En: Cancer: principles and practice of oncology. 7.ª ed. DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Filadelfia (PA): Lippincott-Raven; 2004.
2. Kraemer KH, et al. Dysplastic naevi and cutaneous melanoma risk [letter]. Lancet. 1983;ii:1076.
3. Wong DJ, Strassner HT. Melanoma in pregnancy. Clin Obstet Gynecol. 1990;33:782-91.
4. Huntley AC. You can be an expert at diagnosing melanoma. University of California, Davis; 1995. http://matrix.ucdavis.edu/tumors/new/tutorial-intro.html.
5. Morton DM, et al. Interim results of the multicenter selective lymphadenectomy trial (MSLT-1) in clinical stage I melanoma. J Clin Oncol. 2005;23:7500[meeting abstract].
6. Balch CM, et al. An analysis of prognosis factors in 8500 patients with cutaneous melanoma. En: Balch CM, Houghton AN, Milton GW, Sober A, Soong SJ, eds. Cutaneous melanoma. 2.ª ed. Filadelfia (PA): JB Lippincott; 1992. p. 165-87.
7. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. Ann Surg. 1970;172:902-15.
8. Clark WH Jr, et al. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanoma of the skin. Cancer Res. 1969; 29:705-20.
9. Clark WH Jr, et al. The developmental biology of primary human malignant melanomas. Semin Oncol. 1975;2:83-103.
10. Anónimo. Malignant melanoma of the skin. En: American Joint Committee on Cancer. AJCC. Staging manual. 5.ª ed. Filadelfia (PA): Lippincott-Raven Publishers; 1997. p. 163-70.
11. Balch CM, et al. A new American Joint Committee on cancer staging system for cutaneous melanoma. Cancer. 2000;88:1484-91.
12. Kradin RL, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 in treatment of advanced cancer. Lancet. 1989;1:577-88.
13. Balch CM, et al. A multifactorial analysis of melanoma. III. Prognostic factors in melanoma patients with lymph node metastases (stage II). Ann Surg. 1981;193:377-88.
14. Visus C, et al. Prognostic role of circulating melanoma cells detected by reverse transcriptase-polymerase chain reaction for tyrosinase mRNA in patients with melanoma. Melanoma Res. En prensa 2007.
15. Balch CM, et al. A multifactorial analysis of melanoma. IV. Prognostic factors in 200 melanoma patients with distant metastases (stage III). J Clin Oncol. 1983;1:126-34.
16. Zamora B, Casado C. Melanoma. I Ponencia Oficial de la SECPRE. Madrid: ENE Ediciones; 1998.
17. Kibbi AG, Sober AJ, Mihm MC Jr. Malignant melanoma. En: Grabb and Smith's Plastic Surgery. 4.ª ed. Filadelfia (PA): Little Brown; 1991. p. 759-77.
18. Karakousis CP, et al. Local recurrence in malignant melanoma: long-term of the multi-institutional randomized surgical trial. Ann Surg Oncol. 1996;3:446-52.
19. Balch CM, et al. Efficacy of an elective regional lymph node dissection of 1 to 4 mm thick melanoma for patients 60 years of age and younger. Ann Surg. 1996;224:255-66.
20. Balch CM, et al. Cutaneous melanoma. 3.ª ed. Nueva York: QMP, Inc; 1998.
21. Kirkwood JM, et al. IFN α-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: The Eastern Cooperative Oncology Group trial EST 1684. J Clin Oncol. 1996;14:7-17.
22. Kirkwood JM, et al. High-dose IFN vs. GM2 vaccine in high-risk malignant melanoma. J Clin Oncol. 2001;19:4350.
23. Kirkwood JM, et al. High and low-dose IFN α-2b in high-risk melanoma: first analysis of Intergroup trial E 1690/S9111/C9190. J Clin Oncol. 2000;18:2444-58.
24. Kirkwood JM, et al. High-dose IFN α-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of Intergroup trial E1694/S9512/C509801. J Clin Oncol. 2001; 19: 2370-80.
25. Kirkwood JM, et al. High-dose IFN α-2b does not diminish antibody response to GM2 vaccination in patients with resected melanoma: results of the Multicenter Eastern Cooperative Oncology Group phase III trial E2696. J Clin Oncol. 2001;19:1430-6.
26. Kirkwood JM, et al. Mechanisms and management of toxicities associated with high-dose IFN α-2b therapy. J Clin Oncol. 2002; 20:3703-18.
27. Eggermont AMM, et al. Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of IFN α-2b vs. observation in patients with stage IIb/III melanoma (EORTC 18952): randomised controlled trial. Lancet. 2005;366:1189-96.
28. Cascinelli N, et al. Effect of long-term adjuvant therapy with IFN α-2a in patients with regional node metastases from cutaneous melanoma: a randomised trial. Lancet. 2001;358:866-9.
29. Hancock BW, et al. Adjuvant IFN in high-risk melanoma: the AIM HIGH Study – United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research randomized study of adjuvant low-dose extended-duration IFN α-2a in high-risk resected malignant melanoma. J Clin Oncol. 2004;22:53-61.
30. Grob JJ, et al. Randomised trial of IFN α-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. French Cooperative Group on Melanoma. Lancet. 1998;351:1905-10.
31. Pehamberger H, et al. Adjuvant IFN α-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group. J Clin Oncol. 1998;16:1425-9.
32. Cameron DA, et al. Adjuvant IFN α-2b in high risk melanoma – The Scottish study. Br J Cancer. 2001;84:1146-9.
33. Kleeberg UR, et al. Final results of the EORTC 18871/DKG 80-1 randomised phase III trial. rIFN α-2b vs. rIFN γ vs. ISCADOR M vs. observation after surgery in melanoma patients with either high-risk primary (thickness > 3 mm) or regional lymph node metastasis. Eur J Cancer. 2004;40:390-402.
34. Wheatley K, et al. Does adjuvant IFN α for high-risk melanoma provide a worthwhile benefit? A meta-analysis of the randomised trials. Cancer Treat Rev. 2003;29:241-52.
35. Gogas H, et al. Prognostic significance of autoimmunity during treatment of melanoma with IFN. N Engl J Med. 2006;354:709-18.
36. Berd D, et al. Immunopharmacologic analysis of an autologous, hapten-modified human melanoma vaccine. J Clin Oncol. 2004; 22:403-15.
37. Hersey P, et al. Adjuvant immunotherapy of patients with high-risk melanoma using vaccinia viral lysates of melanoma: results of a randomized trial. J Clin Oncol. 2002;20:4181-90. Ollila DW, et al. Metastasectomy for recurrent stage IV melanoma. J Surg Oncol 1999;71:209-13.
38. Atkins MB, et al. High dose recombinant interleukin-2 therapy for patients with metastatic melanoma. Analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. J Clin Oncol. 1999;17:2105-16.
39. Bedikian AY, et al. Bcl-2 antisense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: the Oblimersen Melanoma Study Group. J Clin Oncol. 2006;24:4738-45.
40. Davies H, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. Nature. 2002;417:949-54.
41. Eisen T, et al. Phase I trial of BAY 43-9006 (sorafenib) combined with dacarbazine (DTIC) in metastatic melanoma patients. Proc Am Soc Clin Oncol. 2005;24:7508.
42. Dranoff G. CTLA-4 blockade: unveiling immune regulation. J Clin Oncol. 2005;23:662-4.
43. Sanderson K, et al. Autoimmunity in a phase I trial of a fully human anti-CTLA-4 monoclonal antibody with multiple peptides and Montanide ISA 51 for patients with resected stages III/IV melanoma. J Clin Oncol. 2005;23:741-50.
44. Balch CM. The role of elective lymph node dissection in melanoma: rationale, results and controversies. J Clin Oncol. 1988;6:163-71.
45. Testori A, et al. Sentinel lymph node localization in primary melanoma: learning curve and results. Melanoma Res. 1999;9:587-93.
46. Albertini JJ, et al. Intraoperative radiolymphoscintigraphy improves sentinel node identification in melanoma patients. Ann Surg. 1996;223:217-26.
47. Eggermont A. Current EORTC-MCG trials. Melanoma Research. 2002;12:5-19.
48. Spitler LE, et al. Adjuvant therapy of stage III and IV malignant melanoma using granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. J Clin Oncol. 2000;18:1614-21.

49. Van der Bruggen P, et al. A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. Science. 1991; 254:1643-7.
50. Kawakami Y, et al. Identification of a human melanoma antigen recognized by tumor infiltrating lymphocytes associated with *in vivo* tumor rejection. Proc Natl Acad Sci USA. 1994; 91:6458-62.
51. Castelli C, et al. Mass spectrometric identification of a naturally processed melanoma peptide recognized by CD8+ cytotoxic T lymphocytes. J Exp Med. 1995;181:363-8.
52. Frassanito MA, et al. Identification of Meth A sarcoma-derived class I major histocompatibility associated peptides recognized by a specific CD8+ cytotoxic T lymphocyte. Cancer Res. 1995; 55: 124-9.
53. Storkus W, et al. Melanoma peptide vaccine: a randomized phase II evaluation of Mart-1, gp100 and tyrosinase peptide vaccines in patients with advanced melanoma. Proc Am Soc Clin Oncol. 1996; 15:556.
54. Anónimo. Selected clinical trial protocols relating to melanoma. Cancer Control. 2005;12:263-4.
55. Avril MF, et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. J Clin Oncol. 2004;22:1118-25.
56. Gajewski TF. Temozolomide for melanoma: new toxicities and new opportunities. J Clin Oncol. 2004;22:580-1.
57. Anónimo. Phase II trials study kahalalide F in lung cancer and melanoma. Cancer News. 2004.
58. Depenbrock H. *In vitro* activity of aplidine, a new marine-derived anti-cancer compound, on freshly explanted clonogenic human tumour cells and haematopoietic precursor cells. Br J Cancer. 1998; =78:739-44.
59. Kabbarah O, Chin L. Revealing the genomic heterogeneity of melanoma. Cancer Cell. 2005;8:439-41.
60. Gogas H, et al. Temozolomide in combination with celecoxib in patients with advanced melanoma. A phase II study of the Hellenic Cooperative Group Oncology. Ann Oncol. 2006;17:1835-41.
61. Rosenberg SA, et al. Immunologic and therapeutic evaluation of a synthetic peptide vaccine for the treatment of patients with metastatic melanoma. Nature Medicine. 1998;4:321-7.
62. Nestle FO, et al. Vaccination of melanoma patients with peptide- or tumor lysate-pulsed dendritic cells. Nature Medicine. 1998;4:328-32.
63. Mayordomo JI, et al. Results of a pilot trial of immunotherapy with dendritic cells pulsed with autologous tumor lysates in patients with advanced cancer. Tumori. 2006;93:27-31.
64. Sharma S, et al. SLC/CCL21-mediated anti-tumor responses require IFN γ, MIG/CXCL9 and IP-10/CXCL10. Molecular Cancer. 2003; 2:22.
65. Pashenkov M, et al. Phase II trial of a toll-like receptor 9-activating oligonucleotide in patients with metastatic melanoma. J Clin Oncol. 2006;24:5716-24.
66. Rosenberg S, Yang JC, Restifo NP. Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. Nature Medicine. 2004;10:909-15.
67. Rosenberg SA, et al. Cell transfer therapy for cancer: lessons from sequential treatments of a patient with metastatic melanoma. J Immunotherapy. 2003;26(5):385-93.
68. Hughes M, et al. Transfer of a TCR gene derived from a patient with a marked antitumor response conveys highly active T cell effector functions. Human Gene Therapy. 2005;16:457-72.

Melanoma ocular

José Luis González Larriba, Javier Puente Vázquez y José Ángel García Saenz

INTRODUCCIÓN

El melanoma es el tumor ocular más frecuente del adulto, constituyendo el 70% de todas las neoplasias de esta localización. Es la segunda afectación primaria más frecuente del melanoma, tras la cutánea, y se produce a partir de los melanocitos que asientan en el estroma uveal que se origina en la cresta neural.

Aproximadamente, dos tercios de los melanomas no cutáneos se originan en el globo ocular, y la relación de incidencia de las localizaciones cutánea/ocular es de 8:1. Son responsables del 13% de las muertes por melanoma. En relación con el melanoma cutáneo existen grandes diferencias, siendo considerados por muchos dos entidades distintas. Su patogénesis, sintomatología, patrón de diseminación y susceptibilidad al tratamiento no tienen ninguna similitud. Aunque también es más frecuente en la raza blanca, la latitud no influye en la incidencia del melanoma ocular[1].

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

La incidencia del melanoma ocular (MO) es de siete casos/1.000.000 de habitantes, siendo ligeramente superior en Europa que en EE.UU. (7 *vs* 6/1.000.000) y más frecuente en la raza blanca que en la negra (10/1).

Su presencia va aumentando con la edad y, aunque hay casos descritos a los 20 años, la edad de mayor prevalencia es entre 55-65 años. La distribución por sexos es similar.

El 79% se localiza en coroides o cuerpo ciliar, y sólo el 5% en la conjuntiva.

La mortalidad recogida en los grandes estudios ha mostrado que a los 5 años, tras la enucleación, están vivos el 65%, a los 10 años el 52%, y a los 15 años el 46% de los pacientes[2-4]. La mayor incidencia de muerte por enfermedad metastásica se produce en los primeros 5 años y la supervivencia de los pacientes con diseminación de la enfermedad está próxima a los 6-8 meses[5].

HISTORIA NATURAL

El tiempo de duplicación de este proceso está entre 2 meses y varios años. Los melanomas oculares de rápido crecimiento tienen una alta actividad mitótica y se caracterizan por la presencia de células epitelioides, estando descritas, aunque de forma excepcional, las regresiones espontáneas.

Desde su origen suelen tener un crecimiento en forma discoide hasta alcanzar una forma hemisférica, obliteran la *coriocapilaris* y desplazan la membrana de Bruch, introduciéndose a través de la pared interna de la retina. Son muy característicos los cambios epitelioides del pigmento retiniano asociados al tumor (acumulaciones de pigmento naranja, lipofuscina y formación de filamentos).

Los tumores anteriores afectan a las lentes e infiltran la cámara posterior, produciendo casi siempre un glaucoma secundario. También pueden infiltrar la esclerótica y aparecer en la cámara posterior[6]. Hay un 32% de melanomas oculares que presentan infiltración de la esclerótica y un 5% que crecen en el plano de la úvea o raíz del iris.

La diseminación extraocular es muy habitual en los melanomas de gran tamaño, apareciendo en el 15% de los casos.

Con respecto a la diseminación a distancia, la más frecuente, con diferencia, es la localización hepática, que supone el 60% de las primeras localizaciones metastásicas. También pueden aparecer en pulmón, hueso y tejido celular subcutáneo. De forma característica, nunca se producirá la diseminación por vía linfática por no existir estas estructuras en el globo ocular.

El diagnóstico de la diseminación metastásica suele hacerse de forma incidental, estando un tercio de los pacientes asintomáticos. Actualmente está muy debatido el posible valor del seguimiento periódico de los pacientes con melanomas oculares, dada la escasa rentabilidad diagnóstica de las pruebas complementarias y la poca eficacia del tratamiento sistémico para justificar la relevancia de un tratamiento precoz[7].

Aunque infrecuente, puede existir la afectación bilateral por melanoma ocular, habiéndose calculado que puede aparecer en una entre cada 500 millones de personas. Se ha asociado a la existencia de una melanocitosis ocular. La afectación unilateral, multifocal, es aún más rara. El pronóstico de estos casos es similar al melanoma ocular común.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Es desconocida, y la afectación familiar es muy infrecuente. Hasta ahora no se han encontrado factores hereditarios o ambientales que permitan explicar una posible agregación familiar.

Factores predisponentes

El probable origen del melanoma ocular debe estar en los *nevus* coroideos. Se ha descrito la presencia de unas estructuras seudonévicas coroideas que podrían relacionarse con los MO, sin saber si son causa o efecto de la degeneración neoplásica. Los mecanismos implicados en la aparición de estos cambios pueden ser: el aplanamiento de los melanocitos uveales normales o de las células tumorales, el efecto proliferativo secundario de la neoplasia o el estímulo oncogénico común.

Asimismo, se ha descrito una posible relación entre la presencia de MO y el síndrome del *nevus* displásico. En aquéllos se ha visto que es más frecuente la presencia de *nevus* comunes, cuatro o más *nevus* atípicos, *nevus* pigmentados en el iris y síndromes de *nevus* atípicos.

La melanocitosis ocular u oculodérmica (*nevus* de Ota) podría predisponer al desarrollo de MO, habiéndose observado una transformación maligna en el 4,6% de los pacientes con *nevus* de Ota.

Estímulos oncogénicos

A pesar de que se ha intentado relacionar la aparición de MO con el ambiente rico en determinados productos químicos, aún no se ha podido establecer una predisposición o mayor frecuencia de aparición entre los trabajadores de determinadas industrias.

Algunos estudios genéticos han visto una mayor frecuencia de cambios en los cromosomas 1, 2, 3, 6, 8, 10 y 16 en los pacientes con MO. Incluso algunos autores han intentado establecer dos tipos de MO diferentes, con mayor o menor agresividad natural, en función del perfil de expresión génica. Así, los genes que discriminarían los de bajo y alto grado serían los que están poco expresados en el cromosoma 3 y sobreexpresados en el 8q[8].

También se ha descrito mayor presencia de alteraciones en otros genes de estos pacientes, como son: *c-myc, p53, CDKN2A* o cromosoma 9 y *BRCA 2* en el cromosoma 13.

Otros posibles mecanismos celulares inductores de la transformación maligna son la desregulación en el ciclo celular de G1 y las alteraciones de las cinasas dependientes de ciclinas. Asimismo, se han encontrado correlaciones entre distintos factores

de mal pronóstico y ciertas alteraciones linfocitarias periféricas, como son:

– Afectación del cuerpo ciliar y reducción de las células NK.
– Extensión extraescleral y disminución de los linfocitos T activados.
– Metástasis hepáticas y una menor expresión de células NK[9].

HISTOPATOLOGÍA

Desde el punto de vista microscópico es difícil diferenciar el MO del cutáneo. La inmunohistoquímica con la determinación de S-100, HMB-45 y Melan-A no permite tampoco distinguir entre las dos formas de melanoma.

La clasificación citológica de Callender se basa en la valoración del tamaño celular, aspecto general, aspecto citologiconuclear, características nucleolares y pérdida de cohesión celular[10]. Esta clasificación, con significado pronóstico, distingue entre los MO de células en huso (30% de los tumores intraoculares), de mejor pronóstico; de células mixtas y de células epitelioides (5% de los tumores intraoculares).

Otro aspecto microscópico importante, también con importancia pronóstica, es la evaluación de los patrones de la matriz extracelular, utilizando la tinción del PAS. Esta técnica permite distinguir nueve patrones:

– Vasos normales.
– Zonas avasculares.
– Pocos vasos distribuidos irregularmente.
– Vasos estrechos orientados paralelamente, sin cruces.
– Orientados paralelamente con cruces.
– Arcos con círculos incompletos.
– Arcos con algún cierre.
– Círculos que representan septos fibrovasculares que rodean completamente los nódulos tumorales.
– Redes compuestas por círculos.

Algunos de estos patrones, como el de redes o el de paralelos con cruces, se correlacionan con la presencia de enfermedad metastásica. Otros, como el silente o normal y el paralelo sin cruces, tienen un pronóstico más favorable.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de MO suele ser preciso en los servicios o centros oftalmológicos con experiencia, alcanzando el 99,7% en alguna de las series existentes[11].

El diagnóstico diferencial debe hacerse con los *nevus* coroideos, degeneración disciforme periférica, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario retiniano y con los hemangiomas coroideos. Los procedimientos diagnósticos se basan en el examen oftalmoscópico, ultrasonografía ocular y la angiografía con fluoresceína.

Examen clínico

Es fundamental la información que va a facilitar la oftalmoscopia indirecta tras la dilatación de la pupila, utilizando lentes para aumentar la efectividad de esta técnica. La transiluminación clínica puede ayudar a establecer un diagnóstico de sospecha. Las características oftalmoscópicas que predicen el crecimiento de las lesiones pigmentarias oculares son:

– Grosor > 2 mm.
– Líquido subretiniano.
– Pigmento naranja.
– Margen que afecta a la raíz del nervio óptico.

Sólo el 3% de las lesiones que no presentan estas características van a crecer, mientras que lo harán el 50% de las que presenten dos o más de las mismas[12].

Ultrasonografía

La ecografía, tanto en modo A como en B, es la técnica más útil para el diagnóstico de los MO. La utrasonografía en modo A va a revelar un tumor sólido con baja o media reflectancia, mientras que la B es útil para distinguir el MO de las metástasis o hemangiomas. Este procedimiento diagnóstico es más sensible que la resonancia o la TC para la detección de la extensión extraocular o el melanoma coroideo.

Tabla 1. Clasificación según el tamaño tumoral y mortalidad			
Tipo	**Altura apical**	**Mayor diámetro basal**	**Mortalidad a 5 años**
Pequeño	1,0-2,5 mm	5 mm	16%
Medio	2,5-10,0 mm	5-16 mm	32%
Grande	> 10 mm	> 16 mm	55%

La ecografía en tres dimensiones es una técnica prometedora para poder fijar exactamente las placas radiactivas necesarias para el tratamiento de los tumores oculares, permitiendo valorar la extensión extraescleral, cuantificar el volumen tumoral y realizar el seguimiento postratamiento.

Angiografía con fluoresceína

Tanto ésta como la fotografía monocromática permiten diferenciar las hemorragias subretinianas o coroideas y los hemangiomas del MO.

Las características más sospechosas de MO son:

– Moteados precoces con fluoresceína.
– Presencia de pigmento naranja sobre el borde del tumor.
– Aparición de fluorescencia progresiva con tinción tardía.
– Roturas puntuales múltiples que aumentan el tamaño.
– Patrón de doble circulación.

La videoangiografía verde con indocianina facilita la diferenciación de los tumores coroideos amelanóticos de los hemangiomas y las metástasis, dando una imagen más precisa de la microvascularización.

Otros procedimientos diagnósticos

Tanto la TC como la resonancia van a dar información del tamaño como de la extensión extraocular, permitiendo también la realización de biopsias transoculares con aguja fina.

Cuando sea preciso descartar la presencia de enfermedad metastásica habrá que llevar a cabo un estudio bioquímico y hematológico preciso, ecografía o TC abdominal, radiografía de tórax, así como una TC de la órbita.

FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS

La mayoría de los algoritmos pronósticos consideran los hallazgos clínicos y patológicos. Los principales factores pronósticos son el tamaño tumoral y el tipo celular. Otros menos importantes son: la localización del margen anterior del tumor, la invasión de la línea de transección, el grado de pigmentación y los patrones de la matriz extracelular[13].

Shamas y Blodi valoraron los factores pronósticos de 253 pacientes con MO, identificando a nueve como significativos[6]:

– Edad del paciente en el momento de la enucleación.
– Localización tumoral.
– Localización del borde anterior.
– Diámetro mayor en contacto con la esclera.
– Dimensión mayor del tumor (altura o espesor del tumor).
– Integridad de la membrana de Bruch.
– Tipo celular.
– Pigmentación.
– Infiltración escleral por células tumorales.

Char, et al. realizaron un análisis multivariante en los MO de pequeño tamaño, concluyendo que los datos con verdadero significado pronóstico eran: el tipo celular, la dimensión mayor, la extensión escleral y la actividad mitótica[14]. En la tabla 1 se muestra la clasificación según el tamaño tumoral y su importancia pronóstica[15].

Tabla 2. Tipo celular de MO y supervivencia

Tipo	Supervivencia a 5 años	Supervivencia a 15 años
Fusiformes A	95%	85%
Fusiformes B	85%	80%
Mixtos	60%	46%
Epitelioides	53%	34%

El tipo celular, según la clasificación de Callender, también predice la evolución del MO. En una revisión de 265 casos se pudo constatar la correlación entre algunos subtipos celulares de MO y la supervivencia (Tabla 2)[16].

En relación con el patrón de la matriz extracelular, el de redes es el que se asocia a un peor pronóstico.

TRATAMIENTO

El tratamiento más utilizado en estos tumores es la enucleación, asociada o no a crioterapia, para reducir el flujo sanguíneo durante la enucleación. También se llevan a cabo técnicas más localizadas asociadas a braquiterapia.

En los melanomas coroideos la resección esclerocoriorretiniana permite llevar a cabo cirugías más limitadas, aunque la tercera parte de los casos van a precisar una posterior enucleación por hemorragia vítrea y desprendimiento retiniano[17]. La endorresección permite mantener la visión central después de la exéresis de algunos melanomas yuxtapapilares. La iridociclectomía en los melanomas de cuerpo ciliar es una técnica muy usada en estas localizaciones tumorales.

Tratamiento no quirúrgico

La fotocoagulación va a tener una serie de indicaciones muy bien definidas[18]:

- Tumor no mayor de cinco dioptrías en altura y seis discos en el diámetro mayor.
- Tumor rodeado completamente de tejido sano, sin dañar la fóvea o el disco óptico.
- El paciente debe tener una cavidad ocular media clara y la suficiente midriasis para permitir la fotocoagulación.
- La superficie tumoral no debe tener grandes vasos retinianos.

Las complicaciones descritas con esta técnica son: obstrucción vascular retiniana, defectos en el campo visual, manchas maculares, edema macular quístico, neovascularización coroidea, hemorragia vítrea y desprendimiento retiniano. Cuando aparece una recaída suele ser en los primeros 2 años.

Esta técnica está especialmente indicada en los melanomas pequeños posteriores localizados dentro de los 3 mm del disco óptico o fóvea.

La termoterapia transpapilar (TTT) consiste en la administración de luz infrarroja para inducir la necrosis de los tejidos tumorales. Con esta técnica están descritas recaídas a 3 años del 10% y disminución de la agudeza visual en el 32% de los pacientes[19].

Radioterapia

Determinados MO han sido exitosamente tratados con diversas modalidades de técnicas radioterápicas con fuentes de radiación externa usando fotones, o partículas cargadas (protones o iones de helio); radiocirugía estereoatáxica con aceleradores lineales modificados; placas de braquiterapia; hipertermia con o sin braquiterapia, etc. Quizás las más ampliamente utilizadas son la radioterapia con partículas cargadas y las placas de braquiterapia.

Radioterapia externa con partículas cargadas

Se trata de una técnica muy exclusiva que se lleva a cabo en dos o tres decenas de centros en el

Tabla 3. Primera localización metastásica en MO	
Localización metastásica	**% del total**
Hígado	60,5%
Pulmón	24,4%
Piel/partes blandas	10,9%
Hueso	8,4%
Cerebro	4,2%
Ganglios linfáticos	1,7%

mundo. La mayor ventaja es la de permitir administrar una alta y homogénea dosis de radiación en localizaciones muy específicas y definidas.

Las partículas cargadas se administran en cuatro o cinco sesiones a lo largo de varias semanas y requieren unas técnicas de planificación sofisticadas, localización tumoral precisa, inmovilización de la cabeza y fijación del ojo para permitir un ángulo de entrada fijo y reproducible[20].

Char, et al. recogieron su experiencia en 218 pacientes, con un seguimiento mínimo de 10 años, observando un 95% de control local, aunque precisando el 22% de los pacientes una enucleación posterior. La supervivencia a 10 años fue del 53%, produciéndose el 50% de las defunciones por enfermedad metastásica. Esta técnica fue especialmente exitosa en el mantenimiento de la agudeza visual en los MO de más de 6 mm de espesor, localizados a menos de 3 mm del nervio óptico y fóvea[21].

Un estudio retrospectivo en una sola institución comparó los resultados entre la enucleación y la terapia externa con protones, no observando diferencias en las supervivencias[22].

Braquiterapia con placas

Consiste en la colocación intraocular de una placa cóncava construida de forma individualizada en cada caso con una fuente radiactiva y mantenida durante 2-5 días. Las fuentes de irradiación suelen ser: I^{125}, Ru^{106}, Co^{60} o Pd^{103}.

La supervivencia a 5 años es del 80-88%, apareciendo metástasis a los 5 años en el 10% y a los 10 años en el 20% de los casos. Se ha descrito la necesidad de realizar enucleaciones posteriores por complicaciones o recaídas locales en el 10-17% de los pacientes[23].

El *Collaborative Ocular Melanoma Study Group* (COMS) aleatorizó a 1.317 pacientes con MO de tamaño medio (2,5-10 mm de altura y < 16 mm de diámetro) entre la realización de enucleación y la braquiterapia con I^{125}, observando una supervivencia a los 5 años del 81 y 82%, apareciendo metástasis en el 11 y 9% de los casos, respectivamente, sin que existiesen diferencias estadísticamente significativas; aunque el grupo de la braquiterapia conseguía una agudeza visual mantenida en el 50% de los pacientes[24,25].

Manejo clínico recomendado en el melanoma ocular localizado

– Melanomas oculares pequeños: las opciones terapéuticas son la observación cada 3 meses; el tratamiento local con láser, la termoterapia transpapilar o resección local, y la enucleación.
  Las indicaciones para la observación cada 3 meses son:
  • Tumor asintomático o latente.
  • Diagnóstico confuso.
  • No crecimiento.
  • Ancianos o enfermos graves.
  • Pacientes con un solo ojo útil.
  Indicaciones de la realización de enucleación en los casos seguidos mediante observación:
  • Rápida progresión.
  • Invasión del nervio óptico.
  • Extensión extraocular.
– Melanomas oculares de talla mediana: los procedimientos recomendados son la enucleación o las técnicas de preservación del globo ocular, que consisten en:
  • Radioterapia externa con fotones o partículas.
  • Braquiterapia con placas de I^{125}.
– Melanomas oculares de gran tamaño: en estos MO está claramente establecida la indi-

Tabla 4. Resección quirúrgica de las metástasis hepáticas del melanoma uveal

Institución	Año	N.º de pacientes con resección completa	Supervivencia (meses)
Rajpal, et al. (RPMI)	1966-1980	0	–
Fournier, et al. (Mass E&E Infirmary)	1966-1982	2	12 y 32
Gunduz, et al. (T. Jefferson Univ)	1966-1991	1	> 72
Salmon, et al. (Institut Curie)	1992-1997	19	Media: 22
Aoyama, et al. (T. Jefferson Univ)	1976-1998	7	Media: 30 (11-86)
Hsueh, et al. (J. Waine CI)	1971-1999	2	Mediana: 38

Modificado de Kodijian, et al. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol. 2005;243.

cación de la enucleación. Como excepciones se pueden considerar las siguientes:

- Pacientes con un solo ojo útil.
- Tumores en los que, por su localización, la visión podría ser salvada.
- Pacientes que rehúsen la enucleación.

En estos últimos casos el tratamiento de elección debería ser la radioterapia externa local.

Tratamiento de la enfermedad metastásica

El MO ocular sólo puede diseminarse a distancia por vía hematógena y tiene, en esta situación, una especial predilección por la afectación hepática. Esta localización metastásica aparece de inicio en el 40-60% de los MO. No es infrecuente tampoco la presencia de diseminación hepática tardía (> 4-5 años). Asimismo, casi un 50% de los enfermos presentan otros patrones de diseminación (Tabla 3)[7].

Aproximadamente, la tercera parte de los pacientes que presentan enfermedad metastásica permanecen asintomáticos y se diagnostican de forma incidental. Aunque hay autores que propugnan la realización de una ecografía abdominal y una radiografía de tórax para su detección precoz, la mayoría de los centros con experiencia cuestionan el valor pronóstico del diagnóstico precoz de la enfermedad metastásica y no realizan seguimiento específico. Riestchel, et al. revisaron el procedimiento que permitió el diagnóstico de la enfermedad metastásica en 113 pacientes, observando que en más de la mitad se detectó la enfermedad metastásica por la sintomatología acompañante, mientras que sólo en la tercera parte de los mismos se descubrió por las pruebas de imagen, sin que hubiese ningún síntoma asociado. Las pruebas de laboratorio raramente hicieron sospechar la presencia de metástasis en los pacientes asintomáticos[7].

Una vez presente la enfermedad metastásica la supervivencia mediana es de 6 meses, siendo muy resistente a la quimio e inmunoterapia, sin haberse demostrado aún ningún tratamiento sistémico que impacte en la supervivencia.

Kodijian, et al. analizaron la evolución de 63 pacientes con metástasis hepáticas, según el número de éstas, observando que existía una importante diferencia en la supervivencia de aquellos que tenían más o menos de 10 nódulos hepáticos ($p = 0{,}0002$)[26]. Este argumento ha llevado a diversos autores a plantear el tratamiento quirúrgico de las lesiones hepáticas (Tabla 4)[26].

Se han realizado tratamientos con perfusión hepática aislada intraarterial hipertérmica (IHP) con melfalán, logrando un 10% de respuestas completas de más de 1 año de duración, y un 52% de respuestas parciales con más de 10 meses de duración[27]. Pingpank, et al. han llevado a cabo esta

técnica a través de un reservorio subcutáneo, evitando la laparotomía, logrando respuestas en el 50% de los pacientes[28].

Como agentes citostáticos sistémicos se han utilizado los mismos que en el melanoma cutáneo, con resultados descorazonadores. Tanto el DTIC, IFN, IL-2, temozolomida, trióxido de arsénico o la bendamustina no han producido en los estudios fase I y II ningún dato esperanzador[29].

Existen experiencias recientes con fotemustina, un derivado de las nitrosoureas, con respuestas objetivas en el 8-36% de los pacientes, asociadas a ocasionales largas supervivencias, fundamentalmente cuando se administra aquélla de forma adyuvante, tras una cirugía radical.

El régimen citostático BOLD (bleomicina, vincristina, lomustina y DTIC) con IFN α-2b, inicialmente con resultados prometedores, ha sido estudiado en 24 pacientes sin lograr ninguna respuesta objetiva. Asimismo, algunos autores han asociado fotemustina endovenosa o intraarterial hepática, según la localización metastásica, con IFN e IL-2 de forma secuencial, logrando en 48 pacientes una tasa de respuestas superiores con la forma intraarterial (8 *vs* 21,7%), aunque sin repercusión en un beneficio en la supervivencia (349 *vs* 369 días)[30]. Otra combinación, recientemente estudiada, es la de gemcitabina y trosulfán, intentando aprovechar el potencial sinergismo entre el agente alquilante y el análogo de nucleótido. Pfohler, et al., en un estudio retrospectivo, trataron con esta combinación a 14 pacientes de siete centros con MO metastásico, logrando una tasa de respuestas del 29%, supervivencia libre de progresión de 28 semanas, supervivencia mediana de 61 semanas y tasa de pacientes vivos al año del 80%, siendo la toxicidad más relevante la neutro y trombopenia[31].

En la actualidad se están realizando estudios citogenéticos de los cromosomas 1, 3, 6 y 8, habitualmente alterados en los MO, así como de las deleciones submicroscópicas de PTEN. Se ha observado que la pérdida total de la expresión de éste se asocia con MO más agresivos, por lo que sería de utilidad en la futura realización de una terapia génica dirigida, así como para identificar MO que precisasen un seguimiento más próximo[32].

BIBLIOGRAFÍA

1. Albert DM, Ryan LM, Borden EC. Metastatic ocular and cutaneous melanoma: a comparison of patient characteristics and prognosis. Arch Ophthalmol. 1996;114:107.
2. McCurdy J, Gamel JW, McLean I. A simple, efficient, and reproducible method for estimating the malignant potential of uveal melanoma from routine H and E slides. Pathol Res Pract. 1991; 187:1025.
3. Straatsma BR, Diener-West M, Caldwell R, et al. Mortality after deferral of treatment or no treatment for choroidal melanoma. Am J Ophthalmol. 2003;135:47.
4. Seigel D, Myers M, Ferris F III, et al. Survival rates after enucleation of eyes with malignant melanomas. Arch Ophthalmol. 1979; 87:761.
5. Dienner-West M, Hawkins BS, Markowitz JA, Schachat AP. A review of mortality from choroidal melanoma. II: A metaanalysis of 5 year mortality rates following enucleation, 1966 through 1988. Arch Ophthalmol. 1992;110:245.
6. Shammas HF, Blodi FC. Prognostic factors in choroidal an ciliary body melanomas. Arch Ophthalmol. 1977;95:63.
7. Rietschel P, Panageas KS, Hanlon C, et al. Variates of survival in metastatic uveal melanoma. J Clin Oncol. 2005;23:8076.
8. Onken MD, Worley LA, Ehlers JP, Harbour JW. Gene expression profiling in uveal melanomas reveals two molecular classes and predicts metastatic death. Cancer Res. 2004;64:7205.
9. Dithmar SA, Rusciano DA, Armstrong CA, et al. Depletion of NK cell activity results in growth of hepatic micrometastases in murine ocular melanoma model. Curr Eye Res. 1999;19:426.
10. McLean IW, Foster WD, Zimmerman LE. Modifications of Callender's classification of uveal melanoma at the Armed Forces Institute of Pathology. Am J Ophthalmol. 1998;125:745.
11. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Accuracy of diagnosis of choroidal melanoma in the Collaborative Ocular Melanoma Study. COMS report. Arch Ophthalmol. 1990;108:1268.
12. Shields CL, Cater J, Shields JA, et al. Combination of clinical factors predictive of growth of small choroidal melanocytic tumors. Arch Ophthalmol. 2000;118:360.
13. Seddon JM, Gragoudas ES, Egan KM, et al. Relative survival rates after alternative therapies for uveal melanoma. Ophthalmology. 1990;97:769.
14. Char DH, Stone RD, Irvine AR, et al. Diagnosis modalities in choroidal melanoma. Am J Ophthalmol. 1980;89:223.
15. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Mortality in patients with small choroidal melanoma: COMS report No. 4. Arch Ophthalmol. 1997;115:886.
16. Paul EV, Parnell BL, Fraker M. Prognosis of malignant melanomas of the choroids and ciliary body. Int Oph Clin. 1968;5:387.
17. Peyman GA, Apple DJ. Local excision of a choroidal malignant melanoma: full-thickness eyewall resection. Ophthalmology. 1974; 92:216.
18. Shields JA. The expanding role of laser photocoagulation for intraocular tumors. The 1993 H. Christian Zweng Memorial Lecture. Retina. 1994;14:310.
19. Shields CL, Shields JA, Pérez N, et al. Primary transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma in consecutive cases: outcomes and limitations. Ophthalmology. 2002; 109:225.
20. Munzenrider JE. Proton therapy for uveal melanomas and other eye lesions. Strahlenther Onkol. 1999;175:68.
21. Char DH, Kroll SM, Castro JR. Ten-year follow-up of helium ion therapy for uveal melanoma. Am J Ophthalmol. 1998;125:81.
22. Gragoudas ES, Lane AM, Munzenrider J, et al. Long-term risk of local failure after proton therapy for uveal/choroidal/ciliary body melanoma. Trans Am Ophthalmol Soc. 2002;100:43.
23. Wilson MW, Hungerford JL. Comparison of episcleral plaque and proton beam radiation therapy for the treatment of choroidal melanoma. Ophthalmology. 1999;106:1579.

24. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group (COMS) randomized trial of iodine-125 brachytherapy for choroidal melanoma. I: Visual acuity after 3 years. COMS report No. 16. Ophthalmology. 2001; 108:348.
25. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group (COMS) randomized trial of iodine-125 brachytherapy for choroidal melanoma. IV: Local treatment failure and enucleation after the first 5 years after brachytherapy. COMS Report No. 19. Ophthalmology. 2002; 109:2197.
26. Kodjikian L, Grange JD, Baldo S, et al. Prognostic factors of liver metastases from uveal melanoma. Graefes Arc Clin Exp Ophthalmol. 2005;243:985-93.
27. Alexander HR, Libutti SK, Bartlett DL, et al. A phase I-II study of isolated hepatic perfusion using melphalan with or without tumor necrosis factor for patients with ocular melanoma metastatic to liver. Clin Cancer Res. 2000;6:3062-70.
28. Pingpank JF, Libutti SK, Chang R, et al. Phase I study of hepatic arterial melphalan infusion and hepatic venous hemofiltration using percutaneously placed catheters in patients with unresectable hepatic malignancies. J Clin Oncol. 2005;23:3465-74.
29. Flaherty LE, Unger JM, Liu PY, et al. Metastatic melanoma from intraocular primary tumors: The Soutwest Oncology Group experience in phase II advanced melanoma clinical trials. Am J Clin Oncol. 1998;21:568.
30. Becker JC, Terheyden P, Kämpgen E, et al. Treatment of disseminated ocular melanoma with sequential fotemustine, interpheron α, and interleukin 2. Br J Cancer. 2002;27:840-5.
31. Pfohler C, Cree IA, Ugurel S, et al. Treosulfan and gemcitabine metastatic uveal melanoma patient: result of a multicenter feasibility study. Anticancer Drugs. 2003;5:337-40.
32. Abdel-Rahman MH, Yang Y, Zhou XP, et al. High frequency of submicroscopic hemizygous deletion in a major mechanism of loss of expression of PTEN in uveal melanoma. J Clin Oncol. 2006; 24:288-95.

Sección P
Tumores endocrinos

Ramon Colomer Bosch

Capítulo 69

Cáncer de tiroides
Lara Iglesias Docampo, Juan Sepúlveda Sánchez, Ignacio García Escobar y Analía Rodríguez

Capítulo 70

Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos
Alexandre Teulé Vega, Virginia Arrazubi Arrula, Sebastiano Biondo Aglio y Ramón Salazar Soler

Capítulo 71

Carcinoma de la glándula suprarrenal
Julia Calzas Rodríguez

Capítulo 72

Carcinoma de paratiroides, feocromocitoma, neoplasia endocrina múltiple
María Isabel Sevilla García, José Ángel Díaz Pérez y Ana Medina Colmenero

Cáncer de tiroides

Lara Iglesias Docampo, Juan Sepúlveda Sánchez, Ignacio García Escobar y Analía Rodríguez

INTRODUCCIÓN

Los tumores de la glándula tiroidea son poco frecuentes. En EE.UU., la incidencia anual es de 34.000 casos, diagnosticándose en mujeres el 74% de ellos. Estas neoplasias son raras en niños y adolescentes, aumentando con la edad, alcanzándose un pico de incidencia entre los 45-50 años[1].

La mayoría de los pacientes con cáncer de tiroides debutan con la presencia de nódulos tiroideos. Sin embargo, la mayor parte de los nódulos tiroideos son benignos y el cáncer de tiroides es proporcionalmente raro, con una incidencia de cerca de 4 casos/100.000 individuos/año, constituyendo sólo el 1% de todos los procesos malignos y el 0,5% de las muertes relacionadas con cáncer.

Otras formas de presentación pueden ser adenopatías cervicales, metástasis a distancia o síntomas de compresión de estructuras cervicales (disfagia, disfonía, dolor o disnea). En los últimos años el diagnóstico de esta entidad se ha incrementado de manera significativa. Este aumento en la incidencia y prevalencia probablemente refleja, en parte, la optimización y extensión del diagnóstico precoz[2].

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE LOS TUMORES TIROIDEOS

Los carcinomas tiroideos se clasifican en: carcinomas derivados del epitelio folicular, derivados de las células C (carcinoma medular de tiroides), derivados del sistema linfático y metástasis. Los carcinomas procedentes del epitelio pueden ser bien diferenciados (carcinoma papilar y folicular) o indiferenciados (carcinoma anaplásico).

Derivados del sistema linfático pueden originarse linfomas, tanto Hodgkin como no Hodgkin. El linfoma tiroideo es más frecuente en mujeres de 50-75 años, especialmente si tienen antecedentes de tiroiditis de Hashimoto, siendo el tipo más frecuente el linfoma histiocítico y el inmunoblástico. Además, puede ser un lugar de implantación de metástasis de carcinomas, predominantemente de pulmón y mama.

ESTADIAJE DEL CARCINOMA DE TIROIDES

Aunque el estadiaje de otras neoplasias del área de cabeza y cuello depende únicamente de la extensión anatómica de la enfermedad, en el cáncer de tiroides esto no es posible, debido a que la histología y la edad influyen de manera fundamental en el pronóstico. En la tabla 1 se expone la clasificación TNM actual de este cáncer, y en la tabla 2 la agrupación por estadios (*American Joint Committee on Cancer,* 2006).

DIAGNÓSTICO DE NÓDULO TIROIDEO

Los nódulos tiroideos son un problema clínico común y constituyen la alteración tiroidea más frecuente. La prevalencia de nódulos tiroideos palpables en adultos se ha estimado en un 4-7%, de

Tabla 1. Carcinoma de tiroides, clasificación TNM

- Tumor primario (T). Todas las categorías pueden subdividirse en: 1) tumor solitario, y 2) tumor multifocal en el cual la lesión más extensa determina la clasificación
  - Tx El tumor primario no se puede evaluar
  - T0 No existe evidencia de tumor primario
  - T1 Tumor limitado a la glándula tiroidea y que mide 2 cm o menos
  - T2 Tumor limitado a la glándula tiroidea y que mide más de 2 cm pero menos de 4 cm
  - T3 Tumor de más de 4 cm limitado al tiroides o cualquier otro tumor con mínima extensión extratiroidea
  - T4a Tumor de cualquier tamaño que se extiende más allá de la cápsula tiroidea e invade tejido subcutáneo, laringe, tráquea, esófago o nervio laríngeo recurrente
  - T4b Tumor que invade la fascia prevertebral o contacta con la arteria carotídea o vasos mediastínicos
- Adenopatías regionales (N). Los ganglios linfáticos regionales son aquellos localizados en el compartimiento central y lateral cervicales y los ganglios linfáticos del mediastino superior
  - Nx No se puede evaluar la afectación de adenopatías regionales
  - N0 No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales
  - N1a Metástasis linfáticas en el nivel VI (pretraqueal, paratraqueal o prelaríngeo)
  - N1b Metástasis cervicales (unilaterales, bilaterales o contralaterales) o en mediastino superior
- Metástasis a distancia (M)
  - Mx No se puede evaluar la existencia de metástasis a distancia
  - M0 No hay metástasis a distancia
  - M1 Metástasis a distancia presentes

Tabla 2. Estadios de cáncer de tiroides (AJC, 2006)

Carcinoma papilar y folicular			
Menores de 45 años			
– Estadio			
I	Cualquier T	Cualquier N	M0
II	Cualquier T	Cualquier N	M1
45 años o mayores			
– Estadio			
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1	N1a	M0
	T2	N1a	M0
	T3	N1a	M0
IV-A	T4a	N0	M0
	T4a	N1a	M0
	T1	N1b	M0
	T2	N1b	M0
	T3	N1b	M0
	T4a	N1b	M0
IV-B	T4b	Cualquier N	M0
IV-C	Cualquier T	Cualquier N	M1
Carcinoma medular			
– Estadio			
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1	N1a	M0
	T2	N1a	M0
	T3	N1a	M0
IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1a	M0
	T1	N1b	M0
	T2	N1b	M0
	T3	N1b	M0
	T4a	N1b	M0
IVB	T4b	Cualquier N	M0
IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1
Carcinoma anaplásico			
– Estadio			
IVA	T4a	Cualquier N	M0
IVB	T4b	Cualquier N	M0
IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1

los que la mitad son nódulos solitarios. La distribución por sexos es de 5-6:1, con predominio en el sexo femenino[3]. Su descubrimiento obliga a descartar la presencia de un carcinoma, pues aunque sólo en el 5-11% de estos nódulos se confirma su malignidad, en el caso de nódulos fríos estas cifras pueden llegar hasta el 17%. Los rangos de malignidad son muy variables según las series, oscilando entre el 0-1,5% y el 30%. Distintos desórdenes benignos pueden cursar como nódulos tiroideos, tal como el bocio multinodular esporádico, el adenoma coloide, el folicular, macrofolicular, microfolicular, la tiroiditis de Hashimoto, y quistes con características coloide, simple, o hemorrágico, o adenomas de células de Hurthle.

La actuación ante un nódulo tiroideo es controvertida. Dada la elevada prevalencia de estos nódulos y la posibilidad de malignidad, se precisa una estrategia adecuada para su diagnóstico y tratamiento.

Evaluación clínica

Los nódulos tiroideos son normalmente asintomáticos y se descubren de modo casual por el propio paciente o durante un examen médico rutinario. La evaluación del nódulo tiroideo comienza con una detallada historia clínica y examen físico (Tabla 3).

Una historia familiar de trastornos endocrinos puede orientar hacia un carcinoma medular de tiroides (CMT), que constituye el 7% de los cánceres de tiroides, y en más del 20% de los casos forma parte de un síndrome MEN 2 (A o B) o, con menos frecuencia, se trata de un CMT familiar no MEN. El carcinoma papilar tiene también, en ocasiones, carácter familiar, y se ha descrito en asociación con la poliposis adenomatosa familiar (síndrome de Gardner) y el síndrome de ataxia-telangiectasia.

La aparición de una paresia recurrencial en ausencia de enfermedad respiratoria o cirugía tiroidea previa es altamente indicativa de malignidad, con invasión directa por el tumor.

Tabla 3. Factores clínicos de riesgo de malignidad

– Nódulo solitario o dominante en un bocio multinodular
– Edad menor de 20 y mayor de 60
– Irradiación previa del cuello
– Sexo masculino
– Datos geográficos
– Historia familiar
– Características del nódulo
– Aumento de tamaño de ganglios linfáticos
– Paresia del nervio recurrente
– Síntomas de compresión

Procedimientos diagnósticos

– La función tiroidea debe solicitarse en toda valoración del nódulo tiroideo, aunque suele dar poca información. La determinación de T3 y T4 libres y hormona estimulante del tiroides (TSH) habitualmente son normales; los anticuerpos antitiroideos y tiroglobulina añaden pocos datos. Cuando hay una historia familiar indicativa de MEN 2 debe determinarse la calcitonina sérica como ayuda diagnóstica.

– La ecografía es una técnica operador dependiente. Puede identificar nódulos de hasta 0,3 mm de diámetro, diferenciando entre estructuras quísticas y sólidas, y permitiendo comprobar el estado del resto de la glándula (posibles lesiones multifocales). No es de gran ayuda en el diagnóstico general de malignidad. Son características ecográficas de posible benignidad el patrón completamente anecogénico, hipoecogénico con realce posterior, patrón hiperecogénico (20% de los casos) y la calcificación periférica. Hallazgos indicativos de malignidad son el patrón hipoecogénico sin realce posterior, la existencia de un halo periférico incompleto, los márgenes irregulares y la presencia de microcalcificaciones. Es también útil como guía de la punción-aspiración con aguja fina (PAAF) en casos seleccionados.

– La gammagrafía tiroidea se ha usado para clasificar los nódulos en no funcionantes (fríos), normofuncionantes (templados) e hiperfuncionantes (calientes), como resultado de su capacidad para captar los isótopos radiactivos. El isótopo Tc99m-pertecnectato es el más usado por su disponibilidad y fácil manejo. Se reserva el INa^{131} para casos de sospecha de carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) o si no se dispone de I^{123} para uso terapéutico, debido al mayor porcentaje de radiación β que produce. En casos específicos se puede emplear también el Tl^{201}-cloruro (metástasis carcinoma papilar), Tc99m-MIBI (metástasis, linfoma, carcinoma medular), citrato de Ga^{67} (carcinoma anaplásico, tiroiditis, linfoma y absceso tiroideos), Tc99m (V) DMSA (carcinoma medular) e I^{131}/I^{123}-MIBG (metástasis carcinoma medular). Se suele recomendar inicialmente la gammagrafía con Tc99m-pertecnectato y reservar los trazadores

yodados para los casos en que con el anterior fueran nódulos templados y persistiera sospecha de carcinoma. La gammagrafía con Tl^{201}-cloruro se recomienda también en los pacientes con sospecha de nódulo autónomo hiperfuncionante en los que no se aprecia adecuadamente el resto del tiroides en el estudio con yodo o tecnecio, y en los que está desaconsejada la estimulación con TSH por el riesgo de hipertiroidismo, especialmente en los pacientes de mayor edad. Más del 80% de los nódulos son fríos, pero menos del 20% de éstos son malignos. Un 10% son templados, y el 10% de ellos son malignos. Sólo el 5% de los nódulos son calientes, y, de éstos, menos del 5% son malignos[5].

- Biopsia con aguja: es un buen método para diferenciar los nódulos tiroideos benignos y malignos. Presenta cierto riesgo potencial de complicaciones graves, como hemorragias, punción traqueal o lesión del nervio recurrencial. Las lesiones menores de 3 cm no son aptas para esta técnica.
- Citología por aspirado (PAAF): es el método de elección para el diagnóstico de los nódulos tiroideos. Es sencilla de realizar en nódulos mayores de 1 µm, o menores si son superficiales. Su mayor limitación es la evaluación del nódulo folicular, en el que se requiere estudio histológico para distinguir entre adenoma y carcinoma folicular, pues el diagnóstico diferencial entre ambos consiste en la determinación de la presencia de invasión capsular y vascular, aunque pueden existir datos citológicos altamente orientadores. Es una prueba diagnóstica realmente fiable, el valor predictivo de un resultado negativo (benigno) es próximo al 100%, siendo, por lo tanto, la posibilidad de que exista una neoplasia maligna casi nulo (valor predictivo negativo 89 y 98%). La introducción de la PAAF en el estudio preoperatorio ha conducido a un aumento de la incidencia de tumores malignos en los pacientes que se someten a cirugía y a una mejor selección de los casos, con las correspondientes implicaciones en cuanto a costes y riesgos quirúrgicos. Recientemente, Henry, et al. han demostrado que el uso de una técnica inmunohistoquímica para la detección de tiroperoxidasa (TPO) con el anticuerpo monoclonal denominado MOAB 47 puede ser útil para el diagnóstico preoperatorio de malignidad, con una sensibilidad, especificidad y precisión global del 100, 86,7 y 89%, respectivamente. Sin embargo, son necesarios más estudios para establecer hasta qué punto la asociación de PAAF con MOAB 47 y PMRS puede mejorar la sensibilidad, especificidad y precisión global. En esta búsqueda para mejorar los resultados de la PAAF hay que citar también otra serie de técnicas cuyo valor real está por demostrar, como la detección de variantes del CD44 mediante la reacción en cadena de la polimerasa en el ARN obtenido por PAAF, la determinación de ADN mediante citometría de flujo, las técnicas de citología cuantitativa y la determinación de inmunorreactividad para lactoferrina, que parece aumentar en casos de neoplasia[6,7].

Si la citología resulta benigna, se aconseja observación, con seguimiento clínico y ecográfico del tamaño del nódulo. Algunos autores recomiendan, asimismo, repetir la PAAF al año, aunque otros lo consideran innecesario si clínicamente no se han detectado cambios. Si los resultados del estudio citológico son malignos, la indicación quirúrgica queda inmediatamente establecida. En el caso de resultados indeterminados, hay autores que proponen intervención quirúrgica sistemática, mientras que otros consideran indicada la práctica de una gammagrafía, de forma que si el nódulo fuese hipo o normofuncionante se debería indicar intervención, y si fuese hiperfuncionante, observación, como en el caso de los benignos, dadas las escasas tasas de malignidad. En este sentido, parece preferible valorar previamente la TSH, indicando intervención si ésta es normal y realizando gammagrafía sólo si las concentraciones son bajas, pues, dado que sólo el 10% de los nódulos son hiperfuncionantes, es más razonable y menos costoso realizar primero la determinación de TSH. En los casos de muestras inadecuadas, debe repetirse la PAAF.

Resección quirúrgica

Las bases para la indicación quirúrgica son los factores de riesgo clínico y la PAAF. Aunque la

citología es de una enorme ayuda diagnóstica, los hallazgos clínicos siguen siendo los más importantes y pueden llevar al cirujano a intervenir, con independencia de los hallazgos citológicos. Los síntomas compresivos también justifican la intervención, siendo de utilidad en estos casos la TC, la RM y los estudios de función respiratoria.

Se intervendrían aquellos nódulos sospechosos con proliferación folicular con abundante celularidad y escasa o nula cantidad de coloide, y los aspirados definitivos de citología maligna; nódulos benignos con clínica y radiología de compromiso de espacio como compresión de órganos vecinos o prolongación intratorácica; nódulos hiperfuncionantes, si no modifica el tamaño tras la terapia supresora, si existe riesgo de osteoporosis y/o enfermedad cardíaca y si el tamaño es mayor de 3 cm; y, en general, en nódulos extratiroideos con PAAF de quiste tirogloso o branquial, sexo varón con edad inferior a 20 años, consistencia dura, tamaño superior a 4 cm o, de forma relativa, si el paciente solicita la intervención.

CARCINOMAS DIFERENCIADOS DE TIROIDES

Carcinoma papilar

Es el tipo de cáncer tiroideo más frecuente, representando entre el 50-70%. Su incidencia es mayor en la mujer (2-3:1) y en pacientes con antecedentes de irradiación cervical. Se diagnostica especialmente en la cuarta década de la vida, aunque no es rara la aparición de casos en la infancia. Su aparición en zonas de bocio endémico por déficit de yodo es rara.

Tumor bien diferenciado, casi siempre no encapsulado, caracterizado por la formación de papilas con tallo fibrovascular en su interior. Constituido por células cuboides de tamaño notablemente uniforme y con núcleos de aspecto en vidrio esmerilado. Es frecuente observar calcificaciones (cuerpos de psamoma) e inclusiones citoplasmáticas intranucleares. En un 15-20% de los casos, y especialmente en individuos jóvenes, es frecuente que adquiera un carácter multicéntrico y que, junto a la arquitectura papilar, aparezcan áreas con arquitectura folicular que, sin embargo, conservarán aspectos citológicos típicamente papilares. Por último, existe una «variante folicular», en la que toda la arquitectura tumoral adquirirá características foliculares.

En su patogénesis parece intervenir la activación de receptores tirosina cinasa (RET/PTC, TRK, MET), bien por reordenamiento, bien por amplificación génica, lo cual parece ser específico de la transformación de células foliculares en carcinoma papilar. Estos reordenamientos producen proteínas quiméricas con acción tirosina cinasa que contribuyen al fenotipo tumoral.

Clínicamente, suele presentarse bien por la aparición de nódulo tiroideo único, indoloro y de crecimiento muy lento, o bien incluso como adenopatías cervicales indoloras sin dicho nódulo tiroideo acompañante. Sólo en fases muy avanzadas, después de varios años de evolución, suele producirse invasión de estructuras vecinas y metástasis a distancia, siendo muy rara la diseminación por vía hematógena.

Varios factores clínicos y anatomopatológicos han demostrado tener influencia en el pronóstico de estos pacientes. La edad al diagnóstico, el tamaño tumoral, así como la infiltración de tejidos blandos y la presencia de metástasis a distancia, constituyen los más importantes para la mayoría de los autores. En este sentido, varios han sido los intentos de creación de *scores* pronósticos y métodos de estadificación en un intento de combinar aspectos clinicopatológicos con finalidad pronóstica. Sin embargo, estos intentos no han conseguido determinar influencia en la supervivencia global y, en general, se considera a la supervivencia libre de enfermedad inversamente proporcional al estadio.

Carcinoma folicular

Sigue en frecuencia al papilar, representando entre un 10-15% del total de las neoplasias malignas tiroideas, siendo igualmente más frecuente en mujeres (2-3:1). La edad de aparición es, sin embargo, superior a la del papilar, rondando los 50 años, siendo además una neoplasia típica de

regiones con bocio endémico. Es escasa su relación con antecedentes de irradiación cervical, así como con síndromes familiares.

Su estructura es tan diferenciada que con frecuencia es difícil distinguir su histología de la del tiroides normal. Igualmente, con frecuencia la diferenciación entre adenoma y carcinoma plantea notables dificultades y los criterios de malignidad son más estructurales que citológicos. Entre ellos cabe citar la infiltración de la cápsula y del parénquima tiroideo adyacente, así como la invasión de los vasos. En ocasiones se observan células eosinófilas (células de Hurthle) que pueden llegar a constituir el patrón predominante del tumor (carcinoma de células de Hurthle), siendo este tipo en cuestión considerado por muchos autores como un subgrupo independiente por su peor pronóstico.

La mayoría de los carcinomas foliculares de tiroides tienen un origen monoclonal, siendo frecuente la activación de oncogenes. Entre ellos destacar las mutaciones de RAS (puntuales en cerca del 40% de los casos, con afectación por orden de frecuencia de N-RAS, H-RAS y K-RAS, y asociadas generalmente a mayor agresividad clínica y mortalidad) y las de PAX8-PPAR γ 1 (reordenamiento génico observado en 10% de adenomas y 41% de carcinomas que parece inducir un efecto negativo en el control proliferativo celular. También es posible encontrar mutaciones de RET-PTC o del receptor de TSH[8].

Clínicamente, suele presentarse de forma similar al papilar como nódulo tiroideo indoloro, a veces muy duro, sobre una glándula previamente sana o sobre un bocio multinodular. En fases posteriores puede haber invasión de tejidos próximos con desarrollo de sintomatología secundaria. Se propaga esencialmente por vía hematógena, siendo los lugares más frecuentes de metástasis los pulmones y el hueso (en general, como lesiones osteolíticas) que, en ocasiones, pueden constituir la primera manifestación de la enfermedad.

Entre sus factores pronósticos cabe destacar el estadio, la edad y las características propias del tumor, utilizándose en la actualidad diversas clasificaciones y *scores* pronósticos al respecto (AJCC/UICC, TNM, CAEORTC, AGES, AMES...), siendo el grupo de mejor pronóstico para la mayoría de los autores el constituido por pacientes jóvenes con mínima invasión capsular y vascular.

Tratamiento de los tumores diferenciados

Los pilares del tratamiento son la cirugía, el tratamiento con I^{131} y el tratamiento hormonal sustitutivo con hormonas tiroideas.

Cirugía

Comprende la tiroidectomía bilateral total o subtotal acompañado de vaciamiento en casos de afectación ganglionar. La tiroidectomía subtotal respeta una mínima cantidad de tiroides contigua a la cápsula en el polo superior del lóbulo contralateral a la localización del tumor, con lo que disminuye la incidencia de hipoparatiroidismo postoperatorio.

Tratamiento con I^{131}

Ambos tipos, especialmente el folicular, son capaces de captar I^{131}, utilizándose como ablación posquirúrgica de restos tiroideos en pacientes sometidos a tiroidectomía subtotal. El momento óptimo para su aplicación se encuentra a las semanas 3-4 de la tiroidectomía, momento de mayor estimulación de las células tiroideas por la TSH.

Tratamiento hormonal

Obligado tras la tiroidectomía, con fines sustitutivos y para suprimir la secreción hipofisaria de TSH. Se inicia después de finalizado el tratamiento con I^{131}. La dosis a administrar deberá oscilar ente los 200-250 µg/día.

Los agentes citotóxicos y la radioterapia (RT) no son eficaces en este tipo de tumores, usándose exclusivamente con fines paliativos y en casos muy seleccionados. Entre la quimioterapia (QT) más utilizada destaca el cisplatino y la doxorrubicina en aquellos pacientes refractarios y con enfermedad irresecable, obteniéndose una baja

tasa de respuestas[9]. Existen, en este sentido, varios ensayos clínicos en marcha usando dianas moleculares[10] (gefitinib, AG013736) o fármacos antiangiogénicos como bevacizumab y lenalidomida, pero sin claros resultados todavía en la actualidad.

Seguimiento de los tumores diferenciados

Se realiza mediante rastreo con yodo y determinaciones analíticas de TSH, tiroglobulina y anticuerpos antitiroideos. En la actualidad, la PET se está constituyendo como una técnica funcional muy útil en el seguimiento de estos pacientes.

CARCINOMA ANAPLÁSICO DE TIROIDES

Es una de las neoplasias malignas más devastadoras y de peor pronóstico que afecta al ser humano. Es el más agresivo de todos los cánceres tiroideos. Ocurre con una frecuencia de entre el 5-10% de todas las neoplasias malignas de tiroides, con una supervivencia menor de 6 meses posterior al diagnóstico, y menos del 10% de los pacientes tratados sobreviven a largo plazo. Se presenta generalmente entre la séptima-octava décadas de la vida, siendo extremadamente rara en personas menores de 20 años. Es más frecuente en el sexo femenino, en una proporción de 3:1 en relación con el sexo masculino.

Clínicamente, se caracteriza por masa cervical en la región anterior del cuello, de rápido crecimiento, acompañado de síntomas de compresión de las vías aéreas y digestivas superiores, determinando dolor cervical, disnea, disfonía y disfagia por invasión tumoral difusa de estas estructuras de manera temprana en su evolución. Esta invasión limita el papel de la cirugía, la cual sólo es paliativa, reductora de masa y casi nunca radical. Por ello, se considera enfermedad diseminada, estadio IV, desde su inicio, no basado en su extensión anatómica, sino por su histología y consiguiente comportamiento biológico.

Este tipo de tumor no requiere un sistema de estadificación; su evaluación en un sistema pronóstico junto con los CDT no se puede realizar, ya que son enfermedades completamente diferentes. Los pacientes sin evidencia de la enfermedad a 2 años después del diagnóstico y tratamiento se consideran curados.

Clínicamente, puede presentarse en pacientes con bocio de larga evolución, sin enfermedad tiroidea previa, con historia previa de carcinoma diferenciado, foco de carcinoma anaplásico en resección de tiroides por otra enfermedad tiroidea y metástasis de carcinoma anaplásico de primitivo desconocido.

Los carcinomas anaplásicos de tiroides (CAT) poseen una capacidad de diseminación a través de todas las vías, tan rápida y temprana que muy pocos cánceres pueden igualar. La extensión extratiroidea, las metástasis ganglionares regionales cervicales y las metástasis a distancia están presentes hasta en el 18 y 50% de los pacientes en el momento del diagnóstico, respectivamente. Las metástasis a distancia asientan con más frecuencia en el pulmón (90%), en el hueso (15%) y en el cerebro (15%), también en la glándula suprarrenal y el tracto digestivo. Las metástasis cutáneas ocurren hasta en el 15% de los casos; el sitio más común donde asientan es en el cuero cabelludo, y aparecen durante una enfermedad ampliamente diseminada. Las metástasis a distancia pueden ser descubiertas en el desarrollo de la enfermedad con una incidencia del 68%, y en el 23% de las necropsias de pacientes fallecidos por CAT[11].

La mejor comprensión de la biología de estos tumores a partir de estudios inmunohistoquímicos, ultraestructurales, hormonales y, más recientemente, genéticos permiten considerar que el CAT es el resultado final de la desdiferenciación de un CDT silente de largo tiempo de evolución, determinado por dos factores principales: la estimulación de su crecimiento mediado por elevaciones sostenidas de la TSH y la mutagénesis.

Las alteraciones del gen supresor tumoral *p53* son detectadas frecuentemente en los CAT, lo que sugiere su contribución en la transformación y progresión de neoplasias foliculares y papilares. Otros oncogenes que se considera que también

participan en la génesis de los CAT son: el *Nm23*[12], el *H-RAS*[13] y el *c-myc*. Asimismo, el estudio de los mecanismos moleculares genéticos mediante métodos de hibridización genómica han determinado la pérdida de un brazo cromosómico del área 16p en células de CAT, lo que sugiere la existencia de un gen en dicha área muy estrechamente asociado con la transformación de un CDT en un CAT. También se ha encontrado pérdida del cromosoma 22; y las alteraciones del tipo de ganancia más comunes ocurren en los cromosomas 7p (p22-pter), 8q (q22-qter) y 9q (q34-qter). Por otra parte, la transformación anaplásica puede ocurrir tanto en el CDT primario como en sus sitios de metástasis[12].

La citopunción diagnóstica debe ser realizada con la inclusión de coágulo, que permita, mediante técnicas adicionales, descartar los dos diagnósticos diferenciales más frecuentes: linfoma y carcinoma de estirpe neuroendocrina.

El perfil inmunohistoquímico del carcinoma anaplásico es bastante inespecífico. Expresa positividad usualmente para citoqueratina, EMA y vicentina, siendo consistentemente negativo para los marcadores tiroideos clásicos (tiroglobulina y calcitonina). Sin embargo, estas mismas características las torna útiles para diferenciarlo de los carcinomas poco diferenciados (positivos a la tiroglobulina) y de los medulares anaplásicos (positivos para marcadores neuroendocrinos y calcitonina).

Tratamiento del carcinoma anaplásico de tiroides

Se comporta como un tumor que presenta poca o nula respuesta frente a la mayoría de los citostáticos conocidos. Algunos de éstos, usados de forma combinada, han sido efectivos en la reducción y en el control local del tumor cervical, lo que demora la progresión de la enfermedad y prolonga la supervivencia. Combinaciones de QT intensiva han tenido escaso éxito y reacciones adversas graves. Las metástasis a distancia presentan respuestas parciales durante sólo 2-3 meses para posteriormente continuar en progresión. Se ha sugerido que la quimiorresistencia se debe a la expresión del gen *mdr-1* y su producto genético, la glucoproteína P; en ella también participa la expresión elevada del ARNm en la resistencia a multifármacos asociada con proteínas (RMP), con su producto genético, el RMP 1. Tanto la glucoproteína P como el RMP 1 son proteínas de membrana que, mediante un mecanismo activo de bomba, expulsan los citostáticos fuera de la célula[13]. La resistencia a la QT también puede ser debida al origen policlonal de algunos CAT, es decir, que el tumor puede estar formado por varios clones, cada uno de ellos con quimiosensibilidad diferente.

Múltiples autores sugieren un posible beneficio en la supervivencia en aquellos pacientes en los que, tras cirugía, se combina RT y QT en forma adyuvante. El tiempo óptimo para el comienzo y el régimen quimioterápico aún no está establecido.

Como agente único, la doxorrubicina ha sido frecuentemente usada en estos pacientes, pero con escasa respuesta: 34-38% a dosis de 60 mg/m^2/3 semanas, con un total de dosis acumulada de 550 mg/m^2. Las tasas de respuesta son mayores al 50% en pacientes con enfermedad metastásica cuando se utiliza régimen con paclitaxel (a dosis de 120 o 140 mg/m^2 en infusión continua cada 3 semanas). Sin embargo, la duración de la respuesta es generalmente corta. Otros agentes se han experimentado en regímenes de monoterapia como metotrexato, bleomicina, cisplatino y etopósido, siendo su resultado desalentador. Los regímenes combinados de QT incluyen doxorrubicina, presentando como mayor problema el incremento de toxicidad. La combinación de cisplatino, mitoxantrona y vincristina podría ser la más efectiva.

El uso de nuevos fármacos parece más prometedor. La combretastatina A4 fosfato (CA4P), aún en fase I de desarrollo, logró alcanzar respuesta completa en un paciente. El CA4P actúa sobre la vascularización tumoral, con actividad antineoplásica directa[14]. Estudios preclínicos en líneas celulares de CAT han demostrado la sobreexpresión de EGFR y los efectos antiproliferativos de los inhibidores del EGFR tirosina cinasa (gefitinib)[15].

Sorafenib, inhibidor de la tirosina cinasa de la vía de señalización Raf-1, es un agente activo para el carcinoma papilar de tiroides refractario[16], encontrándose en estudios fase II.

Los CAT se consideran radiorresistentes en relación con otros tumores sólidos malignos. La RT,

aplicada a células de tejido tiroideo normal, interrumpe y detiene el ciclo celular, y acumula las células en fase G1, con expresión aumentada del gen *p53* de tipo primario. No obstante, las células de CAT presentan el gen *p53* mutado, con imposibilidad de unión del sitio específico del ADN, por lo que no se produce la detención del ciclo celular, es decir, el gen *p53* pierde su capacidad de unión. De ahí que los CAT con mutaciones en el gen *p53* son resistentes a la RT. De hecho, sus células pueden alcanzar hasta el 98% de supervivencia después de ser irradiadas[17].

A pesar de su radiorresistencia, no debe desestimarse el uso de la RT en los pacientes con CAT con resección tumoral parcial, por su importancia en el control cervical local. La RT hipofraccionada en aquellos pacientes con enfermedad localmente avanzada combinada con dosis radiosensibilizantes de doxorrubicina incrementa la tasa de respuesta local en un 80%. Similar ventaja se obtiene en el control de la enfermedad local cuando se realiza tratamiento neoadyuvante con la combinación de RT y doxorrubicina, seguida de la cirugía de masa *bulky* en aquellos que han obtenido respuesta[17].

La cirugía desempeña un papel primordial en el tratamiento de los CAT. La supervivencia es mayor con tiroidectomía total que con tiroidectomía subtotal. La linfadenectomía cervical radical clásica forma parte de las resecciones ampliadas cuando se realiza en el mismo tiempo de la tiroidectomía[18].

La QT, la RT o la cirugía utilizadas por separado rara vez logran el control de esta enfermedad. Por esta razón se ha intentado su empleo conjunto con intención radical. Como resultado del tratamiento multimodal, muchos de los casos que inicialmente eran irresecables se convierten en resecables, con posibilidad de exéresis completa macroscópica, disminuyendo así el riesgo de recidiva local posquirúrgica, obteniéndose mayor control de la enfermedad a largo plazo, aunque a expensas de una mayor toxicidad.

CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES

El CMT es un tumor neuroendocrino que deriva de las células parafoliculares del tiroides, también llamadas células C, que derivan de la cresta neural. El CMT representa el 3-5% de los carcinomas de tiroides y, al igual que las células parafoliculares, segrega calcitonina, entre otras sustancias. Comparte algunas características clínicas e histológicas con el resto de tumores neuroendocrinos.

El 80% de los CMT son esporádicos. Sin embargo, algunos casos son familiares, en el contexto del síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN 2). Los casos esporádicos suelen presentarse en la quinta-sexta décadas de la vida, con un discreto predominio femenino. Su forma de presentación más común es como un nódulo solitario tiroideo[3].

En la mayoría de los pacientes con un CMT, la enfermedad ya se ha diseminado en el momento del diagnóstico. El 50% de los casos presenta signos clínicos de afectación linfática cervical y el 5% presenta enfermedad diseminada multifocal.

Los síntomas sistémicos son generalmente causados por la secreción de calcitonina y otros péptidos relacionados. La secreción de estas sustancias puede causar diarrea y *flushing* faciales, especialmente en estadios avanzados. Ocasionalmente, el CMT puede segregar ACTH y provocar un síndrome de Cushing.

Carcinoma medular hereditario

El CMT puede tener un origen hereditario en el 20% de los casos, dentro del síndrome MEN 2, que está dividido en tres entidades distintas, todas ellas de herencia autosómica dominante: MEN 2A, MEN 2B y CMT familiar. En el origen de estos síndromes se encuentran distintas mutaciones del oncogén *RET*. MEN 2A se caracteriza por la presencia de CMT, feocromocitoma e hiperplasia paratiroidea, siendo la penetrancia del CMT cercana al 100%. MEN 2B asocia feocromocitoma y CMT, que se desarrolla de manera más precoz y puede ser más agresiva que en MEN 2A. El CMT familiar es una variante del MEN 2A, en la que existe una muy alta predisposición a CMT, pero no para el resto de las entidades. La presentación del CMT hereditario ocurre a edades más tempranas que en el CMT esporádico, generalmente en la tercera década de la vida[19].

Evaluación clínica y radiológica

Después de realizar el diagnóstico histológico de CMT mediante una biopsia, es necesario realizar una TC cervical para descartar la existencia de afectación linfática y evaluar la relación del tumor con la vía aerodigestiva. Además, se recomienda realizar una radiografía de tórax y, si ésta es anormal o existen síntomas respiratorios, completar el estudio con una TC torácica.

Debido a que cualquier paciente con CMT podría presentar un síndrome de MEN 2, es necesario determinar el calcio sérico y niveles de metanefrinas, adrenalina y noradrenalina en orina de 24 h. También debe realizarse una determinación de calcitonina en sangre, porque esta prueba establece si el CMT es capaz de segregar calcitonina, y si es así, se puede utilizar la determinación de esta enzima como marcador tumoral para monitorizar la eficacia de los tratamientos y la evolución de la enfermedad.

Pronóstico

La edad en el momento del diagnóstico es un importante factor pronóstico, siendo mejor la supervivencia libre de progresión en los menores de 40 años[20]. Los pacientes con un MEN 2B tienen peor pronóstico porque se suelen diagnosticar en estadios más avanzados.

Tratamiento quirúrgico

La tiroidectomía total es el tratamiento indicado en el CMT, dado que más del 30% de los pacientes con CMT esporádico, y casi todos aquellos con CMT familiar, presentan enfermedad bilateral o multifocal. Debido a su tendencia a realizar metástasis en los ganglios cervicales centrales está indicado realizar una linfadenectomía de este compartimiento. También es necesario obtener muestras del compartimiento lateral e incluso del mediastino superior, y si éstos están afectos debería realizarse una disección cervical y/o mediastínica. Las disecciones radicales no mejoran el pronóstico de manera preventiva[21].

Después de la intervención es necesario administrar suplementos de calcio y tiroxina para mantener la calcemia y la función tiroidea dentro de los límites normales. También deben monitorizarse los niveles de calcitonina y del antígeno carcinoembrionario (CEA) para evaluar la presencia de enfermedad residual. Hay que tener en cuenta que el descenso en los niveles de calcitonina es lento, y que el nadir se alcanza después de varios meses. De esta manera, la presencia de elevados niveles de calcitonina 6 meses después de la intervención debe interpretarse como persistencia de la enfermedad.

Tratamiento de la enfermedad residual

Algunos pacientes en los que se ha realizado una resección completa de la enfermedad pueden mantener niveles elevados de calcitonina. Aquellos que, después de 6 meses, presentan niveles discretamente superiores a la normalidad deben ser seguidos con analíticas periódicas. Sin embargo, en aquellos casos con niveles de calcitonina superiores a 1.000 pg/ml debe realizarse un estudio de extensión con TC cervical, TC toracoabdominal ante el elevado riesgo de metástasis hepáticas, gammagrafía ósea y SPECT. Si la enfermedad está localizada en el cuello, se puede realizar una disección cervical con intención curativa. Puede utilizarse también la RT cervical si no es posible realizar una resección completa.

Tratamiento de la enfermedad avanzada o recurrente

En aquellos casos en que la enfermedad sea metastásica o exista una recidiva local no abordable con cirugía o RT, está indicada la QT citotóxica, el tratamiento con análogos de la somatostatina y la inmunoterapia.

En cuanto a los citotóxicos, la adriamicina (60-75 mg/m^2/3 semanas o 15 mg/m^2 semanales) es el agente más activo en monoterapia, aunque sólo en un 40% de los casos se obtienen respuestas

objetivas, que no suelen ser completas y de duración limitada[22]. Mejores resultados se han obtenido con los regímenes que combinan dacarbazina. Dacarbazina con 5-FU es una combinación activa; en un ensayo clínico consiguió tres respuestas parciales de cinco pacientes tratados[23]. Otras combinaciones activas son doxorrubicina-estreptozocina, dacarbazina-ciclofosfamida-vincristina, doxorrubicina-ciclofosfamida-vincristina.

Con análogos de la somatostatina y con IFN α se han conseguido mejorías sintomáticas[24].

Entre las nuevas moléculas dirigidas cabe destacar axitinib, que ha mostrado ser eficaz[25] (3/12 respuestas parciales), y vandetanib, que actúa inhibiendo la tirosina cinasa de *RET,* y ha demostrado ser activo en CMT con mutaciones en línea germinal del oncogén *RET.* Éstos y otros agentes como sorafenib y sunitinib parecen lograr estabilidad de la enfermedad a expensas de una menor toxicidad que la QT, por lo que están siendo estudiados en ensayos clínicos más amplios[26].

BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, Siegal R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin. 2007;57:43.
2. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review 1975-2004. Bethesda (MD): National Cancer Institute. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/. Accessed November 29, 2007.
3. Christensen SB, Ericsson UB, Janzon L, Tibblin S, Trell E. The prevalence of thyroid disorders in a middle-aged female population, with special reference to the solitary thyroid nodule. Acta Chir Scand. 1984;1501:13-9.
4. Pérez-Robledo JP, Rodríguez Montes JA, Madero Jarabo R, Martínez Urrutia MJ, Morales Ruiz R, Granado de la Fuente A. Papel de la ecografía en el estudio del nódulo tiroideo. Cir Esp. 1995;58:404-7.
5. Ashcraft MW, Van Herle AJ. Management of thyroid nodules. II. Scanning techniques, thyroid suppressive therapy and fine-needle aspiration. Head Neck Surg. 1981;3:297-322.
6. Henry JF, Denizot A, Porcelli A, et al. Thyroperoxidase immunodetection for the diagnosis of malignancy on fine-needle aspiration of thyroid nodules. World J Surg. 1994;18:529-34.
7. Takano T, Sumizaki H, Amino N. Detection of CD44 variants in fine needle aspiration biopsies of thyroid tumor by RT-PCR. J Exp Clin Cancer Res. 1997;16:267-71.
8. Zhaowen Z, Gandhi M, Nikiforova MN, Fischer AH, Nikiforov YE. Molecular profile and clinical-pathologic features of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma: an unusually high prevalence of ras mutations. Am J Clin Pathol. 2003;120:71.
9. Matuszczyk A, Petersenn S, Bockisch A, et al. Chemotherapy with doxorubicin in progressive medullary and thyroid carcinoma of the follicular epithelium. Horm Metab Res. 2008;40(3):210-3.
10. Pennell NA, Daniels GH, Haddad RI, et al. A phase II study of gefitinib in patients with advanced thyroid cancer. Thyroid. 2008;18(3):1451-6.
11. Hadar T, Mor C, Shevro J. Anaplastic carcinoma of the thyroid. Eur J Surg Oncol. 1993;19:511-6.
12. Hoang-Vu C, Dralle H, Scheumann G. Gene expression of differentiation and dedifferentiation markers in normal and malignant human thyroid tissues. Exp Clin Endocrinol. 1992;100:51-6.
13. Loe DW, Deeley RG, Cole SP. Biology of the multidrug resistance-asssociated protein, MRP. Eur J Cancer. 1996;32:945-57.
14. Xu G, Pan J, Martin C, Yeung SC. Angiogenesis inhibition in the *in vivo* antineoplastic effect of manumycin and paclitaxel against anaplastic thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:1769.
15. Schiff BA, McMurphy AB, Jasser SA, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) is overexpressed in anaplastic thyroid cancer, and the EGFR inhibitor gefitinib inhibits the growth of anaplastic thyroid cancer. Clin Cancer Res. 2004;10:8594.
16. Nobuhara Y, Onoda N, Yamashita Y, et al. Efficacy of epidermal growth factor receptor-targeted molecular therapy in anaplastic thyroid cancer cell lines. Br J Cancer. 2005;92:1110.
17. Brierley JD, Tsanq RW. External beam radiation therapy for thyroid cancer. Endocrinol Metab Clin North Am. 2008;37(2):497-509.
18. Schermann GF, Wegener G, Dralle H. Radical surgical intervention with conventional radiation vs. multimodality therapy protocol in undifferentiated thyroid cancer. Wien Klin Wochenschr. 1990;102(9):271-3.
19. O'Riordain DS, O'Brien T, Weaver AL, et al. Medullary thyroid carcinoma in multiple endocrine neoplasia types 2A and 2B. Surgery. 1994;116:1017.
20. Saad MF, Ordonez NG, Rashid RK, et al. Medullary carcinoma of the thyroid. Medicine. 1984;63:319.
21. Fleming JB, Lee JE, Bouvet M, et al. Surgical strategy for the treatment of medullary thyroid carcinoma. Ann Surg. 1999;230:697.
22. Porter AT, Ostrowski MJ. Medullary carcinoma of the thyroid treated by low-dose adriamycin. Br J Clin Pract. 1990;44:517.
23. Orlandi F, Caraci P, Berruti A, et al. Chemotherapy with dacarbazine and 5-fluorouracil in advanced medullary thyroid cancer. Ann Oncol. 1994;5:7.
24. Lupoli G, Cascone E, Arlotta F, et al. Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of recombinant IFN α-2b and octreotide. Cancer. 1996;78:1114.
25. Cohen EE, Vokes EE, Rosen LS, et al. A phase II study of axitinib (AG 013736) in patients with advanced thyroid cancers. J Clin Oncol. 2007;25:301[abstract].
26. Wells SA Jr, Gosnell JE, Gagel RF, et al. Vandetanib in metastatic hereditary medullary thyroid cancer: follow-up results of an open-label phase II trial. J Clin Oncol. 2007;25:303[abstract].

Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos

Alexandre Teulé Vega, Virginia Arrazubi Arrula, Sebastiano Biondo Aglio y Ramón Salazar Soler

INTRODUCCIÓN

El sistema neuroendocrino (NE) está constituido por células que derivan de la cresta neural y por células de estirpe epitelial; ambos tipos celulares presentan la capacidad de sintetizar hormonas peptídicas y aminas biógenas. Las células neurales se encuentran tanto en el sistema nervioso central como en el periférico; en este último forman los axones y ganglios del sistema autónomo peptidérgico y adrenérgico. Las células endocrinas epiteliales están distribuidas por la mucosa de los tractos gastrointestinal, broncopulmonar, urogenital, área otorrinolaríngea y timo formando el sistema endocrino difuso (SED); además, constituyen parte del parénquima de las glándulas endocrinas clásicas. Así, las células NE pueden aparecer en todos los órganos sólidos, en la piel y en las mucosas[1,2].

Los tumores neuroendocrinos (TNE) más frecuentes son los que derivan de células del SED, y dan lugar a los tumores carcinoides cuando éstos son bien diferenciados. Los TNE originados a partir del SED del tracto gastrointestinal (células de Kultchitzky), junto con los TNE de los islotes pancreáticos (TNP), se engloban bajo el término de tumores endocrinos gastroenteropancreáticos (TEGEP). Se trata de un grupo heterogéneo de tumores que, pese a tener unos rasgos patológicos similares y un origen común, presentan diferencias en cuanto a diagnóstico y evolución clínicas, así como en la cantidad y variedad de hormonas y aminas secretadas[3,4].

Los tumores carcinoides representan aproximadamente el 55% de los tumores endocrinos, y se han clasificado tradicionalmente (Williams y Sanders), según su origen anatómico embrionario[5], en tres subgrupos: intestino anterior o *foregut* (estómago, duodeno, páncreas, pulmón y timo), intestino medio o *midgut* (yeyuno, íleon, apéndice y colon ascendente) e intestino posterior o *hindgut* (colon transverso y descendente, sigma y recto) (Tabla 1). Pueden producir y secretar al torrente sanguíneo serotonina y otras aminas biógenas, que en ocasiones inducen un síndrome carcinoide.

En sentido más amplio, se pueden desarrollar tumores carcinoides a partir del sistema endocrino difuso en cualquier órgano de origen endodérmico. Por lo tanto, en la definición de tumor carcinoide también se incluyen tumores de localizaciones no intestinales como el pulmón, timo, cérvix, mama, próstata, ovario…[1]. El término «carcinoide» fue usado por primera vez en 1907 por Oberndorfer para describir tumores similares con un comportamiento más indolente que los típicos adenocarcinomas.

El grupo de los tumores endocrinos de islotes pancreáticos se puede clasificar en dos subgrupos: funcionantes y no funcionantes. Los primeros son productores de hormonas peptídicas específicas pancreáticas, dando lugar a síndromes funcionantes más o menos específicos según el predominio de una o varias hormonas, por ejemplo, insulinoma, VIPoma, gastrinoma, etc. La identificación del tipo y cuantificación de secreción hormonal es importante, tanto en el diagnóstico como en el seguimiento. Además, puede orientar sobre la localización del primario y anticiparse a posibles problemas de clínica locorregional, lo que puede tener implicaciones terapéuticas.

Otros péptidos, como el PP (péptido P), tienen poca repercusión clínica y dan lugar a tumores no

Tabla 1. Clasificación de los tumores carcinoides gastrointestinales

	Intestino anterior	Intestino medio	Intestino posterior
Localización	Estómago, duodeno páncreas, bronquios	Yeyuno, íleon apéndice, colon ascendente	Colon transverso, descendente, sigma y recto
Tinción de plata	Argirófilo	Argentafín	Argentafín negativo o ocasionalmente argirófilo
Cromogranina A	+	+	+ (42%)
Enolasa neuroespecífica	+	+	+
Síndrome carcinoide	Atípico	Típico	Raramente

funcionantes, como los PPomas. A excepción de los insulinomas, que en menos del 10% de los casos son malignos, el resto de los tumores neuroendocrinos pancreáticos exhiben un potencial importante de producir metástasis a distancia, más frecuentemente ganglionares y hepáticas. Aunque se ha postulado en algunos estudios que los tumores pancreáticos no funcionantes tienen un comportamiento más agresivo, puesto que en su presentación clínica acostumbran a presentar un mayor volumen del tumor primario, esta observación no se ha confirmado en otras series[6,7].

El tratamiento persigue dos objetivos: 1) eliminar el tumor, o, en su defecto, reducir o frenar el crecimiento y la diseminación del mismo, y 2) aliviar los síntomas de la producción hormonal excesiva. En muchos casos los pacientes debutan con metástasis hepáticas (de una extensión variable, con presencia o ausencia de metástasis en otras localizaciones) con o sin síndrome funcionante.

EPIDEMIOLOGÍA

Los TEGEP constituyen menos del 2% de todos los tumores gastrointestinales malignos. Existen muy pocos registros de cáncer que recojan específicamente el diagnóstico de tumores carcinoides, y ninguno publicado que recoja los TNP. La incidencia para los tumores carcinoides es baja, y muy variable según los diferentes registros, aunque parece que hay una tendencia al alza del número de casos diagnosticados en los últimos años. Los datos obtenidos por el registro norteamericano SEER *(Surveillance and Epidemiology End Results)* han pasado de 2,3 casos/100.000 individuos recogidos entre 1973-1991 a 4,4/100.000 individuos entre 1992-1999[8]. Los datos obtenidos por otros registros europeos oscilan entre 1-2,8 casos/100.000 individuos, observándose también dicha tendencia al alza[9]. En una serie de autopsias realizadas sistemáticamente en Malmö (Suecia) durante un periodo de 12 años (1958-1969), se observó una incidencia de 8,4 casos/100.000 habitantes, que era siete veces más alta que la incidencia comunicada en el registro nacional de cáncer de todo el país[10]. Este hecho podría indicarnos que su incidencia real es mayor a la comunicada, y que probablemente muchos casos no lleguen a diagnosticarse debido a la indolencia de muchos tumores carcinoides.

Refiriéndonos nuevamente al registro norteamericano SEER de tumores carcinoides, el mayor registro del que disponemos al contar con 13.715 casos identificados a lo largo de las últimas cinco décadas hasta 1999[8], encontramos en el tracto gastrointestinal el 67,5% de los casos, seguidos por el árbol broncopulmonar con un 25,3%. El 7,2% restante se distribuye entre timo, sistema urogenital, área otorrinolaríngea y el resto de órganos. Dentro del tracto gastrointestinal, la mayoría se origina en el intestino delgado (41,8%), seguido del recto (27,4%) y estómago (8,7%). Otro dato destacable de este registro es que hasta en una quinta parte se asocian a segundas neoplasias de

tipo no carcinoide; esto ocurre en el 20,9% de carcinoides del intestino delgado, 20,5% de origen gástrico, 20% colónico y 18,2% apendicular. Además, entre 1-2% de los casos se presentan de forma múltiple, principalmente los del intestino delgado.

La mayoría de los tumores carcinoides son esporádicos, aunque algunos se pueden asociar a síndromes hereditarios. El 12,9% presenta metástasis al diagnóstico y puede debutar como metástasis de origen desconocido. En este último caso el mayor porcentaje de tumores primarios no localizados son en ciego y páncreas. La supervivencia global (SG) a 5 años se encuentra alrededor del 65%, siendo las mejores comunicadas en carcinoides rectales (88,3%), broncopulmonares (73,5%) y apendiculares (71%). Estos tumores presentan diseminación metastásica en un 3,9, 27,5 y 38,8%, respectivamente. La supervivencia es sustancialmente superior a la de los otros tumores de igual localización.

En cuanto a la distribución por sexos, existe un leve predominio en las mujeres (55,5%), siendo esta diferencia mayor en algunas localizaciones como el apéndice (68%) o el estómago (63%)[8,9]. Esta diferencia podría deberse al hallazgo incidental de dichos tumores durante cirugías abdominales, que son más frecuentes en mujeres, sobre todo en edad fértil. Sin embargo, también existe una mayor incidencia en mujeres en el caso de los tumores broncopulmonares, por lo que algunos autores han propuesto un posible papel de las hormonas en la patogenia de estos tumores.

La incidencia de los tumores carcinoides aumenta con la edad, siendo más frecuente su presentación entre los 58-67 años (con una mediana inferior a los tumores de la misma localización no neuroendocrinos). Una excepción son los carcinoides del apéndice, que tienen la incidencia más elevada por debajo de los 30 años de edad. Los pacientes con MEN-1 pueden tener una presentación clínica 15 años más temprana que los pacientes con casos esporádicos[8].

En cuanto a razas, son ligeramente más frecuentes en la raza negra que en la blanca, en especial en algunas localizaciones como el recto, y con las excepciones de los tumores de apéndice o broncopulmonares. Cabe puntualizar que la incidencia en individuos de raza asiática ha sufrido un gran aumento en los últimos años; por el contrario, los hispanos presentan una *ratio* menor a la media esperada, sugiriendo que los factores genéticos pueden desempeñar un papel en el diferente desarrollo de la enfermedad.

Respecto a los TNP, se estima una incidencia de 0,4-1,2 casos/100.000 habitantes a partir de datos indirectos de series comunicadas en la literatura[11], pero aún no existen datos oficiales publicados de ningún registro en el mundo (pendiente de publicación dentro de la última actualización del programa de registro norteamericano SEER, donde aparecerán recogidos por primera vez). Los datos de incidencia, morbilidad y mortalidad de los TEGEP en España no se conocen. El Grupo Español de Tumores Neuroendocrinos (GETNE) ha creado un registro de TEGEP que pretende recoger los datos epidemiológicos en nuestro país y permitir, además, una colaboración estrecha entre los distintos centros con la finalidad de realizar trabajos destinados a mejorar el diagnóstico y tratamiento de los pacientes.

ANATOMÍA PATOLÓGICA, FACTORES PRONÓSTICOS Y PAPEL DEL ÍNDICE PROLIFERATIVO KI-67

Las células neuroendocrinas derivan de células primitivas pluripotenciales y, según la definición de Langley en 1994, se caracterizan por producir neuropéptidos, neuromodulares o neurotransmisores, contenidos en vesículas o gránulos de secreción, y carecer de axones o sinapsis. Dan lugar, además de a los tumores carcinoides y a los tumores endocrinos pancreáticos, a los tumores secretores de catecolaminas (feocromocitoma, paraganglioma, ganglioneuroma, ganglioneuroblastoma, simpatoblastoma, neuroblastoma), al carcinoma medular de tiroides, a los tumores adenohipofisarios, al carcinoma de célula pequeña pulmonar y al tumor de células de Merkel. Dadas las características histopatológicas de estos tumores, el material de biopsia preferiblemente debe proceder de material quirúrgico o muestras obtenidas mediante biopsia con aguja gruesa. El tejido se fija en formol y se incluye en parafina, las muestras para

microscopía electrónica se fijan en glutaraldehído y se incluyen en Epon. Habitualmente son suficientes los procedimientos de tinción de la microscopía óptica para visualizar las células neoplásicas NE y los patrones de crecimiento característicos de los carcinoides: el tipo A o insular, el B o trabecular, el C o glandular y el D o indiferenciado. También los TNP son reconocibles en los exámenes histopatológicos diagnósticos de rutina. Los péptidos hormonales y las aminas biógenas se sintetizan en el retículo endoplasmático, se empaquetan en el aparato de Golgi, y se almacenan en gránulos secretores del citoplasma. Estas sustancias pueden ser liberadas a la sangre o al medio extracelular, produciendo una respuesta o modulando una función en células diana a distancia o bien ejerciendo una acción paracrina o autocrina. Presentan unas afinidades tintoriales características, siendo clasificadas como cromafines y argentafines, por su reacción a la tinción de Grimelius o tinción de plata. La coloración a base de plata de Grimelius y Masson se basa en la capacidad reductora (donación de H+) del medio. La tinción de Grimelius es positiva si hay 5-hidroxitriptófano presente, y la reacción argentafínica (Masson) lo es si hay presente 5-hidroxitriptamina (serotonina). Frecuentemente hay una reacción histológica positiva con polipéptidos tales como cromogranina A (CgA), sinaptofisina, enolasa neuronal específica (ENE), citoqueratina y proteína S100. Actualmente el diagnóstico histopatológico se complementa mediante inmunohistoquímica (IHQ) para dos o más marcadores neuroendocrinos. Los marcadores IHQ generales que se utilizan con mayor frecuencia son la CgA y la sinaptofisina, localizadas en los gránulos secretorios clásicos (vesículas grandes con núcleo denso) y en las vesículas pequeñas similares a las sinápticas, respectivamente. La glucoproteína CgA, que predomina en los gránulos secretores de prácticamente todas las células NE, se secreta a la sangre, por lo que al desarrollarse un TNE los niveles séricos de CgA suelen elevarse, siendo útil tanto en el diagnóstico como seguimiento de estos tumores. En las células NE con escasa granulación, su naturaleza NE puede visualizarse con IHQ mediante sus antígenos citosólicos, principalmente la ENE o la PGP 9,5 *(protein gene product 9.5)*. Además de estos marcadores generales, suelen expresar también marcadores específicos que corresponden a las hormonas producidas por cada subtipo celular[12].

Otra característica celular y biológica de las células NE, ya sean normales, hiperplásicas o neoplásicas, consiste en que con frecuencia contienen receptores de somatostatina en su superficie celular, abriéndose una oportunidad tanto para el diagnóstico como para el tratamiento mediante escintigrafía. A pesar de ello, la IHQ de los receptores de somatostatina no se ha convertido en una técnica de rutina en los laboratorios anatomopatológicos[4]. Por el contrario, resulta de gran utilidad la realización de IHQ del potencial proliferativo celular que se determina mediante el antígeno de proliferación Ki-67, obteniéndose un índice de proliferación. La proteína Ki-67 se encuentra en todas las fases del ciclo celular, a excepción de G0, y es detectada normalmente por el anticuerpo monoclonal MIB-1. También puede determinarse un índice de proliferación alternativo mediante el recuento de mitosis por cada 10 campos de alta resolución al microscopio óptico. Las muestras obtenidas mediante PAAF pueden revelar la presencia de células neoplásicas granuladas de posible naturaleza NE, pero no aportan información con respecto al patrón de crecimiento tumoral y su inmunorreactividad al Ki-67, por lo que siempre se aconsejan biopsias más amplias[13]. Los estudios con microscopía electrónica (ME) serían necesarios únicamente en aquellos casos en que el parénquima neoplásico esté tan pobremente diferenciado que los análisis IHQ no sean suficientemente sensibles para identificar sus características NE, pero su utilidad clínica es dudosa. Otra técnica opcional en los casos escasamente diferenciados, para aumentar la sensibilidad a la IHQ, es el procedimiento TSA (método de amplificación de tiramida), no disponible tampoco de rutina en los laboratorios histopatológicos[4].

El grado de diferenciación distingue cuatro grupos en la más reciente clasificación de TEGEP de la OMS (año 2000)[14], teniendo en cuenta el tamaño tumoral, número de mitosis e invasión vascular y perineural. Éstos son: grupo 1: tumores endocrinos bien diferenciados (benignos y de comportamiento

Tabla 2. Clasificación de los TNE según los criterios de la OMS, año 2000

Grupo patológico de la OMS	Anatomía patológica
Grupo 1: tumores NE bien diferenciados	Carcinoide benigno o incierto (Ki-67 < 2% y < 2 mitosis/mm^2)
Grupo 2: carcinomas NE bien diferenciados	Invasividad local, atipias y/o metástasis ganglionares o a distancia (Ki-67 > 2% pero < 15% y > 2 mitosis/mm^2)
Grupo 3: carcinomas NE mal diferenciados	Ki-67 > 15%
Grupo 4: carcinomas mixtos endocrinos/exocrinos	

incierto); grupo 2: carcinomas endocrinos bien diferenciados; grupo 3: carcinomas endocrinos mal diferenciados; grupo 4: carcinomas mixtos endocrino-exocrinos (Tabla 2). La mayoría de los TEGEP pertenecen a los dos primeros grupos, es decir, tumores o carcinomas bien diferenciados. Los tumores endocrinos bien diferenciados (grupo 1) muestran todas las características clásicas de una neoplasia benigna, con estructura trabecular y a veces con áreas glandulares o sólidas. Son pequeños (< 2 cm), bien delimitados, en su mayor parte restringidos a la mucosa y submucosa, sin angioinvasión, y están compuestos por células NE altamente diferenciadas, con pocas atipias, bajo índice mitótico y baja proliferación (Ki-67 < 2%). Ejemplos típicos son el carcinoide gástrico de células enterocromafines-*like* en pacientes con hipergastrinemia, el carcinoide clásico de la punta del apéndice, el carcinoide trabecular de recto y el adenoma NE pancreático productor de insulina[4,14]. Los carcinomas NE bien diferenciados (grupo 2) suelen ser mayores de 2 cm, con crecimiento abiertamente invasivo y angioinvasión, pero compuesto por células altamente diferenciadas con índice de proliferación Ki-67 entre el 2-15%. La malignidad sólo se determina inequívocamente si existe invasión de estructuras vecinas o metástasis ganglionares o a distancia. Ejemplos típicos son el carcinoide ileal descubierto por sintomatología clásica y los tumores productores de gastrina en duodeno y páncreas. Los carcinomas NE pobremente o mal diferenciados (grupo 3) presentan los rasgos característicos de un tumor altamente maligno. Suelen ser de gran tamaño, presentan elevada agresividad, con histología caracterizada por abundante necrosis, estructura sólida, importante angioinvasión y metástasis. Están compuestos por células NE con atipias graves y Ki-67 superior al 15%. Un ejemplo típico, en el extremo del espectro de los mal diferenciados, es el carcinoma de células pequeñas *(oat cell)* bronquial que, de forma excepcional, puede aparecer también en esófago inferior y colon[13].

Dado que el comportamiento de los tumores neuroendocrinos es variable, la identificación de indicadores pronóstico que puedan determinarse inmunohistoquímicamente nos puede orientar también sobre la elección de la estrategia de manejo más óptima. En los estudios realizados en la actualidad para tumores carcinoides se ha evidenciado una expresión anormal de la oncoproteína p21, involucrada en la regulación de la proliferación celular y la apoptosis, y de la glucoproteína de membrana EC, que se correlacionan con enfermedad avanzada. Un índice proliferativo Ki-67 elevado también se ha relacionado con la presencia de metástasis a distancia[15]. Existen varios estudios, tanto en tumores carcinoides como en TNP, que determinan el papel del Ki-67 como predictor del comportamiento biológico de estos tumores. En ellos se observa una correlación entre los niveles elevados de Ki-67 con un comportamiento más agresivo, información de gran ayuda en los tumores neuroendocrinos bien diferenciados. En una reciente clasificación TNM propuesta para los TNE *foregut,* el Ki-67 se determina para evaluar el grado tumoral en tres subgrupos: igual o inferior al 2%, entre 3-20% y superior al 20%[13,16]. La hipótesis de que los tumores con elevado Ki-67 podrían responder mejor a los tratamientos sistémicos debe ser evaluada en estudios clínicos prospectivos, puesto que se han detectado diferentes expresiones de Ki-67 en el primario y las metástasis, lo que podría representar una limitación a esta aproximación.

CLASIFICACIÓN

Tumores carcinoides

Bajo el punto de vista patológico deberíamos restringir el término carcinoide a tumores productores de serotonina, funcionantes y no funcionantes, que presentan una arquitectura de tumor carcinoide «clásico», y deberíamos llamar al resto tumores endocrinos gastrointestinales o del SED. A pesar de ello, y desde el punto de vista clínico y terapéutico, continúa usándose el término carcinoide tal y como hemos venido empleando en este capítulo.

Los tumores carcinoides, según su origen embrionario y localización intestinal, presentan diferencias en su comportamiento clínico y pronóstico, lo que puede determinar actitudes terapéuticas distintas.

Carcinoides gástricos

Se estima que presentan una incidencia anual ajustada por edad de 0,2/100.000 individuos. Representan el 4,1% de todos los tumores carcinoides, y aproximadamente el 8% dentro del grupo de los carcinoides gastrointestinales. Han presentado un aumento en su incidencia en los últimos años en relación con el resto de tumores gástricos del 0,3-1,77%[8]. Este aumento podría deberse al uso cada vez más establecido de la endoscopia gástrica o a mejoras en las técnicas de inmunohistoquímica. Presentan argirofilia con la técnica de Grimelius y son inmunorreactivas a CgA. Podemos dividirlos en tres subgrupos según la clínica y características histológicas, todos ellos originados en la mucosa gástrica: tipo 1, asociados a gastritis atrófica tipo A (75%); tipo 2, asociados a MEN-1 y síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) (10%), y tipo 3 o esporádicos (15%)[16].

- Tipo 1: son TNE bien diferenciados que derivan de las células gástricas enterocromafín-*like* (ECL), de ahí que también sean conocidos como ECLomas o carcinoides de las células ECL. Presentan casi siempre las características de una neoplasia benigna, con índice de proliferación inferior al 2% y bajo riesgo de invasión en profundidad (grupo 1 de la OMS), dependiendo esto último del tamaño tumoral[4,17]. Microscópicamente, están constituidos por nidos y trabéculas de células de núcleo monomorfo, sin nucléolo y con muy escasas mitosis.
- Tipo 2: son TNE bien diferenciados derivados también de las células ECL (carcinoides ECL o ECLomas) asociados a hipergastrinemia primaria debido al SZE.
- Tipo 3: son tumores esporádicos, que aparecen sin factores predisponentes y con normogastrinemia. Aunque aparecen también en las células ECL, pueden contener otros tipos celulares y pertenecen al grupo 2 de la OMS.

Existe un cuarto grupo, de neoplasias heterogéneas, muy infrecuentes, de carcinomas NE pobremente diferenciados (grupo 3 de la OMS). Presentan un comportamiento claramente maligno. La positividad a sinaptofisina puede ser la única indicación de su naturaleza NE.

Carcinoides del intestino delgado

Se pueden dividir en dos grandes grupos en función de su localización y características: tumores del intestino delgado proximal (duodeno y yeyuno proximal) y tumores del intestino delgado distal (yeyuno distal e íleon).

Los tumores carcinoides del intestino delgado proximal pueden estar constituidos por células G (gastrina) (60% de los duodenales), por células D (somatostatina) (21%) y presentar positividad para otros péptidos[18]. Los TNE duodenales presentan una incidencia anual ajustada por edad inferior al 0,1/100.000 individuos. Histopatológicamente, los TNE duodenales presentan una estructura trabecular, acinar o cribiforme, uniforme, con escasa necrosis y están separados por estroma. El 75-80% son argirófilos.

Los carcinoides duodenales son detectados con relativa frecuencia gracias a las exploraciones con endoscopia. La endoscopia con biopsia es crucial para distinguir entre los distintos tipos de TNE duodenales; clásicamente se han identificado cinco subgrupos[19]:

– Tipo 1: tumores productores de gastrina o gastrinomas. Son los más frecuentes, y se localizan principalmente en el duodeno proximal. Presentan inmunorreactividad predominante para gastrina. Pueden ser funcionantes o no. El MEN-1 está presente en el 20-30% de los pacientes con TNE duodenales con SZE.
– Tipo 2: tumores productores de somatostatina o somatostatinomas. Son los segundos en frecuencia y suelen localizarse en la ampolla de Vater. Se asocian frecuentemente con la neurofibromatosis tipo I, pero en estos casos nunca presentan características clínicas del síndrome del somatostatinoma. Estructuralmente contienen cuerpos de *psammoma.* La tinción de Grimelius y la CgA pueden ser negativas.
– Tipo 3: paraganglioma gangliocítico. Se localizan en la ampolla o región periampular. Pueden ser grandes e invadir la muscular propia, pero normalmente son benignos. Contienen células epiteliales (son positivos para el PP y somatostatina) y células en huso. Tienen diferenciación gangliocítica y son positivas para la proteína S-100. Son muy raros.
– Tipo 4: tumores no funcionantes. No se asocian a síndromes clínicos aunque pueden producir serotonina, calcitonina o PP. Son raros, normalmente pequeños y benignos. Suelen localizarse fuera de la región ampular.
– Tipo 5: carcinomas NE pobremente diferenciados de elevada agresividad. Suelen localizarse en la región ampular.

Los tumores carcinoides del intestino delgado distal asientan en células endocrinas intraepiteliales productoras de serotonina y taquicininas. Los TNE del íleon corresponderían a los clásicos carcinoides. La incidencia anual comunicada es de 0,6-1,7/100.000 individuos, aunque se cree que muchos permanecen clínicamente silentes. En la serie de autopsias comunicadas por Berge & Linell en 1976, muchos de los tumores carcinoides encontrados eran carcinoides ileales[10].

Microscópicamente, están constituidos por nidos con arquitectura insular, aunque el tipo mixto insular-acinar es también frecuente. Las células son argirófilas, e inmunorreactivas con serotonina y taquicinina, además de los marcadores NE comunes como CgA y sinaptofisina[15].

Carcinoides del divertículo de Meckel

En la actualidad sólo se han comunicado en la literatura poco más de 100 casos. El perfil inmunohistoquímico es similar a los carcinoides del intestino delgado.

Carcinoides apendiculares

La mayoría corresponden a tumores carcinoides bien diferenciados, de arquitectura insular, constituidos por células argentafines y argirófilas, con positividad para serotonina. Antiguamente considerados los tumores carcinoides más frecuentes, se ha apreciado un descenso progresivo en los nuevos registros hasta llegar únicamente a un 2,3% en el último registro del NCI[8], disminuyendo también en porcentaje respecto al global de las neoplasias apendiculares, ya que tradicionalmente se habían considerado las neoplasias más frecuentes del apéndice[3]. Esto podría deberse a cambios en las reglas de recogida de datos de los registros y, quizá también, a una disminución constatada en el número de apendicectomías realizadas con respecto a hace dos décadas, mientras que el diagnóstico de los otros tumores ha aumentado con los nuevos procedimientos diagnósticos. Se originan en las células endocrinas subepiteliales de la lámina propia y submucosa.

Una variedad más infrecuente son los adenocarcinoides tubulares y con células mucosecretoras en anillo de sello *(globet-cell carcinoid),* considerados neoplasias mixtas exocrinas-endocrinas que tienen origen en una célula que posee ambas diferenciaciones[14,20].

Carcinoides de colon

Representan el 7,84% de los carcinoides según el último registro del NCI, aunque menos del 1% de todos los tumores colónicos. Son más frecuentes en raza negra, y no existen grandes diferencias entre sexos, aunque existen series en que la frecuencia es mayor en mujeres. Pueden sobreexpre-

sar c-kit y presentan algunas características inmunohistoquímicas comunes con los tumores del estroma gastrointestinal (GIST).

Carcinoides de recto

Típicamente son de pequeño tamaño, con índice de proliferación inferior al 2% (grupo 1 de la OMS). Histopatológicamente, presentan un patrón trabecular. Producen varias hormonas como serotonina, somatostatina, glucagón, taquicininas y PP.

Tumores de los islotes pancreáticos

Son neoplasias poco frecuentes que constituyen el 1-2% de los tumores pancreáticos. Pueden aparecer a cualquier edad, con una mayor incidencia entre los 30-60 años, sin predominio de sexo. Desde el punto de vista de las manifestaciones clínicas derivadas de la función endocrina, pueden dividirse en tumores funcionantes y no funcionantes. Los funcionantes están asociados a síndromes originados por la secreción inadecuada de hormonas. Dentro de este grupo se incluyen los insulinomas, glucagonomas, gastrinomas, tumores secretores de polipéptido intestinal vasoactivo (VIP), somatostatinomas y otros menos comunes. Los tumores no funcionantes (inactivos o clínicamente silentes) no están asociados a un síndrome hormonal distintivo, aunque pueden presentar niveles hormonales elevados en sangre o ser positivos en el estudio inmunohistoquímico a algunas hormonas. Por otra parte, los tumores cuyas células expresan mayoritariamente determinados péptidos como PP (polipéptido pancreático) o neurotensina, son clasificados como no funcionantes.

A nivel macroscópico, la mayoría de los tumores están bien delimitados, con crecimiento sólido y color blanquecino o pardo-rosado. Su diámetro suele oscilar entre 1-3 cm. En general, los tumores no funcionantes suelen ser mayores, superando con frecuencia los 5 cm. La consistencia es variable, y raramente son quísticos. Los tumores mayores de 3 cm suelen ser malignos. A nivel microscópico, la mayoría de los tumores endocrinos pancreáticos son bien diferenciados, con arquitectura que puede mostrar patrón sólido, trabecular, glandular, giriforme, tubuloacinar, seudorrosetoide y combinaciones. En general, la celularidad es uniforme, con citoplasma eosinófilo, levemente granular, y núcleo oval, en ocasiones con nucléolo. Pueden presentar células claras, de morfología oncocítica (por aumento de la densidad mitocondrial) o de aspecto «rabdoide». Estas diferencias no se asocian con ninguna producción hormonal específica. La diferenciación endocrina debe ser corroborada utilizando marcadores como sinaptofisina y cromogranina, que son los más habitualmente utilizados. También puede emplearse CD56 y MAP18. No se recomienda la utilización de la ENE dada su baja especificidad. Además, deben realizarse estudios de marcadores hormonales que permiten establecer la producción hormonal específica[19].

Gastrinoma

Es el tumor endocrino pancreático funcionante más frecuente. Asienta en las células G, presentes en condiciones normales en las criptas y glándulas de Brunner. Son más frecuentes en varones (54-60%) entre los 48-55 años. La mayoría presentan inmunorreactividad positiva para gastrina. El 50% son multihormonales, pero sintomáticamente predomina la hipergastrinemia[21].

Insulinoma

Son típicamente pequeños, únicos, bien encapsulados y sin angioinvasión. La celularidad no suele presentar rasgos de malignidad, y la actividad proliferativa es baja (Ki-67 < 2%, cercano a 0), con comportamiento completamente benigno (grupo 1 de la OMS). La mayor parte de los tumores presentan típicamente inmunorreactividad para insulina y proinsulina[22], a veces para IGF-2, y en ocasiones podemos encontrar la presencia de amiloide, originado en el polipéptido amiloide insular (IAPP). Son tumores formados por nidos y

cordones de células β-pancreáticas bien diferenciadas, que contienen gránulos β visibles con el microscopio electrónico[23].

Tumores endocrinos pancreáticos funcionantes infrecuentes

Son usualmente de gran tamaño (> 5 cm), con angiogénesis y con elevado porcentaje de metástasis al diagnóstico. Presentan un índice de proliferación superior al 2% aunque inferior al 15% (grupo 2 de la OMS). Todos ellos pueden producir otras hormonas, aparte de la que los caracteriza[24].

VIPoma

Tumor funcionalmente activo que secreta polipéptido intestinal vasoactivo, responsable del síndrome de diarrea acuosa, con hipocaliemia y aclorhidria (síndrome de Verner-Morrison). Microscópicamente, están constituidos por células poligonales, con citoplasma eosinófilo y granular. Pueden presentar atipia nuclear, sin significado pronóstico[24].

Glucagonoma

Constituye el 5% de los tumores endocrinos pancreáticos y un 8-13% de los tumores funcionantes. Es un tumor funcionalmente activo que secreta glucagón y produce el síndrome de glucagonoma. Microscópicamente, predominan los patrones trabecular-sólido. La inmunohistoquímica demuestra positividad para glucagón y para péptidos glucagón-*like* 1 y 2. También pueden encontrarse numerosas células inmunorreactivas para PP[24].

Somatostatinoma

Tumor habitualmente funcionante, secretor de somatostatina. Constituyen el 4% de los tumores endocrinos pancreáticos. Se localizan con la misma frecuencia en páncreas que en intestino delgado. Pueden aparecer a cualquier edad, aunque la mayoría ocurren entre la cuarta y sexta década, con preferencia en mujeres. Microscópicamente, son similares a otros tumores endocrinos, con positividad para marcadores neuroendocrinos y para somatostatina[24].

GRFoma

Es el síndrome producido por un TNP más recientemente descrito y está relacionado con la secreción de GRF (factor de liberación de hormona de crecimiento)[24].

Tumores endocrinos no funcionantes

Se caracterizan por no producir ningún síndrome derivado de la hipersecreción hormonal. Constituyen el 30-40% de todos los tumores endocrinos pancreáticos, y pueden aparecer a cualquier edad (edad media 50 años), sin predominio de sexo.

La inmunohistoquímica demuestra marcadores de diferenciación neuroendocrina, y pueden presentar positividad para PP, somatostatina, insulina, glucagón, VIP y serotonina en proporciones variables[25].

Otros tumores endocrinos pancreáticos

Los tumores secretores de serotonina de origen pancreático con producción de síndrome carcinoide son extremadamente raros. Con frecuencia metastatizan en ganglios linfáticos e hígado. Morfológicamente, son similares a otros tumores endocrinos pancreáticos y presentan inmunorreactividad para serotonina. También se han descrito tumores endocrinos con producción ectópica de hormonas como ACTH, GHF, calcitonina o PTH.

GENÉTICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

Como en la mayoría de las neoplasias del organismo, se desconoce lo esencial acerca de la etiología y la patogenia de los TNE. No obstante, se sabe que las alteraciones genéticas y aberraciones del crecimiento celular debidas a la sobreestimulación por parte de hormonas y factores de crecimiento son responsables del inicio de las hiperplasias NE y de las neoplasias NE genuinas. Algunas personas presentan predisposición genética, como ocurre en las familias con neoplasias endocrinas múltiples (MEN) o enfermedad de Von Hippel Lindau (VHL).

La mayoría de los TNE son esporádicos, pero pueden aparecer agregados en familias. Un serie sueca mostró que el tener un familiar afecto produce un riesgo de 3,3 veces de presentar también un TNE[26]. Entre los síndromes familiares destaca el síndrome genético de las neoplasias endocrinas múltiples tipo 1 (MEN-1), de herencia autosómica dominante, con potencial afectación de múltiples órganos como las glándulas paratiroides, hipófisis, páncreas y, más raramente, glándulas adrenales. Por otra parte, entre un 16-22% de los TEGEP esporádicos se asocian con una segunda neoplasia, más frecuentemente en los tumores de intestino delgado y estómago[8]. Las alteraciones más comunes halladas en tumores de origen NE se encuentran en genes relacionados con la regulación de la transcripción génica, genes reguladores del ciclo celular y genes de mantenimiento de la estabilidad del genoma celular. Estudios recientes han destacado el papel de determinados genes en la patogenia molecular y capacidad invasiva de los TEGEP. Entre ellos se encuentran el gen de la *neoplasia endocrina múltiple-1 (MEN-1)*[27], el gen supresor de tumores *p16/MTS 1*[28], el gen *DPC 4/Smad 4*[29], la amplificación del protooncogén *HER-2/neu*[30], deleciones en el *cromosoma 1*[31] y un posible gen supresor de tumores en el *cromosoma 3p*[32]. En lo que respecta a los factores de crecimiento, varios trabajos han señalado el papel del IGF-1, TGF β, PDGF, VEGF, EGF y FGF en la proliferación de los TNGEP[33-36]. Quedan por dilucidar cuáles son los niveles críticos funcionales para estos factores, y si su sobreexpresión se acompaña de mutación o amplificación genética, así como la utilidad clínica de los inhibidores de factores de crecimiento.

El gen más frecuentemente alterado en TNE es el gen de la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 *(MEN-1)*. Los pacientes con el síndrome hereditario MEN-1 y hasta un 40% de los espontáneos muestran mutaciones en este gen. Se han encontrado alteraciones en forma de mutaciones puntuales o grandes deleciones en gastrinomas (50-90%), insulinomas (15-50%), adenomas paratiroideos (10-35%) y también en glucagonomas, VIPomas y tumores carcinoides, e incluso en TNE no funcionantes (11-25%)[37].

Otras alteraciones moleculares frecuentes en TNE son las deleciones en la región 25 del brazo corto del cromosoma 3 (46% en los tumores no funcionantes, 26% en gastrinomas y 50-80% en insulinomas)[38], lo que hace pensar que en esta región hay algún gen supresor de tumores implicado en el desarrollo de estas neoplasias. También se ha observado metilación y deleciones específicas de genes, como por ejemplo el gen $p16^{INK4a}$ (en tumores no funcionales y en gastrinomas)[28] o el *APC*. En cambio, no parece que los protooncogenes ni los genes reparadores estén implicados, al menos de manera importante, en la formación de dichas neoplasias.

Neoplasia endocrina múltiple

Se distinguen dos formas de neoplasias endocrinas múltiples:

– MEN-1. Es un síndrome familiar caracterizado por el desarrollo de tumores endocrinos de páncreas (benignos o malignos) y duodeno, junto con hiperplasia paratiroidea y adenomas de la hipófisis anterior. También pueden asociar otros adenomas, tumores carcinoides bronquiales y tímicos, neoplasias adrenocorticales y lipomas subcutáneos. Se ha descrito también asociación con leiomiomas, melanomas, angiofibromas y tumores del sistema nervioso central como ependimomas. Es debido a la mutación del gen *MEN-1,* situado en el cromosoma 11q13, que se hereda de forma autosómica dominante[39]. El gen *MEN-1*

es un gen supresor que requiere una inactivación de ambos alelos para que se desarrolle el tumor. La primera mutación se presenta en el embrión y, por lo tanto, en todas las células del organismo adulto. Debe producirse una segunda mutación en el otro alelo del gen *MEN-1* en una célula de origen neuroendocrino para el desarrollo de la neoplasia. El gen *MEN-1* codifica para una proteína nuclear de 610 aminoácidos llamada menina, implicada en la regulación transcripcional[40].

Es un síndrome infrecuente, su incidencia no está clara, aunque se estima inferior a 20 casos/100.000 individuos. La prevalencia publicada es del 0,2%. En general, se cree que el *MEN-1* está infradiagnosticado, en gran medida, en la mayoría de países. La edad media de diagnóstico clínico está alrededor de los 30 años. No obstante, existen datos en familias en que se ha realizado una detección sistemática que rondan los 15 años. Los síntomas clínicos son muy variados, dependiendo de la localización tumoral y del tipo de hormona secretada, siendo los más frecuentes la hipercalcemia, nefrolitiasis, úlcera péptica, hipoglucemia y alteraciones por compresión local de la glándula hipofisaria (cefalea, alteraciones en el campo visual e hipopituitarismo). El hiperparatiroidismo primario asimétrico es la característica principal del *MEN-1*. Posteriormente, la afectación pancreática y pituitaria, por este orden, son las más frecuentes. El hiperparatiroidismo primario aparece en el 90% de los casos, y suele ser la manifestación clínica inicial. El diagnóstico pasa por la detección sérica de niveles elevados de calcio y PTH; en general, se afecta más de una glándula paratiroidea. Cuanto menor es la edad de inicio de la enfermedad paratiroidea, más frecuente es que los síntomas relacionados con la hipercalcemia sean la primera presentación de la enfermedad[19]. Los TNP están presentes en aproximadamente un 80% de los casos, y representan la causa más frecuente de muerte en este síndrome hereditario[41]. Muchos de estos pacientes desarrollan síndromes secundarios a la secreción hormonal, la mayoría gastrinoma, un 20% insulinoma y en mucha menor frecuencia glucagonoma y VIPoma. La localización del gastrinoma en MEN-1 es más frecuente en el duodeno. El síndrome clínico más comúnmente asociado es el SZE (40%). Los tumores hipofisarios están presentes en un 30-80% de los casos. La sintomatología que provocan deriva tanto del crecimiento local como de la secreción hormonal. El prolactinoma es el más frecuente, representando más de la mitad de los casos, seguido del tumor secretor de GH, tumores no funcionantes y, raramente, tumor secretor de ACTH. El prolactinoma puede manifestarse en hombres como incapacidad para conseguir la erección y en mujeres como galactorrea e infertilidad; en los secretores de GH la manifestación clínica es la acromegalia y en los secretores de ACTH el síndrome de Cushing. Los tumores corticoadrenales pueden aparecer en un 15-35% de los casos, y son normalmente adenomas benignos no funcionantes, aunque también pueden aparecer carcinomas. Los adenomas tiroidales pueden aparecer en el 5-30% de los pacientes y tienen poca repercusión clínica. Los tumores carcinoides gástricos se presentan en un 7-30% con SZE. Son poco frecuentes los carcinoides tímicos y bronquiales. Éstos pueden ser agresivos y cursar con metástasis a distancia[42].

A aquellas familias con miembros potencialmente portadores de la alteración genética debe proponerse la realización de un estudio genético. Los que tengan la deleción deben ser seguidos de forma estrecha, normalmente anual, para detectar precozmente cualquier manifestación de la enfermedad. El tratamiento debe abarcar los trastornos derivados de la excesiva secreción hormonal y las complicaciones derivadas del crecimiento local y de la posibilidad de malignidad de los tumores. El tratamiento de la hiperplasia paratiroidea es quirúrgico. Existen dos opciones: la extracción de tres glándulas y media, dejando parte de una glándula en el cuello, o bien la extracción total de las cuatro glándulas paratiroideas con implante de tejido paratiroidal en el antebrazo no dominante, facilitándose las posibles reintervenciones por persistencia de hiperparatiroidismo. No es despreciable el índice de hipoparatiroidismo posquirúrgico. También puede estar indicado el tratamiento con bisfosfonatos para controlar la hipercalcemia, hasta una eventual intervención quirúrgica. En los tumores hipofisarios el tratamiento quirúrgico estaría indicado, principalmente, cuando produ-

cen efecto de masa. Los prolactinomas generalmente son tratados con agonistas de la dopamina (bromocriptina, pergolida, cabergolida) y los productores de GH con somatostatina. Los productores de ACTH requieren tratamiento quirúrgico. En los tumores pancreáticos, la cirugía es el tratamiento de elección (véase apartado tratamiento).

– MEN-2. Es muy infrecuente, se presenta en 1/10.000.000 de individuos. Es un trastorno hereditario que se caracteriza por la presencia de carcinoma medular de tiroides. Se hereda también de forma autosómica dominante. Existen dos formas: el MEN-2A, en que el carcinoma medular de tiroides se asocia a feocromocitoma en un 40% de los casos (que puede ser multifocal y bilateral) y en un tercio a hiperplasia de paratiroides (suele ser asimétrica, afectando a una o más glándulas), y el MEN-2B, en que se asocia a hábito marfanoide, neuromas múltiples (en labios, lengua o conjuntivas), feocromocitoma y gangliomatosis intestinal. El MEN-2B no presenta, a diferencia del MEN-2A, enfermedad paratiroidea. Se han descrito casos de MEN-2A asociados a amiloidosis cutánea macular y enfermedad de Hirschsprung.

El carcinoma medular de tiroides es un tumor neuroendocrino de las células parafoliculares secretoras de calcitonina o células C. Histológicamente, el asociado al síndrome MEN no presenta diferencias con el esporádico, aunque su comportamiento es más agresivo y suele ser multifocal y bilateral, de aparición a edades más tempranas y con penetrancia completa. Se han encontrado mutaciones en células germinales del gen *RET,* tanto en el MEN-2A como en el 2B. Este gen se expresa en un número limitado de células en el individuo normal, destacando las células C tiroidales, médula adrenal y algunas regiones cerebrales. Es importante también en el desarrollo embrionario del sistema nervioso intestinal y los riñones. El protooncogén *RET* estaría implicado en el desarrollo de algunos carcinomas medulares de tiroides esporádicos y familiares no asociados a MEN, y la enfermedad de Hirschsprung. El protooncogén *RET* codifica para una proteína relacionada con los receptores transmembrana tirosina cinasa y se encuentra en el cromosoma 10q11.2[43]. El ligando del receptor es el factor neurotrófico derivado de células gliales, que es un factor que interviene en el desarrollo neuronal. Se han descrito más de 30 mutaciones en el MEN-2A, localizadas en los exones 10, 11 y 13, la mayoría de ellas producen un aumento de la función de la proteína RET, permitiendo la transformación neoplásica. Las mutaciones en el dominio extracelular producirían una dimerización del receptor, que permitiría la fosforilación y transducción de señales intracelulares. La mutación más frecuente ocurre en el codón 634 por sustitución de una cisteína por una arginina. En el 95% de los casos del MEN-2B la mutación del gen *RET* se encuentra en el codón 918 en el exón 16, que transcribe una región del dominio intracelular del receptor tirosina cinasa. La detección de mutaciones en el ADN del protooncogén *RET* en la línea germinal permite realizar tiroidectomías tempranas en momentos en que el cáncer medular de tiroides hereditario es todavía potencialmente curable[42].

Otros trastornos hereditarios

Otra enfermedad destacable asociada a tumores neuroendocrinos, como el feocromocitoma y TNP, es la enfermedad de VHL. Se trata de un síndrome neoplásico autosómico dominante caracterizado por hemangioblastomas del sistema nervioso central, angiomas retinianos, carcinomas de células renales, feocromocitomas y TNP. Más del 90% de los portadores del gen expresan una o más manifestaciones de este trastorno antes de los 60 años de edad. Aunque los tumores pueden tener una inmunotinción leve para insulina, prácticamente nunca presentan hipersecreción. El gen de *VHL* se encuentra en el cromosoma 3p25.3. Se trata de un gen supresor, lo que implica que la pérdida de su función o las mutaciones se asocien a formación de tumores[19].

Un tercer síndrome familiar asociado a TNE es la neurofibromatosis tipo 1 (NF-1), o enfermedad de Von Recklinhausen. En pacientes con NF-1, neurofibromas y manchas de piel color café con leche están combinados con nódulos de Lisch en el iris. Se asocia a diversas neoplasias endocrinas

como el feocromocitoma, hiperparatiroidismo, carcinoma medular de tiroides y carcinoides de duodeno productores de somatostatina. Se pueden encontrar mutaciones en el gen *NF-1*, localizado en el cromosoma 17q11; este gen codifica una proteína activadora de GTP (guanosina trifosfato) llamada neurofibromina, y la pérdida de esta función activadora da lugar a una activación ras de p21.

Tumores neuroendocrinos esporádicos

Las alteraciones genéticas encontradas en los tumores neuroendocrinos de tipo esporádico están en la mayoría de los casos en los mismos genes que los tumores de tipo hereditario, principalmente en el gen *MEN-1*[44]. Debido a la mayoritaria implicación de alteraciones en genes supresores en el desarrollo de los tumores neuroendocrinos, en los casos esporádicos es poco probable que se produzcan dos alteraciones en una misma célula de origen neuroendocrino. Primero debe producirse una alteración genética, y luego, en sus células hijas, debe producirse, al menos, una segunda alteración genética (en el mismo gen y en el otro alelo). Ésta es la razón por la que los tumores esporádicos aparecen a edades más tardías que los hereditarios, y también que la posibilidad de que aparezca otra neoplasia de origen NE en un mismo individuo sea poco frecuente en las formas esporádicas. Por ello, cuando aparecen en un mismo individuo más de una de estas neoplasias, se sospecha que forman parte de una forma hereditaria de tumores neuroendocrinos, muy probablemente de tipo MEN-1.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Tumores carcinoides

Muchos tumores carcinoides son encontrados de forma incidental durante la cirugía por otros motivos, como apendicectomía, cirugías del tracto reproductor femenino o pancreatitis aguda, pero también en cirugías por oclusión intestinal en los carcinoides del intestino delgado secundaria a fibrosis mesentérica. Los carcinoides gástricos, duodenales y rectales suelen encontrarse de forma incidental mediante endoscopia. En caso de haber síntomas, éstos suelen ser inespecíficos o imprecisos, como molestia abdominal u oclusiones intestinales intermitentes, causando largos retrasos en el diagnóstico.

– Síndrome carcinoide. Fue en el siglo XIX cuando los primeros autores (Langhans, Lubarsch y Ransom) empezaron a describir tumores inusuales del intestino delgado que se asociaban en algunos casos a una clínica peculiar. El primero en describir el síndrome carcinoide fue Thorson, en 1954, asociado a carcinoides del intestino medio. El síndrome carcinoide o síndrome carcinoide maligno ocurre en menos del 10% de pacientes con tumores carcinoides, típicamente del intestino medio, y, salvo algunas excepciones, sólo se manifiesta en presencia de metástasis hepáticas o, en ocasiones, pulmonares. Sin embargo, no todos los pacientes con metástasis hepáticas lo presentan. Se clasifica en típico y atípico. El 95% de los casos son típicos, siendo la sintomatología más presente el *flushing* o eritema cutáneo de la parte superior del cuerpo, seguido de diarrea, fibrosis cardíaca, sibilancias, disnea, telangiectasias faciales y pelagra. El síndrome atípico (5%) consiste en *flushing* prolongado, cefalea, lagrimeo y broncoconstricción. Ambos síndromes están desencadenados por mediadores hormonales, cuando éstos alcanzan el torrente circulatorio. En el síndrome típico: serotonina, calicreína, taquicininas y prostaglandinas; en el atípico: 5-hidroxitriptófano, histamina y otros péptidos bioactivos.

El signo clínico principal es el *flushing* o *flush attack,* que ocurre aproximadamente en un 65-75% de los casos[45]. El *flush* típico aparece de forma repentina en forma de eritema en la región superior del cuerpo, principalmente en la región malar facial y el cuello, acompañado de sensación desagradable de calor y ocasionalmente de lagrimeo, prurito, palpitaciones, diarrea, edema facial e inyección conjuntival. Puede aparecer espontáneamente o ser ocasionado por la ingesta de algunos

alimentos como el queso y el alcohol, y también por el ejercicio, el estrés o inyecciones de catecolaminas, calcio o pentagastrín. Inicialmente, suele ser breve, entre 2-5 min de duración, aunque puede prolongarse durante horas a medida que avanza la enfermedad. En los carcinoides bronquiales, las crisis suelen ser de gran intensidad y duración, de horas a días, acompañándose de congestión facial, inyección conjuntival, lagrimeo, taquicardia, palpitaciones, dolor abdominal cólico, diarrea e hipotensión, pudiendo adquirir el eritema una coloración violácea. En los gástricos que producen histamina, el *flush* es parcheado, con áreas enrojecidas y otras pálidas, en cuello y parte superior del tronco, asociándose a prurito.

La diarrea ocurre en aproximadamente un 80% de los pacientes[45]. Acostumbra a presentarse con el *flushing,* aunque en un 15% de los casos aparece sola. De características acuosas y menos común esteatorreica, acostumbra a ser profusa. Existen diversos mecanismos implicados; la serotonina causa una diarrea profusa, interviniendo en la motilidad y secreción intestinal. Otros factores secretados desempeñan también un papel importante en su patogenia, como la histamina, calicreína, prostaglandinas, motilina y sustancia P[46]. También pueden contribuir a la diarrea las resecciones del íleon en la cirugía del primario por malabsorción de ácidos biliares, así como la malabsorción de grasas. El dolor abdominal puede presentarse con la diarrea o de forma independiente en un tercio de los casos.

Las manifestaciones cardíacas ocurren en un 33% de los pacientes, y consisten en una fibrosis endocárdica, principalmente en las cavidades derechas, provocando estenosis en la válvula pulmonar e insuficiencia tricuspídea, que suele desembocar en fallo cardíaco. Las válvulas de las cavidades izquierdas se afectan en menor medida, y son más frecuentes en la válvula mitral[42]. También se han comunicado casos de fibrosis de localización retroperitoneal, que puede ocasionar obstrucción ureteral, intraabdominal y enfermedad de Peyronie peneana. Es frecuente la presencia de disfunción sexual secundaria a los efectos de la serotonina sobre los vasos pélvicos. El broncospasmo y clínica asmática se aprecia en el 3-18% de los casos. Lesiones cutáneas de aspecto pelagroide con hiperqueratosis y pigmentación suelen presentarse en menos del 5% de los casos. Raramente se han comunicado casos de artritis reumatoide, artralgias, confusión y alteraciones visuales.

Los tratamientos del síndrome carcinoide van dirigidos a disminuir los niveles de serotonina y otros factores. Como primer abordaje se plantea la resección del primario y las metástasis. En los pacientes inoperables los análogos de somatostatina y el interferón (IFN) son los tratamientos de elección. También aportan beneficio clínico los fármacos que secuestran ácidos biliares, enzimas pancreáticas y la loperamida, disminuyendo el peristaltismo. La complicación más amenazante para la vida es la crisis carcinoide, que se observa más frecuentemente en los pacientes con tumores carcinoides del intestino anterior y medio, que tienen niveles urinarios elevados de 5-hidroxiindolacético con valores superiores a 200 mg/día. La incidencia oscila entre 2-50%. La crisis carcinoide puede ocurrir espontáneamente o asociarse a estrés, anestesia, quimioterapia (QT) o incluso biopsia de lesiones hepáticas. Consiste en intenso *flushing,* diarrea, dolor abdominal, hipotensión y broncospasmo, pudiendo asociarse a alteraciones del nivel de conciencia, que oscilan entre cefalea leve y coma, así como disturbios cardíacos como taquicardia, hipertensión o hipotensión. Recientes estrategias terapéuticas que usan análogos de la somatostatina como el octreótido han mejorado el tratamiento de las crisis carcinoides. Se recomienda la administración de 50 mg de un análogo de somatostatina, de forma subcutánea o intramuscular, antes de la anestesia o de la manipulación quirúrgica del tumor. Durante la crisis carcinoide se requiere un *bolus* inicial de 50 mg ev., que puede precisar incrementos progresivos para revertir el proceso.

– Etiopatogenia del síndrome carcinoide. El síndrome carcinoide ocurre únicamente cuando una cantidad suficiente de hormona es liberada por el tumor al torrente sanguíneo. La gravedad del síndrome carcinoide se relaciona directamente con el tamaño del tumor. En casi todos los casos aparece cuando existen metástasis a distancia, especialmente hepáticas. En los carcinoides gastrointestinales se han descrito metástasis hepáticas en el 90%

de los casos con síndrome carcinoide. Se ha descrito algún caso de tumores gastrointestinales con metástasis ganglionares y peritoneales, con invasión retroperitoneal, de venas ováricas o con acceso directo a la circulación sistémica, en los que puede aparecer síndrome carcinoide sin la presencia de metástasis hepáticas. En el caso del síndrome carcinoide típico, la conversión de triptófano a 5-hidroxitriptófano es el paso limitante. Una vez formado el 5-hidroxitriptófano se convierte rápidamente por la acción de la L-dopa-descarboxilasa en 5-hidroxitriptamina o serotonina, que es la responsable del síndrome. La serotonina se acumula en gránulos neurosecretores en el interior del tumor para ser liberada después al torrente sanguíneo. La mayor parte es captada y acumulada en gránulos intraplaquetarios. Una pequeña parte permanece en el plasma, pero la mayoría circulante se convierte en 5-hidroxiindolacético, que aparece en la orina en cantidades elevadas. Característicamente, los pacientes con síndrome carcinoide tienen niveles elevados de serotonina en sangre y plaquetas y de 5-hidroxiindolacético en la orina. Éste es el patrón típico de los tumores de intestino delgado, que secretan grandes cantidades de serotonina y causan el 75-87% de todos los casos de síndrome carcinoide (Fig. 1).

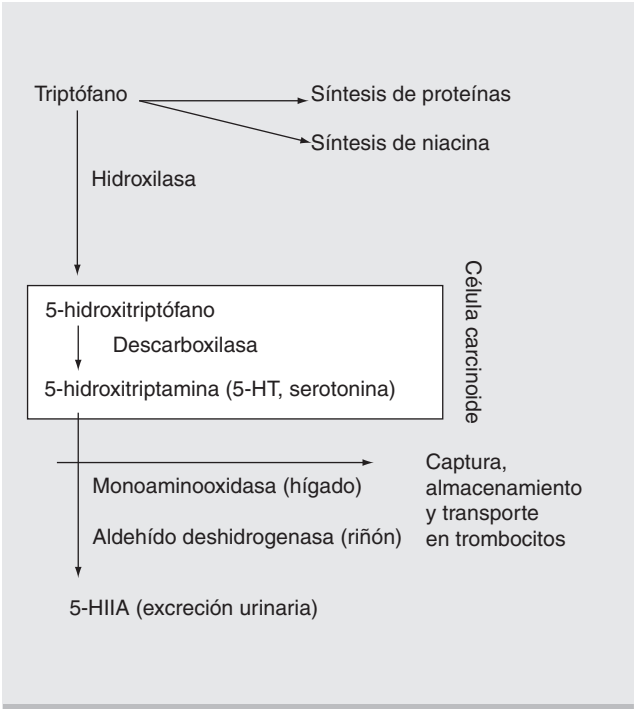


Figura 1. Biosíntesis y degradación de serotonina.

El síndrome carcinoide atípico se caracteriza por ser deficiente en la enzima L-dopa-descarboxilasa, por ello el 5-hidroxitriptófano no se convierte en 5-hidroxitriptamina y es liberado como tal al torrente sanguíneo En estos pacientes los niveles de serotonina son normales, pero los niveles urinarios están elevados, pues parte del 5-hidroxitriptófano se descarboxila en el riñón y se excreta como 5-hidroxitriptamina. En este caso detectamos un marcado aumento de los niveles urinarios de 5-hidroxitriptófano y 5-hidroxitriptamina, pero con niveles normales o sólo ligeramente elevados de 5-hidroxiindolacético.

El *flushing* tiene una etiología que puede variar dependiendo del tipo de tumor. En pacientes con carcinoides gástricos, se postuló que estaba causado por histamina, pues podía prevenirse con el uso de antagonistas de los receptores de histamina 1 y 2. Entre los candidatos a mediadores del *flush* en carcinoides de intestino delgado se ha implicado a la sustancia P, neuropéptido K, péptidos gastrointestinales y prostaglandinas. Sin embargo, la etiología exacta permanece inexplicada. La serotonina se consideró responsable de la diarrea por su afectación de la motilidad intestinal. Los antagonistas de los receptores de serotonina (metisergida, ciproheptadina y ketanserina) alivian la diarrea pero no el *flush.* La combinación de histamina y serotonina se ha considerado responsable del broncospasmo y de la fibrosis, que es la causante de la enfermedad cardíaca, enfermedad de Peyronie y obstrucción ureteral. La fisiopatología de la enfermedad cardíaca permanece sujeta a debate. No se ha establecido correlación entre la gravedad de la enfermedad cardíaca y otras manifestaciones como el *flush,* diarrea o la duración de la enfermedad. Sí se ha observado que los pacientes con enfermedad cardíaca tienen niveles elevados en orina de 5-hidroxiindolacético, y en plasma de neurocinina A y sustancia P.

Carcinoides gástricos

Son en su mayoría tumores bien diferenciados y no funcionantes, raramente secretan serotonina y, por lo tanto, raramente producen síndrome carcinoide. La etiopatogenia del subtipo 1 (asociados a gastritis crónica atrófica tipo A) se deriva del estímulo constante de la hipergastrinemia secundaria a la hipoclorhidria de la gastritis atrófica tipo A, lo que provoca una hiperplasia de la ECL y, como consecuencia, neoplasia. Por lo tanto, estos casos se presentan con hipergastrinemia, hipoclorhidria y, en la mitad de los casos, anemia perniciosa. Suelen presentarse típicamente en la sexta década de la vida, siendo más frecuentes en mujeres. Acostumbran a identificarse mediante endoscopia durante el proceso diagnóstico de anemia (normalmente macrocítica) o epigastralgia, midiendo menos de 1 cm, con localización en cuerpo o *fundus*. Aproximadamente, en la mitad de los casos son multifocales (2-10 pólipos). Presentan casi siempre las características de una neoplasia benigna (grupo 1 de la OMS). Usualmente son indolentes, presentando muy buen pronóstico y baja mortalidad. Pueden desarrollar metástasis, aunque esto sucede de forma excepcional. Los del subtipo 2 (asociados a hipergastrinemia primaria debida a SZE) ocurren casi exclusivamente dentro del síndrome MEN-1. La mayoría de estos tumores se presentan también en forma de múltiples pólipos de pequeño tamaño (< 1-2 cm) en la mucosa fúndica. Su comportamiento y tratamiento es similar al grupo anterior, presentando igualmente buen pronóstico. Cuando presentan un tamaño superior a 2 cm e índice de proliferación superior al 2%, con crecimiento invasivo, pueden producir metástasis, lo que ocurre en menos del 10% de los casos. Por el contrario, los tumores carcinoides gástricos del subtipo 3 (tumores esporádicos sin factores predisponentes y normogastrinemia) presentan un comportamiento que varía significativamente de los dos anteriores. Son tumores solitarios, más frecuentes en varones, de tamaño superior a 2 cm, con angioinvasión y crecimiento infiltrativo, mayor actividad mitótica (índice de proliferación > 2%) y con frecuente expresión de p53 (grupo 2 de la OMS). Un número importante son metastásicos al diagnóstico, mostrando un comportamiento más agresivo y peor supervivencia. Suelen diagnosticarse también de forma incidental, aunque puedan manifestarse como epigastralgia, pérdida de peso y anemia ferropénica. Pueden asociarse a síndrome carcinoide atípico mediado por histamina, aunque es muy infrecuente. Los tumores del cuarto subtipo presentan un comportamiento claramente maligno y suelen presentar metástasis al diagnóstico y tamaños superiores a 4 cm del primario, con un alto índice de proliferación (Ki-67 > 15%)[16]. La supervivencia a 5 años comunicada para los carcinoides gástricos es del 63%, siendo del 69% en los localizados, 38% para los que presentan diseminación regional y 21% para los metastásicos[8,19].

Carcinoides del intestino delgado

Son los tumores carcinoides más frecuentes, representando aproximadamente el 25% de todos los tumores carcinoides y entre el 33-43,5% de los tumores del intestino delgado[3,8]. Son más frecuentes en varones, especialmente en los de raza negra. Están asociados en más de una quinta parte de los casos con neoplasias no carcinoides, hecho que podría deberse a una mayor producción de factores de crecimiento, como el factor de crecimiento derivado de plaquetas. En el momento del diagnóstico, entre un 58-64% de los casos presentan enfermedad no localizada, siendo estos porcentajes superiores a los del conjunto de los tumores carcinoides gastrointestinales (32-46%). La supervivencia a 5 años es del 60,5%, menor al 67,5% del conjunto de tumores carcinoides gastrointestinales. Se localizan más frecuentemente en el íleon distal (aproximadamente en un 75%) y suelen ser multicéntricos.

Los tumores carcinoides del intestino delgado proximal suelen presentarse con dispepsia sugestiva de úlcera duodenal, y en algunos casos anemia microcítica secundaria a sangrado. A pesar de que más del 90% de los TNE duodenales sintetizan péptidos y aminas gastrointestinales, sólo el 10% se asocia a síndrome funcional, siendo el más frecuente el SZE. Los TNE duodenales suelen ser de pequeño tamaño (< 2 cm) y estar limitados a la mucosa o submucosa; a pesar de ello, presen-

tan ganglios regionales afectos en un 40-60%. Suelen ser lesiones únicas; la presencia de múltiples tumores NE duodenales debería hacernos sospechar la posibilidad de MEN-1. Las metástasis hepáticas se encuentran en menos del 10% de los casos. Presentan una supervivencia a 5 años del 80-95% en los localizados, 65-75% en los diseminados regionalmente y 20-40% en los metastásicos.

Los tumores carcinoides del intestino delgado distal se presentan en torno a los 60 años y suelen manifestarse clínicamente como dolor abdominal inespecífico u oclusión intestinal. Su diagnóstico precoz es difícil debido a la falta de sintomatología específica, presentándose un retraso diagnóstico de varios años. Es frecuente el diagnóstico en estadios avanzados, ya que las técnicas diagnósticas habituales como TC o estudios con bario raramente identifican el tumor primario. La mayoría presentan metástasis ganglionares (mesentéricas) o hepáticas, y entre el 5-7% presentan síndrome carcinoide (típicamente los primarios ileales con metástasis hepáticas). Producen fibrosis mesentérica extensa, por lo que pueden asociarse a oclusión intestinal o incluso isquemia mesentérica. El tamaño es variable (desde < 1 cm a > 2 cm, en el 47%). Se presentan en forma de nódulos solitarios confinados en la mucosa y submucosa, que pueden extenderse a la capa muscular propia, y sobrepasar la pared. En más del 25% de los casos se encuentran múltiples carcinoides ileales. La mayoría se englobarían dentro del segundo grupo de la OMS, aunque los carcinoides pequeños encontrados de forma incidental y estadios precoces casi siempre se engloban dentro del primer grupo de la OMS. Presentan una supervivencia a 5 años comunicada del 64% en la enfermedad localizada (probablemente debido a los problemas relacionados con obstrucción intestinal), 72% en los casos de diseminación regional y del 36-50% en la metastásica[8,19].

Carcinoides del divertículo de Meckel

Son tumores muy poco frecuentes, con poco más de 100 casos publicados. La media de edad se encuentra alrededor de los 57 años, según las series. Nies, et al.[46] analizaron dos terceras partes de los carcinoides del divertículo de Meckel comunicados en la literatura, observándose que el 64,4% eran asintomáticos y el 24% fueron encontrados incidentalmente en autopsias. También se observó que su incidencia era superior en varones. Las metástasis estaban presentes en un 24% de los pacientes al diagnóstico[47].

Carcinoides apendiculares

Característicamente, se presentan en edades tempranas, con una media de 49,3 años, siendo incluso inferior en algunas series. Aparecen comunicados casos en la infancia o la adolescencia, probablemente porque las apendicectomías son más frecuentes en adultos jóvenes, aunque algunos autores han llegado a postular que estos tumores podrían involucionar con la edad. En los adultos suelen ser diagnosticados tras apendicectomía incidental, mientras que en jóvenes se presenta con sintomatología de abdomen agudo o sangrado. Menos del 10% dan síntomas y el síndrome carcinoide es excepcional. La distribución de los carcinoides en el apéndice no es uniforme, en el 75% de los casos se localizan en la punta o tercio distal. Suelen ser más frecuentes en mujeres, hecho que se atribuye a que podrían ser hallazgos incidentales en cirugías abdominales ginecológicas. Presentan producción de serotonina y taquicininas, aunque también pueden presentar inmunorreactividad positiva para S-100. Habitualmente miden menos de 1 cm (80%), y es raro que midan más de 2 cm (5%). Se caracterizan por tener un comportamiento poco agresivo (grupo 1 de la OMS). Los tumores menores de 1 cm prácticamente nunca metastatizan, aunque cuando alcanzan un tamaño superior a 2 cm un tercio presenta metástasis ganglionares o a distancia, fundamentalmente en el hígado. Los carcinoides *globet-cell* (adenocarcinoides) pueden tener un comportamiento local más agresivo. Es controvertido si se originan de las mismas células que los carcinoides usuales, representando dos fenotipos distintos de una sola neoplasia, o, por el contrario, se trata de dos neoplasias histogenéticamente distintas que

confluyen en la misma estructura anatómica. Cuando metastatizan, principalmente en ovario y peritoneo, es debido al componente de adenocarcinoma del *globet-cell.* Los carcinoides apendiculares presentan una supervivencia a 5 años de aproximadamente el 95% en los localizados y 85% en los diseminados de forma regional, pero disminuye al 34% en los que presentan metástasis a distancia[8,19,48].

Carcinoides de colon

Su localización más frecuente es en el ciego (1/3 de los casos). Suelen presentarse en la séptima década de la vida con síntomas como dolor, anorexia, pérdida de peso, oclusión intestinal o sangrado[3]. Menos del 5% presentan síndrome carcinoide. El tamaño medio de presentación es de 5 cm, y la mayoría exhiben características de alta malignidad (grupo 3 de la OMS), con un comportamiento similar a los adenocarcinomas de colon. Entre un 55-71% se encuentran no localizados al diagnóstico. Son los que presentan peor pronóstico de todos los carcinoides intestinales, con supervivencias a 5 años entre 20-60% según las series[8,19].

Carcinoides de recto

Suelen presentarse en la quinta o sexta décadas de la vida. Tienen menor tendencia a metastatizar que los colónicos, con mejor pronóstico y supervivencia a 5 años. Ello es debido, en parte, al diagnóstico precoz gracias a técnicas como la rectoscopia o incluso como hallazgo incidental en el tacto rectal. El síndrome carcinoide es raro. La supervivencia a 5 años comunicada es del 91% para los localizados, 49% en los de diseminación regional y 32% en los metastásicos[8,19].

Tumores neuroendocrinos pancreáticos

La supervivencia a 5 años del conjunto de TNP es de 60-100% en la enfermedad localizada, 40% para la regional y 29% para los metastásicos, pero es un grupo muy heterogéneo de tumores y su presentación clínica y pronóstico depende del subtipo y localización.

Gastrinoma

Son tumores funcionalmente activos que originan un síndrome de secreción inadecuada de gastrina (SZE). Un 20% son familiares y forman parte de MEN-1. Se localizan el 45% en páncreas, el 35-40% en el duodeno (principalmente en la primera y segunda porción duodenal), formando el llamado triángulo del gastrinoma, y un 10-15% de forma primaria en los ganglios linfáticos periduodenopancreáticos. También pueden originarse en otras localizaciones menos frecuentes como estómago, yeyuno, tracto biliar, hígado, pulmón, riñón, mesenterio, corazón y ovario. La mayoría son solitarios, bien delimitados, no encapsulados, generalmente mayores de 2 cm pero menores de 4 cm, con índice de proliferación superior al 2% pero inferior al 15% (grupo 2 de la OMS). En duodeno la mayoría son menores de 1 cm, por lo que pueden ser difíciles de localizar. Los gastrinomas duodenales, a pesar de su pequeño tamaño, pueden originar metástasis en ganglios linfáticos. El riesgo de metástasis hepáticas aumenta con el tamaño tumoral y la localización, que alcanza el 30% en los pancreáticos frente al 3% de los duodenales. También se han observado metástasis en pulmón, pleura, piel, hueso y bazo. En general, la progresión es lenta incluso con enfermedad metastásica, con una supervivencia a los 5 años del 65%. Se caracterizan por la hipersecreción de gastrina y la producción de una serie de síntomas debidos a hipergastrinemia, como la estimulación de la secreción ácida gástrica, que provoca una hipertrofia de la mucosa gástrica y una tendencia a la formación de úlceras y diarrea. Este síndrome es conocido con el nombre de Zollinger-Ellison, en honor a los autores que lo describieron en la década de 1950. La mayoría de los pacientes con SZE se presentan con una úlcera duodenal única o reflujo gastroesofágico (RGE) y complicaciones de la úlcera.

La aparición de múltiples úlceras o úlceras de localizaciones inusuales, así como las úlceras pépticas complicadas (actualmente se presentan con menor frecuencia que en el pasado, debido al uso generalizado de los inhibidores de la bomba de protones) sugiere el diagnóstico de SZE.

La media de retraso en el diagnóstico desde el inicio de la clínica es de 3-6 años. El dolor abdominal debido a la presencia de úlcera péptica o RGE está presente en el 75-98%, la diarrea en el 30-73%, pirosis en un 44-56%, sangrado digestivo en el 44-75%, náuseas y vómitos en el 12-30% y pérdida de peso en el 7-53%.

Al diagnóstico, más del 98% de los pacientes presentan niveles de gastrina séricos elevados en ayunas, el 87-90% presentan una hipersecreción ácida gástrica (producción ácida basal > 15 mEQ/h) y el 100% tienen un pH gástrico igual o superior a 2.

Los pacientes con SZE en el contexto de un MEN-1 se presentan a edades más tempranas (32-35 años). Hasta un 25% no presentan historia familiar de MEN-1, hecho que apoya la necesidad de realizar un estudio genético de MEN-1 en todos los pacientes con SZE. En el 45% de los MEN-1, el SZE precede a los síntomas del hiperparatiroidismo. El diagnóstico debería sospecharse cuando exista úlcera péptica asociada a diarrea, hipertrofia gástrica, litiasis renal o trastornos hipofisarios, historia familiar de úlcera péptica o de tumores endocrinos, úlceras de localización anormal (parte distal de duodeno o yeyuno), úlceras recurrentes o resistentes a tratamiento convencional antisecretor y erradicador frente a *Helicobacter pylori,* esofagitis grave o úlcera duodenal sin presencia de *H. pylori*. Los pacientes con SZE con úlcera péptica presentan infección por *H. pylori* en el 24-48%, a diferencia de la úlcera idiopática, donde presentan infección por *H. pylori* en más del 90%[21].

Insulinoma

Son tumores habitualmente benignos, que producen insulina, lo que condiciona la aparición de hipoglucemia. Representan la cuarta parte de los tumores endocrinos pancreáticos y se localizan preferentemente en la cabeza y cola del páncreas. El origen extrapancreático es excepcional (1-2%), habitualmente en la pared duodenal. Presentan un pico de incidencia en la quinta década de la vida y son ligeramente más frecuentes en mujeres. Sólo una décima parte son malignos y ocurren en pacientes de mayor edad. Aproximadamente, un 10% son múltiples. Los malignos (10%) presentan tamaño superior a 2 cm, con angioinvasión y posible infiltración de estructuras vecinas (grupo 2 y 3 de la OMS). También expresan inmunorreactividad para insulina y su índice de proliferación es superior al 2%; los depósitos amiloides son raros. Un 5-10% de los insulinomas se asocian con MEN-1.

Los síntomas son debidos a crisis de hipoglucemia, y los podemos agrupar como resultado de neuroglucopenia (cefalea, diplopía, visión borrosa, confusión, mareo, alteraciones del comportamiento, letargia, amnesia y, raras veces, coma) y clínica derivada del sistema nervioso autónomo (sudoración, debilidad, hambre, temblores, náuseas, calor, nerviosismo y palpitaciones). Éstos se producen más frecuentemente en situaciones de ayuno o tras el ejercicio.

Deberíamos sospechar la presencia de un insulinoma ante la presencia de la clásica tríada de Whipple, que consiste en: 1) síntomas de hipoglucemia; 2) niveles plasmáticos de glucosa igual o inferior a 40 mg/dl (≤ 2,2 mmol/l), y 3) alivio de los síntomas con la administración de glucosa[23].

Tumores endocrinos pancreáticos funcionantes infrecuentes

Son tumores con unas características clínicas diversas, muy definidas en algunos como el VIPoma y el glucagonoma, y tienen en común una incidencia muy baja[24].

VIPoma

Constituyen el 3-8% de los tumores endocrinos pancreáticos. Suelen ser tumores solitarios, de gran tamaño, que se localizan preferentemente en la

cola del páncreas. Un 20% son extrapancreáticos (intestino delgado, esófago, riñón). Un 50% presentan metástasis al diagnóstico, en ganglios locorregionales o hígado. Los pacientes con VIPomas metastásicos presentan una supervivencia del 60% a los 5 años. El síndrome del VIPoma fue descrito por primera vez por Verner y Morrison en 1958 (síndrome de Verner-Morrison). Debido a su parecido con las diarreas vistas en pacientes con cólera, los términos cólera pancreática y cólera endocrina han sido utilizados. También se denomina por el acrónimo WDHA *(watery diarrhea, hypokalemic, and achlorhydric).* Este síndrome es debido a la hiperproducción de péptido intestinal vasoactivo (VIP), en la mayor parte de los casos por parte de tumores pancreáticos, aunque más raramente también ganglioneuromas o ganglioneuroblastomas. Estos últimos predominan en edades pediátricas y se localizan preferentemente en retroperitoneo y mediastino. La principal característica clínica es la presencia de diarrea secretora grave, usualmente mayor de 3 l/día, y que, característicamente, persiste pese al ayuno, asociada a hipopotasemia grave (< 2,5 mmol/l) y deshidratación. Ésta se acompaña de dolor abdominal cólico en el 35-63% de los casos. Además, existe pérdida de peso en casi todos los casos, y en el 27% de los pacientes puede aparecer crisis de eritema en cabeza y tronco. Presenta frecuentemente otros trastornos hidroelectrolíticos como hipercalcemia, hipoclorhidria (70%) y, en pocos casos, hiperglucemia leve.

Glucagonoma

Los glucagonomas son tumores normalmente únicos, de tamaño variable (media entre 5-10 cm), que se localizan generalmente en la cola del páncreas, aunque también pueden ser duodenales. Un 60-70% de los casos presentan metástasis al diagnóstico. Producen un cuadro clínico característico llamado síndrome del glucagonoma, consistente en hiperglucemia (diabetes *mellitus*) o intolerancia a la glucosa en el 83-90% de los pacientes, y pérdida de peso (56-90%). Menos frecuentemente, diarreas, dolor abdominal, fenómenos tromboembólicos y alteraciones psiquiátricas ocasionales. Presentan en el 64-90% una dermatitis característica, llamada eritema necrolítico migratorio, que puede preceder al diagnóstico de glucagonoma en varios años (6-8 años). Típicamente, comienza como un eritema localizado en el área periorofacial o regiones intertriginosas (periné, ingles, nalgas y muslos) que se extiende lateralmente. Posteriormente, se eleva, produciéndose ampollas en su región central. Finalmente, comienza a cicatrizar en las zonas centrales, desarrollándose hiperpigmentación. Puede asociarse a glositis y estomatitis angular.

La fisiopatología del síndrome del glucagonoma está relacionada con las acciones fisiológicas del glucagón. El glucagón estimula la glucogenólisis, gluconeogénesis, cetogénesis, lipólisis y la secreción de insulina, e inhibe la secreción gástrica y pancreática y la motilidad intestinal. En el caso de la dermatitis, ésta podría deberse no directamente a los niveles altos de glucagonemia sino a un déficit de aminoácidos inducidos por el glucagón.

Somatostatinoma

Son tumores muy poco comunes. Se localizan con la misma frecuencia en el páncreas que en el intestino delgado. Dentro del páncreas se localizan especialmente en la cabeza. El 90% son solitarios, y entre el 84-92% presentan metástasis en el momento del diagnóstico. Pueden aparecer asociados a neurofibromatosis tipo 1, MEN-1 y VHL.

La somatostatina es una sustancia que inhibe numerosas funciones endocrinas y exocrinas, incluyendo la acción de la insulina, el glucagón, la gastrina, la secretina, la colecistocinina y la motilina. Además, inhibe la secreción gástrica, disminuye la absorción intestinal y aumenta la motilidad intestinal. Así pues, los pacientes se presentan clínicamente con diarrea, enfermedades biliares, diabetes, pérdida de peso, esteatorrea e hipoclorhidria. Los síntomas son menos frecuentes y menos graves en los somatostatinomas intestinales.

GRFoma

En el 30% de los casos se origina de un tumor pancreático, mientras que en el 53% se origina en el pulmón. Otras localizaciones menos frecuentes son el intestino delgado y glándulas adrenales. Los GRFomas suelen tener un tamaño variable, generalmente mayor de 6 cm; el 30% son múltiples. Pueden asociarse a SZE o síndrome de Cushing. Clínicamente, se presentan con acromegalia. Deben sospecharse en los casos de acromegalia sin adenoma hipofisario en la RM o en casos de masas abdominales con niveles de GRF elevados en plasma.

Tumores endocrinos pancreáticos no funcionantes

Debido a la falta de síntomas relacionados con hipersecreción hormonal, estos tumores suelen diagnosticarse tarde en el transcurso de la enfermedad. Los síntomas y signos clínicos son debidos al efecto masa del tumor, invasión local o a las metástasis. El dolor abdominal es el síntoma más frecuente (35-78%), seguido de la pérdida de peso (20-35%), la anorexia y las náuseas. El paciente puede presentarse con una hemorragia intraabdominal (4-20%), ictericia (17-50%) o masa palpable (7-40%). Son relativamente agresivos, y en un 60-70% de los casos son mayores de 5 cm y presentan comportamiento maligno, con invasión local o metástasis. Presentan un índice de proliferación superior al 2% pero inferior al 15% (grupo 2 de la OMS). Más de la mitad de los casos (80% en algunas series) suelen presentar metástasis hepáticas sincrónicas al diagnóstico. La supervivencia a los 5 años es del 65%. Los tumores menores de 0,5 cm se clasifican como microadenomas y presentan un comportamiento benigno.

Suelen medir más de 5 cm de diámetro, y generalmente son solitarios, excepto en el caso de los tumores asociados a MEN-1. Se localizan más frecuentemente en la cabeza del páncreas, seguidos del cuerpo y la cola. Muchas veces se detectan de forma incidental durante otro procedimiento quirúrgico[25].

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico bioquímico: marcadores tumorales séricos y en orina

La identificación del tipo de secreción hormonal y su cuantificación son importantes, tanto para el diagnóstico como para el seguimiento. Pueden orientar sobre la localización del tumor primario en los procesos diagnósticos iniciales y, además, la monitorización de los que resultan elevados en el estudio inicial permite también complementar a las técnicas de imagen en la evaluación de la eficacia de los tratamientos[2].

Existen tres grandes grupos de marcadores séricos: marcadores generales de origen neuroendocrino, entre los que destaca la CgA[49], aminas biógenas derivadas del metabolismo del triptófano con potencial inducción del síndrome carcinoide como la serotonina y el ácido 5-hidroxi-indol-aminoacético (5-HIAA)[50], y hormonas pancreáticas. En la tabla 3[2] se resume a grandes rasgos la correlación entre producción hormonal y localización tumoral.

Marcadores generales

Dentro de los marcadores generales de origen neuroendocrino, destacan la CgA y la ENE. La CgA forma parte de una familia de glucoproteínas ácidas solubles en agua, y está presente en los gránulos densos de las células neuroendocrinas. Es una precursora de los péptidos biológicamente activos y es liberada a la circulación sistémica junto con éstos[51]. Al estar distribuida de forma ubicua en los tejidos neuroendocrinos hace que se trate del marcador tumoral más sensible (60-90%), independientemente del tipo y localización tumorales. Valores iniciales muy altos (> 5.000 µg/l) obtuvieron significación pronóstica independiente (mal pronóstico) en una serie larga de tumores carcinoides de intestino medio avanzados. No hay síntomas clínicos que puedan relacionarse con una producción excesiva de CgA[49]. Es una prueba fácil de realizar, aunque debe determinarse en ayunas puesto que los resultados pueden variar con la

ingesta de alimentos. Los niveles séricos de CgA pueden estar elevados en otros tumores neuroendocrinos además de los TEGEP, como el feocromocitoma, paraganglioma, carcinoma medular de tiroides, adenomas hipofisarios y de paratiroides, y también, aunque en menor proporción, en los carcinomas pulmonares de célula pequeña[1].

Los niveles plasmáticos de ENE también se utilizan como marcador, pero son menos sensibles que la CgA, pues tan sólo se elevan en el 17-47% de los pacientes. Otro posible marcador bioquímico general es la HCG total y la HCG α, puesto que una pequeña proporción de tumores neuroendocrinos (no funcionantes) sintetizan HCG α y/o β, en particular en los tumores de localización en pulmón y recto, así como los tumores medulares de tiroides y tumores de pulmón de célula pequeña. Se han detectado también niveles plasmáticos de sustancia P en el 100% de los tumores carcinoides, aunque su especificidad es baja.

Aminas biógenas derivadas del metabolismo del triptófano

Su determinación tiene importancia en el diagnóstico bioquímico del síndrome carcinoide. La determinación del 5-HIAA en orina de 24 h es la que se utiliza con mayor frecuencia para el diagnóstico del síndrome carcinoide[51]. Tiene una sensibilidad superior al 70% y una especificidad cercana al 100%, si se descartan elevaciones que den lugar a falsos positivos (ingesta de alimentos ricos en serotonina como la banana, el plátano, la piña, el kiwi, o varios frutos secos como la nuez, pacanas y el aguacate, y también determinados fármacos que contienen guaifenesina, paracetamol, salicilatos y L-dopa). Se trata de un test simple y barato; se considera positiva la excreción superior a 30 mg/día (rango normal 2-8 mg/día). Existen algunos estudios que correlacionan los niveles de 5-HIAA con la masa tumoral y la supervivencia, en que niveles superiores a 150 mg/día se asocian a supervivencias inferiores al año. En el caso del síndrome carcinoide atípico, existen aumentos en plasma de 5-HTTP y no de serotonina al existir una deficiencia de la enzima descarboxilasa, por lo que los niveles de 5-HIAA en orina no se encuentran marcadamente aumentados.

Los niveles de serotonina en el plasma y plaquetas no están indicados por falta de validación de su técnica analítica, a pesar de que algunos autores lo recomiendan en publicaciones aisladas[50].

Hormonas pancreáticas

Este grupo es el formado por las hormonas secretadas por los TNP. Más del 50% de los TNP se definen como no funcionantes, aunque a veces produzcan péptidos hormonales silentes como la sustancia P (PPomas) o neurotensina (neurotensinomas), o niveles subclínicos de los otros péptidos funcionantes. Para el diagnóstico de los TNP funcionantes es preciso demostrar la elevación de las hormonas en cada unos de ellos de forma particular.

El diagnóstico de SZE requiere la demostración de la existencia de una inapropiada elevación de los niveles séricos de gastrina en ayunas (> 1.000 pg/ml) en presencia de hiperclorhidria con PH gástrico igual o inferior a 2.

Los niveles séricos de gastrina solos no son suficientes para el diagnóstico de SZE, puesto que éste puede ser debido a otras causas también asociadas a hiperclorhidria (infección por *H. pylori,* obstrucción gástrica, fallo renal crónico, hiperplasia de las células G antrales, síndrome del intestino corto o antro retenido en pacientes con cirugía tipo Billroth II) o aclorhidria (gastritis atrófica crónica, estados posvagotomía). Estudios recientes muestran que el uso generalizado de inhibidores de la bomba de protones puede dificultar e incluso retrasar el diagnóstico, debido a que pueden interferir en el resultado de las pruebas diagnósticas y, por otra parte, controlar la sintomatología en muchos pacientes, quedando el diagnóstico como una dispepsia inespecífica. Por lo tanto, los inhibidores de la bomba de protones deben pararse, en la medida de lo posible, 1 semana antes de la realización de las pruebas diagnósticas[21].

En los casos en que los niveles séricos de gastrina en ayunas sean inferiores a 1.000 pg/ml y el pH igual o inferior a 2, debe realizarse un test de provocación de gastrina con secretina (admi-

Tabla 3. Síndromes clínicos de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos

Tumor	Hormona	Clínica	Diagnóstico
Carcinoide	Serotonina	*Flushing*, diarrea, lesiones Cutáneas, sibilancias, valvulopatía	5-HIAA en orina
Insulinoma	Insulina	Hipoglucemia de ayuno	Insulinemia/glucemia, proinsulina, test del ayuno 24-72 h
Gastrinoma	Gastrina	Ulcus péptico, diarreas	Gastrinemia, prueba de la secretina
Glucagonoma	Glucagón	Eritema necrolítico migratorio, diabetes *mellitus*, glositis, rágades	Hiperglucagonemia
Somatostinoma	Somatostatina	Esteatorrea, colelitiasis, diabetes *mellitus*	Hipersomatostinemia
VIPoma	Péptido intestinal vasoactivo	Diarrea acuosa, hipoclorhidria, hipocaliemia	VIPemia

nistración de 2 µg/kg ev.), en que unos niveles de gastrina superiores a 200 pg/ml serán diagnósticos. El test de estimulación con gluconato cálcico debe reservarse para los casos con elevada sospecha clínica y test de secretina negativo.

Si se realiza la medición de la secreción ácida basal (BAO, *basal acid output*), más del 85% de los pacientes presentan valores superiores a 15 mEq/h (> 5 mEq/h en presencia de cirugía gástrica previa que produzca disminución de la secreción ácida), pudiéndose usar también como criterio diagnóstico[21] (Tabla 4).

Tabla 4. Criterios diagnósticos comunes para el SZE

Sospecha clínica: úlceras duodenales atípicas, múltiples, recurrentes o refractarias, sin infección con *H. pylori*, con diarrea, historia familiar o asociada a litiasis renal o trastornos hipofisarios

Niveles de gastrina sérica en ayunas > 1.000 pg/ml

PH gástrico ≤ 2

BAO > 15 mEq/h (> 5 mEq/h en cirugía gástrica que reduzca la secreción ácida)

Test de estimulación de gastrina positivo (niveles de gastrina séricos > 200 pg/ml)

La prueba diagnóstica clásica para el insulinoma es el ayuno de 72 h, en que se realiza la medición conjunta de glucosa e insulina en plasma cada 2-4 h. En el caso del insulinoma se apreciarán niveles sintomáticos de hipoglucemia en presencia de niveles inapropiadamente altos de insulina en sangre. Este test se considera positivo si la relación insulina/glucosa es mayor de 0,3. Para diferenciar el insulinoma de otras situaciones que cursan con hipoglucemia pueden usarse tests adicionales, como la medición de la proinsulina y el péptido C. La proinsulina está aumentada en el 80-90% de los casos, y el péptido C suele ser normal. Esto último sirve para diferenciar los casos de hiperinsulinismo facticio, en los que ambos productos están disminuidos. Otras situaciones que hay que descartar son ingestión de fármacos hipoglucemiantes y la presencia de autoanticuerpos antirreceptor de insulina, que pueden ocasionar cuadros clínicos similares

El diagnóstico puede establecerse de forma inequívoca utilizando los siguientes seis criterios[23]:

– Glucemia ≤ 40 mg/dl (≤ 2,2 mmol/l).
– Niveles concomitantes de insulina ≥ 6 µU/l.
– Niveles de péptido C ≥ 200 pmol/l.

– Niveles de proinsulina ≥ 5 pmol/l.
– Niveles de β-hidroxibutirato ≤ 2,7 mmol/l.
– Ausencia de sulfonilureas (o metabolitos) en plasma y orina.

El diagnóstico del VIPoma requiere la demostración de la elevación en plasma de VIP en ayuno (> 900 pg/ml) y la presencia de diarrea secretora de gran volumen (como mínimo 700 l/día). Se consideran los volúmenes inferiores a 700 ml/día no compatibles con el diagnóstico de VIPoma.

En el glucagonoma el diagnóstico se confirma mediante la detección de niveles altos de glucagón en plasma (> 500 pg/ml).

Existen otras situaciones de hiperglucagonemia, en que los niveles de glucagón suelen ser inferiores a 500 pg/ml, como la insuficiencia renal crónica, cetoacidosis diabética, ayuno prolongado, pancreatitis aguda, acromegalia, hipercortisolismo, sepsis, quemaduras graves, estrés grave (traumatismos, ejercicio), hiperglucagonemia familiar e insuficiencia hepática[24].

La presencia de PP alto en plasma es específica para diferenciar los PPomas de los adenocarcinomas, en presencia de una masa pancreática. Sin embargo, una elevación del PP en plasma puede aparecer en otras circunstancias, tales como: tumores endocrinos pancreáticos funcionantes, tumores carcinoides, edad avanzada, resección intestinal, abuso de alcohol, infecciones, enfermedades inflamatorias crónicas, diarreas agudas, insuficiencia renal crónica, diabetes *mellitus,* pancreatitis crónica recidivante, hipoglucemia e ingesta alimentaria. El test de supresión con atropina es capaz de suprimir la liberación de PP en un 50% de los casos en que esta elevación no es debida a un tumor, y no es capaz de suprimir el PP producido en células tumorales[25]

Igualmente, se elevan en plasma los respectivos péptidos hormonales en los casos de somatostatinoma, GRFoma, ACTHoma, etc.[24]. Por otra parte, cualquier tumor endocrino pancreático puede sintetizar y secretar varias hormonas, dando lugar a síndromes mixtos con relativa frecuencia. Asimismo, a lo largo de su evolución, pueden presentar secreción de hormonas no secretadas previamente.

Los tumores neuroendocrinos no suelen presentar elevaciones importantes del antígeno carcinoembrionario (CEA), por lo que, si se detectan elevaciones importantes del mismo, habría que descartar otras causas como la presencia de un segundo tumor de estirpe epitelial[51].

Técnicas de imagen y endoscopia

La tomografía computarizada (TC) de alta definición suele ser la primera prueba de imagen donde se pueden identificar lesiones sospechosas. Debe realizarse siguiendo un protocolo homogéneo que incluya la inyección de contraste yodado y evaluación de tres fases[52] (fase arterial, parenquimatosa y portal), puesto que las metástasis hepáticas son muy frecuentes y pueden estar muy vascularizadas. Mediante la TC y también la ecografía es posible tomar biopsias de los tumores primarios o sus metástasis para el diagnóstico histopatológico. Además, describe anatómicamente las características de la lesión primaria en los casos con gammagrafía con octreótido positiva, y es la exploración principal en los casos con gammagrafía con octreótido negativa.

La gammagrafía con octreótido (octreótido conjugado con indio In^{111} pentetreótido) es la técnica con mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico y estudio de extensión de los TEGEP bien diferenciados diseminados, puesto que el 80% de ellos expresan receptores del tipo 2 de somatostatina, tanto en el primario como en las metástasis, que son a los que se une el octreótido marcado con partículas γ[53]. Nos permite identificar también aquellos tumores que expresan el tipo 5 del receptor de somatostatina. El insulinoma es una excepción, puesto que sólo el 50% expresa estos receptores, lo que se relaciona con menor sensibilidad[53]. De esta forma, nos permite obtener información de aquellos pacientes que podrían beneficiarse de tratamientos con análogos de la somatostatina ligados o no a radionúclidos. Puede presentar falsos positivos en casos de granulomas (sarcoidosis, tuberculosis…), linfocitos activados (linfomas, infecciones de heridas) y enfermedades tiroideas (tiroiditis), que en algún estudio comunicado han llegado al 12%.

La RM puede ser útil en el caso de que se sospechen metástasis hepáticas, no visualizadas con

las otras técnicas de imagen. En un estudio comparativo de técnicas de imagen en metástasis hepáticas, la RM tuvo mayor sensibilidad que la gammagrafía con octreótido[54]. También es de elección en la detección de otros tumores neuroendocrinos como el tiroidal o los adenohipofisarios.

La gastroscopia o la colonoscopia con biopsias son útiles para el diagnóstico de los tumores del tracto gastrointestinal superior o inferior. Estas técnicas endoscópicas nos permiten también obtener biopsias de las lesiones tumorales, y de ahí su importancia. En los carcinoides gástricos la gastroscopia con biopsia es crucial en el diagnóstico. El consenso actual determina que en los tipos 1 y 2 deberían recogerse biopsias del antro y del *fundus,* además de las biopsias de los pólipos, para determinar el diagnóstico asociado de gastritis crónica atrófica. La ultrasonografía endoscópica puede ayudarnos a determinar la profundidad de invasión en la pared gástrica, y debería realizarse en los casos mayores de 1 cm de tamaño de los tipos 1 y 2, y en los del tipo 3. En los ECLomas de menos de 1 cm, la gastroscopia suele ser el único procedimiento recomendado. En los tumores con riesgo de metástasis, principalmente en el tipo 3 o los que presentan invasión local en la ecoendoscopia, debería realizarse un estudio de extensión mediante gammagrafía con octreótido y TC/RM.

En los carcinoides de colon la colonoscopia con biopsia es la mejor prueba para el diagnóstico del primario.

Para la localización de tumores primarios no aparentes, la ecoendoscopia pancreática, con o sin punción aspirativa con aguja fina, y el tránsito intestinal con cápsula endoscópica son pruebas con una buena sensibilidad, especialmente indicadas en casos con tumores primarios pequeños.

La tomografía por emisión de positrones (PET) con ^{18}F-fluorodesoxiglucosa (FDG-PET) no es útil en los tumores bien diferenciados, y sólo los tumores con una actividad proliferativa alta o mal diferenciados muestran un incremento en la captación de FDG. Por ello, se han desarrollado nuevos trazadores con precursores de aminas marcados con ^{11}C, de los cuales el más sensible resultó el 5-hydroxi-L-triptófano (5-HTP), que ha sido seleccionado para su aplicación clínica. En estudios comparativos con tumores carcinoides y TNP, el ^{11}C-5-HTP PET demostró su superioridad con respecto a la TC y la gammagrafía con octreótido[55], aunque su uso está limitado porque el trazador tiene una vida media muy corta y sólo se encuentra disponible en el centro de la Universidad de Uppsala (Suecia). Recientemente, se ha incorporado un PET marcado con galio, el Ga^{68}-DOTA-octreótido PET, con una definición equivalente y más económico. Actualmente, no está claro el papel de la PET en estos tumores, aunque se cree que no sería necesaria en la mayoría de los casos.

Protocolo diagnóstico

Ante la sospecha de un TEGEP (con clínica e imagen compatibles) se debe completar el estudio de imagen –habitualmente mediante TC abdominal y gammagrafía de octreótido, aunque la RM y la ECO abdominal pueden también tener un papel– y considerar la realización de un estudio hormonal inicial con CgA sérica y 5-HIAA en orina de 24 h y la realización de pruebas más específicas de localización como endoscopias o ecoendoscopias, según la localización sospechada. En caso de sospechar un tumor pancreático funcionante deberían determinarse los niveles séricos de la hormona correspondiente y los tests bioquímicos y funcionales (véase apartado 7.1.) Posteriormente, estaría indicada la biopsia tumoral, excepto en algunos casos de tumores neuroendocrinos pancreáticos localizados por técnicas de imagen o diagnosticados por estudios funcionales en los que puede considerarse la resección quirúrgica sin diagnóstico histológico previo[1]. El estudio anatomopatológico debe proporcionar información sobre la morfología y el grado de diferenciación, al igual que otros factores como la inmunohistoquímica de marcadores neuroendocrinos generales y específicos y factores pronósticos como la invasividad, necrosis, índice mitótico e índice proliferativo Ki-67. En casos de enfermedad avanzada se debería intentar obtener una biopsia lo más amplia posible, y sólo en casos excepcionales contemplar la obtención de material diagnóstico mediante punción aspirativa con aguja fina[12].

En los casos de metástasis hepáticas de origen no filiado, aunque sugestivas de tumor neuroendocrino, estaría indicado realizar el estudio histológico y un estudio hormonal completo con CgA, PP, insulina, proinsulina, péptido C, gastrina, glucagón, somatostatina, VIP, corticotropina sérica y 5-HIAA en orina de 24 h, también calcio iónico y hormona paratiroidea junto con calcitonina y antígeno carcinoembrionario para descartar MEN-1 y 2, respectivamente[2].

Seguimiento

En el seguimiento de los casos de tumores locales tratados, se deben realizar determinaciones periódicas radiológicas –TC y gammagrafía con octreótido marcado de manera alternante– y bioquímicas –solamente de los marcadores séricos generales de origen neuroendocrino y de las hormonas específicas cuyos valores resultaran elevados en el estudio diagnóstico o basal–. La periodicidad variará dependiendo de la situación clínica y del tipo de tumor. No existen protocolos ni guías detalladas publicadas, pero habitualmente se realiza un control semestral durante los primeros 2 años después de una cirugía con intención radical, y posteriormente anual.

En los casos metastásicos o con enfermedad residual la periodicidad de las determinaciones radiológicas y bioquímicas (sólo los marcadores inicialmente elevados) es habitualmente trimestral en los casos en tratamiento activo, o cada 3-6 meses si la enfermedad es de lenta progresión y no está recibiendo tratamientos específicos antitumorales. En los casos de tumores endocrinos pancreáticos se debe contemplar la solicitud de una batería bioquímica general anual, puesto que hay casos que pueden presentar elevación de hormonas no elevadas previamente, lo que forma parte de la historia natural de estos tumores en un número significativo de casos.

TRATAMIENTO

El tratamiento de los TEGEP depende, en gran medida, de la localización del tumor primario y de su extensión. En situación de enfermedad avanzada, es necesario un abordaje multidisciplinario y coordinado por varios especialistas en la mayoría de los casos. Debido a su heterogeneidad y baja frecuencia existen pocos ensayos clínicos que hayan generado un nivel de evidencia médica apropiado en un gran número de situaciones de la práctica clínica habitual.

Tratamiento de la enfermedad localizada

La cirugía radical mediante la resección del tumor primario es el único tratamiento curativo de los TEGEP. Incluso cuando no se consigue la curación, la cirugía puede prolongar la supervivencia, facilitar el control de síntomas relacionados con la secreción hormonal y prevenir o tratar las complicaciones locales. La cirugía de los tumores carcinoides con enfermedad resecable debe ser oncológica en todos los casos, excepto en casos claros de tumores benignos, como algunos carcinoides gástricos, o en carcinoides de bajo potencial de malignidad, como el de apéndice o recto de un tamaño inferior a 1-2 cm, en los cuales se puede asumir una resección local con márgenes libres como única maniobra quirúrgica, e incluso resecciones endoscópicas. En los pacientes con tumores carcinoides gástricos del tipo 1 o 2, con pocos pólipos inferiores a 1 cm, se recomienda la realización de resección endoscópica. Para los tumores de mayor tamaño con pocos pólipos se recomienda igualmente la resección local mediante la endoscopia (después de realizar ecoendoscopia donde no se aprecie invasión de la muscular propia). En los casos en los que existan múltiples pólipos de más de 1 cm, invasión de la mucosa o recurrencias, la resección quirúrgica o la antrectomía (reduce la estimulación de las células G antrales) estarían recomendadas. Por el contrario, en los tumores carcinoides gástricos del tipo 3 se recomienda la misma cirugía que en los adenocarcinomas con gastrectomía parcial o total, y disección de los ganglios linfáticos[16].

Los tumores NE duodenales localizados pueden ser resecados mediante endoscopia o cirugía local, en la mayoría de las ocasiones, con buenos resul-

tados, pues acostumbran a ser menores de 2 cm y limitados a la mucosa o submucosa. Cuando son de gran tamaño deberían tratarse mediante duodenopancreatectomía de Whipple[56]. En los tumores carcinoides del intestino distal el tratamiento quirúrgico incluye la resección de yeyuno, íleon o región ileocecal. En el caso frecuente de que sean múltiples, todos deben estar contenidos en el segmento intestinal resecado. La resección mesentérica debe incluir los ganglios linfáticos afectos y debe realizarse la escisión de otros depósitos tumorales mesentéricos o retroperitoneales[57].

En el tratamiento quirúrgico de los carcinoides apendiculares, los menores de 2 cm se tratan únicamente con una apendicectomía simple si no hay evidencia de diseminación, y los mayores de 2 cm o con signos de invasión del mesoapéndice, con hemicolectomía derecha. Algunos autores abogan también por la hemicolectomía derecha en casos de localización en la base apendicular y/o tamaño mayor de 1 cm. En los casos de carcinoides *globet-cell* está indicada una hemicolectomía derecha y disección linfática, en los mayores de 1 cm, pudiéndose tratar las metástasis ováricas y peritoneales con ooforectomía y omentectomía, respectivamente[58,59].

En los carcinoides de colon la indicación quirúrgica es superponible a la de los adenocarcinomas. En los carcinoides rectales las lesiones menores de 2 cm presentan una proporción baja de metástasis al diagnóstico, por lo que pueden tratarse con resección local submucosa, que en casos de tumores benignos (grupo 1 de la OMS, < 1 cm) se puede realizar por vía endoscópica. En los casos mayores de 2 cm o si se demuestra invasión de la muscular u otros signos de malignidad, deben tratarse como un adenocarcinoma con resección anterior baja o abdominoperineal[60].

Los TNP no funcionantes acostumbran a presentarse con grandes volúmenes tumorales, y requieren cirugía pancreática mayor con linfadenectomía regional en todos los casos. En los TNP funcionantes el tipo de cirugía dependerá del tamaño, la localización y el potencial maligno, pudiéndose practicar una duodenopancreatectomía de Whipple, resección distal del páncreas o enucleación tumoral. Deben resecarse los ganglios linfáticos cuando se sospecha malignidad. El 90% de los insulinomas son benignos, por lo que su tratamiento de elección es la enucleación. En caso de apreciarse signos de malignidad podría requerir una pancreatectomía parcial o total. En un pequeño porcentaje de casos, estos tumores forman parte del síndrome MEN-1. Para los insulinomas en el contexto MEN-1, la enucleación de lesiones en la cabeza del páncreas y una pancreatectomía caudal, cuando hay tumores localizados en cuerpo y cola del páncreas, es el procedimiento más adecuado. Los gastrinomas suelen tener un comportamiento menos maligno en el contexto de MEN, las lesiones suelen ser pequeñas y múltiples, las recurrencias frecuentes, y no está claro el beneficio de la resección quirúrgica en tumores menores de 2 cm. La cirugía tipo Whipple estaría indicada en casos de grandes masas o enfermedad localmente avanzada. En tumores detectados por imagen mayores de 2 cm de diámetro la resección disminuye la probabilidad de diseminación metastásica hepática[25].

No debe olvidarse el tratamiento sintomático con análogos de somatostatina en el preoperatorio de TEGEP funcionantes para evitar crisis carcinoides y de otros síndromes durante la manipulación quirúrgica del tumor. En gastrinomas el tratamiento sistémico de elección lo constituyen los inhibidores de la bomba de protones para el control de la secreción ácida. El diazóxido es útil en el tratamiento de la hipoglucemia de los insulinomas; el glucagón y los corticoides pueden usarse en casos excepcionales. En pacientes con síndrome de Cushing por secreción de ACTH, el ketoconazol, así como la adrenelectomía bilateral, deberían considerarse en los pacientes que no responden a otras terapias[19].

En los TEGEP no existe indicación de tratamiento adyuvante cuando la cirugía es radical.

Tratamiento de la enfermedad avanzada o irresecable

El tratamiento de los TEGEP bien diferenciados avanzados es multidisciplinario; un número importante de casos presentan metástasis al diagnóstico y hasta un 20-25% más las pueden desarrollar a lo largo de su evolución. Sin embargo, debido a que suelen presentar una lenta progresión y a los avances en el manejo pluridisciplinario, las

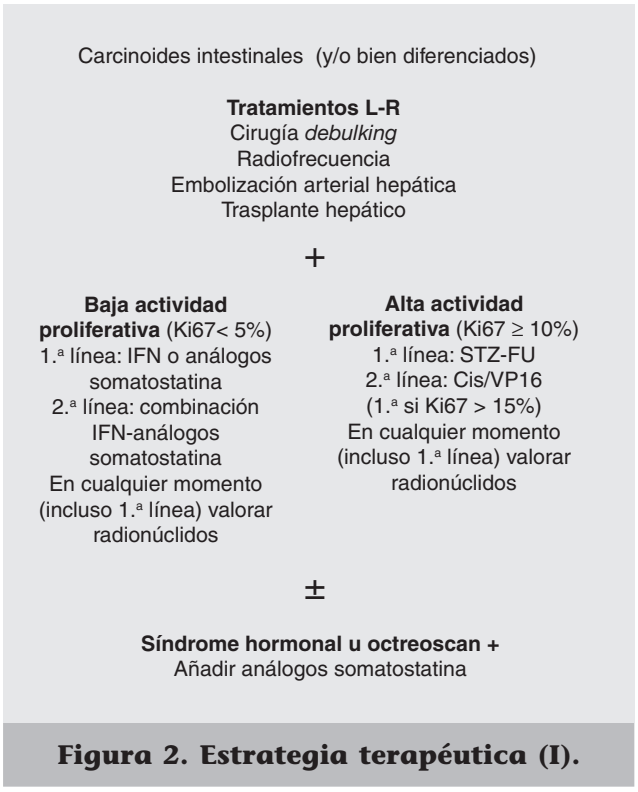


Figura 2. Estrategia terapéutica (I).

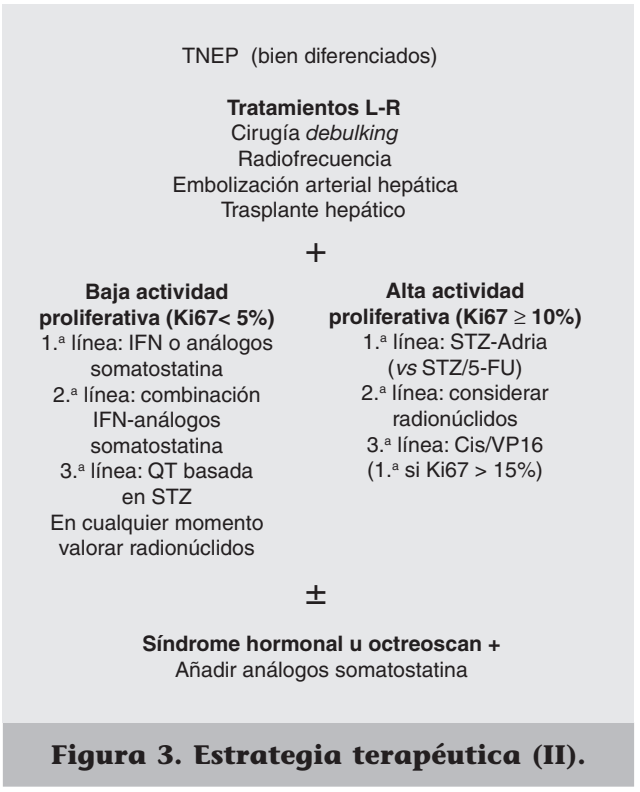


Figura 3. Estrategia terapéutica (II).

estimaciones de supervivencia a 5 años son superiores al 50% para los tumores carcinoides, y de aproximadamente un 35% para los TNP[8]. En algunas ocasiones la enfermedad metastásica puede tener un curso indolente y se puede mantener una actitud expectante, aunque el 90% de los casos progresan al cabo de 1 año, y por ello hay que hacer un seguimiento clínico, bioquímico y radiológico en estos casos para no retrasar el inicio del tratamiento en la progresión, puesto que el volumen de la enfermedad diseminada es un factor pronóstico reconocido[1,61].

Para tumores carcinoides avanzados de localizaciones menos habituales, es decir, extraintestinales, el abordaje debe fundamentarse en estudios pequeños y evidencias indirectas extraídas de la bibliografía basada en los TEGEP de localizaciones más frecuentes (intestino delgado y páncreas). Por ello, se recomiendan los tratamientos locorregionales, siempre que sean técnicamente posibles, seguidos de tratamiento sistémico basado en QT o IFN dependiendo del índice proliferativo y de la rapidez evolutiva, con la adición de análogos de somatostatina en los casos funcionales y con positividad en la gammagrafía con octreótido[4]. En las figuras 2 y 3 se encuentra un algoritmo terapéutico para las situaciones más frecuentes.

Tratamiento quirúrgico

El hígado es el sitio de diseminación más frecuente de los tumores neuroendocrinos. Los TNE con metástasis hepáticas son subsidiarios de tratamientos radicales con cirugía completa (potencialmente curativa), citorreductora o complementada con técnicas de ablación local. Estos tratamientos tienden a aumentar la supervivencia y mejorar la calidad de vida. Únicamente son candidatos a una resección quirúrgica completa entre el 10-20% de los enfermos con metástasis hepáticas, sin diseminación de la enfermedad a otros órganos. A partir de series retrospectivas se ha publicado una super-

vivencia a 5 años superior al 60% en el global de los pacientes intervenidos, y de más de un 80% en resecciones completas[62] frente al 25% en los pacientes metastásicos no resecados[63]. La realización de resecciones que supongan una exéresis de, al menos, el 90% del volumen tumoral (cirugía citorreductora) supone también un beneficio, tanto clínico como en supervivencia, en particular en el caso de los tumores funcionantes. El control de la sintomatología endocrina se consigue inicialmente en el 80-90% de los pacientes, con una duración media entre 19-26 meses[64]. Esta cirugía puede acompañarse, además, de otros procedimientos ablativos como el tratamiento con láser de las metástasis, la ablación por radiofrecuencia, la embolización o quimioembolización de las metástasis hepáticas, mejorando los resultados. El tratamiento seleccionado debe diseñarse individualmente para cada paciente.

Dependiendo de la localización de las metástasis hepáticas, se utilizan diferentes abordajes quirúrgicos, como la resección hepática atípica (enucleación), una o más resecciones segmentarias, hemihepatectomía y hemihepatectomía ampliada. La cirugía de las metástasis hepáticas debería incluir siempre la realización de ecografía intraoperatoria para la detección de todas las metástasis y de la relación de los principales vasos intra y extrahepáticos con los conductos biliares.

El desarrollo de los análogos de la somatostatina ha facilitado el procedimiento quirúrgico, reduciendo el riesgo de crisis carcinoides y otros acontecimientos graves durante la intervención.

Si se localiza el tumor primitivo en el intestino delgado, se debe considerar la resección quirúrgica radical del primario, incluso ante la presencia de metástasis irresecables, para anticiparse a posibles problemas de clínica isquémica y oclusiva intestinal provocados por la reacción desmoplásica típica en esta localización[65].

Trasplante hepático

A diferencia de otros tipos de tumores, y debido al lento crecimiento de los TNE, existe la posibilidad del trasplante hepático. Ha de ser considerado en aquellos pacientes jóvenes con metástasis hepáticas exclusivas no tributarias de resección completa o citorreductora, con un bajo grado histológico (bien diferenciados), que han fracasado a otros tratamientos y presentan síntomas hormonales o riesgo de fallo hepático que comprometen la vida. En la mayoría de series publicadas existe una alta tasa de recurrencia, supervivencia a 5 años no superior a las series sin trasplante hepático y alta morbimortalidad. Se han comunicado factores de buen pronóstico, como edad inferior a 50 años, carcinoides de intestino delgado, ausencia de cirugía extensa concomitante o expresión de E-cadherina y Ki-67 inferior al 5%[66].

Tratamientos locorregionales

A pacientes que, *a priori,* no serían candidatos a tratamiento quirúrgico, se les puede ofrecer una opción de abordaje radical combinando la cirugía con la ablación por radiofrecuencia térmica[67], especialmente en metástasis de localizaciones profundas no subsidiarias de resección o múltiples metástasis pequeñas. También puede contemplarse la radiofrecuencia como técnica única en casos seleccionados con un número limitado de metástasis hepáticas bilobares irresecables[62,68]. El alivio sintomático se obtiene en el 95% de los pacientes, siendo significativo o completo en el 80%, con una duración media alrededor de 10 meses[68].

La embolización selectiva sola o en combinación con la QT intraarterial (quimioembolización) es un procedimiento empleado para reducir los síntomas clínicos e inducir regresión de las metástasis hepáticas. La embolización selectiva de arterias periféricas induce isquemia temporal. La quimioembolización consiste en la inyección intraarterial de un fármaco citotóxico junto con material embolizante, de tal forma que la concentración local del citotóxico puede llegar a ser hasta 20 veces más elevada que la lograda mediante una inyección endovenosa sistémica. Los citotóxicos usados más frecuentemente son el 5-fluorouracilo (5-FU), la doxorrubicina, la mitomicina C y la estreptomicina[69]. La embolización y quimioembolización deben ser realizadas en pacientes

seleccionados y por centros con experiencia, ya que no son raras las complicaciones. Un efecto secundario relativamente frecuente es el síndrome postembolización con náuseas, dolor en hipocondrio derecho, fiebre y elevación de las transaminasas hepáticas. Efectos secundarios graves son la necrosis de la vesícula biliar, el síndrome hepatorrenal, pancreatitis y el absceso pancreático, pudiendo ser éstos incluso mortales. Se estima que la mortalidad de estos procedimientos pudiera incluso superar el 5%, aunque en pacientes bien seleccionados y en centros de referencia debe ser inferior al 1%. Con la técnica de la embolización se han publicado respuestas objetivas tumorales entre el 37-60% de los pacientes tras una única embolización, aunque es frecuente la necesidad de varias embolizaciones en pacientes con enfermedad funcionante. En casos no erradicables, la embolización o quimioembolización ha demostrado ser eficaz en el control sintomático y antiproliferativo, con respuestas bioquímicas en el 70-90% de los pacientes y una reducción significativa del tumor entre el 30-50% de los casos, con una duración de la respuesta sintomática entre 15-30 meses. Los tumores carcinoides parecen tener mejores resultados que los TNP con la embolización, pero los TNP parecen beneficiarse más de la adición de QT intraarterial a la embolización que los tumores carcinoides[69,70].

Tratamientos sistémicos

Análogos de la somatostatina

Los TEGEP expresan los cinco receptores de somatostatina, aunque en cantidades distintas. El receptor tipo 1 se expresa en un 60-70%, el tipo 2 en un 80-85%, el tipo 3 en un 20-30%, el 4 en un 10-15%, y el 5 en un 50-60%. La somatostatina ejerce, por una parte, acciones citotóxicas y citostáticas, ya que detiene el ciclo celular en fase G1 y, por otra, inhibe la liberación de péptidos en células endocrinas y tumores funcionantes. También ejerce efectos independientes del receptor que influyen sobre el crecimiento celular, como los efectos endocrinos, la inhibición de la angiogénesis y efectos sobre el sistema inmune. Así, sus análogos son derivados octapeptídicos con una estructura y actividad similares a las de la hormona somatostatina, que contiene 14 aminoácidos, pero con una semivida y una duración de acción más prolongadas que ésta. El efecto de los análogos de la somatostatina está mediado por los subtipos 2 y 5 del receptor de la somatostatina, y en menor grado por el tipo 3[71]. Los dos análogos utilizados en clínica actualmente son el octreótido y el lanreótido. Del octreótido hay formulaciones de liberación inmediata y retardada (Sandostatin® y Sandostatin LAR®). El lanreótido está disponible en formulación de liberación lenta (Somatulina®) y más retardada (Somatulina Autogel®). El octreótido se administra a dosis de 0,1-0,5 mg/8 h sc., y en su forma retardada LAR en dosis de 20-60 mg/28 días im. El lanreótido, en su formulación autogel, se suele administrar a dosis de 120 mg/28 días en los TEGEP, y se administra por vía sc. profunda. Estos dos análogos de somatostatina tienen una eficacia equivalente. Consiguen el control sintomático en un 60% de los pacientes, un 70% de respuestas bioquímicas. Sin embargo, las respuestas radiológicas sólo se observan en menos del 5% de los pacientes, aunque hasta el 36-70% presentan estabilización de la enfermedad con una duración mediana de 12 meses (rango 2-60 meses)[19]. El alto índice de estabilizaciones de algunas series se debe interpretar con cautela, puesto que podría reflejar un curso indolente de la enfermedad más que un beneficio real del tratamiento.

Los análogos de la somatostatina son el principal tratamiento médico en pacientes con síntomas relacionados con TNE productores de aminas y péptidos. También puede plantearse su utilización en pacientes asintomáticos con enfermedad progresiva, de lenta evolución y bajo índice de proliferación (Ki-67 < 5%). El octreótido de corta duración se utiliza para tratar y evitar las crisis carcinoides antes, durante y después de procedimientos como la cirugía o la embolización. El efecto adverso más importante de este grupo de fármacos es la aparición de litiasis biliar por inhibición de la liberación de colecistocinina, que induce al vaciado posprandial de la vesícula biliar. Hasta el 60% de los pacientes con tratamiento de larga duración pueden desarrollar barro bi-

liar en la vesícula, pero menos del 10% se asocia a cólico biliar. Pueden aparecer también náuseas, flatulencia, dolor abdominal, diarrea y esteatorrea debido a la inhibición del funcionamiento fisiológico gastrointestinal. Otros efectos adversos poco frecuentes son: dolor en la zona de la inyección, hipo e hiperglucemias, exantema, alopecia y retención de líquidos. Casi nunca es necesario suspender el tratamiento debido a efectos adversos[19].

Interferón α

La citocina IFN α se introdujo en el tratamiento de los carcinoides de intestino medio a principios de 1980[72] al observarse que los pacientes con este tipo de neoplasias tenían un funcionamiento bajo de las células *natural killer* (NK) en comparación con donantes de sangre sanos. El IFN α era en aquel momento el único compuesto conocido capaz de estimular la actividad de las células NK[73].

Disponemos en la actualidad de formulaciones recombinantes (INTRON A®, Roferon A®), IFN pegilados de larga duración (PEG-INTRON A®, Pegasys®) y de un IFN de los leucocitos humanos (Multiferon®). La dosis debe ajustarse individualmente en cada paciente. El objetivo sería la reducción del recuento leucocitario en sangre hasta aproximadamente los 3.000 × 10^6. Habitualmente esta dosis de IFN α no pegilado suele ser de 3-5 MU, 3-5/semana sc. Las tasas de respuestas sintomáticas se encuentran entre el 40-60%, bioquímicas entre 30-60%, y radiológicas entre 10-15%. En el 40-60% de los pacientes con carcinoides del intestino medio se observa estabilización del tumor, con periodos de duración largos (> 6 meses). Existen casos excepcionales comunicados con estabilización durante 10-15 años[73]. Su indicación principal en monoterapia o en combinación con análogos de la somatostatina sería en segunda línea en TEGEP de baja proliferación (Ki-67 < 5%) con síndrome asociado, tras el fallo a los análogos. En los TEGEP no funcionantes con índice de proliferación bajo (Ki-67 < 5%) se puede considerar su uso en primera línea, ya sea en monoterapia o en combinación con los análogos. Se han publicado tres ensayos aleatorizados que comparan IFN α contra su combinación con análogos de somatostatina[74-76]. Los tres tienen una muestra insuficiente para identificar diferencias significativas en SG, pero en dos de ellos[74,76] se observan diferencias claras en supervivencia libre de progresión y una tendencia en SG a favor del tratamiento combinado. Estos beneficios fueron más obvios en el caso de carcinoides de intestino delgado secretores de serotonina con un tratamiento previo homogéneo que consistía en resección del primario y embolización arterial hepática[76]. Sólo en uno de los tres ensayos no se observaron mejorías en supervivencia libre de progresión[75]. Éste incluía una mayoría de pacientes con tumores de origen en el intestino primitivo anterior. Aun así, se observó mejoría en el control sintomático y la aparición de respuestas retardadas en la rama de tratamiento combinado.

Es frecuente la toxicidad con este tratamiento, puesto que se trata de una citocina con múltiples acciones intracelulares. La mayoría de pacientes experimenta síntomas similares a la gripe y fiebre durante la primera semana de tratamiento. La toxicidad más grave, y que limita la dosis, es la fatiga crónica (en 30-75% de los pacientes), trastorno depresivo (5-10%), y trastornos neurológicos (5-10%). Otros efectos secundarios son la anemia, leucopenia y trombocitopenia y aumento de las enzimas hepáticas en el 10-30% de los pacientes. Efectos graves podrían ser el desarrollo de miositis y *lupus* eritematoso sistémico (LES). También pueden desarrollarse reacciones autoinmunes como tiroiditis. Son contraindicaciones la hepatitis autoinmune, psoriasis, LES, artritis reumatoide y demencia[73].

La combinación de QT e inmunoterapia ha sido ensayada sin mostrar beneficio respecto a cada estrategia por separado y aumentando notablemente la toxicidad[77,78], por lo que no se considera actualmente un abordaje válido.

Quimioterapia

– Tumores carcinoides. La QT es poco eficaz en el tratamiento de los tumores carcinoides bien diferenciados con un índice proliferativo

bajo[79,80]. Los tumores carcinoides muestran tasas de respuesta modestas a la QT. La monoterapia se ha mostrado ineficaz; por ello, se han ensayado distintos esquemas de tratamiento combinado, siendo el más habitual la combinación de estreptozocina (STZ) con 5-FU. En los estudios fase II publicados se consiguen tasas de respuestas bioquímicas entre 0-40% y una tasa de respuestas objetivas de 0-21%[79].

En el año 2005 fue publicado un ensayo fase II/III en que se comparaba el esquema clásico de STZ/5-FU con STZ/adriamicina, y no se encontraron diferencias en porcentaje de respuestas ni en SG[81], por lo que los autores concluyeron que el esquema de referencia debería ser la combinación de estreptozocina con 5-FU, por ser el menos tóxico. El consenso es que en estos tumores la QT debería reservarse para situaciones en las que otras estrategias han fallado, en casos en que existe una rápida progresión de la enfermedad o síntomas funcionantes no controlables.

– TNP. Han sido clásicamente definidos como tumores más sensibles a la QT. Al igual que en los tumores carcinoides, la combinación de STZ con 5-FU fue extensamente empleada y considerada como estándar hasta la década de 1990[82]. En 1992, Moertel, et al. publicaron un ensayo aleatorizado en el que se comparaba STZ-5-FU con STZ-adriamicina[83]. La tasa de respuestas fue de 45 y 69%, respectivamente, consiguiendo también el esquema con adriamicina una mejor SG. Este alto porcentaje de respuestas no se ha reproducido en series recientes con estos dobletes al utilizar metodología moderna más estricta en la evaluación radiológica. El triplete STZ-5-FU-adriamicina ha mejorado los resultados de estas series recientes que no reproducían la alta tasa de respuestas publicadas en las décadas de 1980 y 1990, aunque no existen ensayos aleatorizados que confirmen su superioridad respecto a la combinación con dos fármacos[84]. Por lo tanto, la QT basada en combinaciones de STZ y 5-FU o doxorrubicina se debe valorar en la primera línea en la enfermedad avanzada. La neoadyuvancia con QT sería una estrategia plausible en aquellos enfermos con diseminación hepática como única localización metastásica, no operables por su volumen tumoral, en cuyo caso se podría aconsejar el esquema STZ-5-FU-adriamicina.

Entre los efectos adversos de las combinaciones de citotóxicos como STZ más 5-FU o doxorrubicina destacan las náuseas y vómitos y la toxicidad renal, siendo esta última la que limita la dosis. Los antagonistas de los receptores 5-HT3 pueden controlar las náuseas en el 80-90% de los casos.

En resumen, el tratamiento con QT debería considerarse en primera línea en los TNP de páncreas y también en algunos carcinoides con Ki-67 superior al 10% (p. ej. gástrico). También se puede contemplar como tratamiento de segunda línea en tumores carcinoides que hayan fracasado a terapias biológicas o a radionúclidos.

No se han encontrado factores predictores de respuesta al tratamiento con agentes citotóxicos. Los marcadores bioquímicos pueden ser útiles, pero habitualmente hay que esperar al menos 2-4 semanas hasta que pueda apreciarse una disminución significativa de éstos.

Los carcinomas endocrinos mal diferenciados o anaplásicos (grupo 3 dentro de la clasificación de la OMS del año 2000) muestran una alta tasa de respuestas (42-67%) a la combinación de cisplatino con etopósido, siendo, sin embargo, poco duraderas, con un tiempo a la progresión corto (8-9 meses)[85]. Los TEGEP bien diferenciados no suelen responder a esta combinación[85]. La combinación de cisplatino más etopósido se acompaña de importante toxicidad, con alopecia, emesis, toxicidad renal, hematopoyética y neuropatía. La combinación con carboplatino y etopósido es menos tóxica, pero su efectividad no ha sido evaluada.

Se recomienda una combinación del tratamiento citotóxico con análogos de la somatostatina en pacientes con síndromes clínicos relacionados con la producción excesiva de hormonas, a pesar de la ausencia de ensayos que exploren esta situación. Al añadir análogos de la somatostatina mejoran los síndromes clínicos y también se evita la aparición de crisis graves relacionadas con la liberación de sustancias vasoactivas por necrosis tumoral debida al tratamiento quimioterápico.

Radionúclidos

Otro tratamiento cuya eficacia se ha validado recientemente es la administración sistémica de radiofármacos unidos a análogos de somatostatina (Y^{90}-DOTA-octreótido, Y^{90}-DOTA TOC, Lu^{177}-DOTA-*octreotate*), la cual se puede considerar en cualquier momento del curso evolutivo de los TEGEP bien diferenciados, con positividad en la gammagrafía con octreótido, aunque de momento no están disponibles en España[86]. Las tasas de respuestas han sido de un 20-25% de reducción significativa del tumor, con respuestas bioquímicas y clínicas de un 40-50%. El papel preciso del tratamiento radiactivo no ha sido definido todavía, aunque futuros ensayos nos darán más información sobre cómo usar este tratamiento.

Radioterapia

Se considera que los TNE son relativamente radiorresistentes. La radioterapia externa convencional se recomienda únicamente en las metástasis óseas y cerebrales.

Nuevos fármacos en desarrollo y dianas terapéuticas

Los recientes avances en el conocimiento de la biología molecular de los TNE han dado lugar al desarrollo de varios estudios que evalúan la eficacia y tolerabilidad de nuevos grupos de fármacos como los inhibidores de receptores de tirosina cinasa, de PDGF α y β o de c-kit.

También se están realizando ensayos clínicos con nuevos análogos de somatostatina como el SOM230, que se une a los receptores 2, 3, 5 y 1 con gran afinidad[87].

Los fármacos antiangiogénicos y los inhibidores de mTOR, hasta el momento, representan las alternativas más prometedoras frente a los tratamientos convencionales en este grupo de neoplasias. Dentro de la categoría de los antiangiogénicos, distintos fármacos están siendo evaluados: anticuerpos monoclonales frente a VEGF (bevacizumab [Avastin®; Roche]), pequeñas moléculas inhibidoras del dominio tirosina cinasa del receptor de VEGF y PDGF (sunitinib [Sutent®; Pfizer]; sorafenib [Nexavar®; Bayer] y vatalanib [PTK 787/ZK; Schering]), así como otros fármacos con diferentes mecanismos de acción (talidomida; Thalidomid®). La rapamicina (sirolimus) y sus derivados conforman una familia de macrólidos con capacidad inmunosupresora y antiproliferativa a través de la inhibición de diversos componentes de mTOR. La vía de señalización PI3K-Akt-mTOR es actualmente un mecanismo de tumorogénesis reconocido, cuya etiopatogenia puede deberse a mutaciones en las cinasas que la conforman o a la pérdida del gen supresor *PTEN*. Dos derivados de la rapamicina están siendo evaluados en TNE: temsirolimus (CCI-779) y everolimus (RAD001)[88].

Las respuestas radiológicas observadas en monoterapia con antiangiogénicos e inhibidores de mTOR son de un 10-20%. Esta actividad antitumoral es claramente insuficiente para conseguir un impacto significativo en el manejo clínico de estos pacientes, pero de suficiente interés como para promover la realización de estudios que evalúen factores predictivos de respuesta y la actividad de estos fármacos en combinación. Esta estrategia representa el próximo paso en la búsqueda de una terapia más eficaz para los tumores neuroendocrinos avanzados.

Al igual que con los agentes biológicos clásicos (los análogos de la somatostatina e IFN), se han publicado altos índices de estabilización con estas nuevas moléculas en monoterapia en ensayos clínicos fase II iniciales.

Esto indica que los datos deben interpretarse con cautela al tratarse de enfermedades de lenta evolución, ya que pudiera ser que estuviéramos observando un simple efecto de la historia natural del tumor y no del tratamiento. Por lo tanto, el diseño de los ensayos clínicos debería definir claramente el intervalo de progresión antes del inicio del tratamiento y después del inicio del mismo, con evaluaciones periódicas a intervalos constantes. Por último, un efecto estabilizador real de un fármaco sólo se puede dilucidar con ensayos aleatorizados controlados con una rama placebo, como los que se están llevando a cabo con SOM230, RAD001 y sunitinib[88].

BIBLIOGRAFÍA

1. Kaltsas GA, Besser GM, et al. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. Endocr Rev. 2004;25 (3):458-511.
2. Salazar R, Villabona C, et al. Tumores neuroendocrinos gastrointestinales y pancreáticos. Med Clin (Barc). 2006;127(6):227-31.
3. Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid tumors. N Engl J Med. 1999;340 (11):858-68.
4. Oberg K, Kvols L, et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. Ann Oncol. 2004;15(6):966-73.
5. Williams E, Sanders M. The classification of carcinoid tumors. Lancet. 1963;1:238-9.
6. Hochwald SN, Zee S, et al. Prognostic factors in pancreatic endocrine neoplasms: an analysis of 136 cases with a proposal for low-grade and intermediate-grade groups. J Clin Oncol. 2002; 20(11):2633-42.
7. Gullo L, Migliori M, et al. Non-functioning pancreatic endocrine tumors: a multicenter clinical study. Am J Gastroenterol. 2003; 98(11):2435-9.
8. Modlin IM, Lye KD, et al. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. Cancer. 2003;97(4):934-59.
9. Taal BG, Visser O. Epidemiology of neuroendocrine tumours. Neuroendocrinology. 2004;80 Suppl 1:3-7.
10. Berge T, Linell F. Carcinoid tumours. Frequency in a defined population during a 12-year period. Acta Pathol Microbiol Scand. 1976;84(4):322-30.
11. Jensen RT, Norton JA. Endocrine tumors of the pancreas. En: Yamada T, Alpers BH, Owyang C. Textbook of gastroenterology. Filadelfia: Lippincott; 1995. p. 2131-66.
12. Rindi G, Capella C, et al. Guidelines and minimal diagnostic criteria for the histological diagnosis of endocrine tumors of the gastroenteropancreatic type. Pathologica. 2002;94(3):142-7.
13. Rindi G, Kloppel G, et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. Virchows Arch. 2006;449(4):395-401.
14. Hamilton SR, Aaltonen LA. Pathology and genetics of tumors of the digestive system. World Health Organization of Tumours. Lyon: IARC Press; 2000. p. 221-50.
15. Kawahara M, Kammori M, et al. Immunohistochemical prognostic indicators of gastrointestinal carcinoid tumours. Eur J Surg Oncol. 2002;28(2):140-6.
16. Ruszniewski P, Delle Fave G, et al. Well-differentiated gastric tumors/carcinomas. Neuroendocrinology. 2006;84(3):158-64.
17. Ruszniewski P, Malka D. Hepatic arterial chemoembolization in the management of advanced digestive endocrine tumors. Digestion. 2000;62 Suppl 1:79-83.
18. Norton JA., Fang TD, et al. Surgery for gastrinoma and insulinoma in multiple endocrine neoplasia type 1. J Natl Compr Canc Netw. 2006;4(2):148-53.
19. Oberg K, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatric neuroendocrine tumors (including bronchopulmonary and thymic neoplasms). Acta Oncologica. 2004;43(7):617-25.
20. Kanthan R, Saxena A, et al. Goblet cell carcinoids of the appendix: immunophenotype and ultrastructural study. Arch Pathol Lab Med. 2001;125(3):386-90.
21. Jensen RT, Niederle B, et al. Gastrinoma (duodenal and pancreatic). Neuroendocrinology. 2006;84(3):173-82.
22. DeLellis R, Lloyd RV, et al., eds. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. Lyon: IARC Press; 2004.
23. De Herder WW, Niederle B, et al. Well-differentiated pancreatic tumor/carcinoma: insulinoma. Neuroendocrinology. 2006;84 (3): 183-8.
24. O'Toole D, Salazar R, et al. Rare functioning pancreatic endocrine tumors. Neuroendocrinology. 2006;84(3):189-95.
25. Falconi M, Plockinger U, et al. Well-differentiated pancreatic nonfunctioning tumors/carcinoma. Neuroendocrinology. 2006;84 (3): 196-211.
26. Hemminki K, Li X. Incidence trends and risk factors of carcinoid tumors: a nationwide epidemiologic study from Sweden. Cancer. 2001;92(8):2204-10.
27. Fave GD, Corleto VD. Oncogenes, growth factors, receptor expression and proliferation markers in digestive neuroendocrine tumours: a critical reappraisal. Ann Oncol. 2001;12 Suppl 2:13-7.
28. Muscarella P, Melvin WS, et al. Genetic alterations in gastrinomas and non-functioning pancreatic neuroendocrine tumors: an analysis of p16/MTS1 tumor suppressor gene inactivation. Cancer Res. 1998;58(2):237-40.
29. Bartsch D, Hahn SA, et al. Mutations of the DPC4/Smad4 gene in neuroendocrine pancreatic tumors. Oncogene. 1999;18 (14): 2367-71.
30. Evers BM, Rady PL, et al. Amplification of the HER-2/neu protooncogene in human endocrine tumors. Surgery. 1992;112(2):211-7; discussion 217-8.
31. Ebrahimi SA, Wang EH, et al. Deletion of chromosome 1 predicts prognosis in pancreatic endocrine tumors. Cancer Res. 1999; 59 (2):311-5.
32. Chung DC, Smith AP, et al. A novel pancreatic endocrine tumor suppressor gene locus on chromosome 3p with clinical prognostic implications. J Clin Invest. 1997;100(2):404-10.
33. Terris B, Scoazec JY, et al. Expression of vascular endothelial growth factor in digestive neuroendocrine tumours. Histopathology. 1998; 32(2):133-8.
34. Wulbrand U, Wied M, et al. Growth factor receptor expression in human gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. Eur J Clin Invest. 1998;28(12):1038-49.
35. Furukawa M, Raffeld M, et al. Increased expression of insulin-like growth factor I and/or its receptor in gastrinomas is associated with low curability, increased growth, and development of metastases. Clin Cancer Res. 2005;11(9):3233-42.
36. Papouchado B, Erickson LA, et al. Epidermal growth factor receptor and activated epidermal growth factor receptor expression in gastrointestinal carcinoids and pancreatic endocrine carcinomas. Mod Pathol. 2005;18(10):1329-35.
37. Rindi G, Villanacci V, et al. Biological and molecular aspects of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Digestion. 2000;62 Suppl 1:19-26.
38. Nikiforova MN, Nikiforov YE, et al. Frequent loss of heterozygosity at chromosome 3p14.2-3p21 in human pancreatic islet cell tumours. Clin Endocrinol (Oxf). 1999;51(1):27-33.
39. Larsson C, Skogseid B, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 gene maps to chromosome 11 and is lost in insulinoma. Nature. 1988;332(6159):85-7.
40. Gobl AE, Berg M, et al. Menin represses JunD-activated transcription by a histone deacetylase-dependent mechanism. Biochim Biophys Acta. 1999;1447(1):51-6.
41. Doherty GM, Olson JA, et al. Lethality of multiple endocrine neoplasia type I. World J Surg. 1998;22(6):581-6; discussion 586-7.
42. Jensen RT. Gastrinomas: advances in diagnosis and management. Neuroendocrinology. 2004;80(Suppl 1):23-7.
43. Ishizaka Y, Itoh F, et al. Human ret proto-oncogene mapped to chromosome 10q11.2. Oncogene. 1989;4(12):1519-21.
44. Toliat MR, Berger W, et al. Mutations in the MEN-1 gene in sporadic neuroendocrine tumours of gastroenteropancreatic system. Lancet. 1997;350(9086):1223.
45. Soga J, Yakuwa Y, et al. Carcinoid syndrome: a statistical evaluation of 748 reported cases. J Exp Clin Cancer Res. 1999;18(2): 133-41.
46. Von der Ohe MR, Camilleri M, Kvols LK, Thomforde GM. Motor dysfunction of the small bowel and colon in patients with the carcinoid syndrome and diarrhea. N Engl J Med. 1993;329 (15): 1073-8.
47. Nies C, Zielke A, et al. Carcinoid tumors of Meckel's diverticula. Report of two cases and review of the literature. Dis Colon Rectum. 1992;35(6):589-96.
48. McGory ML, Maggard MA, et al. Malignancies of the appendix: beyond case series reports. Dis Colon Rectum. 2005;48 (12): 2264-71.
49. Seregni E, Ferrari L, et al. Clinical significance of blood chromogranin A measurement in neuroendocrine tumours. Ann Oncol. 2001;12 Suppl 2:69-72.
50. Carling RS, Degg TJ, et al. Evaluation of whole blood serotonin and plasma and urine 5-hydroxyindole acetic acid in diagnosis of carcinoid disease. Ann Clin Biochem. 2002;39(Pt 6):577-82.
51. Bajetta E, Ferrari L, et al. Chromogranin A, neuron specific enolase, carcinoembryonic antigen, and hydroxyindole acetic acid evaluation in patients with neuroendocrine tumors. Cancer. 1999; 86(5):858-65.
52. Foley WD, Mallisee TA, et al. Multiphase hepatic CT with a multirow detector CT scanner. AJR Am J Roentgenol. 2000;175(3): 679-85.

53. Chiti A, Fanti S, et al. Comparison of somatostatin receptor imaging, computed tomography and ultrasound in the clinical management of neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumours. Eur J Nucl Med. 1998;25(10):1396-403.
54. Dromain C, De Baere T, et al. Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging. J Clin Oncol. 2005;23(1):70-8.
55. Sundin A, Eriksson B, et al. PET in the diagnosis of neuroendocrine tumors. Ann NY Acad Sci 2004;1014:246-57.
56. Jensen RT, Rindi G, et al. Well-differentiated duodenal tumor/carcinoma (excluding gastrinomas). Neuroendocrinology. 2006;84 (3):165-72.
57. Akerstrom G, Hellman P, et al. Management of midgut carcinoids. J Surg Oncol. 2005;89(3):161-9.
58. Moertel CG, Weiland LH, et al. Carcinoid tumor of the appendix: treatment and prognosis. N Engl J Med. 1987;317(27):1699-701.
59. Bucher P, Gervaz P, et al. Surgical treatment of appendiceal adenocarcinoid (goblet cell carcinoid). World J Surg. 2005;29 (11): 1436-9.
60. Koura AN, Giacco GG, et al. Carcinoid tumors of the rectum: effect of size, histopathology, and surgical treatment on metastasis free survival. Cancer. 1997;79(7):1294-8.
61. Janson ET, Holmberg L, et al. Carcinoid tumors: analysis of prognostic factors and survival in 301 patients from a referral center. Ann Oncol. 1997;8(7):685-90.
62. Norton JA, Warren RS, et al. Aggressive surgery for metastatic liver neuroendocrine tumors. Surgery. 2003;134(6):1057-63; discussion 1063-5.
63. Touzios JG, Kiely JM, et al. Neuroendocrine hepatic metastases: does aggressive management improve survival? Ann Surg. 2005; 241(5):776-83; discussion 783-5.
64. Que FG, Nagorney DM, et al. Hepatic resection for metastatic neuroendocrine carcinomas. Am J Surg. 1995;169(1):36-42; discussion 42-3.
65. Hellman P, Lundstrom T, et al. Effect of surgery on the outcome of midgut carcinoid disease with lymph node and liver metastases. World J Surg. 2002;26(8):991-7.
66. Pascher A, Klupp J, et al. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract. Transplantation in the management of metastatic endocrine tumours. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2005;19(4):637-48.
67. Curley SA. Radiofrequency ablation of malignant liver tumors. Oncologist. 2001;6(1):14-23.
68. Berber E, Flesher N, et al. Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases. World J Surg. 2002; 26 (8): 985-90.
69. Ruszniewski P, O'Toole D. Ablative therapies for liver metastases of gastroenteropancreatic endocrine tumors. Neuroendocrinology. 2004;80 Suppl 1:74-8.
70. Marrache F, Vullierme MP, et al. Arterial phase enhancement and body mass index are predictors of response to chemoembolisation for liver metastases of endocrine tumours. Br J Cancer. 2007; 96 (1):49-55.
71. Benali N, Ferjoux G, et al. Somatostatin receptors. Digestion. 2000;62 Suppl 1:27-32.
72. Oberg K, Funa K, et al. Effects of leukocyte IFN on clinical symptoms and hormone levels in patients with midgut carcinoid tumors and carcinoid syndrome. N Engl J Med. 1983;309(3):129-33.
73. Oberg K. IFN in the management of neuroendocrine GEP-tumors: a review. Digestion. 2000;62(Suppl 1):92-7.
74. Jacobsen MB, Hanssen LE, et al. IFN α-2b, with or without prior hepatic artery embolization: clinical response and survival in midgut carcinoid patients. The Norwegian carcinoid study. Scand J Gastroenterol. 1995;30(8):789-96.
75. Faiss S, Pape UF, et al. Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, IFN α, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors – The International Lanreotide and IFN α Study Group. J Clin Oncol. 2003;21(14):2689-96.
76. Kolby L, Persson G, et al. Randomized clinical trial of the effect of IFN α on survival in patients with disseminated midgut carcinoid tumours. Br J Surg. 2003;90(6):687-93.
77. Janson ET, Ronnblom L, et al. Treatment with IFN α vs. IFN α in combination with streptozocin and doxorubicin in patients with malignant carcinoid tumors: a randomized trial. Ann Oncol. 1992;3(8):635-8.
78. Saltz L, Kemeny N, et al. A phase II trial of IFN α and 5-FU in patients with advanced carcinoid and islet cell tumors. Cancer. 1994;74(3):958-61.
79. Oberg K, Norheim I, et al. Cytotoxic treatment in patients with malignant carcinoid tumors. Response to streptozocin –alone or in combination with 5-FU. Acta Oncol. 1987;26(6):429-32.
80. Fjallskog ML, Granberg DP, et al. Treatment with cisplatin and etoposide in patients with neuroendocrine tumors. Cancer. 2001;92 (5):1101-7.
81. Sun W, Lipsitz S, Catalano P, Mailliard JA, Haller DG; Eastern Cooperative Oncology Group. Phase II/III study of doxorubicin with fluorouracil compared with streptozocin with fluorouracil or dacarbazine in the treatment of advanced carcinoid tumors: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1281. J Clin Oncol. 2005;23(22):4897-904.
82. Moertel CG, Hanley JA, et al. Streptozocin alone compared with streptozocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet cell carcinoma. N Engl J Med. 1980;303(21):1189-94.
83. Moertel CG, Lefkopoulo M, et al. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet cell carcinoma. N Engl J Med. 1992;326(8): 519-23.
84. Kouvaraki MA, Ajani JA, et al. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. J Clin Oncol. 2004;22(23):4762-71.
85. Moertel CG, Kvols LK, et al. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. Cancer. 1991;68(2):227-32.
86. Kwekkeboom DJ, Teunissen JJ, et al. Radiolabeled somatostatin analog [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors. J Clin Oncol. 2005;23(12): 2754-62.
87. Schmid HA, Schoeffter P. Functional activity of the multiligand analog SOM230 at human recombinant somatostatin receptor subtypes supports its usefulness in neuroendocrine tumors. Neuroendocrinology. 2004;80 Suppl 1:47-50.
88. Duran I, Salazar R, et al. New drug development in digestive neuroendocrine tumors. Ann Oncol. 2007;18(8):1307-13.

Carcinoma de la glándula suprarrenal

Julia Calzas Rodríguez

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de la corteza adrenal (CCA) es una neoplasia muy infrecuente. Presenta un comportamiento biológico agresivo que contribuye –junto a una clínica tardía por su localización profunda– a que en el momento del diagnóstico la mayoría de casos se encuentren en estadios avanzados, lo que le confiere un pronóstico malo. Actualmente la utilización rutinaria de la TC para estudio de diversas enfermedades permite el hallazgo casual de tumores más precoces, aún asintomáticos, y susceptibles de cirugía, única terapia potencialmente curativa.

EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOPATOGENÍA

El carcinoma suprarrenal[1-4] es un tumor de baja incidencia (1-2 casos/1.000.000 habitantes/año). La afectación es más frecuente entre los 40-50 años, aunque existe otro pico de incidencia antes de los 5 años. Existe un discreto predominio en mujeres.

La etiología permanece desconocida. Todavía no comprendemos bien las bases moleculares de la oncogénesis adrenocortical, aunque algunos de los mecanismos que conducen a la formación de estos tumores están siendo estudiados de forma activa[5-7]. Aunque se había sugerido un modelo tumorogénico del CCA basado en un proceso secuencial desde hiperplasia a carcinoma, similar al descrito para el carcinoma colorrectal, parece más probable su inicio *de novo*.

Existe un pequeño porcentaje relacionado con síndromes hereditarios familiares, en varios de los cuales se ha identificado el defecto molecular responsable, que han aportado claves importantes para la comprensión de la tumorogénesis en la corteza adrenal. El síndrome de Li-Fraumeni (sarcomas, cáncer de mama, tumores cerebrales, leucemias y carcinoma suprarrenal) se relaciona con mutaciones en la línea germinal del gen supresor *p53*. El síndrome de Beckwith-Wiedemann (gigantismo neonatal, macroglosia, onfalocele, visceromegalia, hemihipertrofia, hipoglucemia neonatal y varios tumores, incluyendo nefroblastoma, neuroblastoma, hepatoblastoma y carcinoma adrenocortical) es debido a la disregulación de genes con impronta implicados en la regulación del crecimiento, situados en la región 11p15 del brazo corto del cromosoma 11, como los genes *IGF-2, H19* y *CKDN1C* (p57). Otros síndromes genéticos que se asocian con tumores adrenales son el síndrome de Carney (pérdida de heterocigosidad en la región 2p16), el síndrome de Gardner (mutación del gen supresor *APC*) y la neoplasia endocrina múltiple tipo I –MEN I– (mutaciones en la línea germinal del gen supresor de tumores menina, en la región 11q13).

En los carcinomas esporádicos se han encontrado diversas alteraciones genéticas como una pérdida de alelos en el cromosoma 17p, 11p y 13q, no presentes en casos de adenomas o hiperplasias. Se han descubierto mutaciones puntuales y germinales en el gen supresor de tumores *p53,* localizado en el cromosoma 17p. Éstas podrían explicar, al menos parcialmente, la alta frecuencia de carcinoma suprarrenal en la población infantil

del sur de Brasil. El cromosoma 11p está fuertemente implicado en la patogénesis de estos tumores, existiendo una serie de genes localizados en el mismo, como el *IGF-2, H19* y el *p57,* relacionados con el desarrollo fetal y el crecimiento de la glándula suprarrenal. Se ha demostrado en un alto porcentaje de las neoplasias corticoadrenales una pérdida de heterocigosidad (LOH) en la región 11p15, con una sobreexpresión del gen *IGF-2 (Insulin-like growth factor II)*[8]. También se ha detectado LOH en el *locus* relacionado con el gen de Von Hipple Lindau (3p), del gen del retinoblastoma (13q) y del gen del ACTH-R (receptor de la ACTH). El protooncogén *gip2* se ha encontrado mutado en carcinomas suprarrenales. Se han descrito alteraciones del gen *CYP21* que codifica la 21-hidroxilasa (P450c21), una enzima esencial para la función de las zonas glomerulosa y fasciculada de la corteza adrenal.

Recientes estudios han demostrado que EGFR *(epidermal growh factor receptor)* es expresado en la gran mayoría de carcinomas adrenales, lo que sugiere la posibilidad de que el EGF o el TGF α, que también es un ligando del receptor de EGF, puedan tener algún papel en la tumorogénesis adrenal junto al receptor IGF-1 e insulina, quienes parecen ser candidatos adicionales de una acción de regulación autocrina. Algunas publicaciones encuentran que los pacientes con CCA tienen altos niveles de VEGF *(vascular endotelial growth factor).*

Hay una serie de alteraciones de la esteroidogénesis –caracterizadas por diversos fallos enzimáticos adquiridos durante la transformación neoplásica (11β-hidroxilasa, 17α-hidroxilasa, 21-hidroxilasa…)– que hacen que estos tumores secreten distintos tipos de precursores, muchos de ellos con escaso poder hormonal, con lo cual los síndromes endocrinos aparecen sólo cuando el tumor adquiere un determinado tamaño. La hiperproducción de hormonas esteroideas por el tumor en ausencia de estimulación de hormonas tróficas, como la ACTH, se ha intentado explicar debido a la activación de procesos intracelulares distales a través de mecanismos dependientes de activación por análogos de la vía AMPc-proteína cinasa, mutaciones en esta vía, déficits en la acción de la fosfodiesterasa o por otros caminos alternativos (activación de la vía calcio-fosfatidilinositol).

CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

Más de la mitad (60%) de los adenocarcinomas adrenales pueden dar clínica endocrinológica, habitualmente síndrome de Cushing y/o virilización[1-4,9]. A veces producen síntomas feminizantes, siendo raro el carcinoma secretor de aldosterona. En los niños, el 90% son funcionantes y se manifiestan habitualmente como un síndrome virilizante con pubertad precoz. El carcinoma adrenal es el único tumor de esta glándula que puede originar, en lugar de cuadros puros, cuadros mixtos de hipersecreción hormonal, como la frecuente asociación hipercortisolismo-hiperandrogenismo, en los cuales el exceso de andrógenos puede enmascarar las alteraciones cutáneas y musculares del síndrome de Cushing. Los carcinomas suprarrenales afuncionantes, más frecuentes en hombres, son de diagnóstico más tardío que los funcionantes, llegando a alcanzar gran tamaño, lo que produce síntomas locales como dolor, efecto masa y síndrome constitucional. Otra forma de manifestación es por los datos clínicos secundarios a la invasión de estructuras vasculares (trombosis de vena cava inferior, vena renal o tronco portal) o las metástasis a distancia, siendo los órganos más frecuentemente afectados el pulmón, hígado, ganglios linfáticos y hueso.

La evaluación inicial debe incluir una TC o imágenes por RM del abdomen, además de los estudios endocrinos correspondientes[10-12] (Tabla 1). Los exámenes hormonales son patológicos hasta en un 80% de carcinomas. La producción ineficiente hormonal debida a fallos en las vías enzimáticas origina la secreción de distintos tipos de precursores intermedios de la síntesis esteroidea de baja actividad biológica (11-deoxicortisol, DHEA, androstenediona y 11-desoxicorticosterona). Es característico del carcinoma suprarrenal el encontrar un patrón hormonal mixto con aumento del cortisol, y niveles altos de DHEA-S plasmático y de 17-cetosteroides urinarios. La caracterización bioquímica del síndrome hormonal es de gran utilidad, además de en el diagnóstico, en el seguimiento del paciente. La evolución de los niveles hormonales permite monitorizar la respuesta al tratamiento médico, confirmar la ausencia de enfermedad residual y la detección de recidivas tumorales.

Tabla 1. Estudios de laboratorio de la función corticosuprarrenal y pruebas de imagen

Determinaciones hormonales	
Exceso glucocorticoides (mínimo 3 de 4 tests)	Test de supresión de dexametasona (1 mg, 23 h) Excreción de cortisol urinario libre (24 h orina) Cortisol basal (suero) ACTH basal (plasma)
Esteroides sexuales y precursores esteroides	DHEA-S (suero) 17-OH-progesterona (suero) Androstendiona (suero) Testosterona (suero)
Exceso mineralocorticoides	17β-estradiol (suero, en ♀ y ♂ posmenopáusicas) Potasio (suero) Cociente aldosterona/renina (plasma, sólo en pacientes con HTA y/o hipocaliemia)
Exclusión de feocromocitoma (1 de 2 tests)	Excreción de catecolaminas (24 h orina) Metanefrinas, normetanefrinas y AVM (24 h orina)
Pruebas de imagen	
	TC o RM de tórax y abdomen Gammagrafía ósea (sospecha metástasis óseas) FDG-PET (opcional)

Recomendaciones del grupo de trabajo de carcinomas suprarrenales del *European Network for the Study of Adrenal Tumors* (ENSAT). Mayo 2005.

La TC suele demostrar masas adrenales de tamaño grande, que suelen ser mayores de 6 cm, de bordes irregulares y heterogéneas, con áreas de necrosis central y hemorragia intratumoral. En ocasiones son visibles calcificaciones. Incluso, aunque muy raramente, pueden presentarse como formaciones seudoquísticas[13]. La TC, al igual que las otras pruebas de imagen, subestima el tamaño del tumor cuando éste se compara con el tamaño real que presenta en la resección. Tras inyección de contraste existe realce de las zonas sólidas y a veces realce en anillo periférico. Puede, asimismo, detectar invasión tumoral de la vena cava inferior, venas renales o suprarrenales. También visualiza la afectación ganglionar y a distancia (pulmón, hígado). Se diferencia del adenoma por su bajo contenido de grasa. Son signos sospechosos de malignidad en una masa adrenal[14,15] valores de atenuación superiores a 10 HU (Hounsfield unidades) en la TC sin contraste, o en una TC con inyección de contraste un lavado de contraste inferior a 50% y un valor de atenuación superior a 35 HU en imágenes obtenidas a los 10-15 min.

En la RM se presenta como masas heterogéneas e hipointensas en T1, e hiperintensas respecto al hígado o bazo en secuencias potenciadas en T2. Así pues, si el cociente de intensidad de señal entre la lesión y el hígado es superior a 0,8 es poco probable que la lesión sea un adenoma[16]. Los carcinomas muestran realce marcado y heterogéneo en estudio tras inyección de gadolinio con un lavado lento en las secuencias dinámicas de ecogradientes. Las imágenes *T1-weighted* en fase y fuera de fase pueden ser el método no invasor más efectivo para diferenciar las masas suprarrenales benignas, ricas en lípidos, de las malignas: la pérdida de señal con la técnica de desplazamiento químico es indicativo de adenoma. La RM no aporta ventajas sustanciales con respecto a la TC. La principal ayuda es en los casos de sospecha de afectación de la cava o ante

signos que sugieran invasión por contigüidad de estructuras vecinas con vistas a un posible abordaje quirúrgico.

Recientes estudios[17,18] muestran el valor de la PET con ^{18}F-fluorodeoxiglucosa (FDG-PET) para diferenciar lesiones adrenales malignas de benignas y en la detección de metástasis, aunque la experiencia es limitada. Los carcinomas presentan una alta captación de FDG, aunque hay una minoría de adenomas corticales que captan, pero con menor intensidad. Otros radiotrazadores están en estudio, como el ^{11}C-metomidate, que se une a la enzima adrenal 11β-hidroxilasa, y que podría mejorar la especificidad.

Los estudios angioflebográficos (p. ej. cavografía) pueden ser necesarios en ciertas ocasiones para definir algunos aspectos de utilidad para el tratamiento quirúrgico.

La PAAF realizada bajo control de imagen puede ser catastrófica en caso de feocromocitoma, por lo que debe excluirse. No distingue claramente entre masas adrenales benignas o malignas, aunque sí es de valor en metástasis y linfomas y para el diagnóstico diferencial con un carcinoma renal. Además, existe el riesgo de contaminación tumoral del trayecto de biopsia. Por ello, no es una técnica rutinariamente utilizada en el diagnóstico del carcinoma adrenal.

Con el creciente uso de la TC y la ecografía, utilizadas habitualmente en el estudio del abdomen, se ha encontrado un nuevo problema, que es el descubrimiento casual de una masa adrenal asintomática («incidentaloma») al realizar dicha exploración. Son detectadas en un 0,6% de los TC y, aunque la mayoría son adenomas benignos, un 7% son carcinomas. En los incidentalomas, la tasa de CCA cuando son inferiores a 4 cm es del 2%, se eleva a un 7% para tumores mayores de 4 cm, y es superior al 25% en tumores mayores de 6 cm. Se recomienda[19-21] la resección quirúrgica para todas las lesiones sólidas mayores de 4-5 cm y para aquellas menores de 4-5 cm con estudio hormonal positivo. Para una masa suprarrenal descubierta accidentalmente de menos de 4-5 cm y no funcionante, se realizará una RM que descarte malignidad, y posteriormente un seguimiento radiológico, TC a los 6 meses y, en caso de crecimiento, se hará una suprarrenalectomía.

DIAGNÓSTICO PATOLÓGICO

Macroscópicamente, es un tumor altamente vascularizado. Es blando, al contrario que los adenomas, que suelen presentar una consistencia firme y con áreas más o menos grandes de necrosis y/o hemorragia. Puede tener calcificaciones. Tiene una gran tendencia por invadir estructuras adyacentes, así como los tejidos blandos del espacio retroperitoneal. Microscópicamente las células contienen abundantes figuras de mitosis, atipias, grandes nucléolos y células multinucleadas. Para el diagnóstico de malignidad se incluye el peso superior a 100 g, tamaño superior a 6 cm, y varios parámetros microscópicos (criterios de Weiss[22]), como presencia de necrosis tumoral, bandas fibrosas, arquitectura difusa del tumor, proporción de células claras (≤ 25%), eosinofilia citoplasmática, invasión vascular, invasión capsular, grado nuclear (III o IV), elevado número de mitosis por campo (> 5 × 50 HPF), presencia de mitosis atípicas, aneuploidía y pleomorfismo nuclear. Desde el punto de vista inmunohistoquímico puede haber pérdida de tinción para citoqueratina y positividad para vimentina, que lo diferencian del tumor renal, y la inmunotinción de tumores con el Ki-67[23] y el anticuerpo monoclonal D11[24] nos pueden ayudar a diferenciar lesiones malignas de benignas. Recientemente[25] se han estudiado tumores adrenocorticales con *microarrays* de ADN que han permitido identificar perfiles genéticos característicos de los CCA.

ESTADIAJE

El estadiaje de los tumores de la corteza suprarrenal que más se ha utilizado ha sido la modificación de Sullivan de la clasificación de McFarlane[21] (Tabla 2). Otra modificación de este sistema de clasificación basado en el TNM ha sido propuesta recientemente por Icard, et al.[26], que proponen introducir los tumores con invasión de estructuras vecinas en el estadio III y sólo incluir a los pacientes con metástasis a distancia (M1) en el estadio IV. Aunque estos cambios no han sido universalmente aceptados, parecen razonables dado que esta agrupación es la empleada en los

Tabla 2. Estadificación	
Tumor (T)	
T1	Tumor ≤ 5 cm, confinado en gl. suprarrenal
T2	Tumor > 5 cm, confinado en gl. suprarrenal
T3	Tumor se extiende más allá gl. suprarrenal con invasión de grasa, sin invasión de órganos vecinos
T4	Tumor con invasión de órganos adyacentes
Ganglios linfáticos (N)	
N0	No hay ganglios positivos
N1	Ganglios positivos
Metástasis (M)	
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
Estadios	
I	T1, N0, M0
II	T2, N0, M0
III	T1-2, N1, M0 T3, N0, M0
IV	T3-4N1, M0 cualquier T, N, M1

tumores malignos de otras localizaciones y predice con mayor precisión la supervivencia. En los niños se utiliza un sistema de estadificación diferente que identifica tres grupos pronósticos distintos[27].

La revisión de datos publicados muestra que la mayor parte de los pacientes adultos (60-70%) son diagnosticados en estadios III y IV. Aproximadamente, un 25-30% debutan con metástasis a distancia. Esto suele ser la consecuencia de la gran tendencia que tienen a invadir las estructuras vasculares, lo que origina una metastatización precoz. Actualmente ha aumentado el número de tumores que son detectados de forma accidental en el curso de una exploración radiológica realizada para el estudio de cualquier enfermedad abdominal, lo que se traduce en un mayor porcentaje de pacientes diagnosticados en estadio II[26]. En los niños, un 70% de los carcinomas adrenales se presentan al diagnóstico en estadios I-II[27].

TRATAMIENTO

Las opciones terapéuticas en el carcinoma de la corteza suprarrenal son la cirugía y el tratamiento médico (mitotano y quimioterapia)[28,29]. Los resultados obtenidos con la terapia sistémica se encuentran sesgados por el pequeño número de pacientes en las series, la variabilidad en el estadiaje y en el grado histológico (criterios de inclusión) y la ausencia en varios de estos estudios de los criterios objetivos con los que se evaluó la respuesta a los tumores.

Cirugía

El único tratamiento curativo es la resección quirúrgica[30,31]. Se debe intentar una resección lo más radical posible del tumor y órganos adyacentes afectados con el objetivo de realizar una resección completa tumoral, con márgenes microscópicamente libres (R0). En caso de no ser posible podría estar indicada, aunque es un tema de controversia, la extirpación de la mayor cantidad posible de masa tumoral (citorreducción), siempre que el riesgo quirúrgico no sea extremadamente alto, ya que aunque no es curativa permite una mejoría de los síntomas en casos de tumores funcionantes y facilita la acción de los fármacos adre-

nolíticos y de la quimioterapia. Debido a que la mayoría de los carcinomas adrenales suelen ser de gran tamaño, la vía de acceso es transperitoneal o toracoabdominal, con una incisión lo suficientemente amplia para permitir una exploración minuciosa de las estructuras vecinas y la realización de una resección en bloque de todo el tumor, que con frecuencia incluirá el riñón ipsilateral y una linfadenectomía regional. En ocasiones infrecuentes, el tumor suprarrenal maligno puede extenderse hasta la vena cava abdominal y la aurícula derecha, necesitándose la práctica de circulación extracorpórea con extensas reconstrucciones venosas para la completa extirpación del mismo. Una reciente serie comparando la suprarrenalectomía laparoscópica con la adrenalectomía abierta[32] para el tratamiento de CCA demuestra que la cirugía por vía laparoscópica se asocia en un alto porcentaje de casos con el desarrollo de carcinomatosis peritoneal y también de recurrencias locales. Aun cuando el tumor sea completamente resecado, la mayoría de los pacientes desarrollan recurrencia ante la presencia de micrometástasis, siendo la recidiva la regla tras la cirugía de estadios III-IV. Ésta es la razón para justificar un tratamiento sistémico adyuvante con la intención de aumentar la supervivencia.

En casos seleccionados de tumores localmente avanzados irresecables de inicio se debería intentar, tras un tratamiento sistémico, realizar una resección completa del tumor. Asimismo, en tumores metastásicos se debería valorar la cirugía radical del primario y de las metástasis, siempre que sea posible, ya que se asocia con un aumento de la supervivencia[33]. En la recurrencia local o a distancia (p. ej. metástasis hepática) la primera opción a manejar siempre es la quirúrgica, obteniéndose en algunas series supervivencias a 5 años que superan el 40%.

Si la resección quirúrgica es completa, la medición hormonal deberá confirmar la ausencia de enfermedad residual. La glándula no afectada por el tumor puede estar atrófica debido a la hipersecreción de cortisol por el tumor, por lo que en el postoperatorio el paciente deberá recibir suplementos de corticosteroides hasta obtener la recuperación funcional de la misma.

Mitotano

Mitotano (Lysodren®, o,p'-DDD) es una sustancia con actividad citotóxica sobre la corteza suprarrenal, produciendo una degeneración de las zonas reticular y fasciculada. Para su actividad adrenalítica requiere activación en metabolitos activos a través del citocromo mitocondrial P450.

Está aprobado su uso para el tratamiento del carcinoma de la corteza suprarrenal inextirpable (o cirugía incompleta), metastásico o en recaída[34]. Varios estudios han concluido que el tratamiento con mitotano no mejora la tasa de supervivencia, mientras que otros han obtenido un aumento significativo de la supervivencia, especialmente en pacientes con niveles de mitotano en plasma superiores a los 14 mg/l. Proporciona unos índices de respuesta tumoral objetiva del 25-30% y, aunque raras, se han comunicado remisiones completas de larga duración, sobre todo en niños. Además, el mitotano reduce drásticamente la síntesis de cortisol, lo que conduce a la desaparición del síndrome de hipersecreción endocrina en un 75% de pacientes con carcinoma suprarrenal secretor, siendo necesaria la hormonoterapia de sustitución. La respuesta bioquímica al mitotano se realiza midiendo el cortisol urinario. Un tema controvertido es el empleo en adyuvancia del mitotano. Recientemente se ha publicado un importante estudio[35] que recomienda el tratamiento con mitotane a dosis bajas después de la resección completa, porque mejora la supervivencia.

Cada comprimido de Lysodren contiene 500 mg de mitotano. Una vez administrado por vía oral, el mitotano se almacena fundamentalmente en la grasa. Tiene una vida media muy larga. Se metaboliza principalmente a través del hígado. La dosis de inicio es de 2-3 g/d administrados con alimentos, y se puede incrementar la dosis hasta 6 g/d. Siempre que sea posible (en Europa a través de HRA Farma, que es el laboratorio que distribuye el fármaco), se deben medir los niveles séricos de mitotano[36] para guiarse a la hora de dosificar Lysodren. Esto es especialmente útil en los casos en los que se considere necesario administrar dosis iniciales mayores para llegar antes a los niveles terapéuticos deseados (p. ej. pacientes muy sintomáticos), dado que la ventana terapéutica del mitotano es

estrecha, entre 14-20 mg/l. Hay una correlación lineal entre la dosis acumulativa de Lysodren y los niveles de mitotano en plasma, de forma que, cuando se alcanzan concentraciones terapéuticas, aproximadamente a los 3-5 meses, se puede reducir la dosis a 1-2 g/d con ajustes según niveles y se continuará hasta toxicidad o progresión.

Los efectos adversos son muy frecuentes y reversibles, con reducción de dosis o retirada del fármaco. Los más comunes son los trastornos gastrointestinales (náuseas/vómitos, diarrea, mucositis, anorexia), trastornos del sistema nervioso (astenia, confusión, vértigo, somnolencia, letargia, ataxia, polineuropatía, pérdida de memoria y capacidad de concentración, depresión), reacciones cutáneas, alteraciones analíticas (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, aumento enzimas hepáticas y aumento del tiempo de hemorragia) e insuficiencia suprarrenal (addisonismo) debido a su actividad suprarrenolítica y a su acción sobre el metabolismo del cortisol que precisa suplemento hormonal desde el inicio, siendo necesario determinar los niveles de cortisol urinario libre y ACTH para determinar la dosificación óptima de los glucorticoides de sustitución (hidrocortisona o prednisona). Las reacciones adversas en niños son prácticamente comparables a las de los adultos. No obstante, también se puede observar retraso neuropsicológico, hipotiroidismo y retraso del crecimiento.

Quimioterapia

De los resultados del tratamiento quimioterápico[37] es difícil extraer conclusiones ante el número pequeño de pacientes y la gran diversidad en los tratamientos, tipos de fármacos y dosis, que se recogen en las series.

Se han utilizado combinaciones exclusivas de quimioterapia tipo cisplatino-etopósido[38] y 5-fluorouracilo-adriamicina-cisplatino, con unas respuestas objetivas del 20-30%. Un estudio en niños[39] sugiere que la administración de etopósido y cisplatino, tras la resección quirúrgica completa, puede ser efectiva.

En un intento por mejorar estos resultados algunos autores han combinado mitotano con citotóxicos, basados en estudios *in vitro* en los que mitotano[40] revierte la resistencia a fármacos –al disminuir la sobreexpresión del gen *MDR-1* en las células tumorales– inhibiendo la actividad de la glucoproteína P, lo que aumentaría la actividad citotóxica de los agentes quimioterápicos. Resultados muy prometedores han sido obtenidos en el ensayo de Berruti[41], en el que mitotano era utilizado en combinación con etopósido, doxorrubicina y cisplatino en pacientes con carcinomas suprarrenales irresecables. Se obtuvieron un 28% de estabilizaciones tumorales y un 50% de respuestas objetivas, con un 7% de remisiones completas, aunque a expensas de una toxicidad importante. Un régimen menos tóxico[42], la combinación de mitotano con estreptozotocina, ha sido utilizado con resultados muy alentadores, sobre todo en adyuvancia. Un estudio de quimioterapia en segunda línea[43] en pacientes que han progresado al esquema anterior muestra actividad con la combinación de vincristina, cisplatino, tenipósido y ciclofosfamida. Algún trabajo reciente ha utilizado fármacos de tercera generación como gemcitabina, docetaxel e irinotecán, sin demostrar actividad en esta neoplasia.

Actualmente está en marcha el primer ensayo fase III en cáncer suprarrenal, un estudio multinacional denominado FIRM-ACT *(First Internacional Randomized Trial in Locally Advanced and Metastatic Adrenocortical Carcinoma Treatment)* en el que los pacientes con CCA avanzado son aleatorizados a recibir mitotano, doxorrubicina, etopósido y cisplatino (esquema de Berruti) o mitotano con estreptozotocina (esquema de Khan).

Radioterapia y radiofrecuencia ablativa

Se pensaba que los carcinomas de la corteza suprarrenal eran resistentes a la radioterapia. No obstante, estudios con modernas técnicas y equipos de radioterapia demuestran que la radioterapia abdominal puede ser útil en recurrencias locales no candidatas a cirugía. Asimismo, se emplea la radioterapia paliativa en metástasis óseas y/o cerebrales. Existen pocos datos sobre su empleo tras la resección quirúrgica (radioterapia adyu-

vante). Algunos grupos[44] sugieren que la administración de radioterapia (45-55 Gy) en el lecho tumoral reduce la alta tasa de recurrencias locales. Un estudio aleatorizado en pacientes de alto riesgo (p. ej. estadios III) parece justificado para evaluar la eficacia de la radioterapia postoperatoria. La radiofrecuencia ablativa[45] puede ser una alternativa a la cirugía en algunos pacientes con carcinoma metastásico y tumores adrenales menores de 5 cm.

Tratamiento médico de la hipersecreción hormonal

Debido a que los efectos de mitotano tardan semanas en aparecer y a su toxicidad limitante de dosis, frecuentemente se utiliza conjuntamente con inhibidores de la función suprarrenal con intención de mejorar lo antes posible las manifestaciones clínicas asociadas con una excesiva producción de hormonas. La normalización de los niveles de cortisol se consigue administrando ketoconazol (400-1.200 mg/d), aminoglutetimida (1 g/d) o metirapona (2-3 g/d). Todos estos fármacos tienen el riesgo de causar insuficiencia suprarrenal, pudiendo ser necesaria la administración de esteroides sustitutivos.

No se debe administrar espironolactona para corregir la hipocaliemia, en combinación con mitotano, ya que este diurético puede impedir la acción de mitotano.

Nuevas estrategias terapéuticas

El CCA expresa niveles altos de glucoproteína P, codificada por el gen *MDR-1*. Es una proteína de membrana integrante de la familia de transportadores dependientes de ATP que causa resistencia a quimioterapia, actuando como bomba de expulsión del fármaco al exterior de la célula. Hay un ensayo fase II abierto que evalúa el efecto de la quimioterapia con tariquidar (XR9576), un potente inhibidor de la glucoproteína P de tercera generación[46].

El crecimiento y progresión de los tumores de la corteza suprarrenal requieren la formación de una trama vascular guiada por el proceso de angiogénesis. De ahí que la inhibición de la angiogénesis tumoral pueda ser una estrategia terapéutica interesante. Se ha diseñado un ensayo con bevacizumab, un anticuerpo monoclonal anti-VEGF.

Dado que el EGFR está sobreexpresado en las neoplasias adrenales, la inhibición del mismo constituye un tratamiento antitumoral atractivo. Hay un ensayo activo con gefitinib, un inhibidor tirosina cinasa del EGFR[46].

La sobreexpresión de IGF-2 parece tener un papel clave en el desarrollo del cáncer adrenal. Experimentos *in vitro* demuestran que actúa vía receptor IGF-1, por lo que el desarrollo de moléculas que inhiban este receptor tirosina cinasa puede ser crucial.

Finalmente, se están llevando a cabo investigaciones en el campo de agentes inductores de la diferenciación tumoral (p. ej. tiazolidinadionas utilizadas en el tratamiento de la diabetes tipo 2) y de la terapia génica e inmunoterapia[47].

En conclusión, la escasa incidencia del carcinoma adrenal hace que no dispongamos de adecuados ensayos clínicos, y ciertamente ninguno en fase III, para poder apoyar nuestras decisiones terapéuticas en datos científicos. Esto lleva a que sea necesario establecer un algoritmo terapéutico con los escasos datos disponibles para, en la práctica clínica, tratar lo más adecuadamente posible a estos enfermos (Fig. 1).

PRONÓSTICO Y SEGUIMIENTO

El estadio y la resección completa (R0) son determinantes pronósticos[26,48-52]. Los carcinomas suprarrenales son tumores agresivos, con supervivencia a 5 años de 30-35%. Es del 70% en estadio I, 50% en estadio II, 25% en estadio III, e inferior al 5% en estadio IV. La media de supervivencia de la enfermedad irresecable es de 6-12 meses, mientras que tras la resección curativa alcanza el 50% a los 5 años. La supervivencia de pacientes con tumores no funcionales es similar a la de pacientes con tumores funcionales. Un tamaño tumoral superior a 12 cm[53]

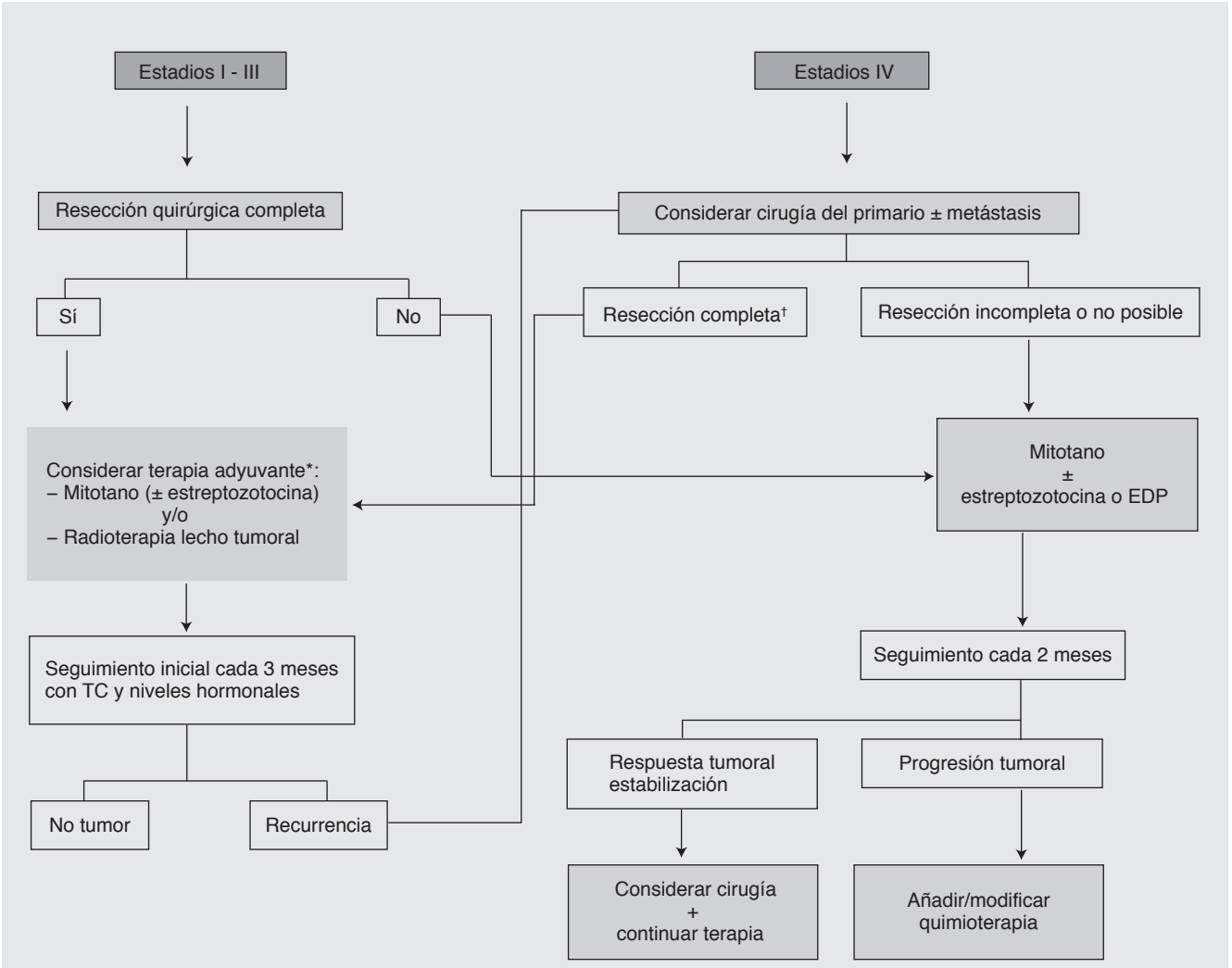


Figura 1. Algoritmo de la estrategia de manejo de los carcinomas suprarrenales. *Debe considerarse en todos los pacientes con alto riesgo de recurrencia (tamaño > 12 cm, alto índice mitótico, estadio III). †La resección completa en estadio IV debe seguirse siempre de terapia adyuvante. EDP: etopósido, doxorrubicina, cisplatino (*modificada de Allolio y Fassanacht. J Clin Endocrinol Metab 2006;91)*.

tras la cirugía se asocia a una supervivencia menor. El pronóstico es mejor en niños que en adultos[27], con una supervivencia a 5 años del 50%, que se eleva al 70% tras resección quirúrgica completa.

Parámetros patológicos con implicaciones pronósticas son un índice mitótico alto (> 20 × 50 HPF), mitosis atípicas, necrosis tumoral, invasión vascular y un alto porcentaje de células positivas para Ki-67.

Dado que la cirugía de una recurrencia local o a distancia es una opción terapéutica válida, se deben realizar controles cada 3 meses durante los primeros 2 años, y posteriormente disminuir la frecuencia de las revisiones. Se realizará una TC toracoabdominal y marcadores hormonales, esto último en los tumores funcionantes. El papel del FDG-PET en el seguimiento no está definido.

PERSPECTIVAS DE FUTURO

En los últimos años se ha publicado un número importante de artículos y revisiones sobre el carcinoma de la corteza suprarrenal, lo que refleja el gran interés que despierta actualmente esta infrecuente pero mortal neoplasia.

Se han creado registros centrales en varios países europeos (p. ej. Francia, Alemania, Italia) para pacientes con carcinoma suprarrenal, los cuales nos permitirán conocer la incidencia real de esta neoplasia –que se estima superior a la comunicada en series antiguas–, la distribución por estadios actual y la evaluación del impacto de los diferentes tratamientos antineoplásicos en su supervivencia. Recientemente, se ha fundado el ENSAT *(European Network for the Study of Adrenal Tumors),* que interconecta estas iniciativas nacionales.

Además, la utilización de un sistema de estadificación único y universal nos permitirá la agrupación homogénea de los pacientes, lo cual facilitará la comparación de factores pronósticos y de resultados terapéuticos.

Para estadios avanzados, un estudio internacional fase III está en marcha (FIRM-ACT), que determinará el régimen de quimioterapia de referencia para futuras comparaciones y, lo que es más importante, crea la base estructural –con la colaboración de múltiples centros y países– para nuevas investigaciones y ensayos clínicos en cáncer suprarrenal (p. ej. en el campo de la adyuvancia).

Los avances en el conocimiento de los mecanismos moleculares de la oncogénesis del carcinoma suprarrenal nos ayudarán en el futuro a una mejor elección de los agentes y/o procedimientos terapéuticos. En este sentido se están actualmente ensayando tratamientos con inhibidores de la telomerasa, agentes inductores de apoptosis, supresores de inestabilidad génica, inhibidores tirosina cinasa y de la angiogénesis e inductores de diferenciación adrenocortical.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodgers SE, Evans DB, Lee JE, Perrier ND. Adrenocortical carcinoma. Surg Oncol Clin N Am 2006;15:535-53.
2. Chen D, Ernest Sosa R, Scherr D. Treatment of adrenocortical carcinoma: contemporary outcomes. Curr Urol Rep 2004;5:65-72.
3. Liou LS, Kay R. Adrenocortical carcinoma in children. Review and recent innovations. Urol Clin N Am 2000;27:403-21.
4. Wajchendberg BL, Albergaria Pereira MA, Medonca BB, et al. Adrenocortical carcinoma. Clinical and laboratory observations. Cancer 2000;88:711-36.
5. Reincke M, Beuschlein F, Slawik M, Borm K. Molecular adrenocortical tumourigenesis. Eur J Clin Invest 2000;30:63-8.
6. Koch CA, Pacak K, Chrousos GP. The molecular pathogenesis of hereditary and sporadic adrenocortical and adrenomedullary tumors. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:5367-84.
7. Bertherat J, Groussin L, Bertagna X. Mechanisms of disease: adrenocortical tumors. Molecular advances and clinical perspectives. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2006;2:632-41.
8. Weber MM, Fottner C, Wolf E. The role of the insulin-like growth factor system in adrenocortical tumourigenesis. Eur J Clin Invest 2000;30:69-75.
9. Darracott Vaughan E. Diseases of the adrenal gland. Med Clin N Am 2004;88:443-66.
10. NG L, Libertino JM. Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment. J Urol 2003;169:5-11.
11. Mayo-Smith W, et al. State-of-the-art adrenal imaging. RadioGraphics 2001;21:995-1012.
12. Roman S. Adrenocortical carcinoma. Curr Opin Oncol 2006;18:36-42.
13. Ericsson LA, Lloyd RV, Hartman R, et al. Cystic adrenal neoplasms. Cancer 2004;101:1537-44.
14. Boland GW, et al. Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: an analysis of the CT literature. AJR Am J Roentgenol 1998;171:201-4.
15. Caolii EM, et al. Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT. Radiology 2002;222:629-33.
16. Heinz-Peer G, et al. Characterization of adrenal masses using MR imaging with histopathologic correlation. AJR Am J Roentgenol 1999;173:15-22.
17. Leboulleux S, et al. Diagnostic and prognostic value of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in adrenocortical carcinoma: a prospective comparison with computed tomography. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:920-6.
18. Mackie GC, et al. User of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in evaluating locally recurrent and metastatic adrenocortical carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:2665-71.
19. National Institutes of Health. NIH state-of-the-science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). NIH Consens State Sci Statements 2002;19:1-25.
20. Sturgeon C, Shen WT, Clark OH, et al. Risk assessment in 457 adrenal cortical carcinomas: how much does tumor size predict the likehood of malignancy? J Am Coll Surg 2006;202:426-30.
21. Norton JA. Adrenal tumors. En: DeVita VT, Hellmans S, Rosenberg SA, eds. Cancer: principles and practice of oncology. 7.ª ed. Filadelfia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 1528-40.
22. Weiss LM, Medeiros LJ, Vickery JAL. Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma. Am J Surg Pathol 1989;13:202-6.
23. Saeger W, Fassnacht M, Chita R, et al. High diagnostic accuracy of adrenal core biopsy: results of the German and Austrian adrenal network multicenter trial in 220 consecutive patients. Hum Pathol 2003;34:180-6.
24. Sasano H, Suzuki T, Moriya T. Discerning malignancy in resected adrenocortical neoplasms. Endocr Pathol 2001;12:397-406.
25. Velázquez-Fernández D, Laurell C, Geli J, et al. Expression profiling of adrenocortical neoplasms suggests a molecular signature of malignancy. Surgery 2005;138:1087-94.
26. Icard P, Goudet P, Charpenay C, et al. Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons Study Group. World J Surg 2001; 25:891-7.
27. Michalkiewicz E, et al. Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: a report from the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry. J Clin Oncol 2004; 22:838-45.
28. Schteingart DE, Doherty GM, Gauger PG, et al. Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. Endocr Relat Cancer 2005;12:667-80.
29. Allolio B, Fassnacht M. Adrenocortical carcinoma: clinical update. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:2027-38.
30. Shen WT, Sturgeon C, Duh QY. From incidentaloma to adrenocortical carcinoma: the surgical management of adrenal tumors. J Surg Oncol 2005;89:186-92.

31. Stewart JN, Flageole H, Kavan P. A surgical approach to adrenocortical tumors in children: the mainstay of treatment. J Pediatr Surg 2004;39:759-63.
32. González RJ, Shapiro S, Sarlis N, et al. Laparoscopic resection of adrenal cortical carcinoma: a cautionary note. Surgery 2005; 138: 1078-85.
33. Schulick R, Brennan M. Long-term survival after complete resection and repeat resection in patients with adrenocortical carcinoma. Ann Surg Oncol 1999;6:719-26.
34. Hahner S, Fassnacht M. Mitotano for adrenocortical carcinoma treatment. Curr Opin Invest Drugs 2005;6:386-94.
35. Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M ,et al. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. N Engl J Med 2007;23:2372-80.
36. Baudin E, et al. Impact of monitoring plasma mitotano levels on the treatment of patients with adrenocortical carcinoma. Cancer 2001;92:1385-92.
37. Ahlman H, et al. Cytotoxic treatment of adrenocortical carcinoma. World J Surg 2001;25:927-33.
38. Williamson SK, et al. Phase II evaluation of cisplatin and etoposide followed by mitotano at disease progression in patients with locally advanced or metastatic adrenocortical carcinoma. Cancer 2000;88:1159-65.
39. Hovi L, Wikstrom S, Vettenranta K, et al. Adrenocortical carcinoma in children: a role for etoposide and cisplatin adjuvant therapy? Preliminary report. Med Pediatr Oncol 2003;40:324-7.
40. Abraham J, et al. A phase II trial of combination chemotherapy and surgical resection for the treatment of metastatic adrenocortical carcinoma: continuous infusion doxorubicin, vincristine, and etoposide with daily mitotano as a P-glycoprotein antagonist. Cancer 2002;94:2333-43.
41. Berruti A, et al. Etoposide, doxorubicin and cisplatin plus mitotano in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma: a large prospective phase II trial. Endocr Relat Cancer 2005;12:657-66.
42. Khan TS, Imam H, Juhlin C, et al. Streptozocin and mitotano in the treatment of adrenocortical cancer patients: long-term survival in its adjuvant use. Ann Oncol 2000;11:1281-7.
43. Khan TS, Sundin A, Junhlin C, et al. Vincristine, cisplatin, teniposide, and cyclophosphamide combination in the treatment of recurrent or metastasic adrenocortical cancer. Med Oncol 2004; 21: 167-77.
44. Fassnacht M, et al. Efficacy of adjuvant radiotherapy of the tumor bed on local recurrence of adrenocortical carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:4501-4.
45. Wood BJ, et al. Radiofrequency ablation of adrenal tumors and adrenocortical carcinoma metastases. Cancer 2003;97:554-60.
46. Kirschner LS. Emerging treatment strategies for adrenocortical carcinoma: a new hope. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:14-22.
47. Schott M, et al. Immunotherapy: new strategies for the treatment of adrenocortical carcinoma. Horm Metab Res 2003;35:451-3.
48. Kebebew E, et al. Extent of disease at presentation and outcome for adrenocortical carcinoma: have we made progress? World J Surg 2006;30:872-8.
49. Assie G, et al. Prognostic parameters of metastatic adrenocortical carcinoma. J Clin Endocrin Metab 2007;92:148-54.
50. Vassilopoulou-Sellin R, Schultz PN. Adrenocortical carcinoma. Clinical outcome at the end of the 20th century. Cancer 2001;92:1113-21.
51. Stojadinovic A, et al. Adrenocortical carcinoma: clinical, morphologic, and molecular characterization. J Clin Oncol 2002;20:941-50.
52. Crucitti F, Bellantone R, Ferrante A, et al. The Italian registry for adrenal cortical carcinoma: analysis of a multi-institutional series of 129 patients. The ACC Italian Registry Study Group. Surgery 1996;119:161-70.
53. Harrison L, Gaudin P, Brennan M. Pathologic features of prognostic significance for adrenocortical carcinoma after curative resection. Arch Surg 1999;134:181-5.

Carcinoma de paratiroides, feocromocitoma, neoplasia endocrina múltiple

María Isabel Sevilla García, José Ángel Díaz Pérez y Ana Medina Colmenero

CARCINOMA DE PARATIROIDES

Introducción

Existen de dos a seis glándulas paratiroideas (habitualmente cuatro) que se suelen localizar en la parte posterior del tiroides. El 5% de las personas tiene más de cuatro glándulas y otro 5% tiene sólo tres. Por otra parte, las glándulas paratiroideas se pueden encontrar en diferentes localizaciones ectópicas del cuello y mediastino.

A lo largo de los años 60 el hiperparatiroidismo primario emergió como una de las alteraciones endocrinas más frecuentes. Se estima una incidencia anual de hiperparatiroidismo de 220.000 casos sólo en EE.UU. Este síndrome se produce por aumento de producción de la hormona paratiroidea (PTH) a nivel de las glándulas paratiroideas. Ello da lugar a un aumento de la reabsorción de calcio a nivel renal y óseo y a un aumento de vitamina D, que a su vez aumenta la absorción intestinal de calcio. Todo ello produce hipercalcemia, hipercalciuria e hipofosfatemia. En la mayoría de los casos se produce por adenomas paratiroideos (80-85%) y en el 10-15% de los casos por hiperplasia. El carcinoma paratiroideo es la causa menos frecuente de hiperparatiroidismo. Una publicación reciente[1] sugiere que el hiperparatiroidismo primario es debido a adenomas solitarios en el 88,9% de los casos, a hiperplasia de múltiples glándulas en el 5,74%, dobles adenomas en el 4,14%, y carcinomas paratiroideos en el 0,74%.

Epidemiología y factores de riesgo

Es un tumor raro, siendo la causa de menos del 1% de hiperparatiroidismos, aunque en algunos países como Italia y Japón representan el 5% de los casos. Estas diferencias pueden ser reales o atribuidas a diferentes criterios para el diagnóstico. Se produce sobre todo entre los 45-55 años y rara vez en niños. Aunque los adenomas son más frecuentes en mujeres, los carcinomas se distribuyen por igual en ambos sexos. En los últimos 30 años sólo se han descrito en la literatura 700 casos de carcinoma paratiroideo, siendo la mayoría de las publicaciones casos clínicos aislados o series retrospectivas de casos heterogéneos recogidos en largos periodos de tiempo. Por lo tanto existe una falta de información basada en la evidencia sobre cuáles deben ser los métodos diagnósticos y tratamientos más adecuados.

Se conoce poco acerca de la etiología. La radioterapia cervical es un factor de riesgo para el desarrollo de adenomas. Sin embargo, se han publicado muy pocos casos de carcinoma, y en estos casos transcurrió un periodo de 5-35 años hasta el desarrollo del tumor. Se ha descrito también en enfermos con hiperparatiroidismo secundario, sobre todo en enfermos en diálisis y en el síndrome de tumores paratiroideos-mandibulares.

El síndrome de tumores parotídeos-mandibulares[2] es una alteración autosómica dominante rara. Se caracteriza por hiperparatiroidismo primario y lesiones fibrosas en mandíbula y maxilar. El hiperparatiroidismo se produce al final de la adolescencia o posteriormente. Se produce por tu-

Tabla 1. Sospecha de carcinoma paratifoideo

Paciente sintomático
Masa cervical
Calcio > 14 mg/dl
PTH > 5 × N
Afectación renal y ósea simultánea
Hallazgo intraoperatorio de invasión de estructuras adyacentes

mores en una o más glándulas paratifoideas, habitualmente con cambios quísticos, por lo que también ha recibido el nombre de adenomatosis quística paratiroidea. Un 10-15% de los individuos presentan carcinoma paratiroideo. Los pacientes afectados por este síndrome pueden presentar quistes renales, enfermedad renal poliquística, hamartomas, carcinomas renales y tumores de Wilms. Se produce por la mutación germinal en el gen supresor *HRPT2*. En el 66-100% de carcinomas paratiroideos esporádicos se ha visto una mutación somática del *HRPT2*[3].

Diagnóstico y estadificación

Puede ser difícil de distinguir de causas benignas de hiperparatiroidismo. Sin embargo, unos niveles de calcio muy altos (> 14 mg/dl) o de PTH (> 5 veces el nivel normal de PTH) debe hacer sospechar carcinoma paratiroideo.

Se produce sobre todo clínica de hipersecreción de PTH. Esto da lugar a enfermedad renal (nefrolitiasis, nefrocalcinosis e insuficiencia renal) en más del 80% de los casos, y a enfermedad ósea (osteítis fibrosa quística, reabsorción ósea subperióstica, osteopenia difusa, cráneo en sal y pimienta y fracturas patológicas) en más del 90% de los casos. La combinación de afectación ósea y renal de forma simultánea debe hacer sospechar carcinoma paratiroideo. Por otra parte, es frecuente la palpación de masa cervical (22-52% de los casos). Rara vez los carcinomas paratiroideos son no funcionantes. Clínicamente presentan datos de hipercalcemia como astenia, anorexia, depresión, náuseas y vómitos, estreñimiento, dolor abdominal, poliuria y, ocasionalmente, pancreatitis aguda y úlcera péptica. La presencia de disfonía sugiere afectación del recurrente laríngeo. Por otra parte, los enfermos suelen estar sintomáticos, algo no habitual en las lesiones benignas paratifoideas, en las que la hipercalcemia es un hallazgo de laboratorio. La afectación ganglionar cervical al diagnóstico está presente en el 15-20% de los casos, y la afectación metastásica inicial pulmonar u ósea en un tercio de los casos. Analíticamente se produce una gran elevación de calcio y PTH (Tabla 1).

Las recidivas locales habitualmente se diagnostican por la reaparición de la hipercalcemia.

Diagnóstico histológico

El carcinoma paratiroideo se suele presentar como una masa cervical que se adhiere a los tejidos de alrededor, aunque ocasionalmente aparecen encapsulados. El diagnóstico de malignidad se da cuando existe invasión vascular, perineural, infiltración de tejidos blandos u órganos adyacentes o de la glándula tiroidea o por la presencia de metástasis. Ocasionalmente tras resección de adenomas paratiroideos se puede producir la implantación de tejido paratiroideo en órganos adyacentes, lo cual puede ser muy difícil de distinguir del carcinoma paratiroideo. En el carcinoma paratiroideo, además, suele haber densas bandas fibrosas y figuras de mitosis. La cápsula suele ser más gruesa que en los adenomas.

Los criterios diagnósticos de carcinoma son: invasión vascular, invasión perineural (poco frecuentes), metástasis e invasión de estructuras adyacentes. En ocasiones (25% de casos) los carcinomas paratiroideos son pequeños y no se reconocen en la cirugía, y pueden ser difícilmente distinguibles histológicamente de los carcinomas. En estos casos se habla de adenomas atípicos o *borderline*. Los patrones histológicos son:

– Patrón sólido.
– Patrón folicular.
– Patrón papilar (poco frecuente).
– Carcinosarcoma.

La tríada de macronucleolos, > 5 mitosis × 50 CGA y necrosis se asocian a un patrón más agresivo y más riesgo de recurrencia[4].

Los adenomas y carcinomas paratiroideos son positivos para citoqueratinas, PTH, cromogranina y sinaptofisina, y son negativos para calcitonina, tiroglobulina y TTF-1, lo que lo puede distinguir de tumores tiroideos.

Biología molecular

La pérdida del brazo largo del cromosoma 11 es la alteración más frecuente en el adenoma paratifoideo, y no se produce en el carcinoma paratiroideo. En el carcinoma paratiroideo son frecuentes las pérdidas en 1p, 4q y 13q y las ganancias en 1q, 9q, 16p, 19p y Xq.

Diagnóstico

Se suelen usar los mismos métodos diagnósticos que en lesiones paratiroideas benignas:

- Ecografía: el carcinoma paratiroideo se muestra como una masa hipoecoica con márgenes mal definidos y ocasionalmente con infiltración local. Existe una predilección por las glándulas inferiores. También puede detectar la presencia de ganglios posiblemente metastásicos aumentados de tamaño. Su sensibilidad para la detección de recidivas locales es del 69%.
- Gammagrafía con tecnecio 99m sestamibi, que es un fármaco con gran afinidad por las mitocondrias del tejido paratiroideo. Se puede usar tanto en el diagnóstico como en las recurrencias y metástasis. Sin embargo, no existe un patrón típico de carcinoma que permita distinguirlo del adenoma paratiroideo.
- La TC (tomografía computarizada) se puede usar tanto para la detección de infiltración local de la tumoración primaria como de las metástasis, pudiéndose usar también la RM (resonancia nuclear magnética).
- En los casos en que todos los estudios radiológicos son negativos y existe hipercalcemia, se puede recurrir a la cateterización venosa con determinación de PTH.
- Diagnóstico anatomopatológico: en la obtención del material, cuando se sospecha carcinoma paratiroideo está contraindicada la PAAF (punción aspiración con aguja fina) antes de la cirugía, por el riesgo de diseminación en el trayecto de la aguja. La biopsia intraoperatoria tampoco se considera fiable, por lo que la sospecha debe ser clínica.
- Diagnóstico en la cirugía: a la palpación son tumoraciones más duras que los adenomas, están más adheridas a estructuras adyacentes y su color es grisáceo frente al color amarillento de las lesiones benignas. Suelen ser más grandes que los adenomas (mediana 3,3 *vs* 1,5 cm).
- Se aconseja realizar en todos los enfermos estudio radiológico renal y mandibular, y si existen cambios compatibles con el síndrome HPT-JT, se debe realizar *screening* en los familiares.

Estadiaje

Shaha y Shah han propuesto un TNM, ya que no existe[5].

Evolución

Suelen ser tumores de lento crecimiento, pero tienen tendencia a la recurrencia local que puede ser difícil de tratar. La mediana de supervivencia tras la recurrencia es de 3-5 años, aunque existen casos de largos supervivientes tras cirugías de *debulking*. La recurrencia se puede producir hasta 20 años después de la cirugía inicial, por lo que se recomienda seguimiento de por vida.

Seguimiento

El calcio y la PTH son muy útiles para el seguimiento. Cuando se produce nueva elevación de

estos marcadores se aconseja la realización de técnicas de imagen (ecografía, TC, RM, sestamibi y, recientemente, PET). En el caso de que no exista enfermedad medible, la exploración quirúrgica a ciegas no se aconseja.

Tratamiento

Enfermedad localizada

El tratamiento es ante todo quirúrgico, con resección en bloque[6]. La resección en bloque se asocia con una supervivencia del 86% a 5 años y un 49% a 10 años, y unas recidivas locales del 8%. La biopsia abierta está contraindicada por el riesgo de rotura capsular y contaminación local por el tumor. La paratiroidectomía simple se asocia con un aumento de recidiva local (51%), con una mediana de aparición de 41 meses y disminución de supervivencia (53%).

0Se debe realizar resección en bloque preservando la cápsula paratiroidea, resección del lóbulo tiroideo ipsilateral, ganglios linfáticos adyacentes y resección de tejidos blandos adyacentes al tumor, y, siempre que esté adherido a otras estructuras (p. ej. músculos), resección en bloque, así como resección de los ganglios sospechosos y adyacentes al tumor. El nervio laríngeo recurrente se reseca únicamente si está infiltrado directamente por el tumor. Se aconseja, además, explorar todas las glándulas paratifoideas, ya que puede haber adenomas asociados, hiperplasia y carcinomas multicéntricos.

Tratamiento adyuvante

En algunos estudios, la radioterapia adyuvante disminuye la recidiva local[7-9], independientemente del tipo de cirugía y la extensión local. No existen estudios de quimioterapia adyuvante.

La recidiva local habitualmente se diagnostica por la aparición de hipercalcemia.

Tabla 2. Tratamiento de la hipercalcemia

Hidratación (200-300 ml/h)
Diuréticos de asa (furosemida)
Calcitonina
Corticoides
Bifosfonatos
– Ácido zoledrónico 4 mg ev. en 15 min/3-4 semanas
– Pamidronato 60-90 mg ev. en 2-4 h/1-3 semanas
Cinacalcet (agente calcimimético) 30-360 mg/d v.o.

ev.: endovenosa; v.o.: vía oral.

Tratamiento de la recidiva local

Se basa en el tratamiento quirúrgico, aunque rara vez se produce la curación[10,11].

La radioterapia neoadyuvante y en recidivas locales no ha demostrado mejoras en resecabilidad ni supervivencia.

Tratamiento de las metástasis

Las metástasis se producen sobre todo en pulmón, hígado y hueso, siendo el tratamiento quirúrgico de estas lesiones a veces más efectivo que el tratamiento médico de la hipercalcemia. El pronóstico de estos enfermos es malo, y la muerte se suele producir por hipercalcemia.

Los pacientes con enfermedad recurrente y metastásica presentan habitualmente hipercalcemia grave, cuyo tratamiento se basa en la cirugía *debulking* paliativa y en el uso de fármacos para disminuir el nivel de calcio[12] (Tabla 2).

Los calcimiméticos son capaces de disminuir la PTH en un 60-70% en 2 h. Actúan uniéndose al receptor de calcio de las células del paratiroides, aumentando además su sensibilidad al calcio; disminuyen el calcio, fósforo y PTH. Suelen tolerarse bien, siendo las náuseas y vómitos (31%) los efectos secundarios más frecuentes. La dosis inicial recomendada es de 30 mg/12 h, modificándose según los niveles de calcio cada 2-4 semanas.

Aunque estudios iniciales con publicaciones de casos clínicos individuales sugerían la posibilidad

de cierta actividad de la quimioterapia (esquemas con metotrexato, adriamicina, ciclofosfamida y CCNU; con DTIC, o con DTIC en combinación con ciclofosfamida y 5-fluorouracilo [5-FU]), en estudios más amplios usando esquemas con adriamicina, bleomicina, carboplatino, 5-FU y paclitaxel, éstos no demostraron actividad[13,14].

Factores pronósticos

Los tumores no funcionantes, aquellos con afectación ganglionar (aunque no todos los autores están de acuerdo en este factor) y, como es lógico, los metastásicos tienen peor pronóstico. La paratiroidectomía simple también tiene peor pronóstico. El tamaño del tumor no queda claro que sea factor pronóstico. Los enfermos jóvenes con niveles de calcio superiores a 13,5 mg/dl tienen peor pronóstico.

Perspectivas de futuro

La paratiroidectomía radioguiada puede que en un futuro mejore los resultados del tratamiento quirúrgico; sin embargo, en el momento actual no existe experiencia de esta técnica en estos tumores.

La determinación rápida intraoperatoria de PTH en un futuro también puede asistir en el tratamiento quirúrgico, indicando una extirpación completa del tumor.

FEOCROMOCITOMA

Los feocromocitomas son tumores neuroendocrinos que sintetizan, acumulan, metabolizan y, habitualmente, aunque no siempre, secretan catecolaminas y provienen de las células cromafines de la glándula suprarrenal (80-85% de los casos) o del paraganglio extraadrenal (paragangliomas, que representan el 15-20% de los casos) en abdomen, pelvis y tórax. También se usa el término paraganglioma para los tumores derivados de tejido parasimpático de cabeza y cuello, la mayoría de los cuales no producen catecolaminas.

La prevalencia de feocromocitoma maligno es de 0,3-0,7 casos/1.000.000 de habitantes. La prevalencia del feocromocitoma en pacientes hipertensos es del 0,1-0,6%. La presencia de masas adrenales asintomáticas o incidentalomas son frecuentes en la población, observándose en el 1-4% de los estudios radiológicos abdominales realizados por otra causa. Menos del 10% de estas lesiones son feocromocitomas. La reunión de expertos americana (año 2003) recomienda la realización de estudio bioquímico en estos enfermos, y el tratamiento quirúrgico si existe hipersecreción de catecolaminas.

En enfermos con tumores previos en que se descubre una masa adrenal existe una probabilidad igual de tener un tumor adrenal primario que de tener una metástasis.

Etiología

Existen formas familiares asociadas al MEN2, neurofibromatosis tipo I, Von Hippel-Lindau (VHL) y paraganglioma familiar. Las formas esporádicas se suelen diagnosticar a los 40-50 años, y las formas familiares antes de los 40 años.

Clínica

La mayoría de los síntomas se producen por secreción de catecolaminas: hipertensión, taquicardia, palidez, cefalea, sudoración, sensación de angustia, pérdida de peso, insuficiencia cardíaca, infarto agudo de miocardio, accidentes cerebrovasculares y, con menor frecuencia, náuseas, fiebre y rubor. La hipertensión puede ser continua o paroxística, y pueden producirse crisis hipertensivas. En los tumores productores de dopamina se produce hipotensión. La clínica paroxística orienta hacia feocromocitoma. Las crisis se pueden producir por la manipulación quirúrgica, tratamiento quimioterápico, y algunos fármacos como el glucagón, contrastes radiológicos, tiramina, metoclopramida y antidepresivos tricíclicos. Metabólicamente se puede producir hiperglucemia y acidosis láctica.

Diagnóstico

Diagnóstico clínico

Suele existir un retraso de 3 años en el diagnóstico desde el inicio de los síntomas.

Diagnóstico analítico

Se debe realizar en enfermos con clínica sospechosa. Se deben realizar metanefrinas en plasma u orina (sensibilidad del 97%), siendo éstas mejores que las catecolaminas en plasma u orina (sensibilidad del 85%). Existen falsos positivos habitualmente producidos por fármacos (labetalol, sotalol, buspirona, paracetamol, levodopa, α metildopa, anfetaminas, antidepresivos tricíclicos, fenoxibenzamina, IMAO, antagonistas del calcio) o alimentos (cafeína, nicotina) o situaciones de estrés. Sin embargo, en estos casos la elevación suele ser menor que en los feocromocitomas[15]. En los casos dudosos se puede usar el test de clonidina, en que la clonidina en los casos no producidos por feocromocitoma disminuye la normetanefrina en plasma en un 50%. En los casos en los que no existe supresión con el test de clonidina es altamente sospechoso de feocromocitoma.

Estudio de extensión

La mayoría de los feocromocitomas son benignos (90%), sin embargo, los feocromocitomas extraadrenales son malignos en un 33% de los casos, y hasta en un 50% de los casos son paragangliomas familiares asociados a SDHB (succinato deshidrogenasa B).

Una vez confirmado el diagnóstico bioquímico se debe hacer búsqueda del tumor primario con TC o RM abdominopélvica, ya que el 90% de feocromocitomas se encuentran en la glándula suprarrenal y el 98% en la cavidad abdominal. Dado que el contraste endovenoso de la TC puede desencadenar una crisis hipertensiva o arritmias en estos sujetos, se aconseja usar α-bloqueantes y β-bloqueantes salvo en tumores secretores de dopamina. En la RM no se precisa bloqueo. En la TC se observan los feocromocitomas como masas homogéneas, heterogéneas, quísticas o hemorrágicas. En la RM aparecen como tumores hiperintensos en T2.

La MIBG 123 (metayodobenzilguanidina) es la técnica más sensible y específica, aunque se aconseja su uso sobre todo en tumores con sospecha de multifocalidad o malignos, extraadrenales o adrenales de más de 5 cm, o en los casos de diagnóstico bioquímico en los que no se encuentra la tumoración por TC o RM (Fig. 1). Se puede usar también el MIBG 131, aunque con resultados peores. Algunos fármacos (antidepresivos tricíclicos, labetalol y antagonistas del calcio) pueden interferir con la técnica y producir falsos negativos. En casos negativos, ocasionalmente el octreoscán puede ser positivo.

El F18-FDG PET tiene baja sensibilidad para este tumor. Existen nuevos tipos de PET todavía no accesibles (F18-dopamina, C-11 hidroxiefedrina).

Diagnóstico histológico

La distinción histológica entre tumores benignos y malignos no está clara. Actualmente se definen como tumores malignos aquellos con invasión local o metástasis.

Diagnóstico genético

Existen diversos síndromes familiares asociados al feocromocitoma[16]. Incluso en aquellos casos considerados esporádicos por la historia familiar, un 24% demuestran alteraciones genéticas hereditarias. Existen algunas formas familiares en que la alteración genética es desconocida.

Hasta el momento se han descrito cinco genes asociados a síndromes familiares:

– Enfermedad de VHL tipo 2: asociado al gen *VHL*. Se asocian feocromocitomas con hemangioblastomas cerebrales, tumores del saco endolinfático, cistoadenomas de epi-

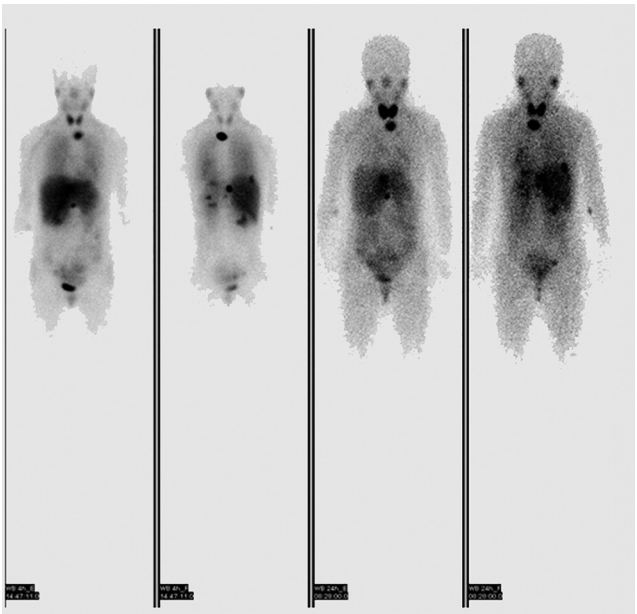


Figura 1. MIBG de un paraganglioma con carcinomatosis peritoneal.

dídimo y quistes y tumores pancreáticos[17]. El feocromocitoma está presente en el 10-20% de los casos de VHL, con una mediana de edad de 30 años, y son productores de noradrenalina (NA). Pueden ser bilaterales y multifocales, aunque rara vez son malignos (5%).

- MEN2: los feocromocitomas en este síndrome producen adrenalina (A) y NA. Suelen ser bilaterales (50-80%), y rara vez malignos (5%).
- Neurofibromatosis tipo I: es un tumor raro en este síndrome (5%), suele secretar A y NA, y aproximadamente un 11% son malignos.
- Paraganglioma familiar: se asocia a mutaciones germinales de SDHB y SDHD. El SDHD se asocia más a paraganglioma cervical y es maligno en menos del 3% de los casos, y el SDHB a tumores abdominales frecuentemente malignos (50%).

Algunos autores aconsejan estudio genético en todos los feocromocitomas, y otros en individuos afectos menores de 50 años, o con historia familiar, bilaterales, extraadrenales, o asociados a otros tumores.

Tratamiento

Profilaxis de complicaciones durante la TC, cirugía y quimioterapia

Se aconseja el uso de α-bloqueantes, siendo el más usado la fenoxibenzamina. La dosis utilizada es de 10 mg/12 h; cada 2-3 días se va elevando la dosis hasta llegar a la dosis de 1 mg/kg/d. Tras varios días de tratamiento con el α-bloqueante (nunca antes por riesgo de crisis hipertensivas) se puede introducir el β-bloqueante (propranolol 40 mg/8 h o atenolol 25-50 mg/d). Ocasionalmente se usa la α-metilparatirosina para bloquear la síntesis de catecolaminas antes de la cirugía. Habitualmente se necesitan 10-14 días para una buena preparación prequirúrgica: TA sistólica entre 80-160 mmHg y TA diastólica entre 45-90 mmHg, y no debe existir más de una extrasístole cada 5 min[18]. En el caso de que se produzca hipertensión durante la cirugía se controla con fentolamina, nitroprusiato sódico o antagonistas del calcio de efecto corto. Si existen arritmias durante la cirugía se tratan con β-bloqueantes de corta duración. Durante las primeras 24 h tras cirugía existe riesgo de hipotensión (que se debe corregir con infusión de volumen) e hipoglucemia. Con dichos tratamientos la mortalidad quirúrgica es menor del 1%[18].

Tratamiento quirúrgico

Se aconseja tratamiento quirúrgico laparoscópico, sobre todo en tumores adrenales menores de 6 cm. Actualmente están en estudio las técnicas con preservación de la corteza adrenal (adrenalectomía parcial) en los síndromes familiares asociados a feocromocitoma bilateral (MEN2 y VHL)[18].

Tumores metastásicos

Las metástasis se producen sobre todo en hígado, pulmón, hueso y ganglios linfáticos. Los tumores adrenales presentan recurrencias tras cirugía en un 14%, y los extraadrenales en un 33%. Se

aconseja *debulking* quirúrgico, aunque no existen estudios aleatorizados al respecto. La quimioterapia con esquema CVD (ciclofosfamida 750 mg/m^2 día 1, vincristina 1,4 mg/m^2 día 1 y DTIC 600 mg/m^2 días 1 y 2 cada 3 semanas) produce respuestas en el 57% de los casos, con una mediana de duración de la respuesta de 21 meses. Existen casos de enfermos tratados con Cyvadic (ciclofosfamida-adriamicina-vincristina y DTIC), con un 46% de respuestas. En un estudio fase II reciente con temozolomida y talidomida se observó una respuesta en tres enfermos con feocromocitoma con una duración de 13 meses; sin embargo, un 55% de los enfermos en este estudio suspendieron el tratamiento por toxicidad. El tratamiento con MIBG I-131 produce una mejora sintomática en el 80% de los casos, respuesta bioquímica en el 45%, 30% de respuesta radiológica y 5% de respuestas completas[19]. La tendencia actual consiste en usar los dos tratamientos, habitualmente primero la quimioterapia, que puede aumentar la captación posterior de MIBG, y posteriormente MIBG. El uso simultáneo es, por el momento, limitado por la toxicidad hematológica; también comenzar el tratamiento usando MIBG puede luego dificultar el tratamiento con quimioterapia. No está clara la dosis que se debe usar de MIBG, sin embargo estudios retrospectivos sugieren que el uso de más de 500 mCi podría aumentar la supervivencia. Ya que este tipo de tumores expresan somatostatina, se han comunicado algunos casos de feocromocitomas y paragangliomas tratados con análogos de somatostatina con resultados contradictorios.

La supervivencia a 5 años de los enfermos metastásicos es del 20-45%.

El tratamiento radioterápico se puede usar como paliación de lesiones metastásicas de partes blandas u óseas, o como tratamiento del paraganglioma de cabeza y cuello.

Seguimiento

En tumores resecados en los que el estudio genético es negativo se debe hacer el seguimiento únicamente con catecolaminas en sangre u orina. Dado que existen recurrencias tardías, se aconseja seguimiento durante 10 años en tumores no familiares, y durante toda la vida en paragangliomas y tumores familiares.

Perspectivas de futuro

En un futuro, cuando se pueda predecir qué tumores son benignos, se podrá evitar el seguimiento en estos enfermos (salvo de tumores asociados en síndromes familiares).

Se ha observado sobreexpresión de la HSP90 en feocromocitomas malignos. Actualmente están en investigación fármacos que inhiben esta proteína.

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 1

Definición y epidemiología

La neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1) o síndrome de Werner es una enfermedad autosómica dominante caracterizada por la presencia de tumores de paratiroides (90% de los casos), hipófisis (10-20%) y tumores neuroendocrinos enteropancreáticos (60-70%). Además, estos pacientes presentan mayor incidencia de tumores carcinoides tímicos y bronquiales, tumores *enterocromafin-like* gástricos y adenomas de corteza adrenal. Son frecuentes las alteraciones cutáneas como lipomas, angiofibromas faciales y colagenomas. (Tabla 3). El *MEN1* se define como la presencia de dos o tres tumores principales (paratiroides, hipófisis y páncreas) y el síndrome familiar, como un caso índice con al menos un familiar que presenta uno de los tres tumores[20]. Se origina por mutaciones en el gen MEN1, descubierto en 1997, situado en el brazo largo del cromosoma 11 (11q13), que codifica una proteína denominada «menina», con funciones en el crecimiento y diferenciación celular[20].

La prevalencia se estima alrededor de 2/100.000 habitantes. El 10% de los pacientes presentan mutaciones de *novo*, sin historia fami-

Tabla 3. Neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1)

Hiperparatiroidismo primario (90%)
Tumores neuroendocrinos enteropancreáticos Gastrinoma (síndrome de Zollinger-Ellison) (40-60%) Insulinoma (10%) Glucagonoma (< 2%) Vipoma (< 2%) No funcionantes (10%)
Adenomas hipofisarios Prolactinomas (20%) GH (acromegalia) (< 5%) Otros: GH + PRL, ACTH, FSH y LH, no funcionantes (< 5%)
Otros Adenoma de corteza adrenal (20%) Tumores carcinoides tímicos (2%) Tumores carcinoides bronquiales (2%)

liar previa. El 10% de pacientes que presentan hiperparatiroidismo primario y hasta un 20% de pacientes con gastrinomas presentan mutaciones germinales en el gen *MEN1*[21]. Otros datos de sospecha son la presentación de dichos tumores a edad menor que la habitual, la multifocalidad y la recurrencia de la neoplasia.

Genética

El gen M*EN1* contiene 10 exones con 1.830 pares de bases y codifica una proteína de 610 aminoácidos, la menina, una proteína nuclear que se expresa en todos los tejidos. Se considera un gen supresor tumoral y se precisan dos mutaciones para la expresión tumoral (en línea germinal y en la célula somática). Se han descrito más de 400 mutaciones: el 60% son mutaciones que producen una proteína truncada (40% *frameshitft* y 20% *nonsense*), 20% mutaciones *missense*, 10% deleciones o inserciones y 10% mutaciones en el punto de corte y empalme de los exones[22].

La menina interacciona con proteínas nucleares que regulan la transcripción del ADN, replicación, mitosis, apoptosis y factores de crecimiento y señalización intranucleares. El primer factor descrito fue el *JunD*, que inhibe el crecimiento nuclear. Posteriormente se han descrito interacciones con otras proteínas: vimentina, *glial fibrillary acid protein* (GFAP), Smad 1/5 (señal de *transforming growth factor* β), NFκB1 y telómeros que influyen en la estabilidad cromosómica[23].

La penetrancia de *MEN1* a los 50 años en portadores es del 85%. Al contrario que en el *MEN2*, no existe una clara relación genotipo-fenotipo. La edad de presentación, características clínicas e historia natural son muy variables entre los miembros de la misma familia.

Diagnóstico

Hiperparatiroidismo

Es habitualmente la primera manifestación detectable en pacientes con MEN1. Aparece entre la segunda y cuarta década de la vida (dos décadas antes que el esporádico) y ocurre en casi el 100% de los pacientes entre la cuarta y sexta década. La *ratio* hombre/mujer es 1:1, al contrario de la mayor predominancia de las mujeres en el esporádico. La afectación es siempre multiglandular, mientras que en el esporádico en el 80-90% de los casos es debido a un adenoma único. Las recurrencias son frecuentes (50% a los 12 años)[24]. El diagnóstico se establece por la hipercalcemia con niveles inapropiados de PTH intacta. La localización se establece con diversas pruebas de imagen: ecografía cervical, RM y gammagrafía con Tc99m sestamibi. En casos complejos son de utilidad la angiografía paratiroidea y la localización intraoperatoria paratiroidea, utilizando una combinación de determinaciones de PTH intraoperatorias, con sondas γ.

Tumores hipofisarios

La prevalencia de tumores hipofisarios oscila entre el 20-40% según las diversas series. Los tumores más frecuentes son los prolactinomas, seguidos de los productores de GH, ACTH y los no funcionantes. Suelen ser más grandes (85% son

macroadenomas) y más agresivos. Suelen diagnosticarse a edades más precoces, incluso en niños, por síntomas y signos derivados de la hipersecreción hormonal (amenorrea, galactorrea, disminución de libido, signos de acromegalia, datos de hipercortisolismo...) o efecto masa (cefalea, defectos del campo visual, alteraciones de pares craneales, hipopituitarismo...)[25]. El diagnóstico se establece por la clínica y mediante determinaciones de hormonas hipofisarias y periféricas (prolactina, GH e IGF-1, TSH, LH, FSH, ACTH, cortisol, α-subunidad de TSH) y diversas pruebas de estímulo (sobrecarga oral de glucosa para GH, supresión con dexametasona para cortisol...). Se localizan mediante RM hipofisaria.

Tumores enteropancreáticos neuroendocrinos

Ocurren en el 30-70% de los pacientes cuando se investigan por métodos de *screening*, y están presentes en casi el 100% de las investigaciones en autopsias. Se comportan como malignos en un porcentaje alto (40% de los gastrinomas, 80% de los glucagonomas, 40% de los vipomas, 10% de los insulinomas y 70% de los no funcionantes), y constituyen la causa de mortalidad más frecuente en estos pacientes. El más común es el gastrinoma, seguido de los insulinomas y los no funcionantes[26].

El gastrinoma ocurre en el 60% de los casos y produce el síndrome de Zollinger-Ellison. La hipersecreción de gastrina por el tumor produce úlceras pépticas múltiples, dolor abdominal, reflujo gastroesofágico y diarrea. El diagnóstico se establece por hipersecreción ácida, elevación de gastrina y presencia de tumor en páncreas o duodeno. La hipercalcemia producida por el hiperparatiroidismo presente en estos pacientes puede exacerbar los síntomas y aumentar los niveles de gastrina. En ocasiones secretan ACTH y producen un síndrome de Cushing. En contraste con los gastrinomas esporádicos, en estos pacientes suelen ser multifocales, más pequeños y de difícil localización. El 20% de los gastrinomas que aparecen de forma esporádica presentan mutaciones germinales en el gen *MEN1*[27].

Los insulinomas se presentan en un 5-10% de los pacientes. Son a menudo pequeños, pueden ser múltiples y asociarse a otros tumores pancreáticos. El diagnóstico se establece por la presencia de hipoglucemia con elevación de los niveles de insulina y péptido C, excluyendo la ingesta de sulfonilureas y glinidas. La localización mediante técnicas de imagen (TC, RM, ecografía endoscópica) puede ser dificultosa y en ocasiones requerir muestreo venoso hepático con estimulación arterial selectiva con calcio.

Los glucagonomas y vipomas se presentan en un 5% de los pacientes. El glucagonoma se manifiesta con diabetes *mellitus*, eritema necrolítico *migrans*, glositis y anemia. El vipoma produce el clásico síndrome de Werner-Morrison: diarrea acuosa, hipocaliemia y aclorhidria. Los tumores no funcionantes de páncreas se caracterizan por ausencia de clínica de hipersecreción hormonal, aunque producen múltiples péptidos *in situ*. En algunas series son los tumores más frecuentes[27]. Se presentan en el 34% de los pacientes menores de 50 años.

Tratamiento

Las indicaciones quirúrgicas del hiperparatiroidismo primario incluyen la hipercalcemia marcada o sintomática (> 12 mg/dl), edad menor de 65 años, nefrolitiasis, evidencia de afectación ósea y presencia de un gastrinoma (la hipercalcemia empeora la enfermedad). Los pacientes con MEN1 tienen mayores tasas de recurrencias (50-60%), por lo que es importante la localización preoperatoria de las glándulas afectadas y la exploración quirúrgica bilateral del cuello. Existen grupos que realizan extirpación de tres glándulas paratiroideas y la mitad de la cuarta glándula más timectomía, y otros que abogan por la extirpación de las cuatro paratiroides e implantación de un injerto en el antebrazo.

El tratamiento de los adenomas hipofisarios en el MEN1 es similar al de los esporádicos. No existe aumento de la mortalidad por dichos tumores. Los prolactinomas responden a los agonistas dopaminérgicos. El resto de los tumores hipofisarios se tratan mediante cirugía (por vía transesfenoidal la

mayoría de los casos), análogos de somatostatina o antagonistas del receptor de GH y radioterapia estereotáxica fraccionada o Gamma Knife.

Existe controversia sobre el tratamiento quirúrgico de los pacientes con gastrinoma. Estos pacientes presentan tumores de pequeño tamaño, a menudo multifocales, y en ocasiones en duodeno. No existen evidencias de que la cirugía disminuya la mortalidad o el desarrollo de metástasis, y el tratamiento farmacológico con omeprazol o lansoprazol controla los síntomas en la mayoría de los casos. De todos modos, la mayoría de los cirujanos recomiendan la duodenectomía y pancreatectomía subtotal, que consigue normalización de los niveles de gastrina en dos tercios de los casos[28].

El tratamiento del insulinoma es quirúrgico, mediante la enucleación del tumor. Los pacientes con MEN1 a menudo presentan múltiples tumores que precisan ser localizados por técnicas intraoperatorias y en ocasiones un abordaje más agresivo, como la extirpación de los tumores de la cabeza del páncreas más pancreatectomía subtotal distal. En pacientes con insulinomas no resecables se utiliza el diazóxido y los corticoides.

El tratamiento de las metástasis hepáticas y en otras localizaciones incluye la cirugía, el trasplante hepático, la quimioembolización o radiofrecuencia, el tratamiento con análogos de somatostatina e IFN, los radionúclidos y diversas pautas de quimioterapia sistémica, ya comentadas en anteriores capítulos.

Prevención: *screening* y consejo genético

El diagnóstico genético debe hacerse en pacientes que cumplan criterios clínicos de MEN1. Se recomienda, además, en pacientes que presenten hiperparatiroidismo debido a hiperplasia de paratiroides, hiperparatiroidismo recurrente, y en los gastrinomas. El estudio de los familiares afectados no ofrece tantas ventajas como en el MEN2, y aunque no existen evidencias claras de que reduzca la mortalidad global, la detección precoz mediante análisis reduce la morbilidad y nos permite seleccionar a los familiares afectados para realizar el seguimiento.

El seguimiento de los portadores de la mutación debe incluir:

- Valoración clínica.
- Pruebas bioquímicas y hormonales: calcio, PTHi, prolactina, IGF-1, polipéptido pancreático, gastrina, glucosa e insulina, glucagón y cromogranina A.
- Pruebas de imagen: no está establecido el tipo de prueba ni la edad de comienzo. Algunos protocolos recomiendan RM hipofisarias cada 3 años desde edades tempranas (8-10 años) y TC abdominales, RM o gammagrafías con análogos de somatostatina cada 3-5 años desde los 20 años.

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 2

Definición y epidemiología

El síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN2) es una enfermedad autosómica dominante con una prevalencia estimada de 2,5/100.000 habitantes, causado por mutaciones germinales en el gen *RET*. Se subclasifica en tres síndromes[29] (Tabla 4):

- MEN2A: carcinoma medular de tiroides (CMT) (90% de los casos), feocromocitoma (40-50%) e hiperparatiroidismo primario por hiperplasia paratiroidea (10-20%). Se asocia además al liquen cutáneo amiloideo.
- MEN2B: asociación de carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma, neuromas mucosos, ganglioneuromas intestinales y hábito marfanoide.
- Carcinoma medular de tiroides familiar (FMTC): es una variante del MEN2A, donde se presenta el CMT en varios miembros de la familia, sin otras manifestaciones del MEN2.

Genética

El MEN2A, MEN2B y FCMT se produce por mutaciones germinales en el protooncogén *RET*[30]. Se

Tabla 4. Neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN2)
MEN2A
Carcinoma medular de tiroides (90%) Feocromocitoma (40-50%) Hiperparatiroidismo primario (10-20%) Liquen cutáneo amiloideo
MEN2B
Carcinoma medular de tiroides Feocromocitoma Neuromas mucosos Ganglioneuromas intestinales Hábito marfanoide
Carcinoma medular de tiroides familiar

transmite de forma autosómica dominante, con una alta penetrancia. A diferencia del MEN1, existe una alta correlación genotipo-fenotipo, y el diagnóstico genético permite el diagnóstico precoz y la tiroidectomía profiláctica para prevenir la mortalidad por CMT.

El gen *RET* (*REarranged during Transfection*) codifica un receptor tirosina cinasa de membrana. Fue identificado en 1985 por transfección de células NIH3T3 del linfoma humano. *RET* se expresa en células precursoras de la cresta neural y tracto urogenital. Es esencial para el desarrollo del sistema simpático y parasimpático, sistema nervioso entérico, riñón y la espermatogénesis. El gen se localiza en el cromosoma 10q11.2 y consta de 21 exones. Mutaciones inactivadoras del gen *RET* producen la enfermedad de Hirschsprung (ausencia de neuronas entéricas del tracto gastrointestinal). Las mutaciones activadoras son responsables del MEN2. El receptor RET es un receptor tirosina cinasa implicado en el ciclo celular, proliferación celular y apoptosis. Es una proteína transmembrana con un dominio extracelular con un ligando cadherina (calcio dependiente) y una región rica en cisteína; una región yuxtamembrana y una parte intracelular con dos subdominios tirosina cinasa. La activación de RET requiere la unión a cuatro ligandos: factor neurotrófico derivado de las células gliales (GDNF), neurturina (TNT), artemina y persefina, que a su vez se unen a sus correceptores[30]. La unión a dichos ligandos se traduce en la dimerización y autofosforilación de RET. Esto activa diversas señales y vías intracelulares: PI3K/AKT, Ras/ERK, MAP cinasas y otras[31].

La mayoría de las mutaciones implican a los residuos cisteína y se localizan en el exón 10 (codones 609, 611, 618 y 620) o en el exón 11 (codón 634). La mutación 634 es la más frecuente y se asocia con hiperparatiroidismo y feocromocitoma. La mutación en el codón 918 en el exón 16 se encuentra en el 95% de los casos de MEN2B y supone una agresividad importante en cuanto a la edad y comportamiento del CMT. En pacientes con FCMT son frecuentes las mutaciones en los codones 768 (exón 13), codón 804 (exón 14) y codón 891 (exón 15)[32].

Diagnóstico

Carcinoma medular de tiroides

El carcinoma medular de tiroides constituye el 3-5% de los cánceres de tiroides. Deriva de las células C y produce calcitonina. La hiperplasia multicéntrica de las células C del tiroides se considera una lesión precursora en pacientes con MEN2 y se presenta con una penetrancia del 100%. El CMT se produce en la mayoría de los casos y la edad de presentación depende del tipo mutación. Suele ocurrir antes de la tercera década de la vida y en el MEN2B a edades muy tempranas, incluso antes del año de vida. La mortalidad del CMT en el MEN2A se sitúa en torno al 10%, mientras que en el MEN2B en el 50%. Una proporción elevada (2-24% según diversas series) del cáncer medular de tiroides esporádico presenta mutaciones germinales en el gen *RET.*

Clínicamente, suele presentarse como un nódulo tiroideo o una linfadenopatía cervical. En ocasiones origina diarrea o *flushing,* derivados de la secreción de péptidos por el tumor, y puede producir síndrome de Cushing por secreción ectópica de ACTH. La calcitonina es el principal marcador bioquímico utilizado en el diagnóstico. La cromogranina A y el CEA se encuentran también elevados. Los tests de estímulo con gluconato cálcico o pentagastrina se utilizan para el diagnósti-

co en fase de hiperplasia de células C, aunque actualmente están en desuso, ya que el diagnóstico genético nos permite actuar de forma más precoz en los pacientes portadores de mutaciones en *RET*. Las pruebas de imagen más utilizadas para el diagnóstico son la ecografía cervical, la TC y la RM. Histológicamente se caracteriza por células con alto contenido eosinófilo granular con depósitos amiloideos y se confirma con técnicas inmunohistoquímicas para calcitonina y péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP).

Feocromocitoma

Se desarrolla en el 40% de los familiares con MEN2. A diferencia del esporádico suele ser bilateral en un tercio de los pacientes. Suele ser evidente a los 10 años del diagnóstico del CMT. Las manifestaciones clínicas, el diagnóstico bioquímico y las pruebas de imagen no difieren del manejo del feocromocitoma esporádico.

Hiperparatiroidismo primario

Ocurre con menor incidencia que en el MEN1 (10-25%), y afecta siempre a múltiples glándulas. Habitualmente se produce hiperplasia de las cuatro glándulas, pero en ocasiones se presenta como aumento importante de dos de ellas (forma seudoadenomatosa). La mutación del codón 634 se asocia con mayor incidencia de hiperparatiroidismo

Liquen cutáneo amiloideo

Es una lesión cutánea papilar y pigmentada localizada habitualmente en la región interescapular y en las superficies de extensión de las extremidades. Histológicamente se caracteriza por depósito de amiloide y péptidos *keratin-like*. Se relaciona con las mutaciones en el codón 634.

Tabla 5. Recomendaciones terapéuticas en el MEN2 y FCMT según el tipo de mutación

Categoría de riesgo	Codón afectado	Edad recomendada para la tiroidectomía
Alta	918	< 1 año
	883	< 1 año
	922	< 1 año
	634	2-4 años
	630	2-4 años
	609	2-4 años
Intermedia	620	Antes de los 6 años
	611	Antes de los 6 años
	891	Antes de los 6 años
Baja	768	Antes de los 10 años
	790	Antes de los 10 años
	791	Antes de los 10 años

Tratamiento

Carcinoma medular de tiroides

La tiroidectomía total y la disección ganglionar del compartimiento central es la única terapia curativa y obligada en los pacientes con MEN2 y FCMT. Todos los pacientes deben ser evaluados previamente para la presencia de un feocromocitoma, que debe ser extirpado antes de la tiroidectomía. La tiroidectomía total profiláctica constituye un avance terapéutico en los portadores de mutación en *RET,* ya que consigue disminuir de forma importante la mortalidad en estos pacientes. Debido a la alta correlación genotipo-fenotipo, existen recomendaciones establecidas sobre la edad y el tipo de cirugía en función del tipo de mutación encontrada[33-35] (Tabla 5).

- Alto riesgo: en pacientes con mutaciones en codones 918, 883 o 922 se recomienda tiroidectomía total y disección ganglionar del compartimiento central antes del primer año de vida. En mutaciones en los codones 634, 630 y 609 se recomienda antes de los 2-4 años.
- Riesgo intermedio: se debe realizar antes de los 6 años en pacientes con mutaciones en los codones 611, 620 y 891.

– Riesgo bajo: los pacientes con mutaciones en los codones 768, 790 o 791 pueden posponer la cirugía hasta los 5-10 años y ser evaluados periódicamente con tests de estímulo para calcitonina. En casos de alteración de dichos tests se debe recomendar cirugía.

La respuesta de los pacientes con enfermedad recurrente local, ganglionar o metastásica a la radioterapia y quimioterapia convencional es pobre. Los síntomas de hipersecreción hormonal suelen responder a los análogos de somatostatina. Existen estudios preliminares con inhibidores de tirosina cinasa y angiogénesis (Vandetanib) con resultados prometedores.

Feocromocitoma

Existe controversia sobre el tratamiento mediante adrenalectomía unilateral o bilateral en pacientes con feocromocitoma aparentemente unilateral, por la alta incidencia de aparición de nuevo tumor en la glándula no extirpada. Sin embargo, la mayoría de los autores aconsejan la adrenalectomía unilateral, ya que la segunda lesión puede aparecer años después de la primera en un tercio de los pacientes y obviaría la insuficiencia suprarrenal. Además, no han sido comunicadas muertes por crisis adrenales en estos casos, ni la progresión a malignidad de la glándula no afectada. La adrenalectomía bilateral debe reservarse para pacientes con lesiones bilaterales o formas familiares especialmente agresivas. Existen grupos que utilizan la técnica de adrenalectomía parcial y autotrasplante de tejido cortical[36].

Hiperparatiroidismo

Las indicaciones y el tipo de cirugía son las mismas que en los pacientes con MEN1. La baja incidencia de hiperparatiroidismo en MEN2 y los buenos resultados si éste se desarrolla, son razones para no recomendar la extirpación profiláctica de las glándulas paratiroideas durante la tiroidectomía profiláctica del CMT, debido a la alta incidencia de hipoparatiroidismo posquirúrgico.

Seguimiento de los portadores de mutaciones en el MEN2

Se recomienda despistaje anual de feocromocitoma mediante metanefrinas fraccionadas en plasma o en orina a partir de los 5 años de edad, y del hiperparatiroidismo primario mediante la determinación de calcio (si está elevado PTHi) a partir de los 10 años.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC Jr. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. Otolaryngol Head Neck Surg 2005;132:359-72.
2. Chen JD, Morrison C, Zhang C, et al. Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. J Intern Med 2003;253:634-42.
3. Brandi ML, Falchetti A. Genetics of primary hyperparathyroidism. Urol Int 2004;72(Suppl):11-6.
4. Bondeson L, Sandelin K, Grimelius L. Histopathological variables and DNA cytometry in parathyroid carcinoma. Am J Surg Pathol 1993;17:820-9.
5. Shaha AR, Shah JP. Parathyroid carcinoma. A diagnostic and therapeutic challenge. Cancer 1999;86:378-80.
6. Thomson SD, Prichard AJN. The management of parathyroid carcinoma. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2004;12:93-7.
7. Clayman GL, González HE, El-Naggar A, et al. Parathyroid carcinoma: evaluation and interdisciplinary management. Cancer 2004;100:900-5.
8. DeLellis RA. Parathyroid carcinoma. An overview. Adv Anat Pathol 2005;12:53-61.
9. Rodgers SE, Perrier ND. Parathyroid carcinoma. Curr Opin Oncol 2006;18:16-22.
10. Iacobone M, Ruffolo C, Lumachi F, Favia G. Results of iterative surgery for persistent and recurrent parathyroid carcinoma. Langerbecks Arch Surg 2005;390:385-90.
11. Busaidy NL, Jiménez C, Habra MA, et al. Parathyroid carcinoma: a 22-year experience. Head Neck 2004;26:716-26.
12. Collins MT, Skarulis MC, Bilezikian JP, et al. Treatment of hypercalcemia secondary to parathyroid carcinoma with a novel calcimimetic agent. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:1083-8.
13. Calandra DB, Chejfec G, Foy BK, et al. Parathyroid carcinoma: biochemical and pathological response to DTIC. Surgery 1984; 96:1132-7.
14. Bukowski RM, Sheeler L, Cunningham J, Esselstyn C. Successful combination chemotherapy for metastatic parathyroid carcinoma. Arch Intern Med 1984;144:399-400.
15. Lenders JWM, Eisenhofer G, Mannelli M. Pheochromocytoma. Lancet 2005;366:665-75.
16. Amar L, Bertherat J, Baudin E, et al. Genetic testing in pheocromocytoma and functional paraganglioma. J Clin Oncol 2005; 23:8812-8.
17. Zarnegard R, Kebebew E, Duh Q, et al. Malignant pheochromocytoma. Surg Oncol Clin N Am 2006;15:555-71.
18. Eisenhofer G, Bornstein S, Brouwers F, et al. Malignant pheochromocytoma: current status and initiatives for future progress. Endocrine Related Cancer 2004;11:423-36.
19. Safford S, Coleman E, Gockerman J, et al. Iodine-131 metaiodobenzylguanidine is an effective treatment for malignant pheochromocytoma and paraganglioma. Surgery 2003;134:956-63.
20. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:5658-71.
21. Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. Science 1997;276:404-7.
22. Bassett J, Forbes SA, Pannet AA. Characterization of mutations in patients with multiple endocrin neoplasya type 1. Am J Hum Gent 1998;62:232-44.

23. Calender A, et al. Multiple endocrin neoplasia type 1. Pathology & genetics. Tumours of endocrin organs. World Health Organization Classification of Tumours. 2004;219-27.
24. Rizzoli R, Green J, Marx SJ. Primary hyperparathyroidism in familial multiple endocrine neoplasia type 1. Am J Med 1985;78:467-74.
25. Durán A, Díaz JA. Neoplasias endocrinas múltiples. Rev Cancer 2002;16:21-9.
26. Triponez F, Dosseh D, Goudet P. Epidemiology data on 108 MEN1 patients from the GTE with isolated nonfunctioning tumors of the pancreas. Ann Surg 2006;243:265.
27. Pipeleers-Marichal M, Somers G, Willems G. Gastrinomas in the duodenums of patients with multiple endocrine neoplasia type 1 and the Zollinger-Ellison syndrome. N Engl J Med 1990;322:723-7.
28. Thompson NW. Current concepts in the surgical management of multiple endocrine neoplasia type 1 pancreatic-duodenal disease. Results in the treatment of 40 patients with Zollinger-Ellison syndrome, hypoglycemia or both. J Intern Med 1998;243:495-500.
29. Mathew CG, Chin KS, Easton DF. A linked genetic marker for multiple endocrine neoplasia syndrome type 2A on chromosome 10. Nature 1987;328:527-8.
30. De Groot J, Links TP, Plukker J. RET as a diagnostic and therapeutic target in sporadic and hereditary endocrine tumors. Endocr Rev 2006;27:535-60.
31. Eng C, Clayton D, Schuffenecker I. The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET Mutation Consortium analysis. JAMA 1996;276:1575-9.
32. Yip L, Cote GJ, Shapiro SE. Multiple endocrine neoplasia type 2: evaluation of the genotype-phenotype relationship. Arch Surg 2003;138:409-16.
33. Lips CJ, Hoppener JW, Van Nesselrooij BP. Counselling in multiple endocrine neoplasia syndromes: from individual experience to general guidelines. J Intern Med 2005;257:69-77.
34. Machens A, Niccoli-Sire P, Hoegel J. Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer. N Engl J Med 2003;349:1517-25.
35. Skinner MA, Moley JA, Dilley WG. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. N Engl J Med 2005;353:1105-13.
36. Evans DB, Lee JE, Merrel RC. Adrenal medullary disease in multiple endocrine neoplasia type 2: appropriate management. Endocrinol Metab Clin North Am 1994;23:167.

Sección Q
Sistema nervioso central

Ramon Colomer Bosch

Capítulo 73

Sistema nervioso central: tumores cerebrales
Manuel Benavides Orgaz, Miguel Gil Gil, Miguel Ángel Arráez Sánchez, Alfonso Berrocal Jaime, Àngels Camins Simón y Eugenia Verger Fransoy

Capítulo 74

Tumores espinales
Gaspar Reynés Muntaner, Román Amador Huélamo y Ricardo Prat Acín

Sistema nervioso central: tumores cerebrales

Manuel Benavides Orgaz, Miguel Gil Gil, Miguel Ángel Arráez Sánchez, Alfonso Berrocal Jaime, Àngels Camins Simón y Eugenia Verger Fransoy

EPIDEMIOLOGÍA

Los estudios epidemiológicos nos permiten mejorar el conocimiento de los tumores cerebrales de dos maneras. Por una parte la epidemiología descriptiva nos aporta datos de incidencia, mortalidad y supervivencia de los diferentes subtipos histológicos de tumores cerebrales y las características demográficas de los pacientes afectados. Por otra, la epidemiología analítica compara el riesgo de neoplasia cerebral en pacientes con o sin determinadas características (estudios de cohortes), o compara la historia natural de pacientes con o sin tumor cerebral (estudios caso-control) para obtener información de una gran variedad de factores de riesgo. Dada la escasa incidencia de tumores cerebrales la gran mayoría de estudios analíticos son de casos y controles.

Epidemiología descriptiva

Los estudios descriptivos de tumores cerebrales se basan en datos de fuentes actualizadas regularmente y que en la mayoría de casos están disponibles en internet. Entre las más importantes tenemos las de EE.UU., del programa del *Surveillance Epidemiology and End Results* (SEER) y del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) con datos desde 1973; las mundiales de la *Internacional Agency for Research on Cancer* (IARC); las de *European Facts and Figures for Cancer,* y en el ámbito español, las del Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer del Instituto de Salud Carlos III.

Los tumores cerebrales están entre las 10 primeras causas de muerte por cáncer. En el año 2000 fallecieron casi 13.000 americanos. En ese mismo año, los fallecimientos por esta causa en España fueron 1.358. La tasa de incidencia por 100.000 habitantes/año en EE.UU. es de 11-12 casos. En España es de 8,73 para los varones y de 5,41 para las mujeres. Casi uno de cada 1.300 niños desarrollará algún tipo de tumor cerebral antes de los 20 años, representando el 23% de los tumores infantiles y el 25% de las causas de muerte por cáncer en la infancia. En el adulto los tumores cerebrales representan el 1% de todos los cánceres y el 2% de todas las muertes por cáncer. Los subtipos de tumor más frecuentes son los gliomas, que representan el 50% de los casos, seguidos por el meningioma con el 27%. La edad media de aparición de los tumores cerebrales es de 54 años para el conjunto de histologías, aunque para glioblastoma (GBM) y meningioma la edad media de aparición es de 62 años.

La distribución por edad de presentación es distinta por localización tumoral y por histología, sugiriendo que existen múltiples factores etiológicos para cada tipo tumoral. La duración de exposición al agente carcinógeno, la acumulación de mutaciones genéticas y la disminución de la vigilancia inmune con la edad podrían participar en los tumores que aparecen en la edad avanzada, pero no explican el fenómeno no aclarado del pico de incidencia juvenil de estas neoplasias. Respecto a la influencia del sexo, el 80% de los meningiomas afectan a mujeres, los tumores de los nervios y la región sellar afectan a los hombres y mujeres en igual proporción, y todos los demás

tumores del sistema nervioso central (SNC) son más frecuentes en los varones.

No está claro que haya importantes variaciones en la mortalidad y el pequeño aumento de incidencia; puede atribuirse más bien a la mejoría en las técnicas diagnósticas, con la tomografía axial computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM), a la mayor disponibilidad de neurocirujanos, a la modificación de los patrones de acceso al médico y al cambio de la actitud de los médicos hacia los problemas de salud en los ancianos[1]. Respecto a la variación geográfica, también existen importantes problemas de interpretación, ya que el acceso a la asistencia sanitaria es un factor con gran influencia, de forma que la incidencia es más elevada en los países/zonas más desarrolladas con mayor acceso al sistema sanitario. Otros factores de confusión serían las diferencias culturales, étnicas y la diferente distribución geográfica de los factores de riesgo. Las diferencias de mortalidad observadas en España entre el norte y el sur podrían ser explicables por estos factores. Recientemente se ha descrito un posible cambio más en los subtipos moleculares que en los histológicos, que podría variar con la etnia y que podría contribuir a explicar algunas diferencias observadas.

Finalmente, la supervivencia a 5 años para todos los gliomas es del 20%, incluyendo todos los grupos de edad. Sin embargo, la supervivencia es un parámetro directamente relacionado con la histología y la edad del paciente, siendo peor la del GBM y mejor la de los tumores en edad juvenil. Para todos los tumores cerebrales en menores de 14 años la supervivencia a 5 años es de un 72%, siendo peor en menores de 3 años que en el grupo de 3-14 años.

La supervivencia global (SG) de los tumores cerebrales ha tenido una pequeña mejoría desde 1970, pero no parece haberse modificado de forma sustancial en los mayores de 65 años. Respecto a los factores que potencialmente influencian esta supervivencia, son la edad y la histología los más importantes, sin embargo algunas comunicaciones han señalado una discreta mejor supervivencia en las mujeres, en la magnitud de la resección quirúrgica y en la localización tumoral, así como de determinados factores moleculares y genéticos.

Epidemiología analítica

Hay poco consenso respecto a la magnitud y la naturaleza de los factores de riesgo para tumores cerebrales primarios. Son tumores muy heterogéneos histológicamente, y posiblemente sus factores de riesgo lo serán igualmente, lo cual, unido a que los estudios de la exposición son retrospectivos y los periodos de latencia imprecisos, explica la dificultad para realizar e interpretar estudios de factores de riesgo en estas neoplasias. Se han estudiado multitud de factores en relación con el riesgo de desarrollar un tumor cerebral que aparecen resumidos en la tabla 1.

Hasta la fecha sólo hay evidencia clara de que ciertos genes heredados y las radiaciones ionizantes pueden influir en el riesgo de desarrollar un tumor cerebral. Se ha estimado que estos síndromes hereditarios son el factor predisponente de un 2% de los tumores cerebrales infantiles y de un 1% en los adultos. Sin embargo, algunos autores piensan que este factor está subestimado, ya que algunos síndromes hereditarios no son fácilmente identificables y la mayoría de pacientes con tumores cerebrales no son remitidos a consejo genético.

Las dosis bajas de radiación usadas para el tratamiento de la tiña *capitis* o los hemangiomas se han asociado a un aumento del riesgo relativo de padecer tumores de la vaina nerviosa, meningiomas y gliomas. El tratamiento con radioterapia (RT) previa también se ha asociado con el desarrollo de GBM en pacientes con RT craneal por leucemia linfoblástica en la infancia o por un tumor cerebral previo. Finalmente, en los supervivientes de la bomba atómica de Hiroshima también se ha descrito un aumento de riesgo de padecer meningiomas.

La evaluación de la agregación familiar es difícil, ya que no es sencillo separar la etiología genética de los factores ambientales. Se ha estimado que un 5% de los gliomas son de aparición familiar en familias en que no se conoce enfermedad hereditaria predisponerte y en los que el patrón de aparición sugiere la presencia de factores ambientales. Dado que la evidencia disponible sólo ha identificado una pequeña proporción de tumores del SNC secundarios a raras mutaciones heredadas en genes de alta penetración, se está

Tabla 1. Factores estudiados sobre el riesgo de desarrollar un tumor cerebral. (*En negrita aparecen los factores demostrados*)

Síndromes hereditarios
Esclerosis tuberosa
Neurofibromatosis
Síndrome de Li-Fraumeni
Síndromes de poliposis adenomatosa
Síndrome de Gorlin (nevus de células basales)
Ataxia-telangiectasia
Retinoblastoma
Enfermedad de Von Hippel-Lindau
Xeroderma pigmentoso
Síndrome melanoma-astrocitoma
Radiaciones ionizantes
Historia familiar de tumores cerebrales
Polimorfismos constitucionales
Historia previa de cáncer
Respuesta inmune y agentes infecciosos
Alergia
Traumatismo craneal
Epilepsia
Fármacos
Dieta
Alcohol y tabaco
Tintes para pelo y *sprays*
Polución
Agentes ocupacionales e industriales
Telefonía móvil y otras frecuencias de radio
Campos electromagnéticos

prestando cada vez más atención a los polimorfismos en genes, que podrían influenciar la susceptibilidad a padecer tumores cerebrales de forma simultánea a factores ambientales. Los estudios de polimorfismos genéticos y su influencia en la susceptibilidad a exposiciones a carcinógenos se ha focalizado fundamentalmente en los tumores asociados a tabaco, pero los recientes avances en tecnología genética han posibilitado su evaluación epidemiológica en otros tumores, incluidos los del SNC. Así, se ha sugerido que el genotipo *theta null* de la glutatión transferasa se asocia a un aumento del riesgo de padecer oligodendrogliomas (OD). En diversos estudios, el antecedente de un cáncer previo no se asocia a un mayor riesgo de desarrollo de tumores cerebrales.

Respecto a los agentes infecciosos, hay poca evidencia epidemiológica de su papel en la génesis de los tumores cerebrales. La única excepción es la asociación entre la infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y el riesgo de desarrollar un linfoma cerebral. Posiblemente en relación con la inmunidad, también se ha descrito una relación inversa entre la presencia de alergia (asma, eccema y otros) y la aparición de gliomas.

Las crisis comiciales son un factor de confusión en los estudios y, aunque más pacientes epilépticos presentan tumores cerebrales, esto posiblemente se deba a que éstas no dejan de ser un síntoma de los tumores. Algo similar ocurre con los traumatismos, que parece que incrementan la detección gracias a las exploraciones que se practican por ellos. No se ha conseguido demostrar ninguna asociación entre fármacos y riesgo de tumores cerebrales, ni en la exposición en el adulto ni en la fetal. Los estudios de dieta y vitaminas han dado una mezcla de resultados que no son concluyentes.

La asociación entre la exposición a agentes químicos ocupacionales o industriales y tumores cerebrales ha sido difícil de establecer. En muchos empleos e industrias los trabajadores se exponen a neurotóxicos, o agentes carcinógenos. Algunos de estos compuestos se han demostrado cancerígenos en los animales de experimentación. Sin embargo, las exposiciones en el animal de experimentación a veces son por implante directo o transplacentario, que no son relevantes en el colectivo ocupacional; además, es frecuente que los trabajadores se expongan a varios tóxicos que interaccionan entre ellos, modificando sus riesgos. Por estos motivos, actualmente se considera que no hay asociación entre los tumores cerebrales y determinados agentes químicos, incluso cuando alguno de éstos se ha reconocido como carcinógeno, como las nitrosamidas, que han demostrado

ser neurocarcinógenas en animales de experimentación, pero su papel en humanos es desconocido. De forma análoga, ni el alcohol ni el tabaco se han demostrado asociados a un aumento de riesgo de tumores cerebrales.

La preocupación por el riesgo sobre la salud de los teléfonos móviles y sus antenas ha motivado varios estudios para descartar o establecer el riesgo de desarrollar tumores cerebrales por su uso. Dos estudios amplios de casos y controles parecen descartar esta asociación. Sin embargo, hay que tener en cuenta que estos estudios se hicieron en una época en que los teléfonos analógicos predominaban sobre los digitales, que el uso de éstos era corto y que la población expuesta era menor, y por ello se deben mantener abiertos estudios dada la potencial importancia de este factor. Respecto a las radiaciones electromagnéticas, en la actualidad se considera que no hay evidencia de su influencia en el desarrollo de tumores cerebrales.

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA

A pesar de los recientes avances en el conocimiento de la biología molecular de los tumores del SNC, la clasificación actual sigue estando basada en criterios morfológicos de la histopatológica clásica. La actual clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del año 2000 es la evolución de diferentes sistemas de clasificación que arrancan desde el primer cuarto del siglo XX[2]. Las clasificaciones histogenéticas se basan en la hipótesis de que cada neoplasia sea la representación de los diferentes niveles de maduración de una célula madre totipotencial hasta la célula completamente diferenciada. De esta forma los tumores más indiferenciados serían próximos a la célula madre, al contrario que los más diferenciados. Dentro de estas clasificaciones tendríamos las iniciales de Bayley y Cushing de 1926 y la de Río Hortega en 1934, con buena correlación anatomoclínica y, por lo tanto, valor pronóstico.

La concepción histogenética pura fue abandonada a mediados de siglo, dando paso a sistemas de clasificación basados en la diferenciación celular más que en el origen histogenético. La gradación de la diferenciación se suele expresar de forma numérica, desde el uno para los tumores mejor diferenciados y de comportamiento más indolente, hasta el cuatro, grado más alto, correspondiente a tumores pobremente diferenciados y de comportamiento muy agresivo. Kernohan, gracias a la experiencia acumulada en la Clínica Mayo, propone en 1948 una clasificación con cuatro grados de malignidad para todos los tumores gliales.

En 1952, un comité de expertos se plantea la necesidad de establecer el diagnóstico de las neoplasias del SNC de acuerdo con criterios de localización anatómica, tipo histológico y grado de malignidad. Los esfuerzos de este colectivo culminan en 1979 con la publicación de la primera clasificación de la OMS basada en estos criterios, que con sucesivas revisiones se mantiene hasta la actualidad (Tabla 2). Próximamente se va a publicar una nueva revisión.

A pesar de sus innegables ventajas, aún hay problemas diagnósticos, y la heterogeneidad tumoral y la subjetividad diagnóstica permiten a veces el solapamiento de grados, por ello algunos autores han intentado establecer unos criterios clínicos o morfológicos estrictos dentro de sistemas de diagnóstico con valor pronóstico. De estos trabajos el de mayor aceptación fue la clasificación de Ste. Anne-Mayo en 1988, que utiliza la presencia de cuatro parámetros puntuables (atipia nuclear, mitosis, proliferación vascular y necrosis) para establecer cuatro grados tumorales en función de la puntuación obtenida[2].

Es seguro que la nueva revisión de la clasificación de la OMS incorporará algunos datos citogenéticos y de biología molecular, como las deleciones del cromosoma 1p o 19q para los OD y el astrocitoma anaplásico, o la sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico en los GBM primarios. Esto redundará en una mejor correlación anatomoclínica, con mejor separación de los diferentes grupos terapéuticos y pronósticos.

La clasificación de la OMS divide los tumores primitivos del SNC central en siete grupos primitivos: tumores neuroepiteliales, meníngeos, de células germinales, de la región sellar, de histología incierta, linfomas y tumores de los nervios periféricos (Tabla 2). De todos estos grupos, los tumores neu-

Tabla 2. Clasificación de las neoplasias del SNC

Tumores gliales

Tumores gliales
- Tumores astrocíticos
  - Astrocitoma pilocítico (grado I de la OMS) 1.2
  - Astrocitoma difuso (grado II de la OMS) incluye variantes: protoplásmico, gemistocítico, fibrilar, mixto
  - Astrocitoma anaplásico (grado III de la OMS) 1.4 Glioblastoma multiforme (grado IV de la OMS) incluye variantes: glioblastoma de células gigantes, gliosarcoma
  - Astrocitoma subependimario de células gigantes (grado I de la OMS)
  - Xantoastrocitoma pleomórfico (grado I de la OMS)
- Tumores oligodendrogliales
  - Oligodendroglioma (grado II de la OMS)
  - OA (grado III de la OMS)
- Gliomas mixtos
  - Oligoastrocitoma mixto (grado II de la OMS)
  - OAA (grado III de la OMS)
- Tumores ependimarios
  - Ependimoma mixopapilar
  - Subependimoma
  - Ependimoma (grado II de la OMS) variantes: celular, papilar, epitelial, células claras, mixto
  - Ependimoma anaplásico (grado III de la OMS)
- Tumores neuroepiteliales de origen incierto
  - Astroblastoma (grado IV de la OMS)
  - Glioma coroide del tercer ventrículo
  - Gliomatosis *cerebri* (grado IV de la OMS)

Tumores neuronales y mixtos neurogliales
- Gangliocitoma
- Ganglioglioma
- Ganglioglioma y astrocitoma desmoplásico infantil
- Tumor neuroepitelial disembrioplásico
- Neurocitoma central
- Gangliocitoma displásico cerebelar
- Paraganglioma

Tumores no gliales
- Tumores con elementos neuroblásticos o glioblásticos (tumores embrionarios)
  - Meduloepitelioma
  - PNET
  - MB, incluye variantes: medulomioblastoma, MB melanocítico, MB desmoplásico
  - Neuroblastoma, incluye la variante: ganglioneuroblastoma
  - Ependimoblastoma
  - Retinoblastoma
  - Neuroblastoma olfatorio (estesioneuroblastoma) incluye variante neuroepitelioma olfatorio

Continúa.

Tabla 2. Clasificación de las neoplasias del SNC *(continuación)*

- Tumores de los plexos coroideos
  - Papiloma de plexos coroideos
  - Carcinoma de plexos coroideos
- Tumores del parénquima pineal
  - Pineocitoma
  - Pineoblastoma
  - Tumor del parénquima de la pineal de diferenciación intermedia

Tumores de las meninges

Meningioma
- Típico; variantes: meningotelial, fibroso, transicional, psammomatoso, angiomatoso, microquístico, secretorio, de células claras, cordoide, rico en linfoplasmocitos y metaplásico (grados I)
- Meningioma atípico, de células claras, rabdoide, papilar (grado II)
- Meningiona anaplásico (grado III)

Tumores mesenquimales benignos
- Tumores osteocartilaginosos
- Lipoma
- Histiocitoma fibroso

Tumores mesenquimales malignos
- Condrosarcoma
- Hemangiopericitoma
- Rabdomiosarcoma
- Sarcomatosis meníngea

Lesiones melanocíticas primarias
- Melanosis difusa
- Melanocitoma
- Melanoma maligno, incluye variante melanomatosis meníngea

Tumores de células germinales

Germinoma
Carcinoma embrionario
Tumor del seno endodérmico
Coriocarcinoma
Teratoma
Tumores germinales mixtos

Tumores de la región sellar

Adenoma hipofisario
Carcinoma hipofisario
Craneofaringioma

Tumores de histogénesis incierta

Hemangioblastoma

Continúa.

Tabla 2. Clasificación de las neoplasias del SNC *(continuación)*

Tumores hematopoyéticos del SNC
Linfoma primario Plasmocitoma Sarcoma granulocítico Otros
Tumores de los nervios craneales y espinales
Schwannoma (neurinoma, neurilemoma) – Celular, plexiforme y melanótico – Neurofibroma solitario – Neurofibroma plexiforme Schwannoma maligno – Epitelioide – Con diferenciación divergente mesenquimal o epitelial – Melanótico

Modificado de OMS 2000.

roepiteliales son los que se consideran generalmente como tumores cerebrales primarios intraaxiales y los que vamos a desarrollar a continuación:

– Astrocitoma pilocítico. Tumor de presentación preferentemente infantil, siendo excepcional por encima de la cuarta década. La OMS lo clasifica con un grado I de malignidad, lo que nos indica su comportamiento indolente. Son tumores bien delimitados y con frecuencia quísticos, de localización preferente infratentorial o afectando a los nervios ópticos. Constituido por células de aspecto fusiforme con una o dos prolongaciones polares, pudiéndose encontrar en el interior de alguna de ellas material eosinófilo homogéneo con forma cilíndrica, denominado fibras de Rosenthal
– Astrocitoma difuso. Suele diagnosticarse durante la cuarta o quinta década de la vida y representa aproximadamente un 10% de los tumores del SNC. La OMS lo clasifica con un grado II de malignidad, presentando un curso clínico lento pero progresivo y pudiendo transformarse en variantes más agresivas. Son tumores de naturaleza infiltrante, con bordes mal definidos, constituidos por células astrocíticas de aspecto estrellado. Es frecuente la expresión de proteína glial fibrilar acídica (GFAP), y la tasa de proliferación por Ki-67 suele ser baja. Morfológicamente se diferencian tres variantes: fibrilar, protoplásmico y gemistocítico. Este último es el que mayor tendencia presenta a progresar hacia formas más agresivas.
– Astrocitoma anaplásico (AA). La OMS los clasifica con el grado III de malignidad, con un comportamiento agresivo y crecimiento relativamente rápido. Se caracterizan histológicamente por presentar actividad mitótica, atipia celular y una elevada densidad celular. No presentan proliferación vascular ni necrosis. Se puede demostrar la mutación de p53 hasta en un 90% de los casos. Un porcentaje elevado de estos tumores evoluciona hacia GBM.
– Glioblastoma multiforme. Es el tumor cerebral primario más frecuente en el adulto. Suele aparecer por encima de la sexta década de la vida, y la OMS lo clasifica con un grado IV de malignidad, siendo un tumor de comportamiento extraordinariamente agresivo. Está constituido por células con grados variables de anaplasia, entre las que aparecen elementos con diferenciación glial y células pequeñas poco diferenciadas. Es característica la aparición de necrosis, en torno a la cual se suelen colocar las células tumorales formando empalizadas, así como la aparición de mitosis y la proliferación vascular con patrones angiodisplásicos y formaciones glomerulares.

A pesar de compartir una misma histología, actualmente se considera la existencia de dos variedades de GBM según diferencias clínicas y genéticas. Los GBM *de novo* o primarios aparecen en pacientes de edad avanzada y muestran una sobreexpresión del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) como característica genética más importante, siendo poco habitual la expresión de p53. Los GBM secundarios se considera que provienen de tumores de bajo grado que experimentan una transformación progresiva hacia la malignidad. Suelen ocurrir en pacientes más jóvenes, y su característica genética fundamental es la expresión de p53.

– Xantoastrocitoma pleomórfico. Se trata de un tumor infrecuente, que se presenta en adultos jóvenes y se clasifica como un grado II de la OMS. Suele tener localización supratentorial

y bien delimitado. Microscópicamente se caracteriza por la presencia de células fusiformes u ovales, algunas multinucleadas y frecuentemente con citoplasmas espumosos y vacuolados. En la inmunohistoquímica (IHQ) es frecuente la expresión de GFAP.

– Oligodendroglioma. Representa del 5-20% de los tumores cerebrales. Se presenta en la edad adulta, con la máxima incidencia entre los 25-49 años de edad. Son tumores derivados de las células oligodendrogliales, clasificándose por la OMS como un grado II de malignidad. Generalmente tienen límites bien definidos, aunque no encapsulados, afectando preferentemente a los hemisferios cerebrales. Sus células tienen núcleos ovoides y citoplasma escaso, que en las preparaciones en parafina suele aparecer vacuolado, con un aspecto típico en «huevo frito».
– Oligodendroglioma anaplásico (OA). En estos casos hay mayor densidad celular y anaplasia. En un 75% de los OD hay pérdidas alélicas de 1p o 19q, siendo la frecuencia de un 60% para la pérdida combinada. Los OD que presentan esta alteración genética presentan la apariencia histológica clásica, con halo perinuclear y patrón vascular en tela metálica y se asocian a mejor pronóstico.
– Ependimomas. Representan del 2-6% de los tumores cerebrales del adulto, aunque en los niños ocupan el tercer lugar entre las neoplasias cerebrales, donde representan hasta un 30% de estas tumoraciones. La edad de presentación suele estar entre los 5-15 años. Pueden aparecer en cualquier localización del sistema ventricular o a lo largo del canal ependimario, siendo el lugar más frecuente de aparición el suelo del cuarto ventrículo. Dos terceras partes se localizan de forma supratentorial, y no es infrecuente en esta neoplasia la afectación leptomeníngea. Se trata de tumores bastante celulares, con un crecimiento en ocasiones angiocéntrico, expresando marcadores de diferenciación glial como la GFAP. El patrón de crecimiento histológico es variable, incluso dentro del mismo tumor, reconociéndose cuatro variantes histológicas: el ependimoma celular, el de células claras, el papilar y el mixto. La forma anaplásica se caracteriza por aumento de la densidad celular, aparición de atipias nucleares, mitosis, hiperplasia vascular y necrosis.

El ependimoma mixopapilar aparece casi exclusivamente en la médula espinal distal, y tiene un comportamiento benigno. Histológicamente forma papilas, con un estroma mixoide de donde se origina su denominación.

– Tumores neuroepiteliales de origen incierto. Son tumores de los que no se conoce con exactitud el origen celular. Se incluyen en este apartado el astroblastoma, el glioma cordoide del tercer ventrículo y la gliomatosis *cerebri*.

El astroblastoma es un raro tumor que afecta a adultos jóvenes, de localización hemisférica, y cuya característica histológica diferencial es la formación de rosetas vasculares. El glioma cordoide es un tumor raro, de aparición en cualquier edad, que se caracteriza por la formación de nidos y cordones celulares en el seno de un estroma laxo o mixoide. La gliomatosis *cerebri* es un tumor infrecuente que aparece entre los 30-50 años y que se caracteriza por una infiltración difusa del tejido cerebral que afecta a dos o más lóbulos, siendo con mucha frecuencia bilateral.

– Tumores neuronales y mixtos neuronales-gliales. Son tumores poco frecuentes, de aparición en cualquier edad de la vida y con un comportamiento benigno. Su diferenciación es neuronal o en ocasiones mixta neuronal y glial. En este apartado tumoral incluimos el gangliocitoma y el ganglioglioma, el neurocitoma central, el ganglioglioma desmoplásico infantil y el paraganglioma del *filum terminale*.
– Tumores neuroblásticos. Se incluyen aquí los neuroblastomas del SNC y periféricos. Es un tumor raro en el SNC y suele presentarse en la infancia con un elevado grado de malignidad. El equivalente de este tumor en la retina es el retinoblastoma. Son algo más frecuentes en el sistema nervioso periférico, donde se identifica una entidad aparte, denominada estesioneuroblastoma o neuroblastoma olfatorio. Histológicamente se trata de un tumor de células pequeñas redondas con diferenciación neuronal expresando los marcadores asociados cono enolasa neuroespecífica o sinaptofisina.

– Tumores neuroectodérmicos embrionarios. Se trata de un grupo de neoplasias con origen en el tejido neuroectodérmico, que se presentan en la infancia y en adultos jóvenes y que presentan un elevado grado de agresividad, diseminándose por el líquido cefalorraquídeo (LCR). El representante fundamental de este grupo es el meduloblastoma (MB). Otros representantes menos frecuentes son el tumor neuroectodérmico primitivo (PNET), ependimoblastoma, el meduloepitelioma y el tumor teratoide/rabdoide atípico.

El MB se localiza preferentemente en vermis cerebeloso y está constituido por células indiferenciadas de escaso citoplasma y núcleos hipercromáticos. Ocasionalmente se dispone en rosetas con un centro fibrilar (rosetas de Homer-Wright). Además de esta forma clásica de presentación hay otras variantes histológicas como el desmoplásico, el de células grandes, el melanótico y el medulomioblastoma.

El PNET suele localizarse en los hemisferios cerebrales, diagnosticándose preferentemente en la primera década de la vida. Está constituido por células indiferenciadas de poco citoplasma y núcleo pequeño hipercromático. También se suelen considerar PNET los tumores indiferenciados con algún signo de diferenciación neuroblástica o ganglionar, y suele diagnosticarse más por exclusión de las otras entidades mejor definidas.

– Tumores de los plexos coroideos. Son poco frecuentes, y representan el 0,5% de los tumores del SNC, de aparición preferente en niños. El papiloma de los plexos coroideos es un tumor benigno (grado I de la OMS), que se caracteriza por formar papilas con un eje conectivo vascular. El carcinoma de plexos coroideos es un tumor raro, que se caracteriza por mayor anaplasia, figuras de mitosis y, en ocasiones, formación de figuras glandulares que pueden confundirlo con metástasis por adenocarcinoma.

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

Las pruebas de diagnóstico radiológico, TC, RM y PET desempeñan un papel clave en el diagnóstico, decisión terapéutica y seguimiento de los pacientes con tumores del SNC. Su principal papel en el primer estudio diagnóstico es determinar la localización y extensión de las lesiones, así como su relación con las estructuras adyacentes y posibles complicaciones asociadas (hemorragia, hidrocefalia y/o herniación). Es importante destacar que la imagen de algunas lesiones no es suficientemente específica para permitir establecer un único y definitivo diagnóstico, y el estudio anatomopatológico sigue siendo considerado el *gold standard*. No obstante, la radiología permite en muchos casos sugerir un diagnóstico específico o acotar el diagnóstico diferencial, lo cual tendrá su repercusión en la toma de decisiones terapéuticas.

Cada prueba de neuroimagen tiene sus ventajas; de hecho, son complementarias. La TC es la prueba de elección para el estudio inicial en pacientes clínicamente inestables con sospecha de tumor cerebral. Es una herramienta diagnóstica rápida y de fácil acceso. La TC, además, es superior a la RM en la detección de áreas de calcificación, de hemorragia aguda o subaguda (hallazgos importantes en el diagnóstico diferencial de algunas neoplasias) y en la evaluación de cambios óseos relacionados con el tumor (áreas de hiperostosis o destrucción ósea). Por el contrario, la RM proporciona una mayor resolución de contraste entre las anomalías estructurales y el parénquima encefálico adyacente, delimitando mejor sus márgenes y detectando lesiones que en TC son isodensas. La RM también ha demostrado mayor sensibilidad, detectando más lesiones y de menor tamaño que la TC. Por otra parte, la RM también proporciona más información sobre las características intrínsecas del tejido, aunque sigue sin ser posible definir con exactitud el margen del tumor y discriminar el tumor del edema[3]. La capacidad multiplanar de la RM permite diferenciar mejor las lesiones intraaxiales de las extraaxiales, determinar la localización de la lesión en los tres planos del espacio e identificar con mayor precisión las estructuras afectadas por el tumor. También permite evaluar mejor respecto a la TC las lesiones de fosa posterior, las cercanas a la base de cráneo y en otras áreas adyacentes al hueso. Por todo ello, en la actualidad la RM se considera la prueba de elección para el estudio y caracterización de

los tumores cerebrales, tanto en el diagnóstico inicial como en su seguimiento.

A diferencia de otros procedimientos de imagen, la información que aporta la PET es de tipo metabólico funcional, detectando cambios celulares antes de que se produzcan variaciones morfológicas. En la mayoría de los estudios clínicos sobre pacientes con tumores del SNC se han utilizado como trazadores la fluorodesoxiglucosa (FDG) y la metionina (MET). Ambos trazadores son eficaces, si bien cada uno tiene ventajas e inconvenientes. FDG es el más difundido y accesible, por lo que se tiene mayor experiencia. Sin embargo, su fijación fisiológica en el cerebro es directamente proporcional al metabolismo cerebral y a la actividad neuronal, y por eso es muy intensa, debido a que la glucosa es la única fuente de energía para los tejidos cerebrales, y esto dificulta la interpretación del estudio oncológico, sobre todo cuando se trata de tumores de bajo grado de malignidad. La utilización de la MET está limitada a los centros que poseen ciclotrón, pero a diferencia de la FDG, la MET muestra una captación muy baja en la corteza cerebral normal, por lo que el contraste tumor-fondo es mayor. Este hecho es muy importante en la detección de tumores de bajo grado de malignidad. El problema de la PET con MET es que, al no existir referencias anatómicas, es más difícil la localización tumoral y la fusión con otras pruebas de imagen. Es importante señalar la posibilidad hoy en día de realizar fusión de imágenes de alta resolución anatomicofuncionales de TC/RM/PET que permiten detectar y localizar con precisión pequeños tumores[4].

Protocolo radiológico de los tumores cerebrales

Para el estudio de tumores cerebrales es necesario llevar a cabo un protocolo de diagnóstico por imagen estandarizado, útil para el estudio sistemático de las imágenes y para la caracterización de las lesiones. Ante la presencia de clínica sospechosa de tumor cerebral, en primer lugar se realiza una TC sin y con contraste.

El estudio básico con RM incluye secuencias potenciadas en T1, DP, T2 y FLAIR en los tres planos del espacio, incluyendo secuencias T1 poscontraste en al menos dos planos. En función del tamaño y localización de la lesión podemos realizar un estudio más dirigido, por ejemplo, disminuyendo el grosor del corte o realizando otras proyecciones o planos en el espacio Este tipo de secuencias nos aportan información anatómica y sobre las características intrínsecas del tejido tumoral, que se correlacionan satisfactoriamente con los hallazgos de la anatomía patológica macroscópica Es también aconsejable incluir en el protocolo secuencias de difusión, espectroscopia y perfusión por RM. Estas secuencias, menos convencionales que las anteriormente descritas, nos aportan información funcional adicional sobre la libertad del movimiento de la molécula de agua (difusión), la integridad microvascular y las características hemodinámicas de las lesiones (perfusión), así como de ciertos compuestos o marcadores químicos (espectroscopia). También se pueden incluir estudios angio-RM para valorar la relación de los vasos con el tumor.

La detección de una alteración intracraneal en cualquier estudio de imagen debe intentar responder estas preguntas: ¿es un tumor?, ¿dónde se localiza?, ¿dónde está el límite del tumor?, ¿qué tipo histológico es?[5]

Localización de la lesión

El proceso de decisión específico en la interpretación de las imágenes de masas intracraneales se centra en su localización. Es especialmente importante determinar si un tumor es intraaxial (intraparenquimatoso o intracerebral) o extraaxial (extracerebral o extraparenquimatoso), y si afecta al compartimiento supratentorial, infratentorial o es multicompartimental.

Intraaxial frente a extraaxial

Una masa intraaxial es la que se localiza en el encéfalo, dentro del parénquima cerebral, y extra-

axial se refiere a todo lo que no es intraaxial (meninges, senos durales y sistema ventricular) (Tabla 3) (Fig. 1).

Ocasionalmente, realizar esta distinción resulta difícil. Esto ocurre cuando las lesiones son multicompartimentales, como por ejemplo en el caso de meningiomas malignos o agresivos y metástasis del calvario que invaden el parénquima subyacente, o bien lesiones primarias cerebrales que crecen exofíticamente e invaden secundariamente las meninges[3,6].

Intraventricular frente a extraventricular

En general, hallazgos que sugieren una localización periventricular son el desplazamiento del plexo coroideo y de los ventrículos, mientras que un rasgo útil de las masas intraventriculares es la expansión ventricular local, que generalmente se adapta a la forma del ventrículo[6,7].

Supratentorial frente a infratentorial

Para realizar esta distinción es importante identificar el tentorio. Las imágenes obtenidas en plano coronal suelen ser de gran utilidad para esta distinción. En el adulto, la neoplasia primaria intraaxial supratentorial más frecuente es el GBM, mientras que el hemangioblastoma es el tumor primario intraaxial más frecuente en fosa posterior. La lesión supratentorial extraaxial más frecuente es el meningioma, mientras que el schwannoma es la extraaxial infratentorial más frecuente[3].

Características de las lesiones

La mayoría de tumores no muestran hallazgos específicos en TC o RM. Podemos considerar de forma general que los tumores en la TC sin contraste son relativamente isodensos-hipodensos respecto al parénquima cerebral, isointensos-hipointensos en secuencias potenciadas en T1 e hiperintensos en T2. A pesar de esta generalización, los cambios de densidad e intensidad de señal y las excepciones a esta regla nos ayudan a establecer un diagnóstico lo más específico posible. Por ejemplo, la presencia de grasa (detectable tanto en TC como en RM) limita el diagnóstico a un teratoma, dermoide o lipoma. Otras características que nos proporciona la RM y que nos pueden ayudar son: la hiperintensidad o alta intensidad de señal en imágenes potenciadas en T1, la hipointensidad o baja intensidad de señal en secuencias T2, la ausencia, presencia y tipo de patrón de captación de contraste endovenoso, así como la identificación de quistes o necrosis, calcificación o hemorragia[3].

Alta intensidad de señal en T1

La alta intensidad de señal en secuencias potenciadas en T1 puede ser debida a la presencia de grasa, melanina, una alta concentración de proteínas o hemorragia subaguda (Fig. 2).

La presencia del «artefacto por desplazamiento químico», que aparece como una región de vacío de señal en las interfases grasa-agua e hiperintensidad en las interfases agua-grasa, a lo largo del eje de codificación de frecuencia en secuencias potenciadas en T2, nos ayuda a confirmar la presencia de grasa respecto a los otros componentes anteriormente descritos. Existen, además, secuencias específicas de supresión selectiva de grasa que nos permiten orientar la presencia de grasa en el interior de tumores hiperintensos en las imágenes potenciadas en T1[6,8].

Los tumores primarios que frecuentemente presentan un contenido graso son los teratomas, lipomas y dermoides. Neoplasias que pueden ser pigmentadas incluyen el MB, el tumor neuroectodérmico melanocítico de la infancia y, raramente, el schwannoma[3]. Es de destacar que las metástasis de ciertos orígenes pueden presentar alta señal en T1, siendo las más típicas las de melanoma.

Baja intensidad de señal en secuencias T2

La baja intensidad de señal en secuencias T2 en lesiones no hemorrágicas puede ser debida a

Tabla 3. Hallazgos en RM que permiten distinguir las masas intraaxiales de las extraaxiales

Hallazgos	Intraaxiales	Extraaxiales
Localización	Central	Periférica a lo largo de la tabla interna del cráneo o a lo largo de la hoz y el tentorio
Cambios óseos	Infrecuentes	Frecuentes
Zona de unión sustancia gris/ sustancia blanca subcortical	Desplazada periféricamente	Desplazada centralmente
Córtex	Frecuentemente expandido o edematoso	Aplanado/respetado
Vasos piales y venas de drenaje cortical	Desplazados periféricamente	Desplazados centralmente
Espacio subaracnoideo	Adelgazado	Aumentado
Hendidura de LCR entre la lesión y el cerebro	Ausente	Presente
Invasión de la dura (transfixia)	Infrecuente	Frecuente
Desplazamiento de la dura	Periférico	Periférico: en lesiones intradurales (meningioma). Central: lesiones extradurales del calvario
Realce de las meninges adyacentes	Infrecuente	Frecuente

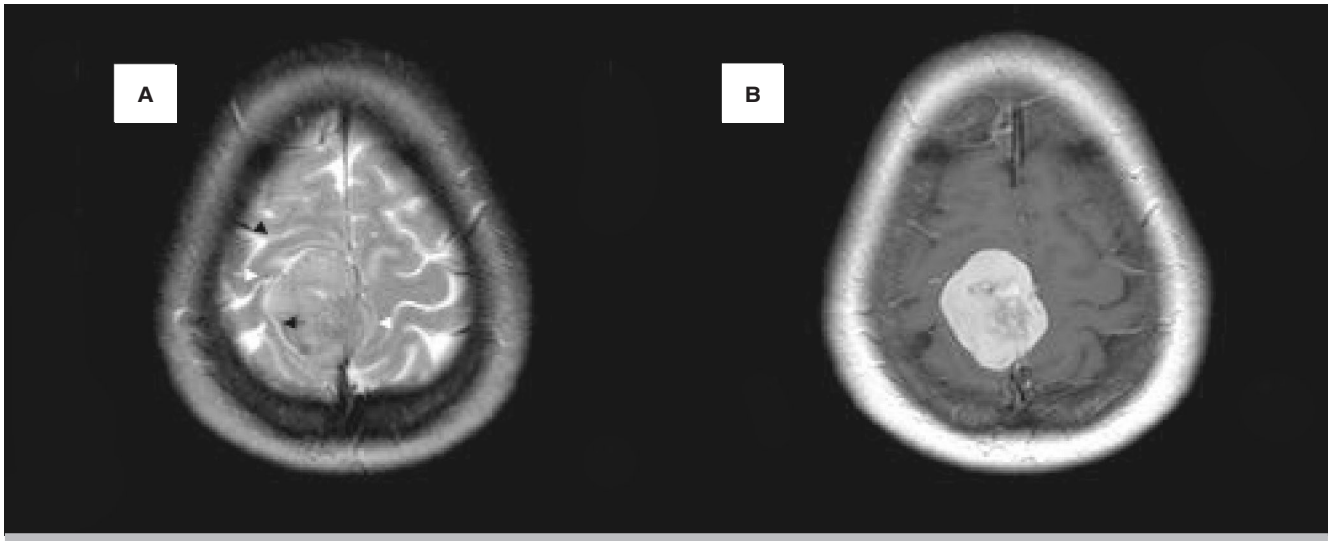


Figura 1. Meningioma de la hoz con invasión transfalcial. A: **imagen axial potenciada en T2 muestra una masa de márgenes bien definidos extraaxial y discretamente heterogénea isointensa-hipointensa. Destaca la presencia de hendidura de LCR (flecha negra), desplazamiento central vascular (flecha blanca), compresión de las circunvoluciones marginales (punta de flecha), amplia base de implantación dural de la hoz y crecimiento a través de ella hacia el lado izquierdo (punta de flecha blanca). La imagen axial T1 poscontraste** (B) **muestra un realce intenso discretamente heterogéneo.**

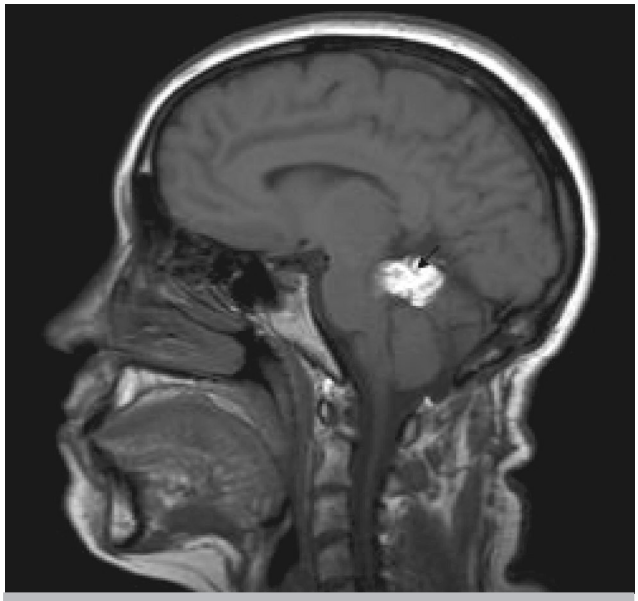


Figura 2. Lipoma infratentorial. Imagen sagital izquierda T1 sin contraste muestra una masa discretamente lobulada hiperintensa de localización extraaxial. En su interior contiene finos tractos internos de baja intensidad de señal que corresponden a bandas fibrosas dentro de la masa lipomatosa (flecha negra).

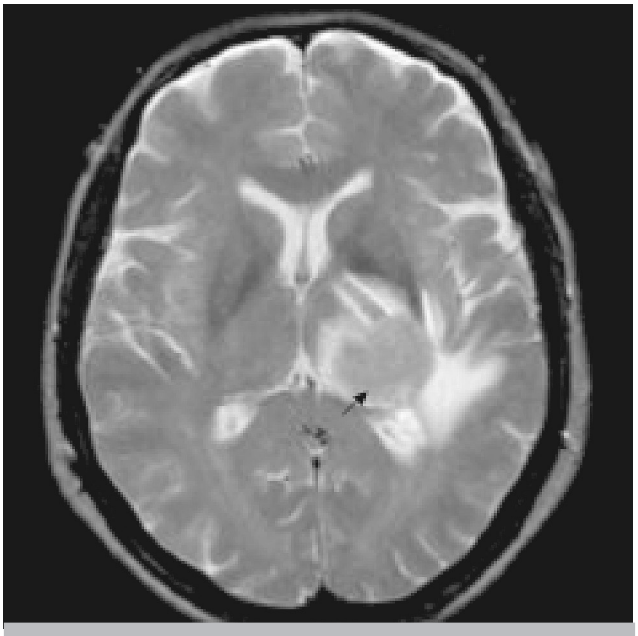


Figura 3. Linfoma primario. Imagen axial potenciada en T2 que muestra una masa talámica izquierda de baja intensidad (flecha negra) de señal rodeada por una moderada cantidad de edema de alta señal.

alta celularidad, alta proporción núcleo-citoplasma, mínimo fluido extracelular, tejido densamente fibroso o con alto contenido proteico. En las secuencias de difusión esto se correlaciona con un comportamiento hiperintenso. Los tumores primarios que frecuentemente muestran este comportamiento son los PNET (MB, neuroblastoma) y el linfoma (Fig. 3). Es típico que estas mismas neoplasias sean hiperdensas en la TC[3].

Patrón de captación de contraste

En general, podemos considerar que las lesiones que no muestran captación de contraste tienden a ser de bajo grado (glioma de bajo grado y subependimoma), mientras que las lesiones que se realzan frecuentemente son de alto grado (AA, GBM). Existen excepciones como el astrocitoma pilocítico, el cual es histológicamente benigno y muestra un patrón de captación con nódulo mural[3]. Los OD son otro ejemplo de tumor de bajo grado que suele presentar captación de contraste. Igualmente, se ha observado en algunas series que lesiones que no mostraban captación de contraste habían resultado ser lesiones de alto grado de malignidad. En estos casos, la perfusión por RM nos puede ser de gran utilidad, al mostrar una hipervascularización que refleja la naturaleza maligna de la lesión[9]. El patrón de realce puede ser homogéneo o heterogéneo, débil o intenso, sólido o en anillo. De hecho, resulta muy variable entre y dentro de las lesiones, aunque siendo poco específico, cabe recordar algún patrón de captación como más asociado a determinados tipos de lesiones. El realce en anillo es típico del GBM, algún AA, el linfoma de pacientes inmunodeprimidos y las metástasis (Fig. 4).

Además de estos procesos tumorales, hay otras lesiones que pueden mostrar este tipo de captación, como abscesos, infarto subagudo, hematoma en resolución, enfermedad desmielinizante y necrosis por radiación. Una lesión quística con realce en anillo y nódulo mural es un patrón infrecuente de realce, y sugiere el diagnóstico de astrocitoma pilocítico juvenil (frecuentemente infratentorial, en niños y jóvenes), hemangioblastoma (frecuentemente infratentorial y en adultos), o el xantoastrocitoma pilocítico (típicamente supratentorial y periférico)[6-8].

Lesiones quisticonecróticas

Las áreas de necrosis se identifican en radiología como cavidades hipocaptantes que, a diferencia de los quistes benignos, presentan paredes gruesas e irregulares y a menudo contenido de señal heterogéneo. La presencia de áreas de necrosis es un signo de malignidad[8]. Hay que tener en cuenta que algunas lesiones de bajo grado, como el astrocitoma pilocítico, el hemangioblastoma, el ganglioglioma y el xantoastrocitoma pilocítico, se caracterizan por contener áreas quísticas, y, por lo tanto, hay que intentar diferenciar entre quistes y áreas necróticas y evitar confundirlas con formas más agresivas[3].

El patrón de señal de la necrosis varía en función de su contenido, hemorrágico o quístico. La necrosis quística muestra una señal paralela al LCR en todas las secuencias T1, T2 y FLAIR, mientras que la necrosis hemorrágica presenta intensidades de señal complejas relacionadas con los productos de degradación de la sangre. La presencia de niveles líquido-detritus es un signo patognomónico de tejido quístico o necrótico. Otro signo que revela la naturaleza quística de la lesión es la presencia de artefactos debidos a movimiento de líquido dentro de la lesión[7,8]. Otro proceso a considerar ante lesiones necróticas y quísticas son los abscesos. La imagen de difusión y la espectroscopia permiten diferenciar el componente quístico del necrótico intralesional de los abscesos piogénicos. En imágenes de difusión, los abscesos piogénicos muestran alta intensidad de señal, con una reducción en el coeficiente de difusión aparente, mientras que los tumores con necrosis central muestran este comportamiento a la inversa (Fig. 5).

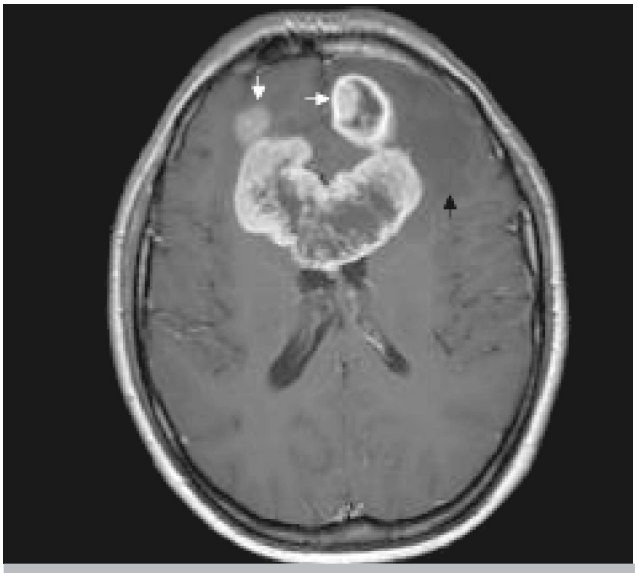


Figura 4. Glioblastoma. Imagen axial T1 poscontraste muestra una masa expansiva con grueso realce irregular, centrada en rodilla del cuerpo calloso, que afecta a ambos lóbulos frontales, adoptando una morfología típica en «alas de mariposa». Se acompaña de abundante edema (flecha negra) y ejerce efecto masa particularmente sobre el asta anterior de ambos ventrículos laterales. Obsérvese dos lesiones satélites (flechas blancas).

El absceso muestra un patrón de resonancia característico mediante espectroscopia, con práctica ausencia de los metabolitos cerebrales N-acetil-aspartato, colina (Cho) y creatina y presencia de productos del metabolismo bacteriano, como acetato, succinato, aminoácidos, lactato y alanina. La elevación de la Cho y ausencia de señal de aminoácidos, acetato y succinato son hallazgos muy prevalentes en los tumores[10].

Lesiones con contenido cálcico

La presencia de calcificación en el tumor produce normalmente en la RM hipointensidad mar-

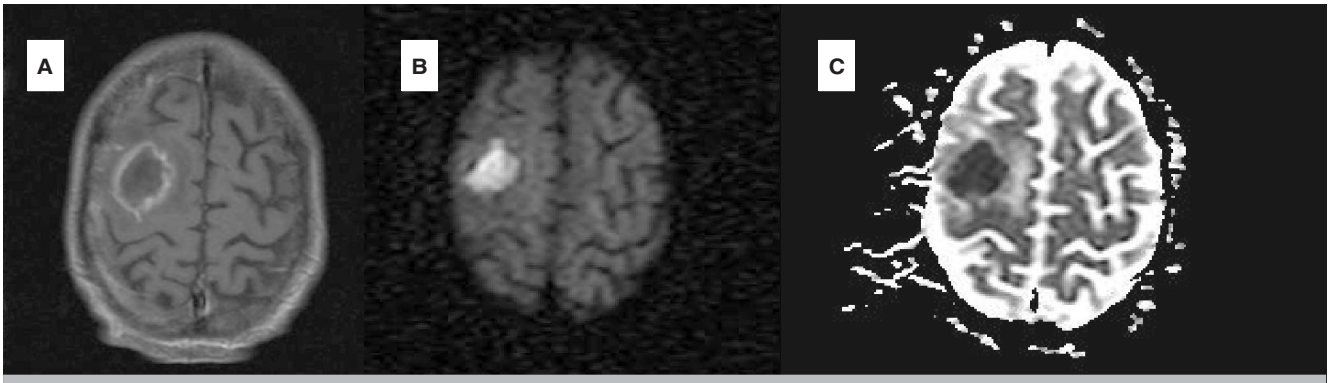


Figura 5. Absceso. Imagen axial T1 poscontraste (A) **muestra proceso expansivo frontal derecho con captación de contraste periférica, fina algo irregular. Se rodea de abundante edema perilesional. Imagen axial de difusión** (B) **se muestra hiperintensa y en mapa ADC.** C: **presenta clara reducción de coeficiente de atenuación aparente de agua libre.**

cada, tanto en las imágenes potenciadas en T1 como en T2; sin embargo, ocasionalmente la superficie de los cristales de calcio puede dar lugar a un acortamiento del T1 y aparecer como una zona hiperintensa en imágenes potenciadas en T1[3] (Tabla 4).

Tabla 4. Neoplasias primarias que presentan calcificaciones con mayor frecuencia

Intraaxiales	OD
	Astrocitoma
Extraaxiales	Craneofaringioma
	Meningioma
	Cordoma
	Teratoma
	Tumores de la región pineal
Intraventriculares	Ependimoma
	Papiloma de plexos coroideo
	Meningioma

Lesiones hemorrágicas

La presencia de sangrado en un tumor también ayuda a acotar el diagnóstico. Las metástasis son, con mucho, los tumores que con mayor frecuencia se asocian a hematoma cerebral. Los principales tumores cerebrales primarios con tendencia a sangrar son el cavernoma, GBM y AA, OD, ependimoma y teratoma. El patrón de intensidad de señal de la hemorragia intratumoral difiere de los hematomas intracraneales benignos en varios aspectos[3,8] (Tabla 5) (Fig. 6).

Lesiones hipervascularizadas

En las secuencias convencionales se detectan por la presencia de estructuras de morfología lineal o serpenteante de vacío de señal de flujo, dentro o alrededor de las masas neoplásicas. La vascularización tumoral puede ser confirmada con imágenes ECO de gradiente o de angio-RM, donde estos vasos aparecen como estructuras hiperintensas. Las secuencias de RM perfusión nos aportarán información sobre el grado de vascularización del tumor, y también nos ayudarán a diferenciar lesiones tumorales de las no tumorales[9].

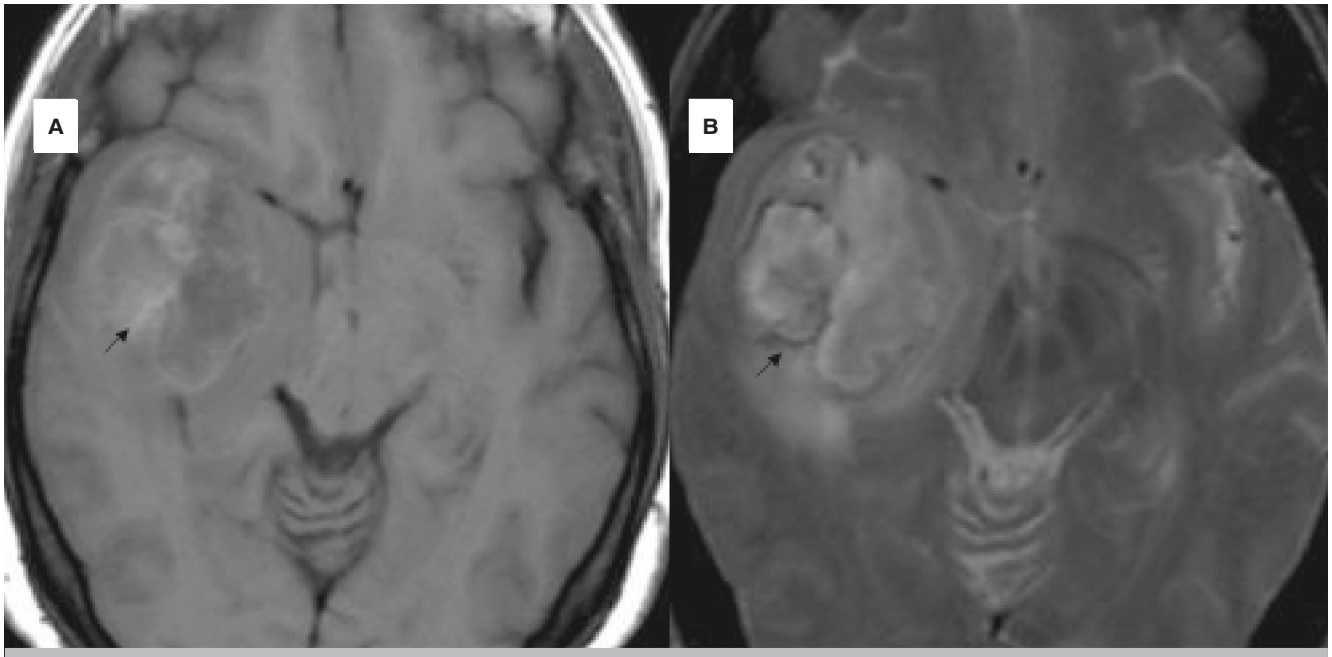


Figura 6. Glioblastoma con hemorragia intratumoral. Imagen axial T1 precontraste (A) **muestra una masa compleja en región temporal anterior derecha con áreas de alta intensidad de señal que traducen la existencia de un componente hemorrágico subagudo (flecha negra). Imagen axial T2** (B) **destaca el anillo incompleto de hemosiderina (flecha negra).**

Tabla 5. Hemorragia intratumoral *vs* hematoma intracraneal benigno

Tumoral	Benigna
Aspecto heterogéneo y complejo	Muestra la intensidad de señal esperada para la sangre aguda, subaguda o crónica, dependiendo del estadio del hematoma
Identificación de componente tumoral no hemorrágico, o áreas no hemorrágicas que se realzan con el contraste	No hay masa anormal no hemorrágica, aunque puede haber captación fina y regular
Evolución errática de la degradación de la sangre	Degradación ordenada de la sangre en estudios secuenciales
Ferritina/hemosiderina ausente, disminuida o irregular	Reborde de hemosiderina completo
Presencia de edema perilesional desde estadios iniciales Edema y efecto masa persisten	Ausencia de edema perilesional en estadios iniciales Edema y efecto masa desaparecen

Tumores intraaxiales

Los gliomas son los tumores intraaxiales primarios más frecuentes en el adulto. En este apartado describiremos las neoplasias intraaxiales, dividiéndolas en tres grandes grupos: tumores superficiales, tumores profundos y tumores infratentoriales. Como los astrocitomas son los tumores primarios más frecuentes, representando más del 60% de los tumores primarios cerebrales, y pue-

den localizarse en cualquier lugar del encéfalo, los describiremos separadamente de los grupos anteriormente descritos

Tumores gliales o gliomas

Astrocitomas localizados o circunscritos (grado I)

Tienen una tendencia común a ser focales, con limitada capacidad para la invasión. En este grupo se incluyen el astrocitoma pilocítico, el astrocitoma subependimario de células gigantes y el xantoastrocitoma pleomórfico; este último es extremadamente infrecuente y se describirá más adelante, por su localización superficial

El astrocitoma pilocítico (astrocitoma pilocítico juvenil) es el astrocitoma propio de niños y jóvenes. Su localización más frecuente es en los hemisferios cerebelosos, donde típicamente se manifiesta como una masa quística con nódulo mural realzado. Cuando son supratentoriales se localizan habitualmente en el diencéfalo (quiasma, hipotálamo, suelo del tercer ventrículo), donde generalmente tienen una apariencia sólida. Otras características propias son la ausencia de edema y la calcificación intratumoral en un 20% de los casos[3] (Fig. 7).

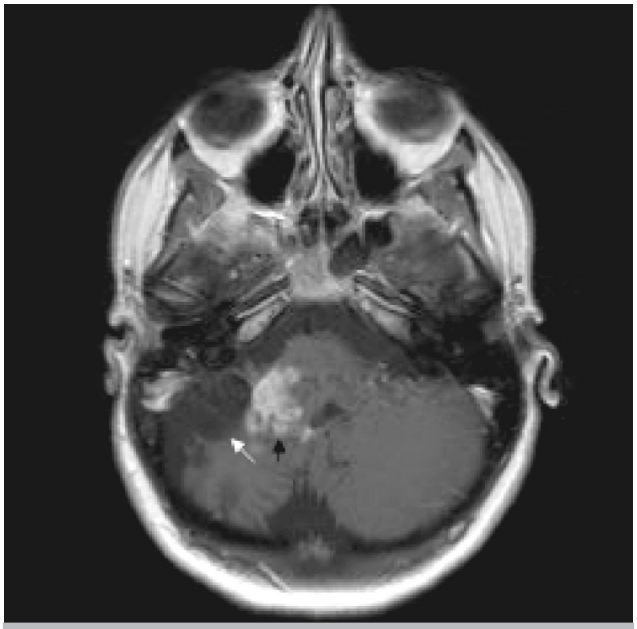


Figura 7. Astrocitoma pilocítico. Imagen axial T1 poscontraste muestran una masa con componente sólido (flecha negra) y quístico (flecha blanca) en hemisferio cerebeloso derecho. Obsérvese el efecto masa sobre margen posterior derecho del bulbo y cuarto ventrículo.

El astrocitoma subependimario de células gigantes afecta a niños y adultos jóvenes con esclerosis tuberosa. Típicamente se trata de una masa bien circunscrita en la pared de un ventrículo lateral, específicamente localizada cerca del agujero de Monro, que muestra captación de contraste, a diferencia de la mayoría de lesiones hamartomatosas visibles en estos pacientes. Es característica la presencia de microquistes y calcificaciones[3] (Fig. 8).

Astrocitomas difusos o fibrilares de bajo grado (grado II)

Los gliomas de bajo grado representan el 20% de todos los gliomas. Pueden localizarse en cualquier parte del SNC, aunque en adultos es más frecuente a nivel supratentorial y en niños a nivel del tronco del encéfalo, tendiendo a afectar a la vía óptica, hipotálamo y tercer ventrículo. Los astrocitomas de los hemisferios cerebelosos raramente son del tipo infiltrativo, pero cuando un adulto tiene un astrocitoma cerebeloso es con mayor frecuencia infiltrativo que pilocítico[3,11].

Suelen ser lesiones bien definidas, sin necrosis ni neovascularización, y es raro que sangren. Hay áreas de calcificación en un 20% de los casos. En la TC los gliomas tienden a ser isodensos o hipodensos. En la RM generalmente son lesiones homogéneamente isointensas o hipointensas en imágenes potenciadas en T1 e hiperintensas en DP, T2 y FLAIR respecto a la sustancia gris. Típicamente no muestran captación de contraste, o si existe es mínima (Fig. 9).

En el caso de que muestren realce, éste es homogéneo. Cualquier otro patrón de captación (intenso, irregular o en anillo) sugiere que se trata de una lesión más agresiva. El edema vasogénico

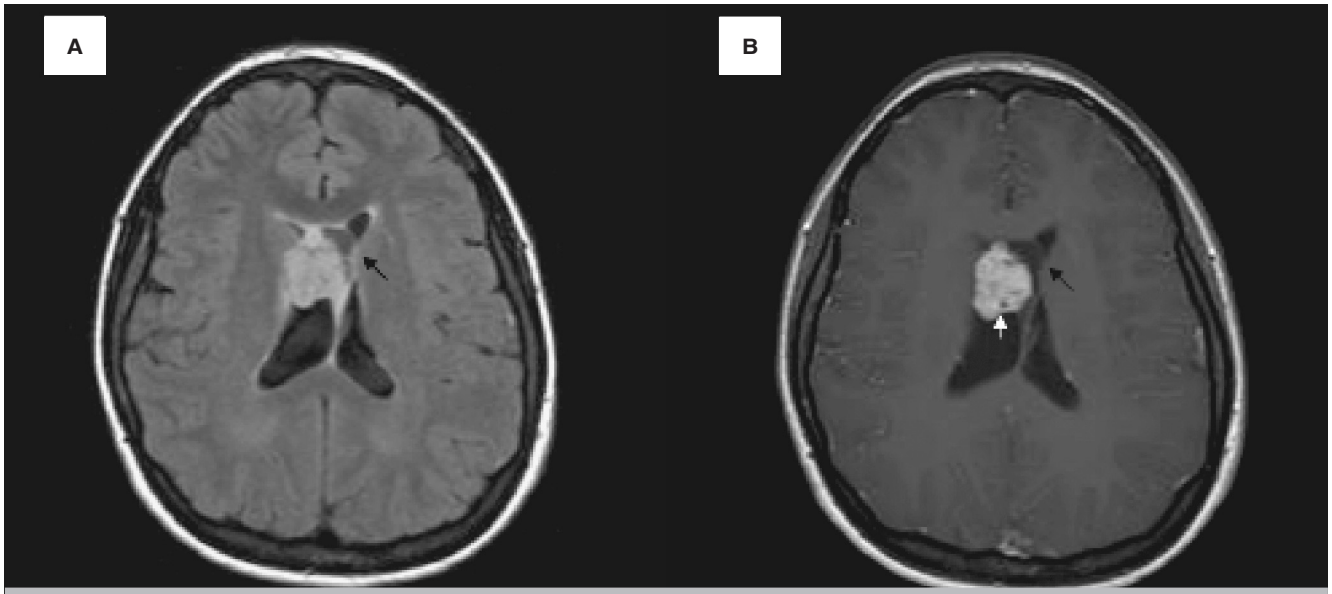


Figura 8. Astrocitoma subependimario de células gigantes. Imagen axial FLAIR (A) **muestra una masa intraventricular junto al agujero de Monro, heterogénea e hiperintensa con área quística en su margen anterior y lateral izquierdo hipointensa (flecha). Imagen axial T1 poscontraste** (B) **evidencia intenso realce no homogéneo, quedando libre de captación el componente quístico. Obsérvese (flecha blanca) que en el interior de la masa se aprecian pequeñas áreas focales de baja señal, tanto en T1 poscontraste como en FLAIR, que corresponden a pequeñas calcificaciones demostradas por TC (no mostrado).**

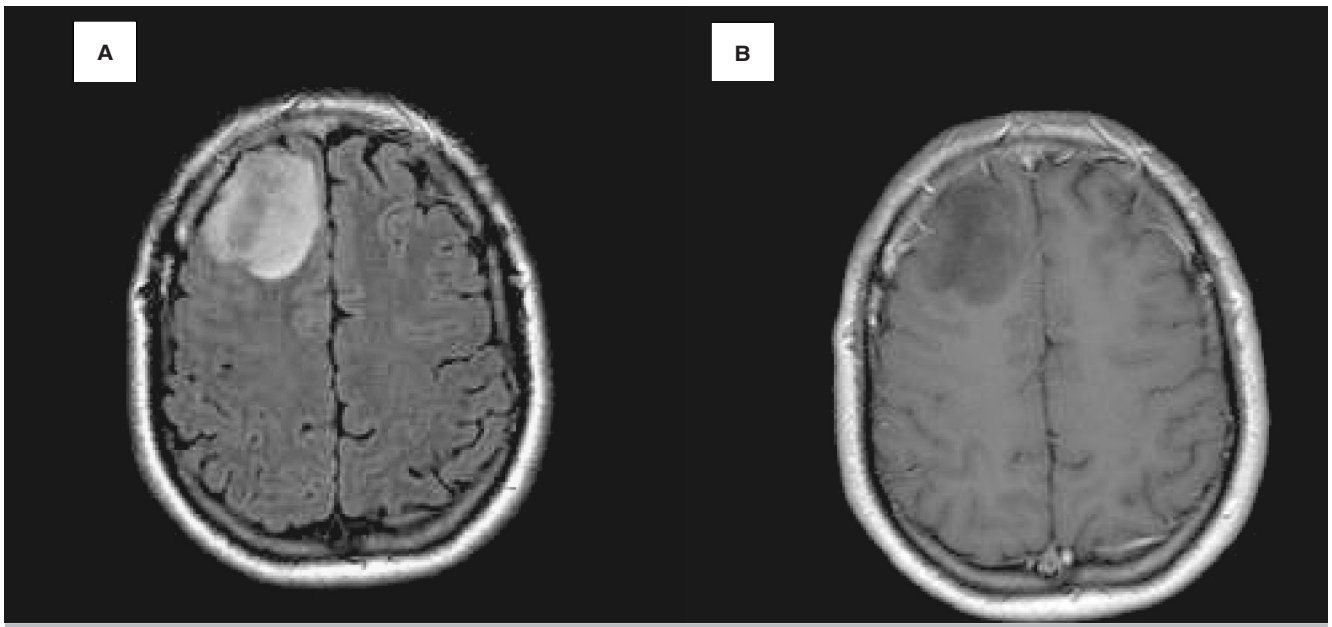


Figura 9. Astrocitoma de bajo grado. Imagen axial FLAIR (A) **muestra una masa intraaxial en el lóbulo frontal derecho de apariencia bien circunscrita y relativamente homogénea e hiperintensa. Obsérvese la ausencia de edema vasogénico.** B: **imagen axial T1 poscontraste sin captación valorable.**

y el efecto masa generalmente es mínimo. Aunque los astrocitomas fibrilares típicamente se originan en la sustancia blanca, la afectación de la sustancia gris adyacente es frecuente. Cabe decir que, aunque aparentemente son lesiones bien circunscritas, generalmente se extienden más allá de los márgenes vistos por TC y RM[3,6-8,11]. En la actualidad se está estudiando la utilidad de las técnicas funcionales (difusión, perfusión y espectroscopia) en la delimitación del área de infiltración tumoral. De momento no existe evidencia de su utilidad.

Astrocitoma anaplásico (grado III)

Generalmente ocurren en pacientes de mayor edad que el astrocitoma de bajo grado, pero más jóvenes que el GBM, con un pico de incidencia a los 40 años. Son ligeramente más frecuentes que los gliomas de bajo grado, y representan el 25% de los gliomas. Estas lesiones, a diferencia de los gliomas de bajo grado, presentan unos márgenes peor definidos, aspecto heterogéneo, y con frecuencia captación de contraste más intensa. El edema vasogénico y el efecto masa también es más pronunciado. La necrosis, en principio, está ausente, aunque no es infrecuente encontrar áreas quísticas[3] (Fig. 10).

Glioblastoma multiforme (grado IV)

El GBM es el tumor glial más frecuente en los adultos, y representa más del 50% de todos los tumores gliales y el 15-20% de los tumores intracraneales. Suele aparecer en mayores de 40 años. Aunque puede localizarse en cualquier lóbulo, los sitios más frecuentes son el lóbulo frontal, seguido del temporal y los ganglios de la base. El GBM es una de las tres entidades (las otras son el linfoma y la gliomatosis *cerebri*) que puede diseminarse de uno a otro hemisferio a través del cuerpo calloso, formando lo que, por su morfología, se ha denominado «en alas de mariposa» (Fig. 4). En niños, las localizaciones más frecuentes son el tronco y el cerebelo. La TC y la RM muestran marcada heterogeneidad tumoral, reflejando áreas de necrosis, hemorragia y grados variables de hipercelularidad. Este último cambio se observa mejor en la RM, y concretamente en las imágenes potenciadas en T2 que muestran regiones de menor intensidad de señal (hipointensidad) en las áreas de hipercelularidad La necrosis es el sello de identidad de estas lesiones. La hemorragia también es más frecuente en este tipo de tumores que en otros gliomas. Otro hallazgo que caracteriza al GBM es la presencia de prominente angiogénesis, que puede objetivarse en los estudios de perfusión. El edema perilesional y el efecto masa son muy llamativos. El patrón de captación suele ser muy heterogéneo, frecuentemente con realce en anillo descrito como grueso, irregular y nodular, y rodeando zonas necróticas. Aproximadamente, el 5% de los GBM son multicéntricos, lo cual debe tenerse en cuenta dentro del diagnóstico diferencial ante lesiones múltiples cerebrales (Fig. 11). Se produce diseminación subaracnoidea en un 5% de los casos[3,6-8].

Gliomatosis cerebral difusa o gliomatosis cerebri

La gliomatosis *cerebri* es una entidad rara de muy mal pronóstico. Probablemente representa la forma más extrema de un glioma difusamente infiltrativo, que afecta a grandes porciones del SNC, con preservación relativa de las estructuras neurales subyacentes. El pico de incidencia se sitúa entre los 20-40 años. En la TC resulta muy difícil identificarla, ya que las lesiones son isodensas o ligeramente hipodensas respecto al parénquima y no se realzan, con lo que únicamente se traduce por un aumento de volumen de las estructuras afectas. Sin embargo, la RM es altamente sensible, identificando extensas áreas mal definidas de alteración de señal hipointensas en imágenes potenciadas en T1 e hiperintensas en T2. Dichas áreas pueden mostrarse agrandadas, aunque no ejercen efecto masa valorable. El borramiento difuso de surcos y ventrículos puede ser sutil, pero si está presente es altamente sugestivo del diag-

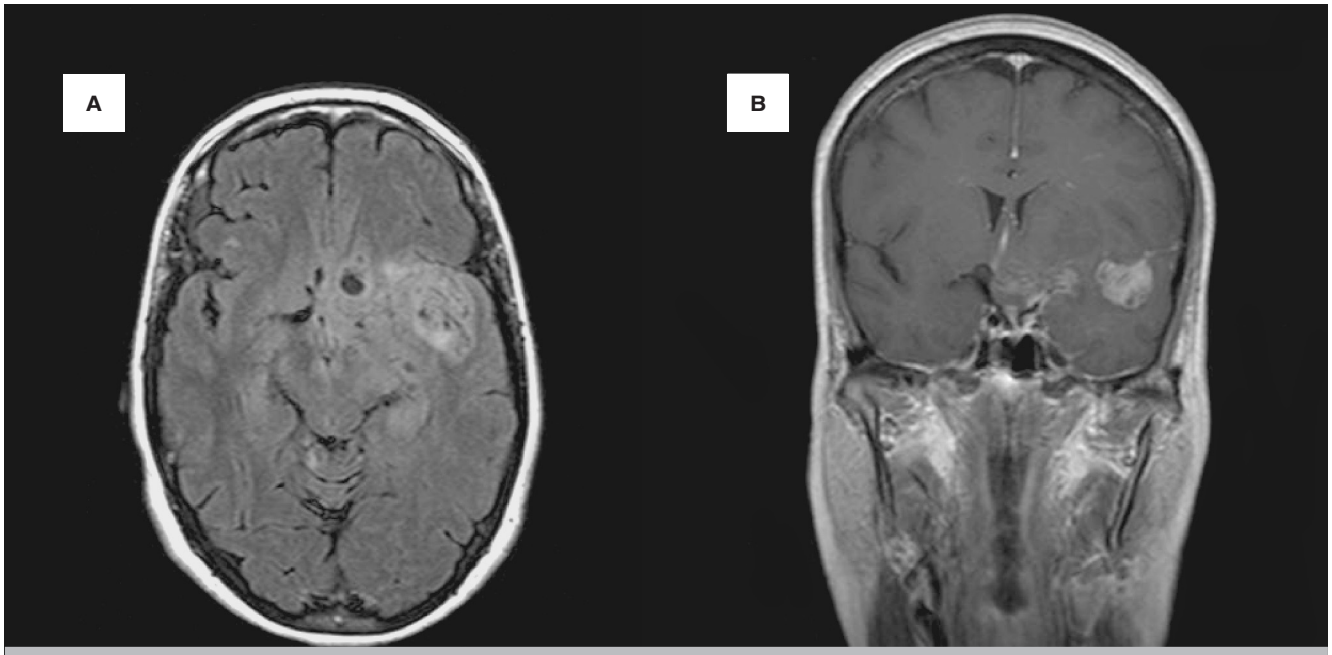


Figura 10. Astrocitoma anaplásico. Imagen axial FLAIR (A) **muestra una masa de márgenes mal definidos, heterogénea e hiperintensa en región temporoinsular e hipotalámica izquierda que ejerce moderado efecto masa. Coronal T1 poscontraste** (B) **muestra realce parcial de la lesión.**

nóstico. En un 50% de los casos se evidencia captación de contraste, que tanto puede ser aislada como multifocal. Cualquier parte del encéfalo (cerebro, núcleos de sustancia gris, cerebelo y tronco) puede estar afectada[3,8,9].

Lesiones corticales o superficiales

Algunas neoplasias gliales, no gliales y mixtas primarias tienden a originarse cerca de la superficie cortical del cerebro. Los tumores gliales incluyen: astrocitoma protoplasmático, OD y xantoastrocitoma pleomórfico; los tumores no gliales y mixtos neurogliales incluyen el ganglioglioma (o gangliocitoma) y el tumor neuroepitelial disembrioplásico. Como la localización más frecuente de las metástasis es la zona de unión corticomedular, también deben tenerse en cuenta para el diagnóstico diferencial de cualquier tumor superficial.

En general, estas lesiones superficiales suelen presentarse en pacientes jóvenes con epilepsia

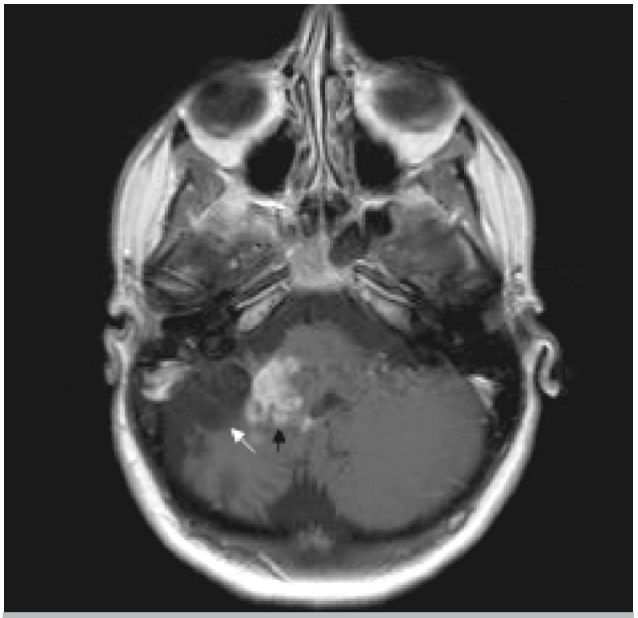


Figura 11. Glioblastoma multicéntrico. Imagen axial T1 poscontraste muestra una extensa masa bihemisférica central con múltiples regiones separadas de realce.

refractaria al tratamiento médico. La resección de estas lesiones es curativa; se clasifican en el grado I de la OMS, a excepción del xantoastrocitoma pleomórfico y el OD, que es considerado grado II o III en el caso del OD anaplásico. Las características por imagen incluyen afectación de la sustancia gris cortical, componente sólido y quístico y captación de contraste por parte de la porción sólida[3].

Oligodendroglioma

Los OD se presentan casi con tanta frecuencia como los astrocitomas difusos bien diferenciados. La incidencia máxima se sitúa entre los 30-40 años. Al igual que los astrocitomas fibrilares, son neoplasias infiltrativas y sólo raramente son resecadas completamente. Sus localizaciones más frecuentes son en el lóbulo frontal y parietal. Las dos principales características a destacar de estos tumores son su localización superficial (afectación del córtex y sustancia blanca subcortical, un hallazgo que distingue estas neoplasias de los tumores astrocíticos, que se originan en la sustancia blanca) y la presencia de calcificaciones, las cuales se encuentran en el 90% de los casos (es la neoplasia cerebral que más frecuentemente presenta calcificaciones), y pueden ser centrales o periféricas (Fig. 12).

La TC, por lo tanto, nos resulta de gran utilidad en este tipo de tumores, ya que detecta mejor las áreas de calcificación que la RM. Hay hemorragia o quistes en el 20% de los casos[3]. Su localización superficial y crecimiento lento hace que en algunos casos se adhieran y erosionen la tabla interna del calvario. En la RM suelen ser heterogéneos, pero de intensidad relativamente baja en secuencias potenciadas en T2, es decir, isointensos con la sustancia gris, ya que son típicamente hipercelulares. Se asocian a mínimo edema. Cerca del 50% se realzan con el contraste, aunque no presentan un patrón de captación específico. El diagnóstico diferencial de estas lesiones básicamente incluye al astrocitoma (los cuales suelen ser más homogéneos, no calcifican con tanta frecuencia y a menudo están más profundos en el hemisferio, al originarse en la sustancia blanca), en el caso de los OD anaplásicos es el GBM (por acompañarse de extenso edema) y el tumor neuroepitelial disembrioplásico (el cual afecta más a niños y adultos jóvenes, y suelen ser más hiperintensos en imágenes potenciadas en T2)[7,8].

Xantoastrocitoma pleomórfico

El xantoastrocitoma pleomórfico (XAP) es una neoplasia relativamente benigna poco frecuente. Representa un subtipo histológico y biológico diferente del astrocitoma. Afecta generalmente a niños y adultos jóvenes. Su localización más frecuente es en el lóbulo temporal. La RM muestra una masa sólida muy superficial con un quiste, con frecuencia grande, que limita con las leptomeninges, siendo frecuente su adherencia y extensión a ellas (Fig. 13).

A veces son algo más difusos y presentan un patrón giriforme infiltrativo o una diseminación por los surcos. El diagnóstico diferencial incluye principalmente el astrocitoma pilocítico y los tumores de células ganglionares.

Ganglioglioma y gangliocitoma

Son tumores infrecuentes, de crecimiento lento, que contienen tanto elementos neuronales como gliales. Afectan principalmente a niños y adultos jóvenes. Pueden localizarse en cualquier parte del SNC, aunque la mayoría son supratentoriales y frecuentemente asientan en lóbulo temporal. Los hallazgos en imagen dependen de si la lesión es quística, sólida, calcificada o hemorrágica. En la TC generalmente son isodensos o hipodensos. Aproximadamente, un 50% son quísticos. Las calcificaciones se presentan en un 40% de los casos, y son más frecuentes en las formas quísticas, las cuales a su vez se localizan generalmente a nivel infratentorial (cerebelo)[12]. En la RM el aspecto más habitual es el de una masa sólida o quística bien delimitada de localización periférica. Las lesiones quísticas ocasio-

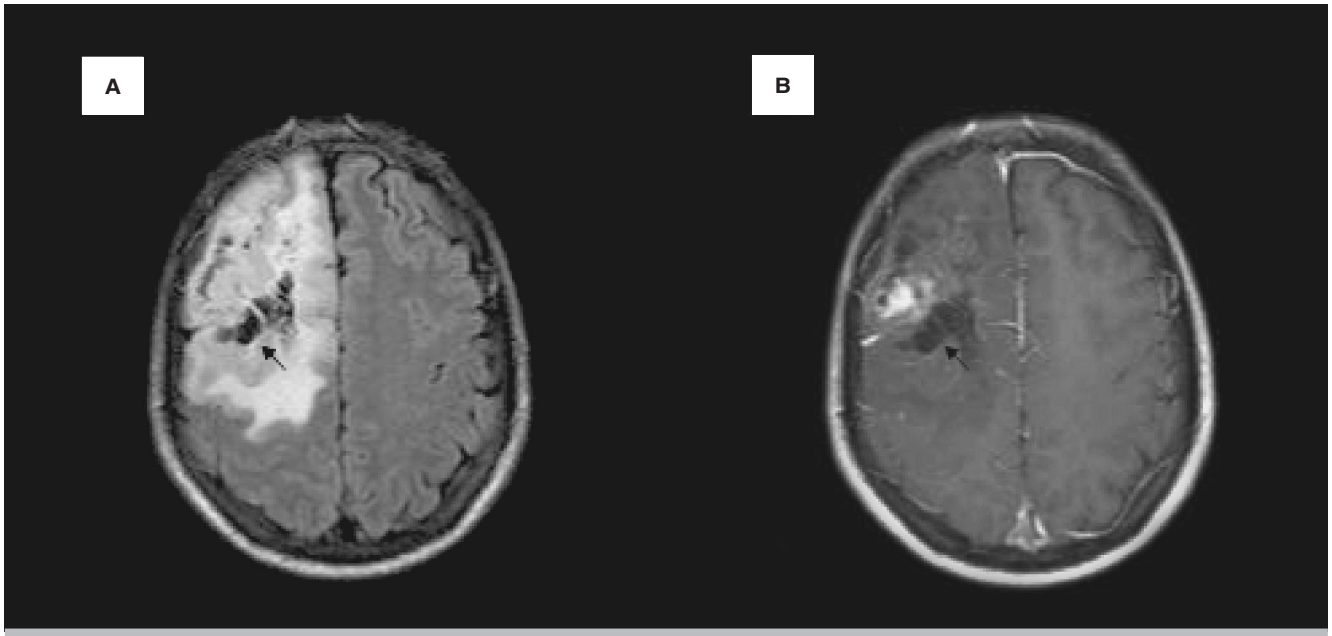


Figura 12. Oligodendroglioma. Axial FLAIR (A) **muestra una gran masa intraaxial marcadamente heterogénea, con engrosamiento cortical frontal derecho. Axial T1 poscontraste** (B) **muestra realce irregular y parcial de la lesión. Nótese que los focos de marcada hipointensidad corresponden a calcificaciones demostradas por TC (no mostrado) (flecha negra).**

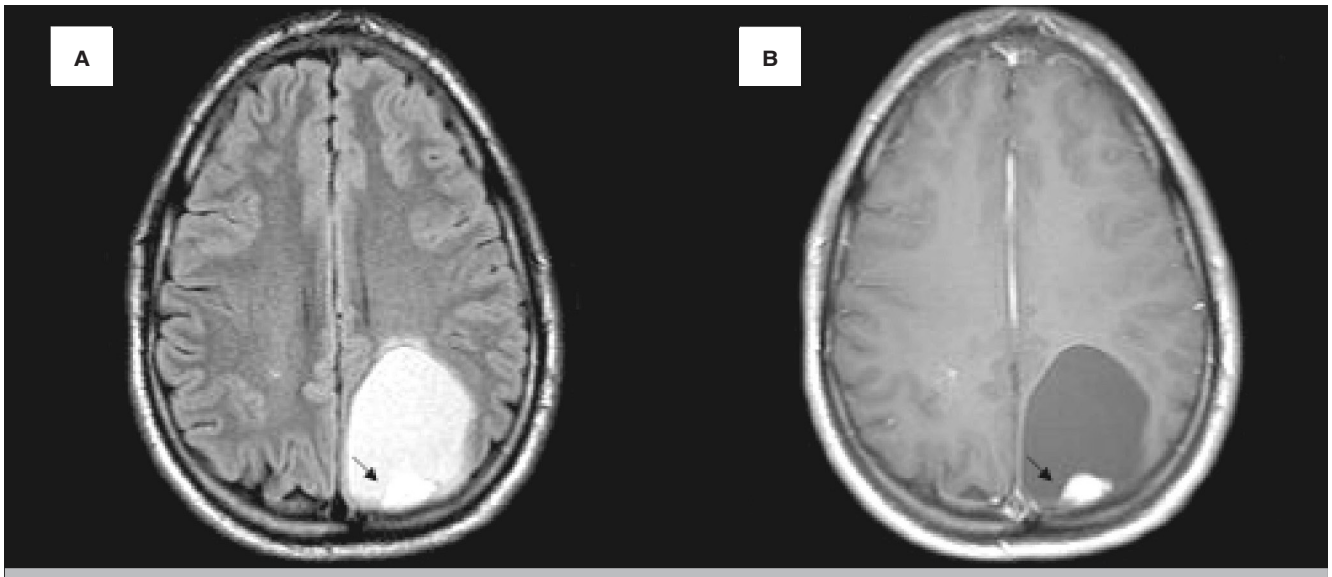


Figura 13. Xantoastrocitoma pleomórfico. Axial FLAIR (A) **muestra una masa parasagital parietal izquierda de límites bien definidos e hiperintensa. Destaca un área focal de morfología ovoidea y de mayor hiperintensidad que se sitúa superficialmente en el margen posterior de la lesión (flecha negra). Axial T1 poscontraste** (B) **demuestra dos componentes: un nódulo mural periférico sólido que se realza (flecha negra) y una gran porción quística. Obsérvese que la parte quística de la lesión es hiperintensa con el LCR en FLAIR** (A), **lo que traduce un alto contenido proteico.**

nalmente presentan un nódulo mural de captación. El edema peritumoral y la captación de contraste es escasa, a menos que se haya producido una degeneración maligna (Fig. 14).

El principal diagnóstico diferencial en los estudios de imagen de un niño o adulto joven está entre el ganglioglioma, el astrocitoma pilocítico y el XAP, tres neoplasias que suelen mostrar una masa nodular asociada a un quiste. La TC puede resultar muy útil para la detección de calcificaciones, un hallazgo más frecuente en el ganglioglioma[3,12].

Tumor neuroepitelial disembrioplásico

Son lesiones muy poco frecuentes, de crecimiento extremadamente lento, y que por su localización superficial frecuentemente remodelan el cráneo. Generalmente se diagnostican en las primeras décadas de la vida. Se asocian frecuentemente a displasia cortical. Más del 80% se localizan en el lóbulo temporal. En la TC son hipodensos respecto a la sustancia gris, y pueden ser quísticos. Las calcificaciones están presentes en un 12%. En la RM típicamente se presentan como masas bien definidas, de base cortical, hipointensas en las imágenes potenciadas en T1 e hiperintensas en T2. La RM es superior a la TC en la demostración de la naturaleza multiquística del tumor. La captación de contraste está presente en un tercio de los casos. El edema peritumoral y el efecto masa son frecuentemente mínimos[11].

Lesiones profundas periventriculares

Las neoplasias que tienen predilección a afectar regiones profundas periventriculares son las neoplasias astrocíticas y el linfoma primario. Otras lesiones a considerar son las metástasis. El linfoma primario del cerebro puede afectar tanto a pacientes inmunocompetentes como a pacientes con inmunodeficiencia (infección por VIH, trasplantados, síndrome de Wiskott-Aldrich, síndrome de Sjögren, y estados prolongados de terapia inmunosupresora). La edad media de presentación en pacientes inmunocompetentes es de 60 años, y las lesiones son típicamente solitarias. En los casos relacionados con inmunodeficiencia, afecta a gente joven, y frecuentemente las lesiones son múltiples y pequeñas. Suelen afectar a núcleos grises de la base, sustancia blanca periventricular y el cuerpo calloso (Fig. 15).

La diseminación subependimaria es común, así como la afectación de los dos hemisferios a través del cuerpo calloso (de forma similar al glioma en alas de mariposa)[7,8]. Un diagnóstico diferencial a tener en cuenta en pacientes con VIH es la toxoplasmosis, aunque ésta no tiende a afectar al epéndimo y se localiza con mayor frecuencia en la unión de la sustancia blanca-gris y en los ganglios basales[3]. Una característica clásica en la TC sin contraste de los linfomas es su discreta hiperdensidad. En la RM la señal es de intensidad variable. Al igual que otras lesiones hiperdensas, en el TC sin contraste el linfoma en imágenes potenciadas en T2 es isointenso o ligeramente hipointenso (esto ocurre en un 50% de los casos). En un 90% de los casos el realce es homogéneo e intenso, aunque el tratamiento con corticoides puede suprimir este patrón de realce. El patrón de realce en anillo es frecuente observarlo en pacientes inmunodeprimidos[13]. La afectación secundaria del encéfalo por linfoma sistémico es más frecuente en las leptomeninges que en el interior del parénquima[7,8].

Tumores infratentoriales

La RM representa un papel muy importante en la evaluación de los pacientes con sospecha de enfermedad en la fosa posterior debido a su superior capacidad respecto a la TC para visualizar la anatomía y enfermedad en esta región.

La fosa posterior es la localización más común de neoplasias cerebrales primarias en el paciente pediátrico, siendo los más frecuentes el astrocitoma pilocítico, el MB, el ependimoma y el glioma del tronco. En el adulto sólo el 15-20% de todos los tumores cerebrales intraaxiales son infratentoriales, siendo el hemangioblastoma el más frecuente[3].

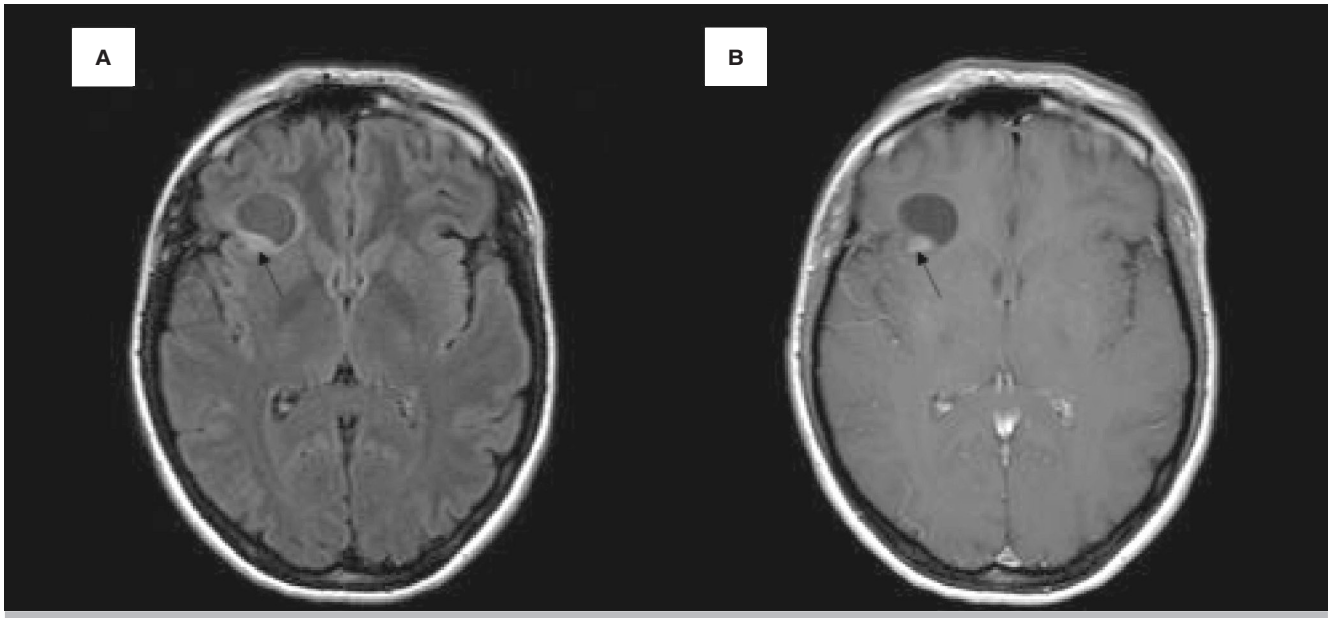


Figura 14. Ganglioglioma. Axial FLAIR (A) **y axial T1 poscontraste** (B) **muestran una masa quística frontal derecha de límites bien definidos con un área focal hiperintensa nodular en su pared posterior en FLAIR que se realza tras la administración de contraste (flecha negra). Como es típico, la pared del quiste no se realza. Nótese la ausencia de edema vasogénico y el discreto efecto masa sobre las estructuras adyacentes.**

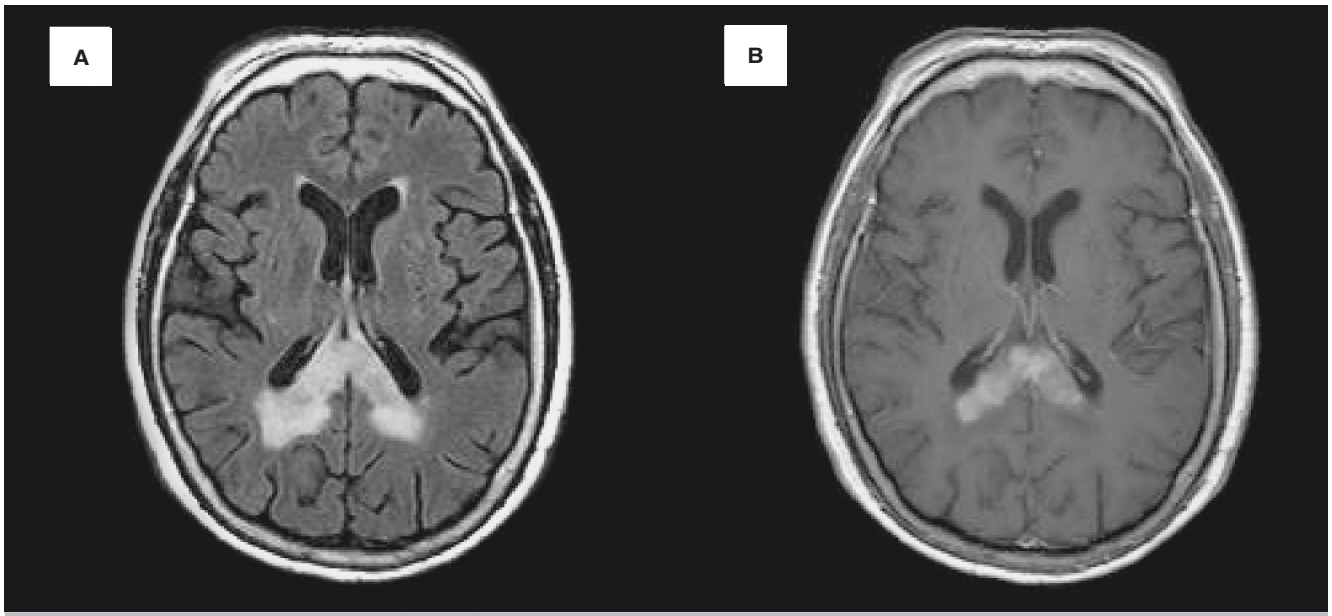


Figura 15. Linfoma. Axial FLAIR (A) **y axial T1 poscontraste** (B)**. Lesión centrada en esplenio de cuerpo calloso hiperintensa en FLAIR, que capta contraste de forma intensa. Ejerce escaso efecto de masa.**

Hemangioblastoma

Es una neoplasia vascular de origen incierto (grado I de la OMS). Es el tumor primario intraaxial e infratentorial más frecuente del adulto, y representa aproximadamente el 10% de las masas de fosa posterior. El pico de incidencia está entre los 50-60 años. Puede presentarse de forma aislada o formar parte del síndrome de Von Hippel-Lindau, en cuyo caso afecta a adultos más jóvenes y suelen ser múltiples[7,8]. Los hallazgos típicos son en un 60% de los casos una masa quística con nódulo sólido mural periférico con base en la pía, que se realza llamativamente, y con vasos grandes dentro o en la periferia de la masa, identificando estructuras serpenteantes o lineales de vacío de señal de flujo (Fig. 16).

Existe una forma sólida (40%) que se realza intensamente (especialmente en hemangioblastomas pequeños y supratentoriales). El principal diagnóstico diferencial se establece con el astrocitoma pilocítico[3].

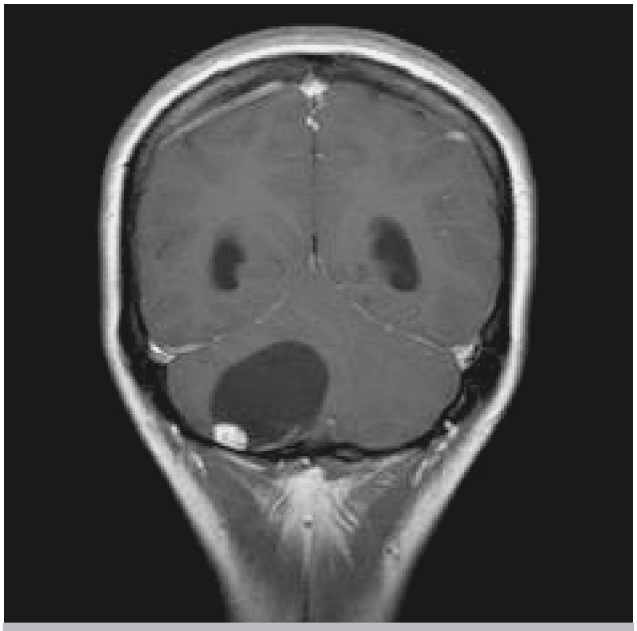


Figura 16. Hemangioblastoma. Coronal T1 poscontraste muestra una masa intraaxial predominantemente quística en el hemisferio cerebeloso izquierdo con un nódulo mural sólido que se realza.

Meduloblastoma

Son frecuentemente tumores de la línea media de la fosa posterior, que se originan de la tela coroidea en el vermis inferior y ocupan el cuarto ventrículo. Ocasionalmente se pueden originar en la región lateral del cerebelo. Tienen alta tendencia a invadir las leptomeninges y diseminarse por el LCR. En la TC son generalmente lesiones hiperdensas, a diferencia de los astrocitomas. En la RM se caracterizan por su intensidad de señal relativamente homogénea, y prácticamente son isointensos respecto a la sustancia gris en T2. Casi siempre hay edema circundante. La captación de contraste suele ser irregular o parcheada[3,14] (Fig. 17).

Ependimoma

Se localizan más frecuentemente en el compartimiento infratentorial, y generalmente son intraventriculares, mientras que cuando se localizan a nivel supratentorial suelen ser intraparenquimatosos. Presentan dos picos de incidencia, en los primeros 5 años de vida y alrededor de los 30 años. Se originan en el suelo del cuarto ventrículo, tendiendo a ocuparlo y crecer lateralmente a lo largo de sus recesos, hasta el ángulo pontocerebeloso, y caudalmente por los agujeros de Magendi y Luschka, extendiéndose a cisterna magna y canal espinal, con compresión de las caras dorsal y lateral de la médula cervical superior. Este tipo de patrón de crecimiento es muy característico, y permite orientar el diagnóstico diferencial con MB y astrocitoma ante un tumor de fosa posterior[15]. La diseminación subaracnoidea es infrecuente. Característicamente son parcialmente quísticos, hemorrágicos y calcificados, por lo tanto, en TC y en RM tienen un aspecto muy heterogéneo. Es el tumor de fosa posterior que con mayor frecuencia calcifica. La captación suele ser muy irregular y heterogénea, a diferencia de la mayoría de los MB[3] (Fig. 18).

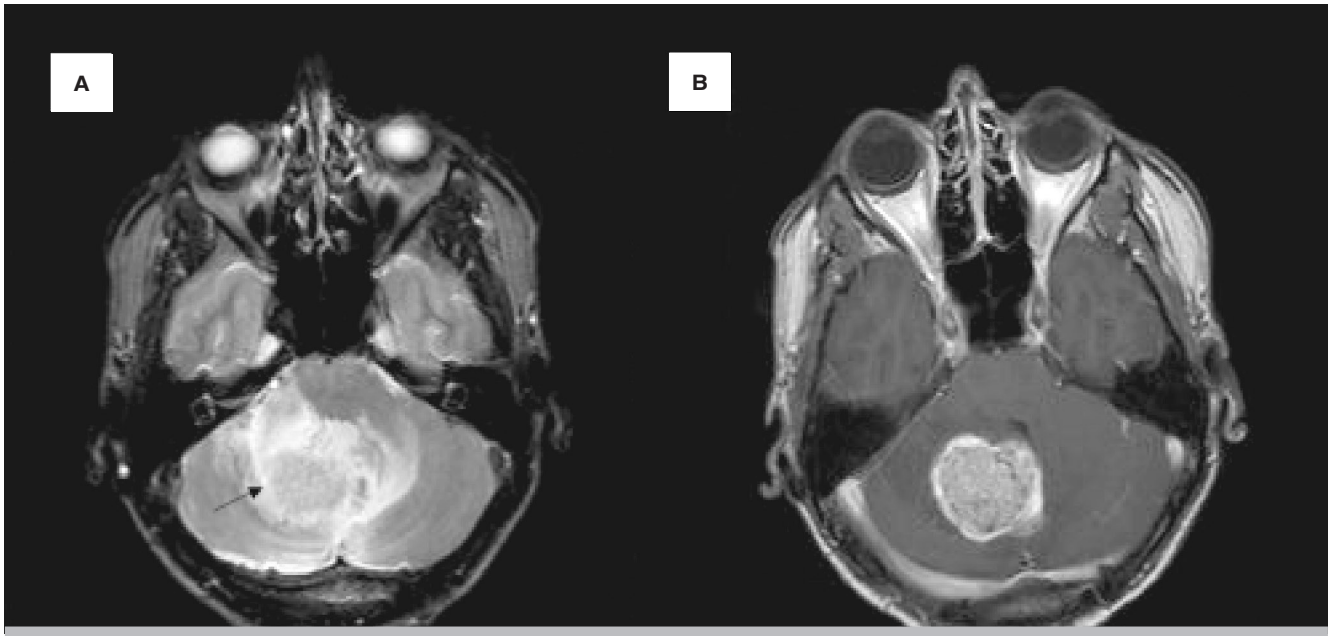


Figura 17. MB. Axial T2 (A)**. Masa paramedial derecha dorsal al cuarto ventrículo, de baja intensidad de señal (flecha negra), lo que refleja la hipercelularidad del tumor que se rodea de un área difusa de hiperintensidad que corresponde a edema vasogénico (flecha blanca). Axial T1 poscontraste** (B) **se observa captación difusa no homogénea. Obsérvese el desplazamiento anterior izquierdo y obliteración del cuarto ventrículo.**

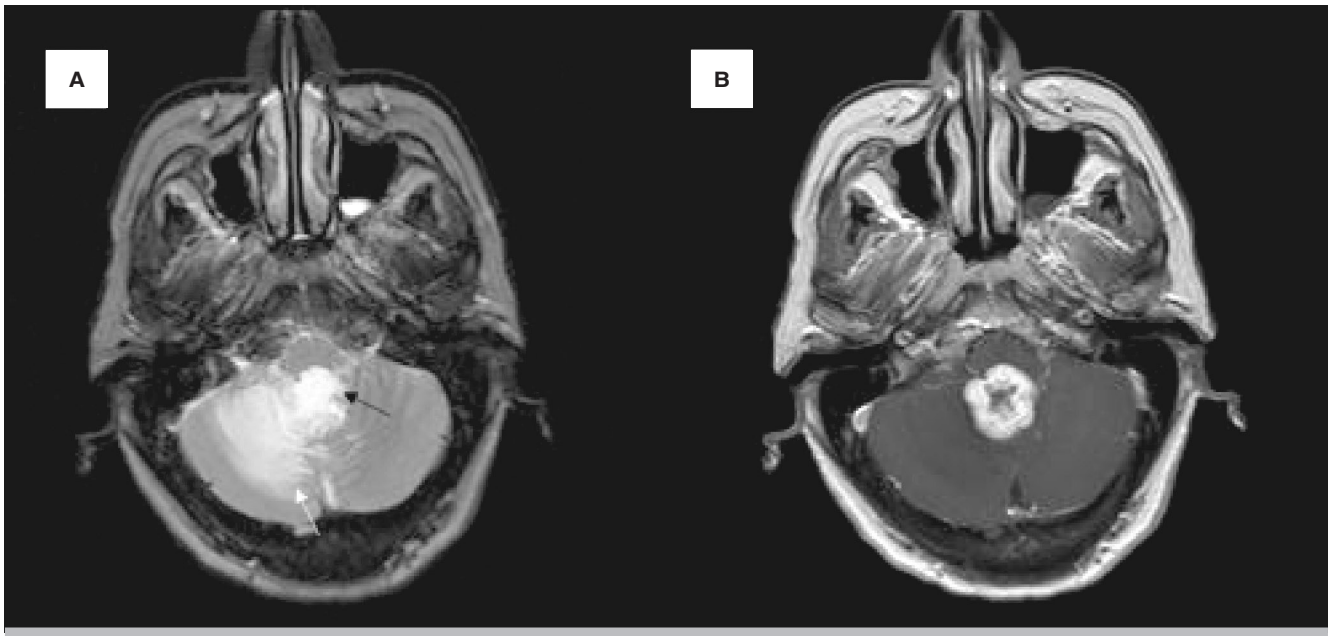


Figura 18. Ependimoma. Axial T2 (A)**. Masa hiperintensa centrada en el suelo del cuarto ventrículo que se acompaña de un componente de edema vasogénico en parénquima cerebeloso derecho. Axial T1 poscontraste** (B) **la lesión muestra un anillo de realce grueso e irregular.**

Los subependimomas son gliomas benignos que generalmente afectan a personas de mediana edad y ancianos, y se localizan en el cuarto ventrículo. Difieren de los ependimomas en su histología, edad y mejor pronóstico. Tienen mayor tendencia a presentar calcificaciones, y realzan más los de localización infratentorial que los localizados a nivel supratentorial. Están compuestos por pequeñas áreas quísticas, y puede ocurrir hemorragia intratumoral[16].

Tumores extraaxiales

Son aquellos de localización extracerebral o extraparenquimatosa. Generalmente son benignos, siendo la localización del tumor el factor más importante para la planificación del tratamiento y predecir su pronóstico. Los meningiomas, schwannomas, tumores de origen en el desarrollo (epidermoide, dermoide, lipoma y quistes aracnoideos) y los tumores intraventriculares representan la gran mayoría de tumores extraaxiales, y son los que describiremos en esta sección.

Meningioma

Es el tumor intracraneal primario no glial más frecuente y el tumor extraaxial más frecuente en el compartimiento supratentorial del adulto. En fosa posterior es el segundo tumor extraaxial más frecuente detrás del schwannoma. El pico de incidencia está entre los 50-60 años, y son más frecuentes en las mujeres.

Los meningiomas múltiples se asocian a neurofibromatosis tipo II. Son raros en los niños, si no es en esta asociación. Los meningiomas de los niños son más probablemente malignos[3]. Se originan a partir de células meningoteliales especializadas de las granulaciones aracnoideas (a partir de las meninges intracraneales). Las localizaciones más frecuentes en orden decreciente son: la convexidad (20-34%), región parasagital (18-22%), fosa craneal media y esfenoides (17-25%), región frontobasal (10%) y en fosa posterior (9-15%)[17]. Los factores más importantes para su pronóstico clínico son su localización y características citológicas. Según los criterios de la OMS, existe una diferencia significativa respecto a las tasas de recidiva para los diferentes subtipos histológicos, y los divide en tres categorías básicas: 1) meningioma típico o común (grado I); 2) atípico (grado II), y 3) anaplásico (maligno, grado III)[17].

Los meningiomas son tumores de márgenes bien definidos y suelen tener una base amplia de implantación dural. Hay dos morfologías básicas: globulosa o lobular y en placa. Ocasionalmente, se desarrollan quistes subaracnoideos entre el meningioma y el cerebro adyacente por atrapamiento del LCR a partir de adherencias aracnoideas o por degeneración quística del tumor. El grado de edema es variable, puede ser mínimo o muy marcado. En la TC sin contraste se muestran discretamente hiperdensos respecto al parénquima. En el 20-25% de los casos se observan calcificaciones que pueden ser difusas o focales. La hiperostosis puede ser llamativa (20% de los situados adyacentes al calvario y base de cráneo) o ausente. A veces se produce destrucción ósea. En la RM generalmente son isointensos o ligeramente hipointensos respecto a la cortical (este hallazgo contrasta con la gran mayoría de tumores que son más frecuentemente hipointensos), mientras que en T2 muestran un patrón de intensidad de señal variable que se correlaciona bastante con los hallazgos histológicos. Se ha descrito que los tumores hipointensos en T2 están compuestos principalmente de elementos fibroblásticos o transicionales, mientras que los que son hiperintensos son principalmente angioblásticos o sincitiales[7,8]. Generalmente muestran un patrón de captación intenso y homogéneo. La RM con contraste es altamente sensible en la detección de pequeños meningiomas que se muestran isointensos en todas las secuencias de pulso. También resulta útil en la delimitación de la extensión de las lesiones «en placa» (engrosamiento difuso dural). El signo de la cola dural es altamente sugestivo, pero no específico de meningioma[18] (Fig. 19).

Los meningiomas atípicos o agresivos son difíciles de distinguir de los típicamente benignos. Existen una serie de características que nos pueden ayudar, como el patrón de captación de contraste,

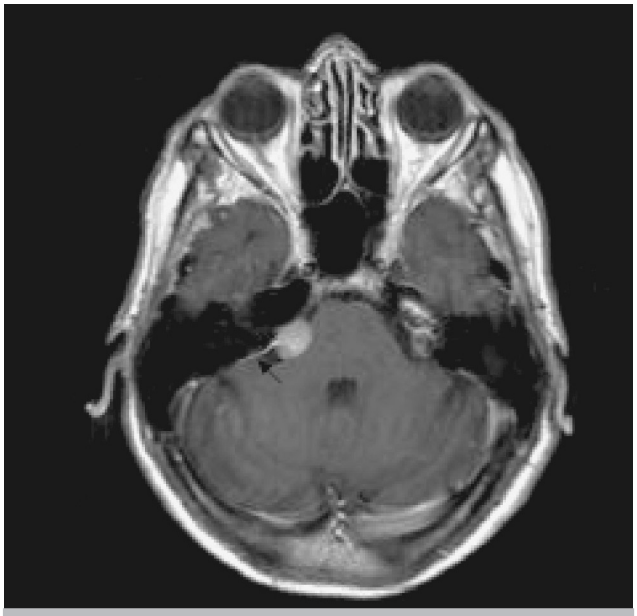


Figura 19. Meningioma en ángulo pontocerebeloso derecho. Axial T1 poscontraste muestra una lesión de márgenes bien definidos e intenso realce homogéneo. Obsérvese la cola dural que se extiende posteriormente en el ángulo pontocerebeloso (flecha negra).

que tiende a ser heterogéneo, la presencia de abundante edema perilesional o la presencia de interdigitaciones o márgenes multilobulados[19].

Tumores de la vaina nerviosa: schwannoma (neurinomas)

Los schwannomas son unos tumores benignos que proceden de las células de Schwann, las cuales se encuentran en la vaina de los nervios craneales (a excepción del nervio olfatorio y óptico). Son los segundos tumores extraaxiales más frecuentes. Los schwannomas tienen predilección por afectar a los nervios sensitivos más que a los puramente motores. La rama vestibular superior del octavo par craneal es el lugar de afectación más frecuente, seguido por la raíz o el ganglio del nervio trigémino y el nervio facial. El schwannoma del acústico es la masa más frecuente del ángulo pontocerebeloso, y cuando son bilaterales son diagnóstico de neurofibromatosis tipo 2[3].

El schwannoma intracanalicular vestibular se caracteriza en las imágenes de RM por la ausencia de señal de LCR en el interior del conducto auditivo interno, asociándose o no a aumento o distorsión del mismo y a extensión hacia la cisterna del ángulo pontocerebeloso. Muestran realce después de la administración de contraste endovenoso. En la TC estas lesiones generalmente no se pueden diagnosticar, salvo que tengan grandes dimensiones[17].

El schwannoma coclear o intralaberíntico, para su detección necesita de la aplicación de secuencias especiales dirigidas al estudio de la cóclea. El tumor capta contraste. Es importante valorar previamente las secuencias T1 precontraste, con el fin de descartar una posible hemorragia intralaberíntica[17]. Los grandes schwannomas vestibulares se localizan en el conducto auditivo interno, con extensión al ángulo pontocerebeloso, lo que da una apariencia característica de «cucurucho» (Fig. 20).

La intensidad de señal depende de su composición histológica. Tipo A: las lesiones suelen ser homogéneas y son hipointensas en secuencias T2 (por su alto contenido fibroso y neural). Tipo B: las lesiones tienden a tener mayor contenido extracelular y, por lo tanto, son hiperintensas en secuencias T2; frecuentemente contienen quistes intratumorales o focos de necrosis. En un 5-10% se asocian a loculaciones de LCR o quistes aracnoideos. Las calcificaciones son infrecuentes, y si se encuentran es más probable que se trate de un meningioma. El principal diagnóstico diferencial debe realizarse con el meningioma del ángulo pontocerebeloso, y está descrito en la tabla 6[6,8,17].

Los schwannomas del nervio trigémino pueden localizarse en cualquier segmento del trayecto del nervio: cisternal (cisternas prepontina y pontocerebelosa), *cavum* de Meckel, seno cavernoso, fisura orbitaria superior e inferior. La extensión del tumor por debajo de la base de cráneo es posible a partir del *cavum* de Meckel a través del foramen oval. Frecuentemente adoptan una morfología en «pesas de gimnasia» o en «reloj de arena», con un componente de la lesión localizado en el *cavum* de Meckel (supratentorial) y el otro en porción medial de la cisterna del ángulo pontocerebeloso (infratentorial). Es más frecuente la presencia de

Tabla 6. Diagnóstico diferencial entre meningioma y schwannoma del ángulo pontocerebeloso

Hallazgos	Meningioma	Schwannoma
Componente intracanalicular	Infrecuente. Generalmente son excéntricos al conducto auditivo interno	Aparece típicamente centrado en el poro del conducto auditivo interno
Extensión supratentorial	Posible	No
Ángulo con respecto a la dura adyacente/hueso petroso	Obtuso	Agudo
Afectación ósea	Osteólisis/hiperostosis	Remodelación, ampliación del conducto auditivo interno
Calcificaciones	20%	Muy infrecuentes
Quistes/necrosis	Infrecuentes	Frecuentes
Hemorragia	Infrecuente	Más frecuente
Precontraste TC	Hiperdenso	Isodenso
Patrón de captación	Homogéneo	Heterogéneo (32%)
«Signo de la cola dural»	Frecuente	Infrecuente, pero posible
Quistes asociados	Infrecuentes, aracnoideos	Frecuentes, intratumorales

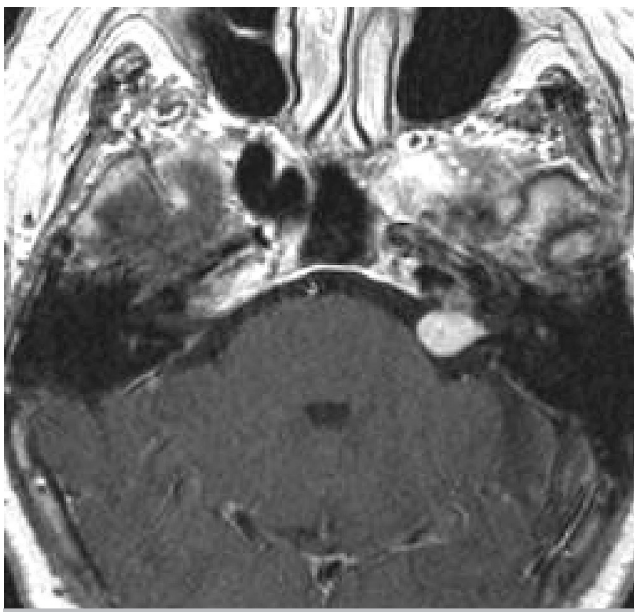


Figura 20. Neurinoma del ángulo pontocerebeloso. Axial T1 poscontraste muestra proceso expansivo que afecta a la porción proximal del conducto auditivo interno y ángulo pontocerebeloso con captación homogénea.

quistes intratumorales en los schwannomas del trigémino que en los vestibulares.

Los schwannomas del nervio facial pueden originarse en el conducto auditivo interno, a nivel del ganglio geniculado (es el sitio más frecuente), oído medio y en el canal del facial. En general causan agrandamiento del canal facial, con posible erosión y ocupación del oído medio[17].

Tumores intraventriculares

Ventrículos laterales

El papiloma del plexo coroideo es el tumor de los ventrículos laterales más frecuente en niños. Este tipo de tumores son infrecuentes en los adultos, y cuando se presentan generalmente afectan al cuarto ventrículo. El atrio de los ventrículos laterales es la localización más frecuente, y se presentan como masas bien definidas con forma típica de coliflor o polilobulada. La calcificación de los plexos coroideos es atípica en la primera década, y sugiere la existencia de un papiloma. Presentan



Figura 21. Quiste coloide. Imagen coronal T1 muestra proceso expansivo intraventricular localizado en techo del tercer ventrículo, bajo las columnas del fórnix y entre ambos forámenes de Monro, los cuales estenosa. Es redondeado, de límites bien definidos y discretamente hiperintenso.

intenso realce tras la administración de contraste endovenoso. Es característica su asociación a hidrocefalia tetraventricular, que se atribuye a hiperproducción de LCR. Otros tumores localizados en el ventrículo lateral en esta categoría de edad son el PNET, los teratomas y los gliomas de alto grado, todos ellos de aspecto heterogéneo. En niños mayores y adultos jóvenes son más frecuentes los gliomas de bajo grado, que frecuentemente se localizan a nivel del cuerpo de los ventrículos laterales.

El neurocitoma central generalmente afecta a jóvenes y adultos de mediana edad. Se origina en los ventrículos laterales, cerca del agujero de Monro, pudiendo extenderse al tercer ventrículo. Se caracteriza por mostrar un aspecto heterogéneo debido a la presencia de quistes, calcificaciones, pequeños vasos tumorales y hemorragia. En el adulto, otros tumores a considerar son el meningioma, el linfoma y las metástasis. El meningioma típicamente se localiza en el atrio ventricular. Las metástasis aisladas de los ventrículos son infrecuentes. El subependimoma es más frecuente en personas de mediana edad o ancianos, y característicamente no se realza[6,16].

Tercer ventrículo

El quiste coloide es el tumor más frecuente del tercer ventrículo. Su típica localización (porción anterior del tercer ventrículo, habitualmente entre los pilares del fórnix) y aspecto (más frecuente, homogéneamente hiperintenso en T1 y/o señal mixta en T2, con un centro hipointenso y halo hiperintenso) son patognomónicos (Fig. 21).

La mayoría de craneofaringiomas se originan en el suelo del tercer ventrículo. Estos tumores muestran una apariencia heterogénea por la presencia de áreas de degeneración quística y calcificaciones, con un patrón de realce moderado y de aspecto heterogéneo. Los astrocitomas hipotalámicos y los meningiomas también pueden originarse en el tercer ventrículo[16].

Cuarto ventrículo

El astrocitoma pilocítico es el tumor más frecuente del cuarto ventrículo en la edad pediátrica, seguido del MB y el ependimoma. El hemangioblastoma es el tumor primario más frecuente en adultos. El subependimoma, el ependimoma y los tumores de plexo coroideo también se dan ocasionalmente en adultos.

Tumores de origen en el desarrollo

Son los quistes aracnoideos, epidermoides, dermoides y lipomas.

Quistes aracnoideos

La mayoría de quistes aracnoideos son de origen congénito, y se trata en realidad de quistes

leptomeníngeos resultantes de un proceso anterior (meningitis, hemorragia.). Su localización más frecuente es en la fosa media. Otras localizaciones son la región de la convexidad frontal y las cisternas en las regiones suprasellar, cuadrigémina y del foramen magno. Con frecuencia producen remodelación y expansión de la porción suprayacente del cráneo. No se realzan con el contraste (Fig. 22). El principal diagnóstico diferencial se establece con el quiste epidermoide[3,17].

Quistes dermoides

Al igual que los epidermoides, son lesiones congénitas de origen ectodérmico. Se localizan típicamente en línea media, a diferencia de los quistes epidermoides, que se encuentran lateralizados. Los quistes dermoides, típicamente, muestran hiperintensidad en las secuencias potenciadas en T1 debido a su alto contenido en grasa. La hipointensidad en T2 puede ser global o en una o más loculaciones de la lesión. Los quistes pueden romperse al espacio subaracnoideo o intraventricularmente, mostrando múltiples áreas de alta señal dentro de las cisternas y espacios subaracnoideos cercados y a distancia del tumor. A nivel intraventricular se desarrollará un nivel líquido-grasa en las porciones anteriores superiores[20].

Lipomas subaracnoideos

Estas lesiones no son en realidad tumores, sino que surgen de una anomalía congénita de las membranas leptomeníngeas. Su localización más frecuente es en la cisterna pericallosa; se conocen como lipomas del cuerpo calloso, y se pueden asociar a hipogenesia o agenesia del cuerpo calloso. También se pueden localizar en las cisternas cuadrigémina, quiasmática, perimesencefálica, el ángulo pontocerebeloso y las cisternas de Silvio. En la RM, por su contenido en grasa, será hiperintensa en T1 e hipointensa en T2[3,17].

ASTROCITOMAS DE BAJO GRADO

Los astrocitomas de bajo grado (ABG) son, en general, tumores de crecimiento lento, pero expresan una conducta biológica y clínica muy heterogénea. Mientras algunos pacientes presentan sólo crisis comiciales controlables y permanecen en situación estable durante largos periodos de tiempo, otros presentan déficit neurológico grave o crisis comiciales de difícil control, tienen tendencia a la recurrencia o progresan hacia grados histológicos de mayor malignidad.

Tratamiento

La estrategia terapéutica en este tipo de tumores suscita muchas controversias. Algunos clínicos plantean un tratamiento quirúrgico inmediato con la máxima exéresis posible, seguida de RT inmediata; otros, en cambio, plantean la política de observación. El análisis de factores de pronóstico (FP) clínicos, biológicos y moleculares es de particular ayuda en la toma de decisiones y en el diseño de ensayos clínicos.

Aunque existe un amplio rango de respuesta al tratamiento y un patrón bastante impredecible de progresión, la causa más frecuente de muerte de estos pacientes con ABG es la progresión tumoral hacia otros gliomas de mayor grado de malignidad. Aproximadamente, entre el 35-89% de los pacientes con ABG progresan a gliomas de alto grado. Hasta el momento no se ha identificado ningún tratamiento que modifique la potencialidad a la malignización de este tipo de tumores.

El tratamiento es inicialmente quirúrgico, pero dos grandes dificultades se asocian con el mismo. La primera es el riesgo de ocasionar secuelas neurológicas graves cuando el tumor se halla cercano a áreas elocuentes o paraelocuentes; la segunda es la dificultad para distinguir intraoperatoriamente el tumor del tejido cerebral sano por visualización directa o por microscopio. Los nuevos avances neuroquirúrgicos (*mapping,* neuronavegación, etc.) y la RM intraoperatoria con imagen guiada pueden contribuir a incrementar el grado de resección quirúrgica y favorecer la evolución clínica[21]. En algunas series, la supervivencia de pacientes con

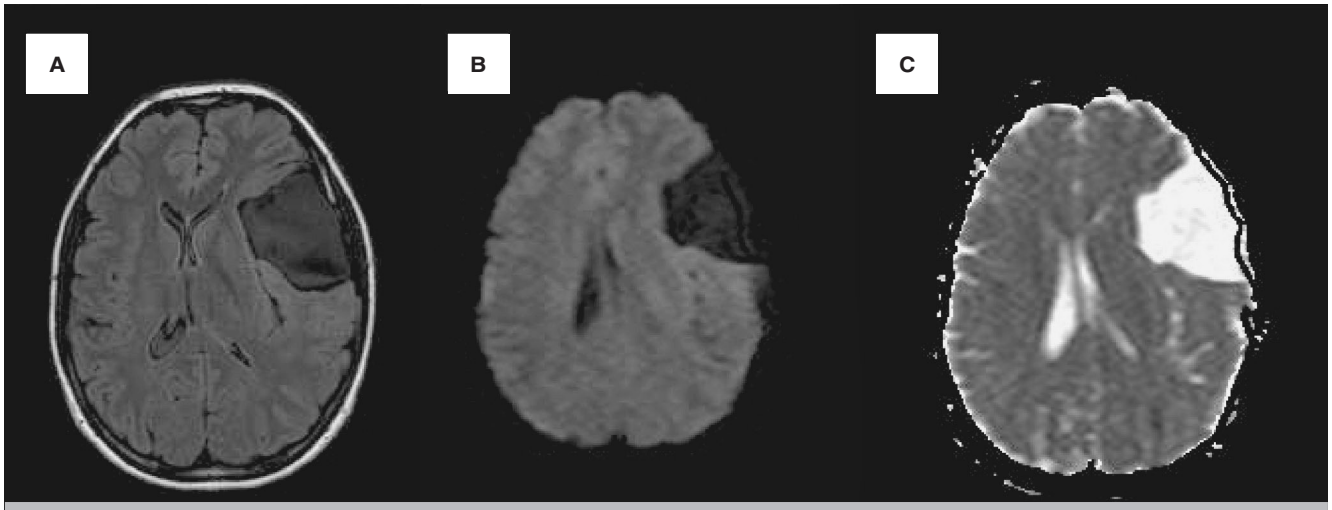


Figura 22. Quiste aracnoideo. Axial FLAIR (A) **y axial difusión** (B) **y mapa ADC** (C) **muestran lesión extraaxial frontotemporal izquierda de señal idéntica a la del LCR. Remodela la calota craneal y deforma el hemisferio cerebral, incluyendo desplazamiento de las estructuras de la línea media.**

ABG se correlaciona con la extensión de la resección quirúrgica, y la exéresis completa implica una mejor supervivencia y un intervalo libre de progresión neurológica más prolongado[22]. A pesar de la falta de estudios aleatorizados que exploren este aspecto, existe un consenso en plantear la realización de exéresis quirúrgica lo más amplia posible.

En relación con el tratamiento con RT, hay varias cuestiones a debatir, tanto en relación a cuando hay que administrarla como en relación con la dosis que hay que administrar, y si la adición de quimioterapia (QT) a la RT puede mejorar los resultados. Otra gran preocupación es la morbilidad relacionada con el tratamiento.

La *European Organization for Cancer Research and Treatment of Cancer* (EORTC) en la década de 1990 diseñó dos estudios prospectivos. En uno de ellos *(The believers study),* se aleatorizó a 379 pacientes a dos esquemas de tratamiento con diferentes dosis de irradiación (45 *vs* 59,4 Gy), sin demostrar diferencias en la SG (58 *vs* 59%) ni en la supervivencia libre de progresión (SLP) (47 *vs* 50%) a los 5 años[23]. Un segundo estudio *(The non-believers study)* aleatorizó a 311 pacientes a RT inmediata posquirúrgica frente a observación. Este estudio no demostró diferencias en la SG a los 5 años entre los dos grupos (66 frente a 63%), pero sí diferencias significativas (p = 0,02) en SLP a los 5 años. Es de interés el destacar que un 65% de los pacientes que en el grupo de observación progresaron fueron rescatados con RT, hecho que puede explicar la falta de diferencias en la SG entre los dos grupos, y que demuestra la eficacia de la RT. Los resultados a largo plazo de este estudio fueron publicados en *Lancet* en 2005[24]. La mediana de SLP en el brazo control fue de 3,4 años, y de 5,3 años en el brazo de RT inmediata (p < 0,0001). Otro aspecto de interés era que las crisis comiciales estaban mejor controladas en el grupo que recibía RT inmediata. Convendría probablemente analizar el impacto de la recurrencia en la calidad de vida y en el deterioro neurológico, que no se evaluó en este estudio, para poder valorar el riesgo de diferir el tratamiento con RT.

De forma similar, grupos cooperativos americanos como el *North Central Cancer Treatment Group* (NCCTG), el *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) y el *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) aleatorizaron a 211 pacientes con ABG tras la resección quirúrgica a dosis bajas (50,4 Gy) frente a dosis altas (64,8 Gy) de irradiación, sin evidenciar tampoco diferencias ni en la SG ni en

la SLP a los 5 años entre los dos grupos de tratamiento[25]. El *Southwest Cooperative Group* (SWCG) analizó si la adición de QT mejoraba los resultados, y realizó un estudio fase III en pacientes con glioma de bajo grado a irradiación frente a irradiación + lomustina (CCNU), sin mostrar tampoco diferencias significativas en relación con la SG a los 5 años entre el grupo tratado con RT exclusiva frente a RT + QT[26]. En estos estudios aleatorizados que analizaban a más de 1.000 pacientes, a los 5 años, la SG y la SLP tuvieron un rango entre 58-72% y entre 37-55%, respectivamente. De acuerdo con estos estudios prospectivos realizados en adultos con ABG, no existen diferencias en la SG si la RT es administrada de forma inmediata, o diferida al momento de la recurrencia. Por otra parte, cuando se administra RT inmediata, no existen diferencias en la SG ni en la SLP entre dosis bajas y dosis altas de RT.

A finales de la década de 1990, el RTOG, conjuntamente con SWCG, NCCTG y ECOG, inició un estudio prospectivo en pacientes con ABG. Los pacientes de menos de 40 años a quienes se había practicado una resección completa fueron considerados como bajo riesgo y entraron en el brazo de observación. El resto, es decir, pacientes con resección parcial o más de 40 años, fueron estratificados de acuerdo con el índice Karnofsky (IK), histología, presencia o no de captación de contraste y fueron aleatorizados a RT exclusiva (54 Gy, en 30 fracciones) o a RT seguida de QT con procarbazina, CCNU y vincristina (PCV) durante seis ciclos. Los resultados preliminares fueron comunicados en ASCO 2006. En el grupo de bajo riesgo sólo el 50% de los pacientes estaba libre de progresión a los 5 años. En el grupo de alto riesgo no se observaron ventajas en SG con la adición de PCV al tratamiento de RT. La SLP fue mejor en el grupo que recibió RT + QT pero sin alcanzar la significación estadística[27]. En los últimos años, algunos ensayos fase II con temozolomida (TMZ) en ABG han mostrado resultados prometedores. A pesar de que la mayoría de estos estudios cuentan con un reducido número de pacientes, han mostrado respuestas clínicas y estabilizaciones[28]. Sin embargo, también se han comunicado resultados negativos[29]. Por ello, la EORTC inició en 2004 un estudio fase III para demostrar la hipótesis de si se puede diferir la RT en pacientes con gliomas grado II de alto riesgo. Los pacientes se estratifican de acuerdo con la pérdida o no de los cromosomas 1p y 19q y son aleatorizados a TMZ o RT (50,4-1,8 Gy por fracción).

El volumen de irradiación es otro aspecto de interés en pacientes con gliomas de bajo grado. Se limita al área tumoral preoperatoria (área captante de contraste en T1 o área con baja atenuación en lesiones no captantes) más un margen de seguridad. Se aconsejan múltiples campos conformados con el objetivo de optimizar la distribución de dosis y reducir las complicaciones tardías. La fusión de imagen TC/RM/PET aporta precisión a la delimitación del tumor. La intensidad modulada de dosis (IMRT) puede evitar la irradiación de áreas de tejido cerebral normal.

Toxicidad relacionada con el tratamiento

La toxicidad tardía relacionada con el tratamiento es un aspecto que preocupa. El tratamiento con RT se ha relacionado con alteraciones en la sustancia blanca, alteraciones cognitivas y necrosis. La necrosis cerebral es muy rara a dosis focales de 50 Gy en 25 fracciones. El riesgo se incrementa significativamente al aumentar la dosis total de irradiación, el tamaño de las fracciones, el volumen tratado y la administración concomitante de QT Las dosis recomendadas por los estudios aleatorizados que hemos comentado previamente son dosis bajas. Por ejemplo, en el estudio de la RTOG, en un brazo se administraron dosis de 50,4 Gy y en otro dosis de 64,8 Gy. A los 5 años se evidenció un 10% de complicaciones graves en el brazo de altas dosis frente a un 2% en el brazo con dosis bajas[25]. Laack analizó las alteraciones cognitivas en pacientes incluidos en este estudio sobre altas y bajas dosis de RT. Realizó una evaluación longitudinal: basal y a los 18, 24 y 36 meses de la RT. Observó que los tests basales estaban por debajo de la media y que la función cognitiva permaneció estable durante la valoración prospectiva durante 3 años de seguimiento[30]. Otro estudio de interés en relación con la alteración cognitiva relacionada con el tratamiento es un estudio del grupo holandés en el que se anali-

zaron 104 pacientes con ABG que habían recibido RT, 100 pacientes con enfermedades hematológicas y 195 controles sanos a los que se realizó una compleja batería de tests neurocognitivos con el objetivo de poder discernir entre los efectos relacionados con el tumor y los efectos relacionados con el tratamiento. Los autores comunicaron que las valoraciones basales son inferiores en los pacientes con ABG en comparación con los sujetos sanos o en aquellos con enfermedades hematológicas y, por otra parte, muestran que la presencia y la gravedad de las crisis comiciales están más asociadas al déficit cognitivo que la irradiación focal. Por otra parte, comunican que la dosis por fracción inferior a 2 Gy no se relaciona con un incremento del riesgo de déficit cognitivo[31].

Factores del pronóstico

Los FP nos suministran información sobre la evolución de la enfermedad. En los gliomas grado II, la SG y la SLP están más influenciadas por los FP relacionados con el paciente y el tumor que por las maniobras terapéuticas que podamos realizar. Pignatti, et al., analizando los datos de pacientes incluidos en estudios aleatorizados de la EORTC, propusieron una clasificación con valor pronóstico[32]. La mayor ventaja de este análisis prospectivo es que, después de la cirugía, todos los pacientes fueron tratados de acuerdo con un protocolo estrictamente definido, lo que excluye posibles sesgos; además, el sistema utilizado permitió validar la escala, ya que el análisis se efectuó en un primer ensayo y se validó en un segundo ensayo[23,24].

La relación entre la edad y la supervivencia se confirmó en este análisis, siendo mejor el pronóstico en pacientes jóvenes y estableciéndose el punto de corte a los 40 años. En cuanto al subtipo histológico, el pronóstico fue mejor para pacientes con componente oligodendrocítico frente a los astrocitomas puros. Estudios retrospectivos previos habían señalado el valor pronóstico de la presentación con crisis comiciales como única clínica neurológica, aspecto que se confirma en este análisis; es decir, los pacientes que debutan con crisis y no tienen déficit neurológico tienen mejor pronóstico. El tamaño del tumor, con un punto de corte en 6 cm, también constituye un FP, y por último, los pacientes con lesiones que cruzan la línea media presentan una peor evolución. Estos cinco factores: edad, histología, clínica neurológica, tamaño tumoral y extensión hacia el hemisferio contralateral son factores independientes de la SG, y para la escala se les asigna el valor 1 si están presentes (Tabla 7).

Para una puntuación 0 (ningún factor adverso) la mediana de supervivencia es 9,2 años, y para un valor 5 (todos los factores presentes) es de 0,7 años. De acuerdo con la puntuación se definen dos grupos de pacientes: los de bajo riesgo (puntuación de 0-2, con una mediana de supervivencia de 7,7 años) y los de alto riesgo (puntuación de 3-5, con una mediana de supervivencia de 3,2 años).

El análisis de los estudios de la RTOG, NTCGG y ECOG también identificó como FP con impacto negativo la edad superior a 40 años, componente astrocítico, tamaño superior a 5 cm y una puntuación en el test *Mini-Mental* de igual o menos de 27.

El impacto potencial de intervenciones terapéuticas en la evolución de los pacientes con gliomas de bajo grado no está bien establecido, ya que el pronóstico parece depender fundamentalmente de factores no relacionados con el tratamiento. La pérdida del brazo del cromosoma 1p y 19q se halla en la mayoría de OD. Los tumores que presentan esta constelación genética responden al tratamiento con QT, sin embargo, no está claro si la pérdida del 1p y 19q es más un FP de supervivencia, independientemente del tipo de tratamiento realizado[24,33]. Estos hallazgos documentan la necesidad de determinar las pérdidas alélicas del 1p y 19q con el fin de identificar pacientes con gliomas grado II de riesgo bajo. Sin embargo, el rol de estas determinaciones en el proceso de decisión terapéutica no está aún establecido y precisa del resultado de ensayos prospectivos.

Gliomatosis *cerebri*

La gliomatosis *cerebri* es un tumor neuroepitelial infrecuente caracterizado por la infiltración cerebral difusa con preservación de estructuras

Tabla 7. Factores pronósticos de supervivencia en adultos con astrocitomas de bajo grado

Variables	Puntuación
Edad ≥ 40 años	1 punto
Astrocitoma puro	1 punto
Presencia de déficit neurológico	1 punto
Tamaño ≥ 6 cm	1 punto
Tumor que cruza la línea media	1 punto

Pignati, et al. J Clin Oncol. 2002;20:2076-84.

neurales. A pesar de que habitualmente la gliomatosis *cerebri* presenta histopatológicamente hallazgos de un glioma de bajo grado, puede producirse la transformación hacia áreas secundarias de alto grado de malignidad. De acuerdo con la clasificación OMS, la afectación difusa de más de dos lóbulos establece el diagnóstico de gliomatosis *cerebri*[34]. La estrategia terapéutica no está bien establecida. La cirugía aporta poco beneficio, más allá de procedimientos diagnósticos, debido a la naturaleza tan extensa e infiltrativa de la enfermedad. El impacto de la RT en la supervivencia no está bien definido. Perkins analizó la evolución de 30 pacientes tratados con RT (54 Gy en 28 fracciones) en una única institución y comunicó un 33% de respuestas parciales radiológicas, un 54% de estabilizaciones y un 70% de mejoría clínica. A pesar de que esta mejoría permaneció estable durante 10 meses tan sólo en el 50% de los pacientes, la mediana de supervivencia fue de 18 meses. En publicaciones de series reducidas de pacientes, la QT ha demostrado resultados prometedores[35], pero la supervivencia es pobre. Taillibert, en una revisión sobre 296 casos, la mayor comunicada en la literatura (infantiles y adultos), muestra una mediana de supervivencia de 14,5 meses y un mejor pronóstico en pacientes con edad inferior a 42 años, con componente oligodendrocítico (36 *vs* 11 meses) y con un IK igual o superior a 80 (27 *vs* 9 meses)[36]. Otro aspecto controvertido en la gliomatosis *cerebri* es la utilización de QT con pocos estudios publicados. Los regímenes más utilizados son el PCV y, más recientemente, TMZ. La mediana de supervivencia en los 71 pacientes de la serie de Taillibert que recibieron QT fue de 36 meses en los tumores oligodendrocíticos y de 11 meses en los tumores astrocíticos o mixtos, lo que apunta hacia un probable beneficio de la QT en este subtipo histológico y cuestionable en los otros subgrupos. Sanson, et al. publican una serie de 63 pacientes consecutivos con gliomatosis *cerebri* tratados con QT sin RT (PCV o TMZ), comunicando un intervalo libre de progresión de 16 meses y SG de 29 meses. Concluye que TMZ es bien tolerada y es una alternativa al PCV, especialmente en aquellos pacientes con gliomatosis *cerebri* de lento crecimiento[37].

Debido a la rareza de este tumor, son necesarios estudios prospectivos multicéntricos para analizar la expresión de genes en el proceso de invasión y transformación, el valor pronóstico del genotipo de los diferentes subgrupos de gliomatosis *cerebri* y valorar el impacto de las distintas estrategias terapéuticas.

ASTROCITOMAS DE ALTO GRADO

En este apartado se incluyen el AA o grado III y el GBM o grado IV de la clasificación de la OMS, pero hay que tener en cuenta que los astrocitomas de alto grado son altamente heterogéneos, y pacientes con astrocitomas de bajo grado pueden presentar áreas de anaplasia y, al contrario, pacientes afectos de GBM presentan focos de AA. Los GBM constituyen las dos terceras partes de los astrocitomas de alto grado.

Factores pronóstico

Los FP más significativos, que se repiten en todas las series publicadas y que, incluso, tienen más peso en la supervivencia que el tipo de tratamiento administrado son: la edad, con un porcentaje de pacientes vivos a los 18 meses del 50% en me-

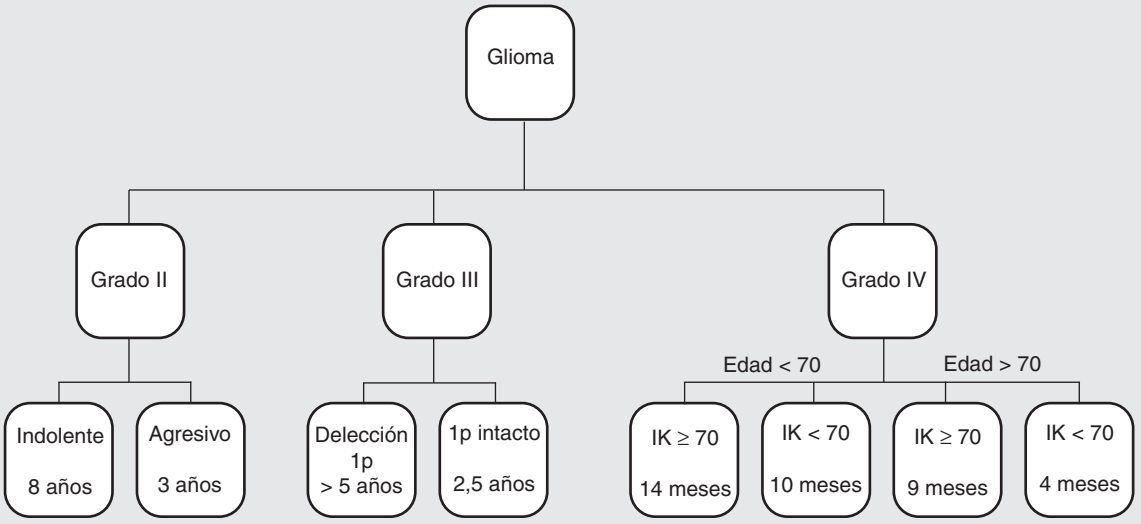


Figura 23. Supervivencia de los gliomas según factores pronóstico.

nores de 40 años, 20% entre los de 40-60 años, e inferior al 10% si el paciente es mayor de 60; el estado funcional: un paciente con GBM e IK inferior a 70 tiene una supervivencia media (SM) de 4 meses frente a una SM de 9 meses si el IK es igual o superior a 70 (p = 0,00001), y el tipo histológico: los AA tienen una SM de 24-36 frente a 9-12 meses de los GBM (Fig. 23).

A nivel biológico se ha estudiado la deleción de los cromosomas 1p/19q como FP y de predicción de respuesta a los tratamientos. Estudios recientes han confirmado que la pérdida de estos cromosomas, fundamentalmente, marcan un mejor pronóstico, con independencia del tipo de tratamiento administrado[38]. Otra utilidad clínica de estos biomarcadores, además de la determinación del pronóstico, es la de facilitar el diagnóstico diferencial patológico, puesto que sabemos que 65-75% de los OD y oligoastrocitomas presentan pérdidas de 1p o del 19q frente a sólo el 10-30% de los astrocitomas. Algunos autores han demostrado el valor pronóstico de la neovascularización, aunque, de hecho, la proliferación endotelial es un criterio para diferenciar GBM de AA.

En análisis unifactorial de algunas series, la sobreexpresión de EGFR muestra peor SG, aunque en el análisis multifactorial no ha demostrado ser un FP independiente. La misma situación se repite con respecto a p53.

Cirugía

Por varias razones, el tratamiento inicial es el quirúrgico: en primer lugar, porque la resección permite un diagnóstico histológico preciso, evitando así una infravaloración histológica que puede ocurrir con la biopsia estereotáxica[39]; en segundo lugar, porque es el método más rápido y efectivo para mejorar la sintomatología que el efecto masa provoca (edema, hidrocefalia, etc.); en tercer lugar, porque permite la administración y una mayor eficacia de la RT-QT posterior, y en cuarto y último lugar, porque la resección tiene un modesto, pero significativo impacto en la supervivencia de algunas series.

La cirugía ideal en todo astrocitoma es la exéresis total de la tumoración, pero en muchas ocasiones esto es imposible, y entonces, el objetivo ha de ser la máxima reducción del volumen tumoral con el mínimo riesgo de morbilidad. Los adelantos tecnológicos y de imagen han contribuido enormemente a la práctica de cirugías ra-

dicales con poca morbilidad. La calidad de imagen de la RM con sus diferentes técnicas, la RM funcional, el mapeo cerebral intraoperatorio, la magnetoencefalografía (MEG), la neuronavegación, junto con el microscopio y el aspirador ultrasónico, hacen que el neurocirujano se sienta con mayor seguridad a la hora de abordar estas lesiones, sobre todo las implantadas en áreas elocuentes. Los AA y GBM, usualmente, asientan en la sustancia blanca profunda, generalmente de los lóbulos frontales o temporales, cruzando a menudo el cuerpo calloso, por lo que es necesaria una exposición adecuada. La selección del lugar de entrada puede ser guiada por ecografía intraoperatoria, por el marco-guía de la estereotaxia o por RM intraoperatoria. El uso de RM funcional, de la MEG o del mapeo de estimulación cortical intraoperatorio facilita la resección de tumores dentro o próximos a áreas funcionales. En todos los casos, la homeostasis debe ser perfecta. Se aconseja realizar un control de imagen postoperatorio antes de las 72 h, con el fin de distinguir entre restos tumorales y cambios posquirúrgicos. La prueba de imagen ha de ser la misma con la que se hizo el diagnóstico. Es muy importante valorar el grado de resección antes de emprender los tratamientos coadyuvantes, porque en función de esta imagen se basarán muchas decisiones terapéuticas posteriores.

Cuando, por su localización, el tumor es irresecable, está indicada la biopsia. La biopsia estereotáxica es una técnica que, aunque se realiza con una mínima morbilidad, tiene unas complicaciones que deben ser tenidas en cuenta, y sólo se ha de utilizar en los casos indicados. Las indicaciones de la biopsia estereotáxica son: los tumores profundos en los que la cirugía amplia no es posible, las lesiones en áreas elocuentes y las lesiones múltiples o bilaterales. Además, en los tumores heterogéneos, es necesario tomar muestra de múltiples áreas.

En los casos de recidiva tumoral, la reintervención quirúrgica puede ser modestamente eficaz. Los pacientes jóvenes, con IK superior a 70, en los cuales se pudo practicar una exéresis completa en la primera intervención, con un intervalo desde la primera cirugía próximo o superior a 12 meses, son los candidatos que más se pueden beneficiar de esta reintervención.

Radioterapia

El beneficio de la RT externa quedó establecido por seis ensayos fase III de la década de 1970[40]. La administración de 60 Gy de RT externa focal sobre el lecho más un margen de 2-3 cm sobre el perímetro tumoral, en fracciones diarias de 180-200 cGy, 5 días/semana, durante 6-6,5 semanas, demostró que duplicaba la supervivencia. Desde entonces, la RT sobre el área captante de la RM en T1 más un margen de 2-3 cm forma parte del tratamiento estándar en el glioma maligno tras la cirugía o la biopsia. Los ensayos aleatorizados no mostraron mayor supervivencia con esquemas de RT holocraneal frente a la focal, en cambio sí produjeron mayor neurotoxicidad. La RT holocraneal paliativa únicamente está indicada en los casos de multicentricidad bilateral o gliomas extensos difusos en alas de mariposa. En relación con la dosis, un ensayo mostró mejor supervivencia con 60 Gy en 30 fracciones frente a 45 Gy en 20 fracciones[41].

La planificación 3D conformada y la incorporación de mejores técnicas de imágenes (TC, RM e incluso PET) y su fusión de imágenes reducen la irradiación sobre el tejido sano al diseñar con mayor precisión el volumen de tratamiento.

Esquemas con modificación del fraccionamiento de la dosis, braquiterapia intersticial, radiocirugía y RT con protones, fotones o neutrones no han demostrado mejoría en la supervivencia.

Esquemas de RT hipofraccionada acortan el número de días de tratamiento sin provocar un compromiso sustancial de la supervivencia, disminuyen el número de traslados o la estancia hospitalaria y se pueden usar en pacientes con expectativa de vida corta.

Otra vía para aumentar la dosis de irradiación es la braquiterapia intersticial. Las fuentes usadas en la práctica clínica han sido I^{125} e Ir^{192}. Las lesiones bien circunscritas, periféricas, solitarias, supratentoriales no mayores de 5 cm son las mejores candidatas. Aunque los estudios fase II mostraron resultados alentadores en GBM, ensayos aleatorizados con braquiterapia intersticial como sobreimpresión de pacientes con GBM no han mostrado diferencias significativas en SM.

La radiocirugía parece dar resultados equivalentes a la braquiterapia en pacientes con gliomas en recaída, y éste es el tratamiento de elección en pacientes con recaídas poco voluminosas[42]. Como pasó con la braquiterapia, múltiples pequeños estudios sugieren beneficios con la administración de RT estereotáxica, cuando se usa como sobreimpresión a la RT convencional. Un ensayo RTOG sobre 203 pacientes tampoco evidenció diferencias en SM (14 meses); la tasa de supervivientes a los 2 años fue del 22% con radiocirugía frente al 16% con RT convencional sola. Este trabajo no sustenta el uso de la radiocirugía como sobreimpresión tras RT estándar[43].

Quimioterapia

En la década de 1990, dos metaanálisis sobre ensayos aleatorizados de QT, básicamente nitrosoureas, demostraron una pequeña, pero significativa, diferencia absoluta en la supervivencia a los 2 años a favor de la QT[44,45].

Un estudio con TMZ, un nuevo agente alquilante, sobre pacientes con AA y oligoastrocitoma en recaída obtuvo un 35% de respuestas[46]. Más recientemente, un ensayo fase III de la EORTC y el NCI canadiense ha demostrado, en pacientes con GBM menores de 70 años, que la administración de TMZ de forma simultánea a la RT, a dosis de 75 mg/m^2, seguido de seis ciclos de 150-200 mg/m^2/día/28 días durante 5 días, produce un significativo beneficio en SM (15 *vs* 12 meses; $p < 0,0001$) y en la tasa de supervivientes a los 2 años (26 *vs* 8%; $p < 0,0001$)[47]. Los buenos resultados de este estudio han convertido este esquema en el nuevo estándar del tratamiento del GBM. Un subestudio de este ensayo evidenció que el beneficio en SM por TMZ se dio sólo en aquellos pacientes que presentaban metilación (silenciamiento) de la enzima O6-metilguanina-ADN metiltransferasa (MGMT)[48]. MGMT es una enzima reparadora que específicamente retira los grupos metilo, que los agentes alquilantes intercalan, de la posición O6 de la guanina, evitando de esta manera la ruptura de la hebra de ADN. Cada vez que MGMT incorpora un grupo metilo a su molécula, es irreversiblemente inactivada, y se requiere una nueva síntesis para que sea funcionante. El estatus metilado de MGMT es predictivo de un mayor beneficio a QT con agentes alquilantes en pacientes con GBM[49]. En el estudio de Hegi y Stupp, el 46% de los pacientes con metilación de MGMT seguían vivos a los 2 años frente al 14% de los que no presentaban inactivación epigenética En el análisis estadístico, éste fue el factor pronóstico más fuerte, incluso por encima de los tradicionales factores clínicos. En la actualidad, sólo un estudio clínico prospectivo se ha diseñado evaluando la metilación del promotor de MGMT como criterio de elegibilidad y estratificación de pacientes. Es el estudio RTOG0525/EORTC26052-22053, en el que un laboratorio central determinará por PCR el estatus del gen *MGMT* antes de la aleatorización. Los pacientes podrán recibir TMZ a dosis estándar en la fase adyuvante (5 días cada 28) o un esquema extendido (21 días de tratamiento cada 28 durante 1 año) a fin de agotar la enzima MGMT en el tumor.

El beneficio de TMZ adyuvante en pacientes con AA todavía no ha sido demostrado. Para responder esta cuestión los grupos RTOG, ECOG y SWOG tienen abierto un estudio fase III. El grupo RTOG tiene abierto otro estudio fase III en GBM que compara RT + BCNU frente a RT con TMZ.

Diversos estudios fase II sugieren que se pueden mejorar los resultados de la administración de TMZ con esquemas más prolongados. Un estudio RTOG-EORTC-NCIC en primera línea aleatoriza a los pacientes diagnosticados de GBM e IK superior a 60 a recibir RT/TMZ en el esquema adyuvante convencional de TMZ: 150-200 mg/m^2/día durante 5 días, o 75 mg/m^2/día durante 21 días/28 días hasta un total de 12 ciclos.

Los pacientes ancianos (> 70 años) con GBM y buen estado general merecen una consideración aparte. Por una parte, han sido excluidos de la mayoría de ensayos de adyuvancia; por otra, sabemos que presentan peor supervivencia y peor tolerancia a los tratamientos, tanto de RT como de QT; también, que los esquemas de RT hipofraccionada y dosis totales menores (36-50 Gy en 3-4 semanas) producen resultados equivalentes a esquemas de 60 Gy en 6-7 semanas[50].

En los ancianos se han iniciado tres estudios: el de los grupos NCIC-EORTC, que aleatoriza a los

pacientes mayores de 65 años e IK igual o superior a 60 entre 40 Gy de RT sola frente al mismo tratamiento + TMZ: 75 mg/m^2 concomitante seguido de 12 ciclos de TMZ 150 mg/m^2/día durante 5 días/28 días; el estudio NOA, que aleatoriza a los pacientes mayores de 65 años e IK igual o superior a 70 a recibir 40 Gy de RT o TMZ en esquema 7 días sí/7 días no; y el estudio Nórdico, que aleatoriza a los pacientes mayores de 60 años con IK igual o superior a 60 en tres brazos: 60 Gy de RT, 34 Gy de RT o TMZ 150 mg/m^2/día durante 5 días. Dado que el GBM es un tumor asociado a la edad, es importante encontrar el manejo terapéutico ideal de estos pacientes.

Con la intención de aumentar la eficacia de la QT y de minimizar sus efectos secundarios, se han diseñado diversos métodos de administración local. Uno de ellos es el dejar en la cavidad quirúrgica, una vez resecado el tumor, unos polímeros biodegradables impregnados en BCNU. Un ensayo fase III, doble ciego, comparó estos polímeros impregnados en BCNU frente a placebo en 222 pacientes con recaída de astrocitomas de alto grado y tributarios de resección. La SM de la rama con los implantes de BCNU fue de 31 frente a 23 semanas de la rama placebo, la supervivencia a los 6 meses fue del 64 y 44%, respectivamente (p = 0,02)[51]. Otro estudio de diseño similar aleatorizó a 220 pacientes con GBM de debut. Todos los pacientes recibieron además RT. Tras un seguimiento medio de 56 meses, la SM fue de 13,8 meses, con polímeros impregnados en BCNU frente a 11,6 meses con placebo (p = 0,018; HR: 0,73 [0,56-0,95]) equivalente a una reducción del riesgo del 27%[52]. Esta ventaja en supervivencia se mantiene a 1, 2 y 3 años (p = 0,01 a 3 años). En cuanto a toxicidad, destacaba un 22,5% de edema, 10% de hipertensión intracraneal y 5% de fístulas de LCR en la rama con polímeros de BCNU. Cuando después se administra RT, también se ha descrito un aumento en la incidencia de radionecrosis, una tasa similar a la acontecida con radiocirugía. Es importante no confundir este edema y necrosis provocada por los polímeros de BCNU y RT con una falsa progresión[53]. Pero el problema fundamental de esta modalidad de tratamiento es que los implantes de BCNU están contraindicados en un porcentaje muy elevado de casos (tumores profundos, irresecables, multifocales, bilaterales, que se extienden a los ventrículos o que tocan áreas elocuentes).

Durante los últimos años se ha investigado el papel de las nuevas terapias contra dianas moleculares en los pacientes con GBM en recaída. En general, se ha visto que cuando se usa un fármaco muy selectivo o específico de un solo paso biológico las respuestas han sido escasas. Ello probablemente es debido a la interrelación o cruces de estas vías de señalización del crecimiento celular. Usar agentes que inhiben varias vías de señalización es una nueva estrategia en vías de desarrollo. En los últimos años se han trasladado a ensayos clínicos diversas de estas moléculas.

En primer lugar se ensayaron fármacos contra EGFR, puesto que sabemos que EGFR está sobreexpresado en el 60% de los GBM y mutado entre un 50-70% de los casos. Hay comunicaciones de estudios con gefitinib, erlotinib y gefitinib + everolimus (un inhibidor de mTOR). La tasa de beneficio clínico (BC) ha oscilado del 0-47%, sobre todo estabilizaciones, pero el tiempo a la progresión es corto, entre 2-3 meses. La crítica más importante de estos ensayos es que no llevaban aparejados estudios biológicos y, sobre todo, que los pacientes no eran seleccionados por la diana terapéutica. También sabemos que un 40% de GBM presentan pérdida de la expresión de PTEN; en este sentido un estudio retrospectivo ha evidenciado un 50% de respuestas a erlotinib en los pacientes con tumores que presentaban mutación EGFRvIII y pérdida de PTEN[54]. Imatinib, inhibidor tirosina cinasa del PDGFR, ha sido probado en algunos ensayos; en monoterapia produce una tasa de BC del 14-35%, y combinado con hidroxiurea (HU) se eleva al 51-57%, con una mediana de tiempo a la progresión entre 2,5-3,5 meses.

Dada la hipervascularización que presentan estos tumores, también son muy interesantes los ensayos con fármacos antiangiogénicos. Hay estudios en GBM con bevacizumab, enzastaurina y PTK.

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG contra el receptor de VEGF. Los gliomas malignos tienen una elevada concentración de receptores de VEGF; esto podría inhibir el crecimiento de los gliomas por bloqueo de su flujo sanguíneo. Recientemente, se ha publicado un

ensayo fase II de bevacizumab en combinación con irinotecan, un inhibidor de la topoisomerasa I que tiene una modesta actividad en GBM en recaída. Fueron 32 pacientes (23 GBM y 9 AA y OA) que habían presentado progresión después de RT y QT. Las dosis de bevacizumab eran de 10 mg/kg/semana, y las de irinotecan de 125 o 340 mg/m^2 en los pacientes que tomaban anticomiciales inductores enzimáticos. La tasa de respuesta fue del 63% y la mediana de SLP de 24 semanas. Estos datos convierten a esta combinación en una de las más activas contra gliomas malignos. En cuanto a la toxicidad, comunicaron que cuatro pacientes salieron del estudio por fenómenos trombóticos y observaron proteinuria de grado II en dos casos[55]. Ahora hay abierto otro estudio fase II aleatorizado, multicéntrico, sobre aproximadamente 160 sujetos, que comparará bevacizumab solo (10 mg/kg/semana durante 52 semanas) frente a bevacizumab + irinotecan.

Enzastaurina es un inhibidor oral de la cinasa de serina treonina, que está diseñado para frenar el crecimiento del tumor mediante múltiples mecanismos. Los datos preclínicos indican que puede reducir la capacidad de las células para reproducirse (proliferación celular), incrementar la muerte natural de las células tumorales (apoptosis) e inhibir el suministro sanguíneo inducido del tumor (angiogénesis). Se ha demostrado que enzastaurina inhibe la señalización a través de las vías PKC-B y PI3K/Akt. Estas vías han demostrado estar activadas en glioblastomas, además de en una amplia variedad de cánceres. En estudios fase I y II sobre GBM en recidiva, se obtuvo una tasa de respuestas del 25%. La trombocitopenia (3% grado III-IV) y la hemorragia cerebral en los pacientes que tomaban anticoagulantes fueron los principales efectos adversos. Actualmente está en marcha un estudio fase III que compara, en GBM en recaída tras RT/TMZ, enzastaurina frente a CCNU.

En primera línea, el ensayo EORTC 26041/22041 estudiará el papel de PTK 787, un inhibidor tirosina cinasa del receptor VEGF. Los pacientes diagnosticados de GBM serán tratados de forma aleatoria con: un brazo RT/TMZ; otro brazo recibirá el mismo esquema + PTK 787 desde el inicio de la RTP/TMZ, y un tercer brazo iniciará el PTK al finalizar la RT.

La inhibición de la vía mTOR también está siendo explorada; temsirolimus ha obtenido entre 0-47% de BC con TTP de sólo 2 meses.

Otra línea de investigación va encaminada a la administración de terapias locorregionales en el lecho quirúrgico. En el último congreso de la *European Association for Neuro-Oncology* (EANO) se presentaron los resultados preliminares de un estudio fase IIb sobre 134 gliomas recaídos (96 GBM y 38 AA), con inyecciones intratumorales del TGF β AP 12009, en dos dosis de 10 y 80 μM en periodos de 7 días sí/7 días no, y comparando con TMZ o PCV como tratamiento estándar. La eficacia en GBM fue similar a la obtenida con QT convencional, pero en la serie de AA la SM fue significativamente mejor en la rama con inyecciones intratumorales de TGF β (HR: 2,1; p = 0,0075).

También hay trabajos con inyecciones peritumorales (después de la resección) de virus herpes simple como vector de timidina cinasa (Cerepro) y después administración de ganciclovir. Se ha completado un estudio fase II aleatorizado doble ciego sobre 36 pacientes, con gliomas malignos en recaída o de debut. A todos se les practicó tratamiento estándar: cirugía + RT (si de inicio) o QT. La SM de los pacientes que recibieron Cerepro y ganciclovir fue de 71 semanas frente a 39 de los que recibieron sólo el tratamiento estándar; estas diferencias fueron estadísticamente significativas (análisis de regresión de COX)[56]. Basándose en los excelentes resultados de los fase II previos, se ha abierto en noviembre de 2006 un estudio fase III que comparará, en 250 pacientes con GBM, Cerepro contra el tratamiento estándar. Objetivo primario es el tiempo hasta la muerte o la reintervención.

OLIGODENDROGLIOMAS

Introducción

Son tumores poco frecuentes, constituyendo en torno al 2,7% de los tumores cerebrales, pero hasta el 15-20% de los gliomas, considerando también las formas mixtas (oligoastrocitomas). La última clasificación de la OMS[34] los divide en bajo grado o grado II, formados por los OD propiamente dichos, y los de alto grado o grado III, formados por

los OA o los oligoastrocitomas anaplásicos (OAA). Se presentan de predominio en varones, y más frecuentes en las edades medias.

Síntomas y signos

Suele existir un amplio intervalo de tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico, siendo una crisis convulsiva el signo inicial en la mayoría de los pacientes (> 70%). Puede aparecer también cefalea, alteraciones de funciones superiores, hemiparesia y papiledema, que suele traducir un incremento de presión intracraneal. El tipo de epilepsia puede ser en forma de crisis parciales y/o tonicoclónicas generalizadas o ausencias, y en general en correlación con la localización tumoral.

Diagnóstico patológico

Son tumores derivados de células oligodendrogliales, siendo Río Hortega quien realiza las primeras descripciones hacia 1920. La imagen clásica del OD muestra células de núcleo central redondo con membrana nuclear neta, y a su alrededor el citoplasma es claro y transparente, constituyendo la clásica denominación de células en «huevo frito» (Fig. 24). Muestran un patrón de crecimiento próximo entre ellas, lo que confiere al tumor un aspecto conocido como de «panal de abejas». Las mitosis son muy escasas y los vasos suelen ser delgados, pudiendo ocasionar focos de hemorragia. Se pueden observar áreas quísticas, y tienen tendencia a presentar calcificaciones, y en algunos casos pequeños focos de necrosis.

Existen otras variantes en las que se pueden identificar astrocitos, siendo entonces considerados, en la clasificación de la OMS, bajo el término de OA que pueden ser bien diferenciados y, por lo tanto, de bajo grado de malignidad o anaplásicos y de alto grado con alta densidad celular y mitótica (Ki-67), así como presencia de necrosis. El grado puede ser incrementado mediante la determinación del Ki-67 (MIB-1), que en general es bajo en el OD y más alto en el OA y/u OAA. La frecuente existencia de codeleción 1p/19q, que aparece en ambos componentes celulares, sugiere la clonalidad y su proximidad con la estirpe oligodendroglial. Carecemos de un marcador inmunohistoquímico específico para el OD.

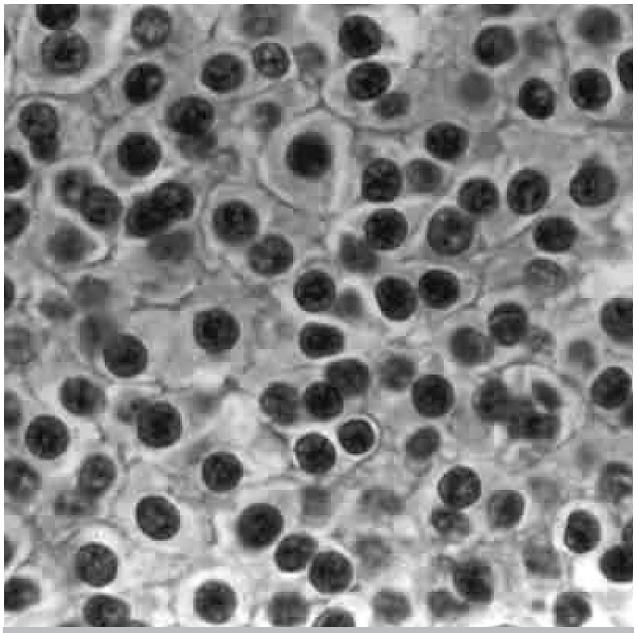


Figura 24. Oligodendroglioma clásico. Células poligonales de núcleo redondo central y citoplasma claro, con neta membrana celular (imagen en huevo frito). Células adosadas unas a otras, sin apenas intersticio (imagen en panal de abejas).

Diagnóstico radiológico

Los OD se localizan principalmente en los hemisferios cerebrales, predominando en los lóbulos frontales (> 50%), seguido de los lóbulos parietales y temporales. En general, se trata de tumores bien definidos que pueden combinar áreas quísticas y necróticas. En la TC son lesiones hipo o isodensas con relación a la sustancia gris, con escaso o ningún realce tras la inyección de contraste, y presentan frecuentemente calcificaciones, algo que

puede ser característico en los OD, siendo más sensible la TC que la RM para su detección. La hemorragia y el edema son hallazgos poco frecuentes (Fig. 25).

La resonancia magnética (RM) es la técnica de elección para el diagnóstico. Lo más característico es observar una masa heterogénea, apareciendo como áreas mixtas hipo o isointensas en T1 e hiperintensas en T2, aunque también puede ser bien definida y con poco edema perilesional (Fig. 26). Las secuencias ponderadas en T2 *spin-echo* (SE) son las más sensibles para la delimitación tumoral. Tras la cirugía, la supresión del LCR en la secuencia FLAIR permite una mejor detección de tumor residual o recidivado. Con la inyección de contraste, la aparición de realce tumoral, sobre todo si aparece en forma de halo periférico, se puede considerar relacionado con la presencia de neovascularización. Las formas mixtas (OAA), compuestas por dos tipos celulares diferentes, son más complejas de diferenciar dada la ausencia de signos radiológicos específicos. La RM postoperatoria precoz en las primeras 72 h es recomendable para valorar el grado de extirpación, y sirve de base para valorar la respuesta al tratamiento con RT-QT. Nuevas técnicas de RM avanzadas como espectroscopia, difusión, perfusión y tensor de difusión tienen un gran potencial, tanto en diagnóstico como en planificación y valoración de respuesta, pero su eficacia real y disponibilidad todavía no están bien establecidas. Por otra parte, y aunque la medida bidimensional es la más utilizada, es aconsejable ir introduciendo la volumetría real de las lesiones para una mejor valoración de las mismas.

Los estudios con PET permiten mostrar una imagen del metabolismo tumoral y visualizar procesos moleculares relacionados con la proliferación tumoral. La FDG es el trazador más utilizado, aunque no es ni el más sensible ni tampoco el más específico. La PET no es de gran utilidad en el diagnóstico inicial de lesiones neoplásicas, siendo la RM la técnica de elección. La PET-RM con FDG no detecta lesiones de bajo grado de malignidad, y presenta interferencia con actividad cortical normal y focos epileptógenos.

El trazador PET de elección parece ser la metionina, que presenta mayor sensibilidad y especificidad para la detección de lesiones tumorales, tanto para el diagnóstico como para la posibilidad de definir el GTV para planificación, y también la respuesta al tratamiento.

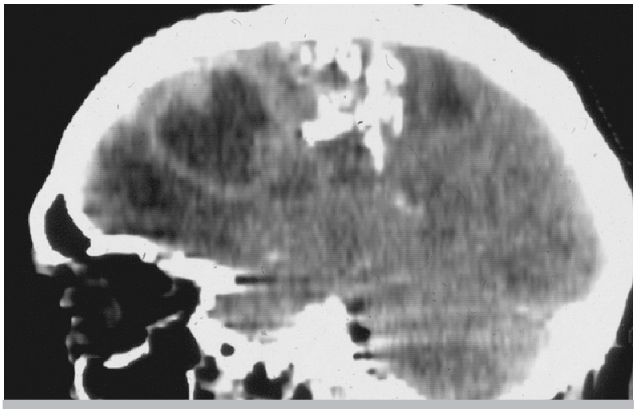


Figura 25. TC con contraste. OD. Calcificaciones tumorales y área hipodensa con captación anular.

Biología molecular

1p/19q

Los OD representan los primeros tumores primarios del SNC en los que una alteración genética ha sido relacionada con una mejoría en eficacia en estudios fase III que comentamos más adelante[38,57]. Se trata de la codeleción de 1p/19q, que ha sido observada en un alto porcentaje de pacientes adultos con OD pero no tanto en los pediátricos[58], y consiste en la pérdida alélica del brazo corto del cromosoma 1(1p) y del brazo largo del cromosoma 19(19q). Parece ser un evento precoz en la génesis de estos tumores mediante la mutación de un gen supresor no identificado localizado en estos cromosomas, y que puede que contribuya a la patogénesis de los OD. Los datos actuales sugieren que este marcador podría identificar un subgrupo muy favorable en cuanto a supervivencia en general, independiente de otros factores. Así, aquellos pacientes que presentan una codeleción 1p/19q pueden alcanzar una mediana de supervivencia mucho más larga (6-7 años) que

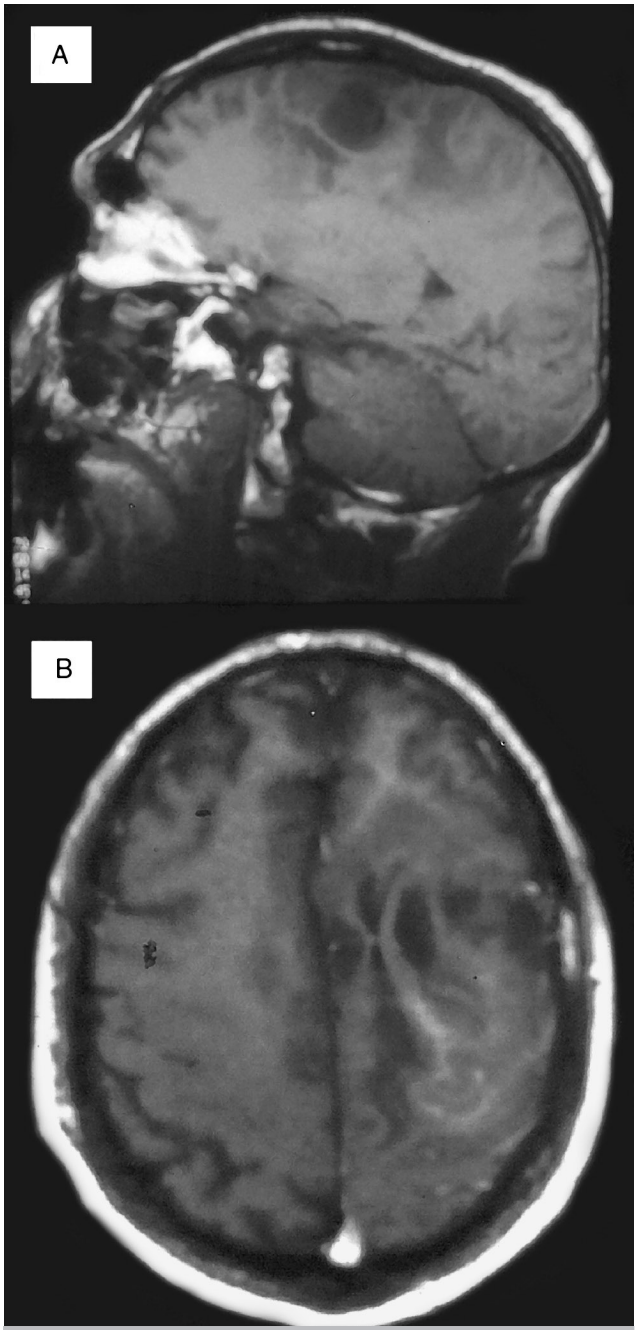


Figura 26. Glioma mixto (oligoastrocitoma). RM: T1 coronal (A) **y T1 axial con gadolinio** (B)**. Lesión hipointensa en** A **y captación heterogénea en** B**.**

los que no la presentan (2-4 años)[59-61]. La incidencia de esta alteración es bastante variable según los estudios, siendo más frecuente en las formas puras en comparación con las mixtas (75 *vs* 39%). Los resultados más consistentes son los provenientes de los dos estudios fase III que se detallan más adelante (RTOG 9402 y EORTC 26951) en pacientes con OD grados III (OA y OAA), aunque también hay resultados de correlación entre la codeleción y la eficacia en pequeños estudios fase II en OD de bajo grado[62,63]. La deleción de 1p sola también parece correlacionarse favorablemente con la eficacia[64], así como otras alteraciones como la deleción del cromosoma 10q o alteraciones en PTEN, que también han sido correlacionadas con los OD[65].

MGMT

La O6-alkylguanina-ADN-alkyltransferasa (AGAT) es una proteína reparadora del ADN producida por el gen *MGMT,* y constituye un aspecto clave en la resistencia a los agentes alquilantes, porque el traslado de los grupos alkyl a AGAT previene la formación de puentes de unión en el ADN[49]. Esto representa un mecanismo importante de resistencia a la QT en los gliomas. El silenciamiento del gen *MGMT* mediante la metilación del promotor reduce los niveles de MGMT e inhibe el mecanismo de reparación, y ha sido correlacionado con una mejoría en supervivencia en pacientes con glioblastoma tratados con TMZ y RT[48]. En pacientes con OD esta alteración pudiera ser más frecuente, e incluso más en aquellos tumores con codeleción 1p/19q, y es posible también que sea más frecuente en pacientes con OA que con OAA[66,67].

Sin embargo, no está claro que en los OD la eficacia de los agentes alquilantes esté correlacionada con la metilación de MGMT, como ha sido descrita en el caso de los glioblastomas, y no se puede descartar que exista un patrón diferente de metilación y otros genes implicados en los OD[68].

Cirugía

La cirugía es parte integral y básica en el manejo de los OD, constituyendo su tratamiento ini-

cial y teniendo valor pronóstico la extensión de la misma[69]. Sin embargo, en los OD de bajo grado, el momento y la extensión de la misma es un área de debate, como ya ha sido comentado en su apartado correspondiente. En cuanto al momento, no existe un nivel de evidencia tipo I que apoye a la cirugía precoz frente a la cirugía retardada. Sin embargo, ni las más modernas técnicas diagnósticas permiten diferenciar con exactitud el diagnóstico histológico final, con la importancia capital que esto conlleva, incluyendo hoy en día otro aspecto esencial, que es la posibilidad de determinar las alteraciones moleculares con las implicaciones pronósticas y/o predictivas que pueden conllevar (p. ej. codeleción 1p/19q). Por todo ello y a pesar de la ausencia de nivel I de evidencia, la obtención al menos de tejido tumoral de forma precoz constituye la práctica clínica habitual.

En cuanto a la extensión de la misma, el debate se basa entre la máxima cirugía de toda la lesión tumoral o la realización de una biopsia estereotáxica o de una resección parcial. La naturaleza invasiva de los gliomas de bajo grado y la frecuente localización de los mismos en áreas elocuentes pueden ser una limitación a la cirugía. Dada la dificultad de llevar a cabo un fase III con un diseño adecuado para responder a la pregunta relacionada con la extensión de la cirugía, es muy difícil saber cuál es la mejor estrategia, y en la práctica clínica la máxima resección es la actitud más frecuente, apoyada además por los importantes avances técnicos, tanto desde el punto de vista neuroquirúrgico como neurorradiológico[22,70].

Radioterapia y quimioterapia

El tratamiento radioterápico de los gliomas de bajo grado ya ha sido comentado en su apartado correspondiente. En cuanto a los OA y a los OAA, existe suficiente evidencia como para establecer que la RT puede prolongar el control de la enfermedad, y parece claro que estos tumores precisan un tratamiento más agresivo tras la cirugía[71]. Con diferentes limitaciones, se puede decir que la combinación de RT y QT es el tratamiento estándar, pero no puede generalizarse este concepto. Datos de estudios de la década de 1990 mostraron que algunos pacientes con gliomas anaplásicos con componente oligodendroglial bien puros o mixtos respondían a la QT[72]. Esto hizo que se llevaran a cabo dos estudios fase III cuyos resultados finales fueron publicados en el año 2006 (RTOG 9402 y EORTC 26951) en pacientes con OA y OAA, y que por su importancia describimos a continuación.

Estudio fase III RTOG 9402[57]

Se incluyeron 289 pacientes durante casi 8 años de reclutamiento (julio de 1994 - marzo de 2002) con OA y OAA. Fueron aleatorizados a QT con PCV (cuatro ciclos previos a la RT con lomustina: 130 mg/m^2 día 1; procarbazina: 75 mg/m^2 días 8-21; vincristina: 1,4 mg/m^2 días 8 y 29) seguida de RT frente a RT sola. La dosis total de RT era de 59,4 Gy (la misma que en el fase III de la EORTC) en 33 fracciones (1,8 Gy/día durante 5 días/semana). La planificación se llevaba a cabo mediante RM con contraste. El campo inicial incluía el área tumoral (tumor + edema) + un margen de 2 cm, con una dosis total de 50,4 Gy en 28 fracciones. El *boost* incluía el área tumoral + un margen de 1 cm (9 Gy en cinco fracciones).

El objetivo principal del estudio era la SG. Se evaluó también el estado de 1p y 19q mediante FISH y su correlación con la eficacia.

Con una mediana de seguimiento de 3 años (Tabla 8), la mediana de SG fue similar en los dos brazos (PCV seguido de RT: 4,9 años; RT: 4,7 años; p = 0,26). Es importante señalar que, a la progresión, el 80% de los pacientes aleatorizados a RT sola recibieron QT. La SLP favoreció al esquema de PCV seguido de RT (2,6 *vs* 1,7 años; p = 0,004). El 56% de los pacientes con PCV experimentó toxicidad hematológica grado III o IV (neutropenia: 42%; trombopenia: 37%). Hubo una muerte tóxica.

Uno de los aspectos más interesantes de este estudio es el análisis de los pacientes cuyos tumores presentaban perdida de 1p y 19q (46%) en los que la mediana de SG fue muy superior a la de aquellos que no la presentaban (> 7 *vs* 2,8 años; p = 0,001). La codeleción de 1p y 19q fue mucho

más frecuente en los tumores puros (OA: 57%; OAA: 14%; p = 0,001). De forma similar, ocurre en términos de SLP (4,0 *vs* 1,3 años; p < 0,001). El menor riesgo de progresión fue sólo significativo tras PCV y RT en comparación con RT sola en los pacientes con deleción tanto en 1p como en 19q (mediana no alcanzada *vs* 2,6 años; p < 0,001). En el análisis multivariado, la perdida de 1p y 19q es un factor predictivo independiente de supervivencia, lo que sugiere que los pacientes con este genotipo son clínica y biológicamente un subgrupo distinto de OD.

Estudio fase III EORTC 26951[38]

Se incluyeron 368 pacientes entre agosto de 1996 y marzo de 2002 con OA o OAA, es decir, con los mismos tipos histológicos que los del estudio del RTOG. Se aleatorizaron a recibir RT sola o QT con seis ciclos de PCV (cuatro en el del RTOG) a partir de las 4 semanas tras la RT (QT previa a la RT en el estudio de la RTOG). El esquema PCV constaba de lomustina: 110 mg/m^2 día 1 (130 mg/m^2 en el del RTOG), procarbazina: 60 mg/m^2 días 8-21 (75 mg/m^2 en el del RTOG) y vincristina: 1,4 mg/m^2 día 8 y día 29. La RT se iniciaba dentro de las 6 semanas poscirugía y se administraban 45 Gy en 25 fracciones (1,8 Gy en cinco fracciones/semana) sobre el volumen diana planificado (PTV-1), seguido de un *boost* de 14,4 Gy en ocho fracciones de 1,8 Gy (hasta una dosis acumulada de 59,4 Gy) sobre el PTV-2. El PTV-1 se definía como el área hipodensa en la TC preoperatoria y/o el área hiperdensa de la RM preoperatoria en T2 con un margen de 2,5 cm. El PTV-2 era para incluir el área tumoral no captante y/o el área captante visible en la TC postoperatoria con contraste con un margen de 1,5 cm. En el caso de un tumor no captante en la TC se recomendaba un RM postoperatoria con y sin contraste para poder definir el volumen tumoral. El objetivo principal era la SG. Se evaluó también el estado de 1p y 19q mediante FISH y su correlación con la eficacia. Sólo el 30% de los pacientes aleatorizados al esquema con el PCV recibieron los seis ciclos previstos. El 46% (56% RTOG) de los pacientes con PCV experimentaron toxicidad hematológica grado III o IV (neutropenia: 32% [42% en RTOG], trombopenia: 21% (37% en RTOG). Con una mediana de seguimiento de 60 meses (Tabla 8), la mediana de SG en el brazo de la RT fue de 30,6 frente a 40,3 meses en el brazo de RT/PCV (HR: 0,85; IC 95%: 0,65-1,11; p = 0,23). El 82% (80% en el de la RTOG) de los pacientes aleatorizados a RT recibieron QT a la progresión. La mediana de SLP en el brazo de RT/PCV fue superior y estadísticamente significativa en comparación con el brazo de RT (23,0 *vs* 13,2 meses; HR: 0,68; IC 95%: 0,53-0,87; p = 0,0018).

El 25% (46% RTOG) de los pacientes presentaban pérdida de 1p y 19q y el 74% de ellos estaban vivos después de 60 meses. El esquema con RT/PCV no mejoró la supervivencia en este subgrupo. La pérdida de 1p/19q fue el factor predictivo más importante, con un HR de 0,27. Estos resultados van en el mismo sentido que los del estudio del RTOG.

Conclusiones de los fases III del RTOG y de la EORTC

Aunque existen claras diferencias entre los dos estudios en cuanto a la secuencia de tratamiento (QT seguido de RT [RTOG] o RT seguida de QT [EORTC]), el número de ciclos (RTOG: 4; EORTC: 6), o las dosis administradas de PCV, los resultados de ambos son muy similares en el sentido de que no encuentran diferencias estadísticamente significativas para la QT en su objetivo principal que era la SG. Sin embargo, sí se obtiene en ambos estudios un beneficio estadísticamente significativo en términos de SLP a favor de la QT. Es importante señalar que la ausencia de beneficio en SG podría deberse a que en ambos estudios casi todos los pacientes aleatorizados a los brazos de RT sola recibieron QT en el momento de la recidiva, casi siempre con PCV, lo que indicaría que el momento de administración de la misma no parece relevante para la SG. Otro aspecto que destaca es la mala tolerancia al PCV, con sólo un pequeño porcentaje de pacientes que reciben el esquema completo (EORTC: 30%; RTOG: 54%).

Tabla 8. SG y SLP (fases III EORTC y RTOG) en función del tratamiento y del genotipo en pacientes con OA y OAA

		PCV/RT	RT	p
RTOG 9402	SG (mediana, años)	4,9	4,7	0,26
	% 5 años	49	46	
	SLP (mediana, años)	2,6	1,7	0,004
	Codeleción 1p y 19q			
	SG (mediana, años)	NA (a 5 años: 72%)	6,6 (a 5 años: 66%)	
	SLP (mediana, años)	NA (a 5 años: 57%)	2,6 (a 5 años: 27%)	0,001
		RT/PCV	RT	
EORTC 26951	SG (mediana, años)	3,4	2,6	0,23
	% 5 años	44	37	
	SLP (mediana, años)	1,9	1,1	0,001
		Codeleción 1p y 19q		
	SG (mediana, años)	NA (a 5 años: 74%)	NA (a 5 años: 74,7%)	
	SLP (mediana, años)	NA (a 5 años: 69,5%)	5,2 (a 5 años: 50,2%)	

PCV: procarbazina, carmustina, vincristina; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; NA: no alcanzada.

Por ello, es difícil decidir si retrasar la progresión tumoral añadiendo QT de forma precoz a la RT representa un beneficio clínico teniendo en cuenta la toxicidad detectada. Según esto, y como se describe en el apartado siguiente, la TMZ podría ser una buena alternativa al esquema PCV[73].

Aunque la pérdida de 1p/19q (RTOG: 46%; EORTC: 25%) ha sido evaluada de forma retrospectiva, los resultados de los dos fases III van en el mismo sentido, mostrando una clara ventaja en supervivencia a favor de este subgrupo de pacientes. En los dos fases III la pérdida de 1p y 19q es un marcador de buen pronóstico y sugiere que también puede ser predictivo de respuesta al tratamiento de QT y de RT. Todo esto sugiere que este tipo de tumores tienen una historia natural más favorable o una mejor respuesta al tratamiento o ambas cosas, y que en cualquier caso son clínica y biológicamente un subgrupo distinto de OD.

En resumen, la pregunta principal es si estos dos fases III han definido el nuevo estándar de tratamiento en los pacientes con OA y OAA. La respuesta, como suele ser habitual en estos casos, no es matemática. Si prolongar el control de la enfermedad se puede conseguir con una tolerancia aceptable, entonces se puede recomendar el uso precoz de la QT. El esperar a la progresión para iniciar la QT y por ello retrasar toxicidades es también la otra alternativa, siendo ambos enfoques aceptables. Lo que sí está claro con estos dos estudios es que la definición histológica de los tumores oligodendrogliales no es aceptable sin la determinación de la presencia o ausencia de 1p y 19q, cuya determinación debería ser obligatoria por su importancia pronóstica y predictiva.

Temozolomida en los oligodendrogliomas

El esquema PCV (Tabla 9) ha sido el más utilizado en los OA y/u OAA recidivados o en progresión, con tasas de respuestas en pequeños estudios entre el 60-75%, y con una mediana del tiempo a la progresión entre 10-16 meses[74-78].

Una vez que se ha administrado el PCV, hay pocos datos sobre actividad de la QT de rescate en los OD, con tasas de respuestas que se sitúan en torno a un 13% para carboplatino, 15% para paclitaxel, y un 40% para la combinación de VP16 + cisplatino[79,80].

La TMZ ha sido evaluada en algunos estudios en pacientes previamente tratados con RT y QT, en general con el esquema PCV. La tasa de respuestas se sitúa entre un 25[81] y un 43%[82].

En el estudio de la EORTC[38] se efectuaron tanto una revisión histológica como radiológica de la respuesta, siendo la mediana de supervivencia sin progresión de 3,6 meses y la de SG de 12,3 meses.

En otro fase II más reciente, en 67 pacientes con OA y OAA recidivados tras cirugía y RT, se evaluó la TMZ y se correlacionó su actividad con la deleción de 1p/19q (FISH) y con la metilación del promotor de MGMT. La tasa de respuestas fue del 46,3%. La codeleción de 1p/19q se encontró en el 47,8% de los pacientes y la metilación de MGMT en el 68,5%. La codeleción de 1p/19q (pero no la metilación de MGMT) se correlacionó significativamente con la tasa de respuestas, el tiempo a la progresión y la SG. Estos resultados confirman, por una parte, la actividad de la TMZ, y de nuevo la codeleción 1p/19q es un factor predictivo y pronóstico, siendo necesarios más estudios sobre el valor pronóstico y/o predictivo de la metilación de MGMT[67].

En primera línea de tratamiento, la TMZ también ha sido evaluada en un fase II (RTOG 0131) en 40 pacientes con OA y OAA, administrándola de forma previa a la RT y luego concomitante. La tasa de respuestas a la TMZ pre-RT en los 27 pacientes evaluables en el momento de la comunicación fue del 33,3%. Es interesante saber que la tasa de progresión precoz fue del 10,3%, que se compara favorablemente con la del 20% aparecida en el estudio previamente comentado del RTOG 9402, con el esquema de PCV pre-RT y con un perfil más favorable de toxicidad[83].

Se están llevando a cabo diversos fase III en primera línea de tratamiento en pacientes con OA y OAA en los que se está evaluando el papel de la TMZ frente a las nitrosoureas en ambos casos concomitantes con la RT o la TMZ asociada a la RT frente a la RT sola o frente a RT + PCV. Existen también diversos fases II o III en curso con diferentes asociaciones de TMZ con otros citostáticos (CPT-11) o con anticuerpos monoclonales (STI 571 (PDGFR), PTK787 (VEGFR), ZD1839 (EGFR), OSI774 (EGFR), SCH66336 (FTI), R115777 (FTI) u otros (talidomida) que se encuentran en diferentes etapas de su desarrollo.

Pautas de administración de temozolomida

Se han evaluado diversas pautas de TMZ de mayor duración que la pauta estándar de 5 días. Entre ellas destacan la pauta continua durante 1 semana, con 1 semana de descanso, y la pauta continua durante 3 semanas, con 1 semana de descanso. La justificación de estas diferentes pautas es intentar disminuir la resistencia mediada por la MGMT, que puede desempeñar un papel importante en la resistencia a TMZ.

La administración prolongada de TMZ puede inactivar el mecanismo de resistencia mediado por MGMT y puede potenciar su actividad antitumoral, dependiendo dicha inactivación tanto de la dosis de TMZ como del número de días de tratamiento. Por ello, los estudios fase III actualmente en curso en gliomas intentan determinar, tanto en los pacientes con MGMT metilada como en aquellos que no la tienen metilada, si una dosis intensificada (TMZ días 1-21/28 días o TMZ 1 semana sí y otra no) mejora la eficacia en comparación con la de aquellos otros pacientes que reciben la TMZ a dosis convencionales (TMZ días 1-5/28 días).

EPENDIMOMAS

Introducción

La incidencia del ependimoma en las series de tumores intracraneales primarios oscila entre el

Tabla 9. Modalidades de administración del esquema PCV			
	Procarbazina	**CCNU**	**Vincristina**
PCV estándar (1 ciclo/6 semanas)	60 mg/m² v.o. Días 8-21	110 mg/m² v.o. Día 1	1,4 mg/m² ev. (máximo 2 mg) Días 8 y 29
PCV intensificado (1 ciclo/6 semanas)	75 mg/m² v.o. Días 8-21	130 mg/m² v.o. Día 1	1,4 mg/m² ev. (máximo 2 mg) Días 8 y 29

2-9%, con una mayor incidencia (50% de casos) en las dos primeras décadas de vida. La mayor parte de los ependimomas surgen en el cuarto ventrículo, con cierta tendencia a crecer hacia la cisterna magna (Fig. 27). En el compartimiento supratentorial, no todos los ependimomas crecen en la región intraventricular, ya que en algunos casos la lesión (presumiblemente originándose en restos embrionarios) surge a distancia de la pared ependimaria.



Figura 27. Subependimoma de IV ventrículo (RM potenciada en T2). Ausencia de captación de gadolinio. Hallazgo fortuito durante un estudio RM de región cervical.

Clínica

El cuadro clínico varía en función de la localización de la tumoración, muy caprichosa a nivel supratentorial, con extensión intra, para o extraventricular. A nivel infratentorial producen hipertensión intracraneal por hidrocefalia así como disfunción cerebelosa con ataxia. La diseminación neoplásica vía LCR ha sido descrita con una incidencia que varía en función de las series. En las autopsias se señala una incidencia de incluso un 30% en tumores infratentoriales, cifras que no se corresponden con el porcentaje de pacientes con afectación clínica en este sentido, porcentaje sensiblemente inferior. Asimismo, la incidencia de diseminación vía LCR es mayor en los tumores infratentoriales que en los supratentoriales.

Histología

Los ependimomas son tumores que muestran al microscopio formaciones conocidas como rosetas ependimarias y seudorrosetas perivasculares como elementos típicos, aunque realmente no presentes en todos los casos. También existen formaciones fibrilares, cambios mixoides, microcalcificaciones y fenómenos hemorrágicos. Se incluyen dentro de los tumores neuroepiteliales, distinguiéndose cuatro grupos genéricos: ependimoma, ependimoma anaplásico, ependimoma mixopapilar y subependimoma. Dentro de los ependimomas se consideran a su vez cuatro subgrupos:

– Ependimoma celular: celularidad llamativa pero sin otros fenómenos biológicos acompañantes como número elevado de mitosis. Correspondería al grado II de la clasificación de la OMS.

– Ependimoma papilar: estructuras papilares en las que los vasos están recubiertos por células tumorales con positividad para proteína acídica glial fibrilar.
– Ependimoma de células claras: células con citoplasma amplio y claro halo perinuclear, que requiere diagnóstico diferencial con neurocitoma central, OD, carcinoma de células claras y hemangioblastoma.
– Ependimoma tanacítico: más frecuente a nivel de la médula espinal. Toma el nombre por su aspecto con citoplasma alongado, disponiéndose en fascículos. No suelen presentar rosetas ependimarias.

Desde el punto de vista inmunohistoquímico, los ependimomas presentan positividad para PAGF, S-100, vicentina, EMA (rosetas) y ocasionalmente para citoqueratinas. El ependimoma anaplásico (grado III OMS) está definido por la presencia de mitosis, fenómenos de proliferación vascular y necrosis con seudoempalizada. El ependimoma mixopapilar (grado I OMS) se localiza de forma típica en la región del *filum terminale* y cono, ya que ésta presenta mayor acumulación de ependimocitos. Los subependimomas son tumores indolentes originados inmediatamente debajo de la pared ventricular (Fig. 28).

Están compuestos por células con características astrocitarias y ependimarias, remedando el tejido glial subependimario periventricular. Son, por lo tanto, lesiones diferentes *sensu stricto* de las verdaderas neoplasias ependimarias, aunque su ubicación yuxtaependimaria-intraventricular los asocia indefectiblemente a éstos[84]. El ependimoblastoma se considera actualmente un tumor neuroectodérmico primitivo grado IV (no un tumor ependimario), altamente agresivo y con tendencia a la diseminación. Respecto al pronóstico en los ependimomas, la supervivencia aumenta con la edad, extremo en el que coinciden la mayoría de las series, aunque con ligeras diferencias en cuanto al corte de edad, que generalmente se sitúa entre 2-4 años, edad a partir de la cual se incrementa significativamente la mortalidad[85].

Otro elemento desfavorecedor con vistas al pronóstico es la diseminación leptomeníngea. Respecto a las características histológicas, el ependimoma anaplásico parece tener peor pronóstico, pero sólo en la región supratentorial[84]. Otros trabajos señalan al grado histológico, junto al grado de resección, como otra variable de influencia en la supervivencia[86].

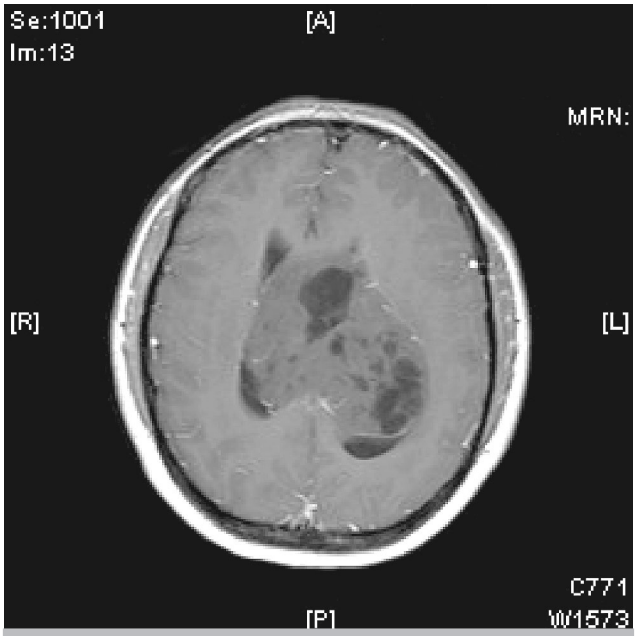


Figura 28. Subependimoma. Importante crecimiento de ambos ventrículos laterales con dilatación de los mismos. Clínicamente la paciente presentaba únicamente cefalea. El abordaje quirúrgico (a través del cuerpo calloso) mostró una lesión poco vascular (tal y como sugería la escasa captación de gadolinio en RM) y con una amplia implantación en todo el epéndimo ventricular que dificultó su exéresis.

Cirugía

La mayoría de las series publicadas señalan que la radicalidad del tratamiento quirúrgico es, de entre todos, el factor de mayor significación con vistas al pronóstico en el ependimoma intracraneal. El tratamiento quirúrgico debe intentar, por lo tanto, conseguir el mayor grado de resección quirúrgica. En este sentido, el abordaje quirúrgico y extensión de la extirpación neoplásica de

las lesiones supratentoriales varía enormemente en función de detalles específicos de la anatomía tumoral (localización frontal, parietal, occipital; localización intraventricular, paraventricular, extraventricular; tamaño de la lesión; proximidad a áreas corticales o subcorticales elocuentes). A nivel infratentorial crecen casi invariablemente en la línea media en el IV ventrículo como una masa sólida, por contraposición a las lesiones supratentoriales, con mayor frecuencia quísticas. Las lesiones infratentoriales se abordan a través de craniectomía suboccipital de línea media, procediendo a apertura de duramadre y exposición con técnicas microquirúrgicas de la región del IV ventrículo. La hidrocefalia que acompaña a las lesiones de esta localización debe ser tratada en función de la gravedad de los síntomas que provoque. Si la hidrocefalia no es demasiado sintomática, puede esperarse a la evolución de la misma tras la resección de la tumoración. Tras descomprimir por este procedimiento las vías de paso de LCR, una proporción de pacientes no requerirá tratamiento de la hidrocefalia. En caso contrario, es necesario un procedimiento derivativo (sistema valvular ventriculoperitoneal o ventriculoatrial; recientemente, ventriculostomía endoscópica en el área premamilar del III ventrículo, procedimiento que permite obviar el sistema valvular permanente).

Radioterapia

El tratamiento radioterápico está condicionado por el tipo histológico y grado de resección. En los ependimomas mixopapilares (habitualmente en *filum terminale*) se puede optar por seguimiento neurorradiológico o RT complementaria si la extirpación ha sido total. En aquellos casos en los que se procede a extirpación parcial, la RT postoperatoria está indicada. En el ependimoma bien diferenciado y en el anaplásico es aconsejable proceder a RT con un campo variable en función de los presuntos márgenes y de la agresividad biológica, con irradiación craneoespinal si existe evidencia de metástasis subaracnoideas. Es discutible, en los casos sin siembra subaracnoidea, si el campo debe ser local u holocraneal.

La dosis oscila entre 54-60 Gy para el cráneo y 36 Gy para el resto del neuroeje. La supervivencia oscila entre el 30-85% (ependimomas de bajo grado). La supervivencia de los ependimomas anaplásicos se sitúa alrededor del 50%. La radiocirugía parece proporcionar un buen control local sobre restos neoplásicos en el ependimoma[87].

Quimioterapia

No existe un tratamiento estándar de QT en los ependimomas, y sólo contamos con datos provenientes de pequeños estudios y relativamente antiguos. Hay algunos datos en los ependimomas anaplásicos con vincristina y CCNU o con carboplatino y vincristina asociado a RT seguido de ifosfamida y etopósido. Se están llevando a cabo estudios de QT adyuvante antes de la RT *(SIOP-Ependymoma-99)* con ciclofosfamida, etopósido y vincristina, seguidos de RT en niños y adultos jóvenes con ependimomas localizados o con altas dosis de metotrexato en pacientes con enfermedad residual, entre otros muchos. En las recidivas, se están llevando a cabo ensayos clínicos con fármacos tan recientes como lapatinib, o más clásicos como etopósido. Se puede considerar también la posibilidad de administrar nitrosoureas.

TUMORES DEL PLEXO

Introducción

Los plexopapilomas o papilomas de plexos coroideos son lesiones tumorales de lento crecimiento derivadas del plexo coroideo a nivel intraventricular. Pueden permanecer asintomáticas durante mucho tiempo, produciendo a la larga hidrocefalia, y presentan cierta tendencia a la hemorragia[88]. Son lesiones poco frecuentes (menos del 1% de todos los tumores intracraneales primarios) que se presentan preferentemente en la infancia (casi la mitad de los casos publicados en la literatura hacen referencia a pacientes de < 10 años de edad). No presentan preferencias de sexo.

Histología

La apariencia macroscópica es la de una masa de apariencia rojo-claro, irregular, de consistencia aumentada, vascularizada, remedando en bastante medida la estructura plexular normal. En los pacientes infantiles se localiza en los ventrículos laterales (preferentemente izquierdo), produciendo una marcada dilatación ipsilateral e hidrocefalia. En los adultos, la localización preferente es el IV ventrículo-fosa posterior (Figs. 29 y 30).

El tercer ventrículo rara vez se afecta, y en ocasiones puede existir multicentricidad en los distintos compartimientos del sistema ventricular. La apariencia microscópica también es realmente la estructura papilar del plexo coroideo, con formaciones papilares y epitelios cuboidales o en columnas. El origen de estas neoplasias es ependimario. El diagnóstico diferencial se efectúa con el ependimoma papilar y con el xantogranuloma de plexo coroideo[88].

Los cambios malignos en el seno del tumor constituyen el carcinoma de plexos coroideos, poco frecuente, y con un comportamiento clínico radicalmente distinto. Desde el punto de vista anatomopatológico se distinguen el papiloma de plexos coroideos (grado I OMS) y el carcinoma de plexos coroideos (comportamiento agresivo; grado III OMS). Este último es un tumor poco frecuente, en el que se aprecian signos de anaplasia celular y mitosis. Puede llegar a confundirse con un adenocarcinoma metastático. Sinaptofisina y prealbúmina son marcadores inmunohistoquímicos que pueden ayudar en el diagnóstico diferencial. Un 20% expresa proteína acídica glial fibrilar (PAGF). La expresión de proteína S-100 se asocia a un mejor pronóstico. Desde el punto de vista estadístico, la presencia de mitosis es el factor morfológico asociado a un comportamiento más desfavorable, junto a una resección incompleta[89].

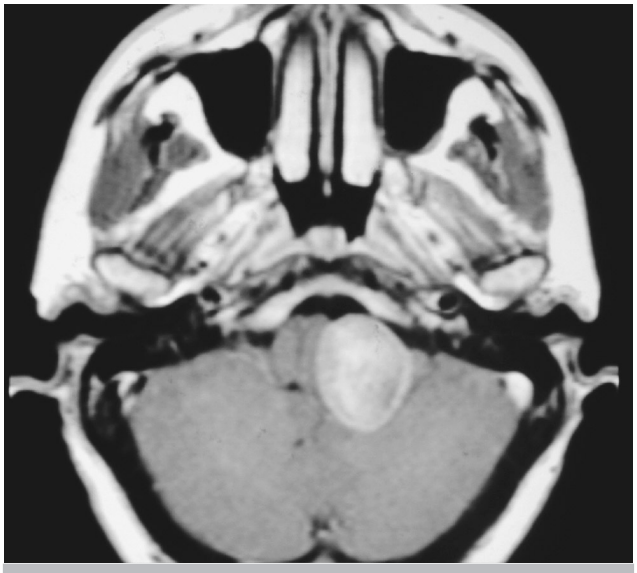


Figura 29. Plexopapiloma de IV ventrículo. La tumoración aflora al ángulo pontocerebeloso a través del receso lateral izquierdo del IV ventrículo, el cual no presenta ocupación alguna. Afectación de clínica de pares bajos en relación con la lesión.



Figura 30. Caso de la figura anterior. TC de cráneo mostrando calcificación periférica del plexopapiloma.

Clínica

La presentación clínica de los tumores de plexos coroideos se manifiesta habitualmente como una hipertensión intracraneal e hidrocefalia, incluyendo macrocrania en la infancia. La hidrocefalia asociada se debe a la conjunción de tres factores: hiperproducción de LCR, obstrucción de las vías

de paso del LCR debido al efecto masa del tumor y componente arreabsortivo como consecuencia de sangrados subclínicos y repetidos desde el seno de la lesión. Existen casos ligados genéticamente al síndrome de Li-Fraumeni.

Diagnóstico

El diagnóstico neurorradiológico se efectúa mediante TC y RM, mostrando una masa intraventricular con captación de contraste e hidrocefalia. El estudio angiográfico puede ayudar en la planificación quirúrgica. La aparición de vasos irregulares y drenaje venoso precoz sugiere malignización.

Tratamiento

El tratamiento es fundamentalmente quirúrgico. La resección completa conlleva la curación, aunque en un porcentaje de pacientes la hidrocefalia no se resuelve con la resección quirúrgica y puede requerir derivación de LCR adicional. La morbilidad quirúrgica está en función de la localización ventricular y tamaño de la lesión.

El carcinoma de plexo coroideo (Fig. 31) requiere tratamiento coadyuvante por su comportamiento agresivo, no superando en general el 40% de supervivencia a los 5 años. La SM se sitúa en algunas series alrededor de los 6 meses[90]. El papel del tratamiento quimioterápico está aún por definir, aunque se considera limitado. La SIOP ha diseñado un tratamiento basado en cirugía, RT craneoespinal y QT con dos ramas (carboplatino/vincristina/VP16 y ciclofosfamida/vincristina/VP16), a la espera de resultados.

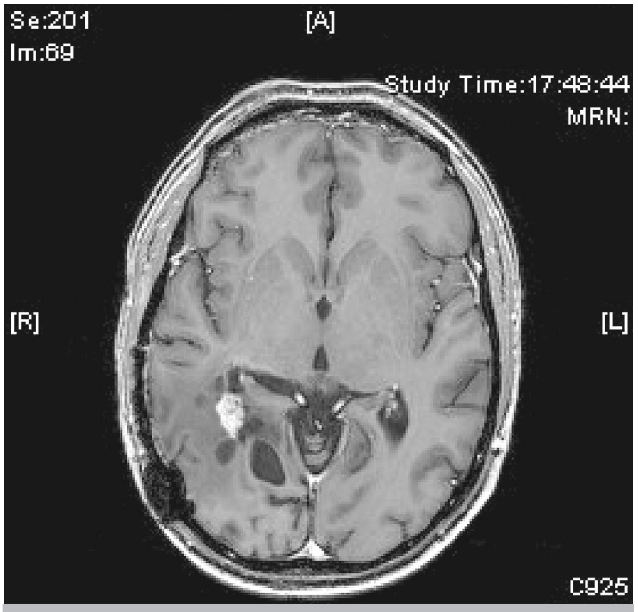


Figura 31. Recidiva de carcinoma de plexo coroideo previamente sometido 3 años antes a cirugía radical, RT y QT. La SG de estos tumores no supera el 50% a 5 años.

MENINGIOMAS

Introducción

Los meningiomas son tumores que surgen de las células de la capa externa de la membrana aracnoidea (meningoblastos). Constituyen aproximadamente el 15% de todos los tumores cerebrales primarios, siendo los causantes del 6% de fallecimientos en relación con un tumor encefálico. Se trata de un tumor de la edad adulta, con un rango entre los 20-60 años y un pico de incidencia alrededor de los 40 años.

Habitualmente, los meningiomas constituyen masas bien delimitadas, lobuladas y adheridas a la duramadre, aunque pueden presentar otras localizaciones alejadas de la misma como la intraventricular. La extensión de la implantación es variable, oscilando entre una mínima superficie de la duramadre hasta los conocidos como meningiomas en placas, que presentan una extensa implantación. Los fenómenos hemorrágicos o quísticos son muy infrecuentes. La multiplicidad de lesiones es un hecho bien conocido, aunque relativamente infrecuente. Afecta mayoritariamente a mujeres, y se encuentra con gran frecuencia en la neurofibromatosis I y II.

Determinados factores han sido estudiados en relación con la génesis de los meningiomas, entre

los que figuran antecedentes de traumatismo craneoencefálico u otros procesos inflamatorios de la duramadre, sin una clara evidencia en un caso u otro e infección viral, sin haberse podido demostrar causa-efecto, aunque los virus pueden desempeñar algún papel aún no esclarecido. Los efectos de la administración previa de RT han sido reconocidos en la génesis de los meningiomas, pero deben darse las siguientes circunstancias: 1) el tumor aparece en la zona previamente sometida al campo de irradiación; 2) no debe estar presente en el momento de la irradiación; 3) debe existir un intervalo latente entre la irradiación y la aparición del meningioma; 4) debe estar verificado anatomopatológicamente, y 5) debe ser histológicamente diferente de cualquier tumor preexistente. Respecto a las causas de origen genético, la neurofibromatosis tipo II es la más común. El cuadro clínico está presidido por la aparición de neurinoma vestibular bilateral, y se asocian meningiomas intracraneales. La deleción del cromosoma 22 es la alteración genética implicada en esta facomatosis. También se han descrito meningiomas en el contexto del síndrome de Gorlin (múltiples carcinomas de células basales). Finalmente, es bien conocida la existencia de receptores para progesterona y estrógenos en una proporción variable de pacientes.

Histología

Los meningiomas surgen de las células que constituyen las cubiertas meníngeas: células aracnoideas (neuroectodérmicas) y componente mesodérmico conectivovascular. Desde el punto de vista microscópico presentan una gran diversidad de aspectos. Los distintos subtipos quedan reflejados en la tabla 2 y su descripción morfológica sigue, en adelante, lo reflejado por Coca y Vaquero[91].

El meningioma meningoteliomatoso o sincitial presenta una diferenciación epitelial, y el llamado fibroblástico, una diferenciación conectiva. Los meningiomas transicionales o mixtos presentan una mezcla de células meningoteliales y células fusiformes. En los meningiomas psamomatosos predominan células meningoteliales arremolinadas con depósitos cálcicos (cuerpos de psamoma) centrales. El meningioma secretor presenta diferenciación microglandular; radiológicamente se acompañan de acusado edema vasogénico. El meningioma microquístico muestra zonas vacuoladas o microquísticas. La variedad de meningioma linfoplasmocitoide se corresponde con cualquier subtipo que presente infiltrado linfoplasmocitario. El meningioma angiomatoso pone de manifiesto la existencia de gran cantidad de vasos, pero no debe confundirse con el hemangiopericitoma o el hemangioblastoma. Completando el espectro de los meningiomas histológicamente benignos, el meningioma con diferenciación metaplásica remeda estructuras mesenquimales adiposas, condromatosas, óseas, xantomatosas o mixoides.

Una proporción de meningiomas muestra un comportamiento más agresivo, con tendencia a la recidiva, e incluso metástasis extracerebrales. Entre ellos figuran los meningiomas atípicos (grado II de la OMS) así como los meningiomas anaplásicos (grado III de la OMS) y los conocidos como «subtipos con comportamientos agresivos»: meningiomas cordoides (grado III), de células claras (grado II), rabdoides (grado III) y papilares (grado III). Se consideran meningiomas atípicos aquellos que, independientemente del tipo histológico, muestran criterios morfológicos indicativos de mayor agresividad, sin llegar a considerarlos malignos: presencia de más de cuatro mitosis por 10 campos de gran aumento, o al menos tres de los siguientes signos: crecimiento en sábana, hipercelularidad, macronucléolos, formaciones de células pequeñas o invasión cerebral. Los meningiomas cordoides presentan una cierta similitud histológica con el cordoma, siendo a veces necesaria la utilización de inmunohistoquímica para el adecuado diagnóstico diferencial. El meningioma papilar muestra una disposición con formación de papilas. Suele acompañarse de mitosis, celularidad e invasión local, con gran tasa de recidiva (hasta el 55%) y metástasis a distancia.

Los meningiomas anaplásicos o malignos son aquellos tumores que, con independencia del subtipo, presentan inequívocas características de agresividad y malignidad. Corresponden al 2-12% del total de meningiomas y se acompañan de una corta supervivencia, con tendencia a las metásta-

sis extracraneales (pulmón, hígado, linfáticos y hueso). Son menos frecuentes en mujeres; se suelen presentar en la sexta década de la vida, y casi siempre se originan en la región supratentorial, generalmente en la convexidad cerebral o en la región parasagital (Figs. 32-37).

Las características morfológicas que los distinguen incluyen identificación de al menos 20 figuras de mitosis por 10 campos de gran aumento, así como la pérdida difusa o local de la diferenciación meningotelial, apareciendo áreas de apariencia de sarcoma, carcinoma o melanoma.

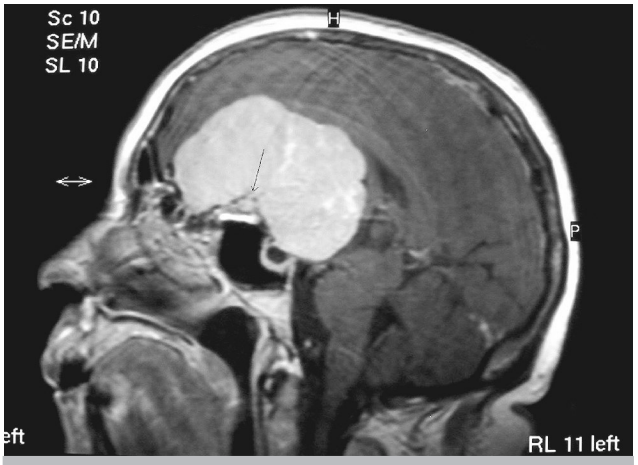


Figura 32. Meningioma de fosa anterior. RM mostrando gran captación de gadolinio. Implantación en surco olfatorio, *planum* esfenoidal y tubérculo sellar. Hiperostosis (flecha) y remodelamiento de la fosa anterior. Gran compresión de ambos lóbulos frontales y afectación bilateral de ambos nervios ópticos. Resección mediante craneotomía bifrontal.

Clasificación topográfica y características clínicas

Desde el punto de vista práctico los meningiomas han sido agrupados en función de su localización anatómica, ya que dicha localización ocasiona patrones muy superponibles en cuanto a la forma de presentación, afectación del tejido nervioso adyacente y modalidad de tratamiento quirúrgico. Quedan obviamente excluidas aquellas situaciones en las que, con independencia de la localización anatómica y/o modalidad de exéresis, el tumor presenta un comportamiento biológico de mayor agresividad en función de su histología. Así, en líneas generales, se pueden distinguir los grupos reflejados en la tabla 10. Las diferentes localizaciones sugieren las distintas manifestaciones clínicas, así como la accesibilidad desde el punto de vista quirúrgico y la morbilidad tras la intervención.

Los meningiomas de la convexidad, región parasagital y hoz cerebral suelen alcanzar gran tamaño antes de dar síntomas, los cuales varían en función de la zona cortical adyacente a la cual crecen. En las inmediaciones de los lóbulos frontales suelen provocar deterioro de la función cognitiva y síndrome frontal. En la región rolándica provocan crisis comiciales, y posteriormente déficit motor contralateral.

A nivel de la fosa anterior, los meningiomas también pueden alcanzar gran tamaño hasta que son diagnosticados. En la región olfatoria (subfrontal) suelen comenzar con anosmia, que

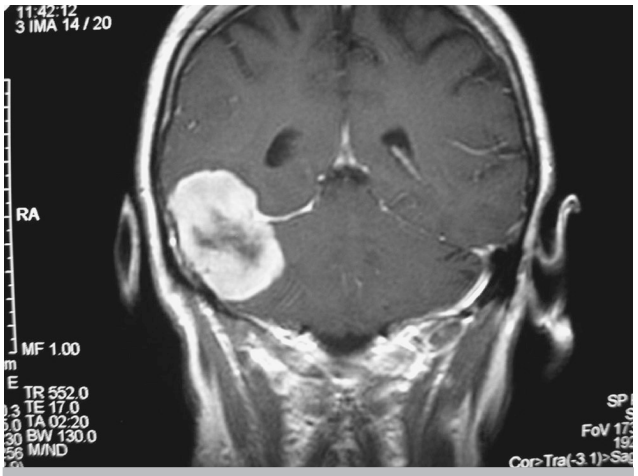


Figura 33. Meningioma de la región tentorial. Extensión significativa hacia la región supra e infratentorial. RM con gadolinio. Zona central hipocaptante. Paciente de edad avanzada, asintomática. La ausencia de edema vasogénico a pesar del tamaño de la lesión sugiere muy lento crecimiento.

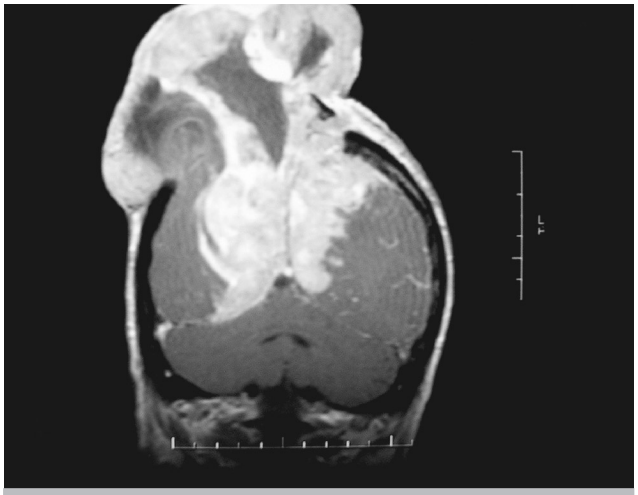


Figura 34. Recidiva de meningioma anaplásico, sometido previamente a cirugía y RT. RM con gadolinio. Se aprecia invasión cerebral, destrucción del hueso y desmedido crecimiento extracraneal. Nótese la captación heterogénea y la ausencia de bordes lisos en la lesión, denotando invasión y agresividad biológica.

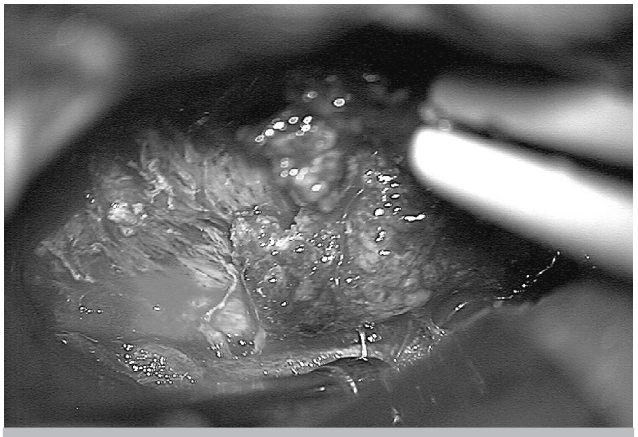


Figura 36. Paciente de la figura anterior. La estrategia terapéutica incluye resección del componente exofítico hacia la base del lóbulo temporal (tiempo quirúrgico reflejado en la figura) y hacia fosa posterior. El resto neoplásico puramente intracavernoso recibe posteriormente radiocirugía, dadas las escasas expectativas reales de llevar a cabo resección radical de dicho componente sin morbilidad de pares oculomotores.

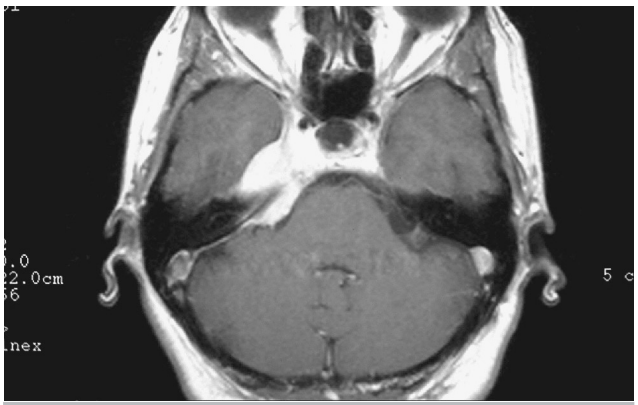


Figura 35. Meningioma de seno cavernoso. RM con gadolinio mostrando crecimiento hacia fosa temporal y fosa posterior simultáneamente. La paciente refería síntomas atribuibles a disfunción trigeminal.

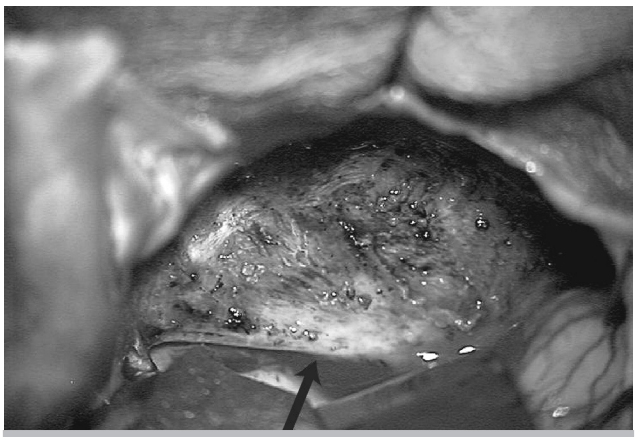


Figura 37. Paciente de las figuras 35 y 36. Exposición de la pared lateral del seno cavernoso derecho tras la tumorectomía. La flecha señala la incisura tentorial.

pasa inadvertida (Fig. 32). El crecimiento en la región tuberculosellar conduce a compresión de las vías óticas, fenómeno que también se produce por extensión posterior de los tumores que crecen en la base de la fosa craneal anterior, en los clinoidales (región interna del ala esfenoidal) y en

los que se originan en el nervio óptico. También se puede producir afectación de vías ópticas y órbita en un tipo especial de crecimiento conocido como meningioma en placas. Dicho crecimiento se produce habitualmente en la región esfenoorbitaria, con extensión frontotemporal, y con frecuencia existe infiltración del hueso y partes blandas adyacentes (órbitas, músculo temporal). La tumoración suele ser ciertamente extensa, infiltrante, pero con escaso volumen en proporción a la infiltración.

Los meningiomas pueden crecer primariamente en el seno cavernoso (Figs. 35-37), o llegar a él por extensión desde otros lugares. Suelen producir diplopía por afectación de pares craneales oculomotores, así como afectación de vías ópticas. A nivel de fosa posterior suelen producir afectación trigeminal con neuralgia facial, así como síntomas derivados de la compresión del nervio facial y estatoacústico. A nivel del foramen magno suelen crecer en la región anterior, produciendo síntomas muy inespecíficos que se acompañan de disestesias en miembros superiores, tetraparesia espástica y afectación progresiva de pares bajos. A nivel intraventricular suelen presentar un cuadro clínico derivado de hipertensión intracraneal, acompañándose de hidrocefalia obstructiva en ocasiones.

Tabla 10. Localización anatómica de los tumores meníngeos

Convexidad, región parasagital y hoz
Fosa anterior (surco olfatorio, *planum* esfenoidal, tubérculo sellar)
Ala esfenoidal (clinoidales, tercio medio, pterionales), seno cavernoso
Fosa posterior y región petroclival
Foramen magno
Región tentorial, tórcula y senos transversos
Nervio óptico
Intraventriculares

Radiología

El diagnóstico de los meningiomas suele efectuarse mediante TC o RM. La RM es un método más adecuado, ya que permite una mayor definición de la lesión y de su anatomía topográfica, lo cual es de capital importancia con vistas al tratamiento quirúrgico. En las secuencias potenciadas en T1 son ligeramente isohipointensos; en T2, isointensos o hiperintensos. Es habitual la captación, en grado variable, de gadolinio (Fig. 32). Dicho realce es generalmente homogéneo, excepto en algunos casos que presentan contenido quístico. Es típico el signo de la cola dural, que traduce extensión tumoral lineal en la duramadre más allá de los límites de la tumoración. La hiperintensidad en T2 se correlaciona con el tipo histológico fibroblástico, mientras que la hipointensidad se correlaciona con meningiomas fibroblásticos.

Otro aspecto característico es la vascularización de los meningiomas, generalmente muy llamativa (Fig. 32), y que en ocasiones obliga a embolización preoperatoria para facilitar el acto quirúrgico.

Tratamiento

Cirugía

El tratamiento de los meningiomas se basa en la cirugía, como tal tumoración habitualmente benigna y con crecimiento generalmente local, en la que en una alta proporción de casos la resección quirúrgica es capaz de curar al paciente. En cualquier caso, existen grandes excepciones a esta regla, de tal suerte que es necesaria la concurrencia de RT y otras formas de tratamiento adyuvantes para intentar el control de la enfermedad.

No todos los meningiomas diagnosticados requieren en primera instancia cirugía, conclusión que se deriva de la valoración riesgo-beneficio. En este sentido, determinados factores deben ser analizados con objeto de establecer la necesidad real de proceder a la resección quirúrgica, el momento de llevarla a cabo y, finalmente, la modalidad de

tratamiento quirúrgico (vía de abordaje y grado de resección). El primer factor es la sintomatología que produce la tumoración, en función de tamaño y localización. Muchos meningiomas son lesiones de reducido tamaño y asintomáticas, a resultas de un hallazgo fortuito. En estos casos muchas veces se recurre a la observación como procedimiento para establecer el momento de la intervención. Si la lesión crece, sería candidata a cirugía. El segundo factor sería la edad del paciente y comorbilidad existente. El tercer factor sería la localización de la tumoración, ya que la dificultad de la intervención y el grado de resección varían en función de la misma. Con la evaluación de estos elementos se lleva a cabo la decisión quirúrgica, individualizada para cada paciente.

La vía de abordaje es un aspecto de capital importancia en el tratamiento quirúrgico de los meningiomas. Ningún otro tumor encefálico presenta mayor diversidad de abordajes, todo ello en función de tamaño y localización. El abordaje quirúrgico de los meningiomas de convexidad (poco complejo) contrasta con la dificultad y complejidad de las modernas técnicas de resección de tumores de la base craneal (Figs. 35-37). El objetivo es la resección completa de la tumoración con la duramadre de la que se origina, así como otras estructuras afectas como el hueso. El grado de resección posee implicaciones pronósticas, lo cual dio lugar a la aparición de la clasificación publicada por Simpson[92] en 1957, la cual establece cinco grados de resección (Tabla 11).

Aproximadamente, el 10% de los tumores con resección grado I recidivan; en los grado II, la tasa de recidiva alcanza el 20%, tasa que aumenta en consonancia con el grado de Simpson. En el momento actual se considera grado «0» a aquel meningioma (generalmente de convexidad) en el que la resección dural incluye un área de 2 cm periférica a la base de implantación[93]. Los tumores con resección grado I o II mostraban mayor o menor grado de recidiva según el análisis de Jaaskelainen[94]. Las expectativas de recidiva serían de un 19% a 20 años. El estudio multivariante mostró como factores favorecedores de la recidiva la coagulación de la dura en lugar de resección, invasión del hueso y consistencia de la tumoración disminuida. En los últimos tiempos, la cirugía de los meningiomas se ha visto facilitada por una serie de refinamientos de las técnicas de abordaje y resección microquirúrgica, incluyendo monitorización neurofisiológica intraoperatoria (tumores de fosa posterior, vías ópticas) y aspiración ultrasónica, tecnologías que han contribuido en gran medida a incrementar el grado de resección, disminuyendo la morbimortalidad.

Radioterapia

El papel de la RT parece indiscutible a la hora de contribuir al control de los meningiomas con extirpación subtotal, de los meningiomas recidivantes, así como de los meningiomas malignos, superando la efectividad del tratamiento la posible toxicidad derivada del mismo, aunque algunos estudios señalan una tasa de complicaciones tras RT inesperadamente elevada (56%)[95]. Según Pourel[96], en los meningiomas resecados de forma parcial la RT externa controla los meningiomas histológicamente benignos en el 95% a 5 años y del 81% a los 8 años, con una SG del 84% a 5 y 8 años. Los pacientes habían recibido dosis en el lecho tumoral que oscilaban entre 50-70 Gy, con un solo caso de toxicidad mayor (deterioro cognitivo).

Los meningiomas atípicos y malignos siguieron un curso mucho más desfavorable, no alcanzando la mayoría de ellos los 42 meses de supervivencia. Otros estudios señalan mayor efectividad en el tratamiento (cirugía subtotal) cuando se añade RT a la cirugía subtotal (78% de supervivencia libre de recidiva en el grupo de cirugía y RT *vs* 11% a 8 años en el grupo de sólo cirugía) [97].

Como conclusión, se puede señalar que, en el meningioma histológicamente benigno que recidiva, la adición de RT a la reintervención es claramente beneficiosa frente a la cirugía sin otro tratamiento[98,99].

La radiocirugía constituye una modalidad de RT progresivamente aplicada al campo de los meningiomas, cuya virtud estriba en la posibilidad de concentrar la energía en la lesión con una caída importante de la dosis en el tejido sano periférico, con la consiguiente disminución de complicaciones por toxicidad a medio y corto plazo.

Tabla 11. Resección tumoral en meningiomas (grados de Simpson)	
Grado I	Resección macroscópicamente completa del tumor, implantación en duramadre y hueso anormal adyacente
Grado II	Resección macroscópicamente completa de la tumoración y coagulación de la base de implantación dural
Grado III	Resección macroscópicamente completa del tumor intradural sin resección o coagulación de la base de implantación
Grado IV	Resección subtotal del tumor
Grado V	Descompresión o biopsia del tumor

Presenta una de sus indicaciones en determinados meningiomas basicraneales (p. ej. en seno cavernoso), en los que la resección completa es técnicamente difícil, y además acarrea una morbilidad considerable. Una de las limitaciones es el volumen tumoral (debe ser < 3 cm de diámetro máximo), y otra la proximidad a los nervios ópticos/quiasma (idealmente, a > 5 mm de distancia). Esta última limitación parece limitarse con el uso de multisesiones con Cyber Knife[100].

En el caso de los meningiomas que afectan al seno cavernoso, una estrategia aceptada es reducir el volumen tumoral mediante cirugía, y posteriormente aplicar radiocirugía. La mayoría de las series coinciden al señalar que el control de meningiomas con radiocirugía supera el 90% (control del 98,2% a 5 años y 97,2% a 10 años en una serie de 200 casos; seguimiento entre 5-12 años; empeoramiento clínico sólo en el 3,5% de casos)[101].

En general, la dosis varía entre 15-20 Gy, y como fuente de energía pueden usarse fotones de Co-60 (Gamma Knife), aceleradores lineales (LINAC, Cyber Knife) o partículas pesadas (protones, helio) provenientes de ciclotrón. El subtipo histológico es un factor a considerar en el recrecimiento tras radiocirugía. Las complicaciones habituales son edema vasogénico (que requiere corticoterapia), crisis comiciales, neuropatía de pares craneales (sobre todo por encima de 8 Gy sobre estas estructuras) y radionecrosis cerebral, la cual aumenta si el paciente ha recibido previamente RT holocraneal. A nivel del seno cavernoso ha sido descrito un recrecimiento inesperado y agresivo, en ocasiones quizá inducido paradójicamente por la propia radiocirugía[102].

Cuando por determinadas circunstancias se presume toxicidad por volumen excesivo de la lesión o exceso de dosis en órganos críticos (vías ópticas, troncoencéfalo), se utiliza la RT estereotáxica fraccionada (fraccionamiento de la dosis en las mismas condiciones de precisión estereotáxica), la cual proporciona el mismo grado de efectividad que la radiocirugía.

La braquiterapia es otra forma de RT aplicada a meningiomas con curso desfavorable. Se utiliza generalmente I^{125}, pero su uso no se ha generalizado y su eficacia aún no ha sido claramente establecida.

Quimioterapia

Hasta el momento no se dispone de un esquema de QT con eficacia probada en el tratamiento de los meningiomas recidivantes y/o malignos. La hidroxiurea ha sido utilizada, consiguiendo estabilizaciones de tumores en recrecimiento[103]. El interferón ha mostrado alguna actividad, aunque las series son muy cortas y no permiten extraer conclusiones. Existen pocas publicaciones, pero en general se asume que el efecto es modesto. Estudios en curso están valorando el papel de imatinib mesilato asociado a hidroxiurea o de vatalanib, entre otros, en el tratamiento de pacientes con progresión o recidiva de meningioma.

TUMORES EMBRIONARIOS O TUMORES NEUROECTODÉRMICOS PRIMITIVOS

Introducción y clasificación

Son tumores que derivan de células embrionales pluripotenciales, capaces de diferenciarse hacia célula glial o hacia neuronal. Dentro de este grupo se incluyen tres entidades: los ependimo-

Tabla 12. Tumores embrionarios	
Tipo	**Localización**
MB	Cerebelo
Meduloepitelioma	Cerebelo
Ependimoblastoma	Ventrículos
Neuroblastoma o PNET supratentorial	Lóbulos cerebrales
Pineoblastoma	Pineal
Estesioneuroblastoma	Mucosa nasal
Retinoblastoma	Retina
Tumor rabdoide	Ángulo pontocerebeloso

blastomas, los MB y los neuroblastomas o PNET supratentoriales; todos ellos histológicamente muy parecidos, están constituidos por células pequeñas, redondas, con núcleos hipercromáticos, dispuestas en masas de elevada densidad y con frecuentes mitosis; pero según su localización reciben diferentes denominaciones: MB en el cerebelo, ependimoblastoma los ventriculares o del canal ependimario, neuroblastoma cerebral si la localización es supratentorial (Tabla 12).

Dentro de los tumores embrionarios se incluyen otras dos entidades: los meduloepiteliomas y los raros tumores rabdoides. Los estesioneuroblastomas o neuroblastomas olfatorios, los retinoblastomas y los pineoblastomas, aunque en la clasificación de la OMS no son incluidos dentro de los PNET, tienen un origen, un comportamiento y un tratamiento similar, por lo que también los describiremos en este capítulo. Todos ellos presentan un comportamiento altamente maligno (grado IV de la OMS); suelen diseminarse a través del LCR y no son raras las metástasis a distancia (ganglios linfáticos y médula ósea).

Los MB son los tumores embrionarios más frecuentes, típicos de edad pediátrica; de hecho, es el tumor más frecuente del SNC en los niños; pero también se dan casos en adultos, el 80% de los cuales se presentan durante la segunda y tercera décadas de la vida. La incidencia anual es de 0,5 casos/100.000 niños menores de 15 años, pero representan sólo el 1% de los tumores cerebrales del adulto, con una incidencia anual de 0,05/100.000 adultos/año. La localización más frecuente es cerebelo (vermis, techo del IV ventrículo y hemisferios cerebelosos). Se diagnostica localizado en la fosa posterior en más del 50% de los casos, pero otro 10-30% tiene afectación del LCR y un 5% se presenta con metástasis fuera del SNC, sobre todo en hueso y ganglios. También hay descritas metástasis en abdomen por diseminación a través de derivaciones ventriculoperitoneales. La anormalidad específica más común es la pérdida del cromosoma 17q, presente en el 60% de los casos.

El meduloepitelioma es extraordinariamente raro, también típico de niños entre 6 meses y 5 años. Está constituido por células muy primitivas de citoplasma basófilo y núcleo ovoide, que forman estructuras papilares o tubulares, siempre delimitadas por una membrana basal, recordando el epitelio neural primitivo. Se han descrito en localización supra e infratentorial. El comportamiento es también muy agresivo, diseminando por LCR y pudiendo dar metástasis fuera del SNC. Habitualmente la supervivencia es inferior al año.

El ependimoblastoma también es propio de neonatos y niños de corta edad. Se origina a partir de las células precursoras neuroepiteliales de la región ventricular. Es obligado el diagnóstico diferencial con los ependimomas anaplásicos. Las características clínicas y el pronóstico son similares al de los otros PNET.

El neuroblastoma o PNET supratentorial se suele dar en niños menores de 5 años, y asienta sobre los lóbulos frontales o temporales; representa un 2% de todos los tumores del SNC y tiene un comportamiento muy agresivo, con una supervivencia a los 5 años del 37% de los casos. Macroscópicamente suele ser bien delimitado y con aspecto granular al corte. Con frecuencia presenta focos de necrosis o hemorragia.

El estesioneuroblastoma o neuroblastoma olfatorio se origina en los receptores olfatorios de la mucosa nasal. Se puede diagnosticar a cualquier edad sin predominio de sexo. En el curso de su crecimiento puede afectar a las estructuras de los senos paranasales, orofaringe y base del cráneo, siendo frecuente su extensión hacia la base de los lóbulos frontales tras destruir la lámina cribiforme.

Puede dar metástasis a distancia y extenderse por el neuroeje. La clínica inicial suele ser la obstrucción nasal, epistaxis o anosmia.

Los pineoblastomas derivan de las células pineales, muestran un elevado pleomorfismo y frecuentes mitosis. El pronóstico es similar al de los PNET supratentoriales, y debe tratarse de la misma forma.

El tumor rabdoide, también conocido como teratoide atípico (AT/RT), es extraordinariamente raro. Se considera un tumor maligno embrionario, propio de niños menores de 3 años, aunque hay descritos algunos casos en adultos jóvenes. La localización más frecuente es infratentorial a nivel del ángulo pontocerebeloso, con invasión de las estructuras nerviosas adyacentes y un tercio presenta diseminación meníngea en el momento del diagnóstico. Fueron descritos por primera vez en 1987, y típicamente presentan áreas de células de tumor rabdoide junto con áreas de PNET, así como también áreas mesenquimales y/o células de tumor epitelial diferenciado. La proteína INI-1, que tiene el gen localizado en el cromosoma 22q, ha sido implicada como un gen supresor en tumores rabdoides periféricos y en AT/RT del SNC. *INI-1* está mutado en el 75% de los AT/RT, de forma que un consenso de expertos permite el diagnóstico de AT/RT si: el tumor muestra las imágenes histológicas e inmunohistoquímicas características aunque no haya mutaciones en *INI-1* o ante una histología de MDB/PNET pero con mutación del gen *INI-1*[104].

Es un tumor muy agresivo y el pronóstico es muy malo, con una SM en torno a 1 año. Todos estos tumores son muy sensibles a la QT y a la RT, por lo que estas armas terapéuticas desempeñan junto a la cirugía un papel importante en el enfoque terapéutico de estos tumores. En el capítulo describiremos el tratamiento del MB por ser, con mucho, el más frecuente, pero el abordaje es el mismo para los diferentes tipos de PNET.

Clínica y diagnóstico

El MB se suele presentar como un síndrome de hipertensión intracraneal acompañado de focalidad cerebelosa (ataxia troncal). En TC y RM se aprecia una hidrocefalia por compresión del IV ventrículo y una tumoración sobre el vermis cerebeloso. Sin contraste suelen ser hiperdensos en la TC y la mayoría captan contraste. Es igualmente frecuente una zona de edema peritumoral. Se diagnostica localizado en la fosa posterior en más del 50% de los casos, pero otro 10-30% de los pacientes presenta afectación meníngea en el diagnóstico y un 5% se presenta con metástasis fuera del SNC, sobre todo en hueso, por lo que la correcta estadificación (RM de neuroeje y análisis de LCR son obligatorios) es muy importante antes de planificar un tratamiento (Fig. 38).

La clasificación de Chang es la más usada en la estadificación de estos pacientes (Tabla 13). Debido a que el MB tiene un metabolismo elevado de glucosa, el PET de fluorodexosiglucosa también identifica la presencia y estadificación del tumor y puede valorar la respuesta a los tratamientos.

Factores pronóstico

Son factores de mejor pronóstico la localización cerebelosa, la resección quirúrgica total, la ausencia de diseminación en la estadificación y la edad mayor de 3 años en el diagnóstico. Un resto tumoral postoperatorio superior al 1,5 cm^2 es un marcador de alto riesgo, por lo que la RM o TC entre 48-72 h de la cirugía es necesaria. Actualmente la supervivencia a los 5 años es superior al 80% para los estadios T1-2 M0 frente al 46% de los estadios T3-4 M0 ($p = 0,02$) y es superior al 25% para estadios M2-4. En niños, la mayor parte de las recaídas se producen durante los primeros 2 años de seguimiento, en cambio en el adulto las recaídas tardías son más frecuentes (29% después de 5 años).

Estudios biológicos recientes han demostrado que la expresión de Trk C[18] se asocia a mejor pronóstico y que marcan peor pronóstico la amplificación del gen *c-myc,* la sobreexpresión de c-ERB-B2 y la pérdida del brazo corto del cromosoma 17. Estudios de la expresión génica usando *microarrays* pueden contribuir a una mejor categorización del pronóstico[105].

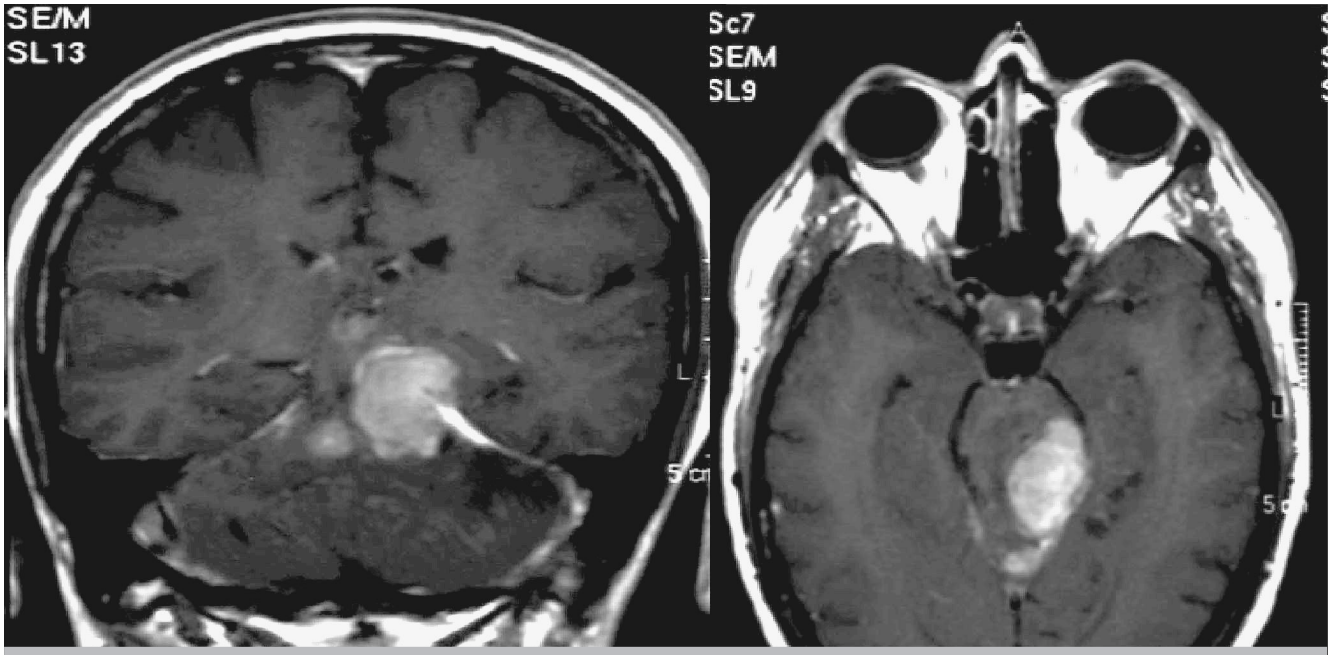


Figura 38. Imagen de RM (T2 con gadolinio) de un paciente adulto con recaída por meduloblastoma.

Tratamiento

Para obtener resultados óptimos es imprescindible que sea realizado por equipos multidisciplinarios en centros cualificados.

Cirugía

Su objetivo es extirpar la mayor cantidad posible de tejido tumoral para poder efectuar el diagnóstico y para que los tratamientos complementarios sean más eficaces. Previo a la exéresis, frecuentemente es necesario colocar derivaciones de LCR para el control de la hipertensión craneal. El grado de resección quirúrgica es el factor pronóstico más importante, y se define teniendo en cuenta la impresión del cirujano y el control por imagen (TC o RM entre las 48-72 h postoperatorias). Las complicaciones y déficits neurológicos postoperatorios no sólo producen gran impacto en la calidad de vida, sino que también contribuyen a retrasar el inicio de la QT y RT complementarias.

Radioterapia

Forma parte del tratamiento estándar y debe darse a todo el neuroeje con una dosis de 35 Gy y una sobreimpresión en la fosa posterior hasta alcanzar 55 Gy, en fracciones de 1,8 Gy/día, incluyendo los casos de resección completa. La reducción de la dosis de RT impacta de forma significativa en la supervivencia, pero la RT craneal en niños puede provocar graves secuelas neurocognitivas y endocrinas. Actualmente se está investigando el uso de radiocirugía estereotáxica y de RT tridimensional conformada con la intención de incrementar la dosis en el lecho del tumor primario.

Quimioterapia

La relativa rareza en el adulto hace muy difícil los estudios prospectivos aleatorizados, por lo que la mayoría de los estudios sobre tratamiento de la recaída son retrospectivos, de series muy

Tabla 13. Estadificación de Chang	
T1	< 3 cm de diámetro limitado a cerebelo y techo del IV ventrículo o hemisferios
T2	> 3 cm de diámetro o que invade estructuras adyacentes o que ocupa parcialmente el techo del IV ventrículo
T3	Invasión de dos estructuras adyacentes u ocupación completa del IV ventrículo, extensión al acueducto de Silvio, foramen de Magendie o Luschka produciendo hidrocefalia
T4	Afectación de tronco, afectación de III ventrículo o mesencéfalo o afectación de médula espinal
M0	Ausencia de metástasis
M1	Presencia de blastos en LCR
M2	Implantes macroscópicos meníngeos en fosa posterior o supratentoriales
M3	Implantes meníngeos en columna espinal
M4	Metástasis fuera del SNC

cortas y en su mayoría de población infantil, pero estos estudios han permitido identificar numerosos fármacos y combinaciones de fármacos activos. Por ello, podemos afirmar que son tumores muy quimiosensibles, con unas tasas de respuesta del 70-100%, con esquemas que combinan fundamentalmente: platinos, ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosoureas, procarbazina, alcaloides de la vinca y, en algún caso, metrotexato. TMZ también ha demostrado actividad como segunda línea de tratamiento. Las recaídas se producen en aproximadamente el 50% de los casos a nivel local, en un 25% a nivel local y a distancia de forma simultánea, y en un 25% sólo a distancia.

Estudios recientes han evaluado la utilidad de las altas dosis de QT con rescate de progenitores hematopoyéticos, como consolidación del tratamiento de tumores en recaída, usándola tras una QT que evidencie quimiosensibilidad y que deje enfermedad mínima residual, demostrando unas tasas de SLP mejores que con sólo los tratamientos convencionales[106].

La QT neoadyuvante y adyuvante demostró, en diversos estudios aleatorizados llevados a cabo por la *International Society of Pediatric Oncology* (SIOP) y por el grupo CCG, que disminuye la tasa de recaídas en pacientes de alto riesgo (tumor residual poscirugía, PNET supratentoriales y estadios T3-4 o M1-3), por lo que la mayoría de autores recomiendan incluir la QT adyuvante o neoadyuvante como una parte del tratamiento estándar de estos tumores. Recientemente, el tercer estudio aleatorizado de la SIOP ha demostrado que cuatro ciclos de QT con vincristina 1,5 mg/m^2/semana + VP16 100 mg/m^2 días 1-3 + carboplatino 500 mg/m^2 días 1-2/21 días alternada con vincristina 1,5 mg/m^2/semana + VP16 100 mg/m^2 días 1-3 + ciclofosfamida 1,5 g/m^2 día 1 previo al tratamiento de RT, producía una mejor supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 5 años estadísticamente significativa (74 *vs* 59%; p = 0,03), incluso en los pacientes con buen pronóstico posquirúrgico[107].

Otra evidencia adicional a favor de la QT viene de otro trabajo sobre 63 pacientes con tumor metastásico o de tronco encefálico y tratados de forma simultanea con RT y vincristina semanal, seguida después de la RT por cisplatino, CCNU y vincristina. La SLP a los 5 años fue del 83%, con el 67% de los pacientes con enfermedad metastásica libres de progresión[108].

Con la finalidad de evitar la grave toxicidad de la RT craneoespinal en la infancia se han realizado estudios de reducción o de eliminación de RT. Recientemente se ha publicado en *N Engl J Med* un estudio con la administración de tres ciclos de ciclofosfamida, vincristina, metotrexato, carboplatino y etopósido endovenosa, y metotrexato intratecal sin RT, obteniendo una SLE del 68% a 5 años[109].

TUMORES DE LA REGIÓN PINEAL

Introducción y clasificación

La glándula pineal está localizada en el centro de la cavidad craneal, motivo por el que Descartes pensó que se trataba de la estructura en la que se ubicaba el alma. Este hecho es erróneo, sin embargo, esta zona no escapa del asiento de determinadas lesiones neoplásicas. Quizá se trata de la zona del sistema nervioso que mayores variaciones y combinaciones de

tratamiento presenta, debido al hecho de que la naturaleza de las lesiones oscila entre la absoluta benignidad y una gran agresividad. Junto a este hecho, las opciones de tratamiento quirúrgico han oscilado entre la biopsia (por procedimientos estereotáxicos) y el abordaje directo de la lesión, todo ello en el contexto de una localización encefálica profunda y una evidente dificultad técnica para el abordaje quirúrgico de estos tumores. Al hilo de la diferente naturaleza de estas lesiones y su clasificación (Tabla 2), conviene señalar que debe utilizarse el concepto de «tumores de la región pineal» en vez del concepto de «tumores pineales» o «pinealomas», el cual debe ser usado exclusivamente en relación con los tumores del parénquima pineal (proporcionalmente muy inferiores a los de estirpe germinal en sentido amplio). Finalmente, existe un grupo misceláneo de tumores que pueden surgir en la región pineal derivados de astrocitos normalmente presentes en la glándula o de tejidos en íntima relación de vecindad. De esta forma, astroblastomas, astrocitomas, glioblastomas, ependimomas, OD, plexopapilomas y angiomas cavernosos han sido descritos en esta localización.

Los tumores intracraneales de estirpe germinal han sido adecuadamente descritos en otro capítulo de este libro. En la región pineal, los tumores germinales participan de las mismas características anatomopatológicas, motivo por el que no reiteramos las mismas. Respecto a los tumores primitivos del parénquima pineal, distinguimos los pineocitomas y pineoblastomas. Los pineocitomas están constituidos por células en torno a una zona fibrosa (rosetas pineocitomatosas de Borit) que presentan calcificaciones con cierta frecuencia. Coca y Vaquero[91] los consideran auténticos neurocitomas pineales, y en cualquier caso se trata de lesiones histológicamente benignas, a diferencia de los pineoblastomas, tumores con elevada densidad celular y fenómenos mitóticos que presentan un comportamiento agresivo y metastatizan a través del LCR. La literatura también refleja con cierta frecuencia casos con diferenciación intermedia entre pineocitoma y pineoblastoma. Recientemente ha sido descrito un nuevo subgrupo tumoral de la región pineal (tumor papilar de la región pineal), el cual se originaría en la región subcomisural o en el epéndimo, y que en cualquier caso presenta un curso clínico agresivo con tendencia a la recidiva[110].

Principios diagnósticos

Desde el punto de vista clínico, las lesiones tumorales de la parte posterior del III ventrículo y región pineal se acompañan generalmente de hipertensión intracraneal debida a hidrocefalia por obstrucción del acueducto de Silvio (Fig. 39), así como de limitación de la mirada vertical superior (signo de Parinaud) y anomalías pupilares (seudo-Argyll-Robertson).

El diagnóstico radiológico se efectúa mediante RM (sin y con gadolinio), el cual permite determinado grado de aproximación al diagnóstico histológico. La visualización simultánea de lesiones en la región pineal, región suprasellar y/o epéndimo ventricular orienta hacia la naturaleza germinal de la lesión. Es preceptiva la realización de α-fetoproteína (AFP), gonadotropina coriónica (HCG) y antígeno carcinoembrionario (CEA) en sangre y/o LCR. Si existe elevación de la HCG, el tumor es un coriocarcinoma o un tumor germinal mixto con elementos sincitiotrofoblásticos. Si la AFP es positiva, se trata de un tumor del seno endodérmico o de un tumor germinal mixto con células de seno endodérmico. Si la AFP y HCG son negativas, puede tratarse de un germinoma, carcinoma embrionario, teratoma maduro, teratoma inmaduro o un tumor germinal mixto con alguna de las series celulares anteriormente mencionadas, o bien de un verdadero tumor pineal (tumor de la glándula pineal: pineocitoma o pineoblastoma).

Tratamiento

El tratamiento de las lesiones tumorales de la región pineal casi invariablemente tiene su inicio en la cirugía, la cual persigue tres objetivos fundamentales:

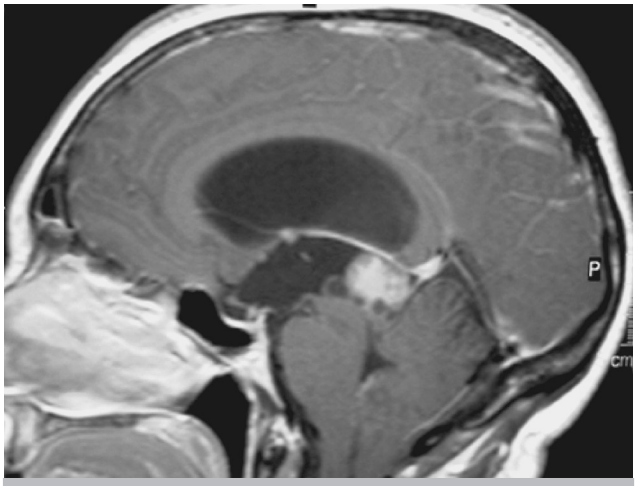


Figura 39. RM sagital con gadolinio (T1) mostrando una tumoración de la región pineal, hipercaptante y con zonas quísticas adyacentes. La lesión producía hipertensión intracraneal por hidrocefalia obstructiva y limitación de la mirada vertical superior. El manejo inicial incluyó tratamiento de la hidrocefalia mediante ventriculostomía endoscópica (suelo del III ventrículo) y biopsia (también endoscópica) de la lesión en el mismo acto quirúrgico. Diagnóstico histológico: astrocitoma pilocítico.

– Tratamiento de la hidrocefalia: suele ser el primer paso, ya que la hidrocefalia produce hipertensión intracraneal que debe ser tratada de forma prioritaria. El procedimiento más comúnmente utilizado ha venido siendo la derivación de LCR mediante sistema valvular desde ventrículo lateral a peritoneo o aurícula derecha, aunque paulatinamente se ha incorporado la técnica conocida como ventriculostomía endoscópica, la cual permite efectuar una fenestración en el tercer ventrículo (área premamilar) que soluciona la hidrocefalia sin necesidad de derivación permanente de LCR. En lesiones que afloran a la parte anterior del tercer ventrículo, la técnica neuroendoscópica permite realizar en el mismo acto quirúrgico biopsia de la misma. El tratamiento de la hidrocefalia debe incluir la obtención de muestras de LCR para su análisis.
– Obtención del diagnóstico histológico: se puede llevar a cabo mediante biopsia estereotáxica o mediante abordaje directo de la lesión, con fines citorreductivos. La biopsia estereotáxica conlleva riesgo de hemorragia, ya que la región pineal está rodeada por venas tributarias del sistema venoso profundo (vena cerebral magna o vena de Galeno). Junto a este inconveniente figura la posibilidad de que la muestra –milimétrica– no sea representativa, posibilidad nada desdeñable si tenemos en cuenta la alta incidencia de tumores germinales mixtos con áreas de diferente naturaleza.
– Resección quirúrgica: requiere abordaje quirúrgico a cielo abierto (vía supracerebelosa-infratentorial o bien suboccipital-transtentorial) con objeto de llevar a cabo la extirpación de la lesión. Este planteamiento terapéutico alcanza su mayor sentido en las lesiones histológicamente benignas, ya que supone la curación sin necesidad de otros tratamientos complementarios. En tumores germinales u otros tumores agresivos de la zona, en general es requerida adyuvancia con QT y RT.

Resultados del tratamiento en las principales categorías de lesión pineal

Tumores germinales

El esquema terapéutico es superponible al reflejado en el apartado de los tumores germinales, motivo por el que remitimos al lector al citado texto dentro del capítulo de los tumores del SNC. El esquema de tratamiento de RT y QT varía en función del subgrupo histológico. Existen diferencias importantes entre el comportamiento biológico de estos tumores (desde lesiones teratoides completamente benignas a la agresividad del coriocarcinona o el tumor del saco embrionario) así como diferentes respuestas a RT y QT (desde la alta sensibilidad a este tratamiento del germinoma a la resistencia al mismo de los mencionados coriocarcinona o tumor del saco embrionario). La

irradiación craneoespinal es obligada si la lesión presenta diseminación subaracnoidea, con un mínimo de 50 Gy[111].

Tumores del parénquima pineal

De los tumores del parénquima pineal, el más agresivo es el pineoblastoma, cuya tendencia a la recidiva es mayor en niños de corta edad. La supervivencia a los 5 años rara vez supera el 50% tras tratamiento radioterápico y quimioterápico[112]. El tratamiento en general incluye QT con varias combinaciones que casi invariablemente incluyen cisplatino e irradiación craneoespinal con sobreimpresión en el lecho tumoral. Esquemas terapéuticos parecidos se utilizan en los tumores de diferenciación intermedia entre pineocitoma y pineoblastoma, los cuales también presentan un comportamiento con tendencia a la recidiva.

Para el resto de lesiones tumorales misceláneas que asientan en la región pineal, el tratamiento complementario radio o quimioterápico debe plantearse obviamente en función de la histología y lesión residual tras la intervención.

LINFOMAS CEREBRALES PRIMARIOS

Introducción

La primera descripción de un linfoma cerebral se hizo en 1929 por Bailey, que lo denominó «sarcoma perivascular de origen leptomeníngeo», generándose durante años controversia acerca de la naturaleza de esta neoplasia. En 1974, Henry estableció que los patrones histológicos observados en el SNC eran análogos a los de los tumores originados en el sistema reticuloendotelial y otros órganos.

Denominamos linfoma cerebral primario al linfoma no hodgkiniano extraganglionar que se desarrolla en el cerebro, la medula espinal, los ojos o las meninges, que tiene tendencia a permanecer confinado en el SNC y que aparece en ausencia de linfoma sistémico o antecedentes de haberlo padecido.

Es una neoplasia rara del sistema nervioso, representando del 1-2% de todos los tumores cerebrales primarios. En la década de 1980, con la aparición de la infección VIH, se produjo un aumento importante de la incidencia en los pacientes gravemente inmunocomprometidos, sin embargo, con el tratamiento antirretroviral de gran actividad esta tendencia ha disminuido. También se ha asociado esta neoplasia a la inmunodepresión terapéutica en los casos de trasplantes de órganos, con un riesgo de entre 1-5%, o a la hereditaria, como el síndrome de Wiskoff-Aldrich. Finalmente, parece que también se observa un discreto aumento de incidencia en la población inmunocompetente, aunque se desconoce si éste es un aumento real y los motivos de este incremento.

El virus de Epstein-Barr (VEB) parece tener un papel fundamental en el desarrollo de esta neoplasia en las poblaciones inmunocompometidas. El genoma del VEB se ha detectado en el tejido tumoral de una gran proporción de pacientes de este tipo y no en pacientes inmunocompetentes.

Anatomía patológica

Esta neoplasia suele aparecer en los hemisferios cerebrales, y con cierta frecuencia en zonas periventriculares, aunque, como se ha comentado, hay otras localizaciones como el ojo, la médula o las meninges. Desde el punto de vista macroscópico, la apariencia es variable, con tumores que forman masas claramente diferenciables y tumores que, por el contrario, producen una infiltración difusa. Al corte puede ser homogéneo o granular, con focos de necrosis o hemorragia y ausencia de quistes, que sí son frecuentes en los astrocitomas. Hasta en un 40% de los casos las lesiones pueden ser múltiples, lo que lleva frecuentemente a la afectación bilateral; esta multicentricidad es especialmente frecuente en los pacientes con SIDA.

Desde el punto de vista histológico, la mayoría de las lesiones son tumores de linfocitos B, entre los que destaca el linfoma difuso de células grandes B, el linfoma centroblástico y el inmunoblástico. Con menor frecuencia aparecen otras histologías

como el Burkitt, los linfoblásticos, los de bajo grado o los linfomas T[113].

Clínica

Los linfomas cerebrales se presentan con la sintomatología de cualquier masa intracraneal. En los pacientes inmunocompetentes esta neoplasia se presenta en la sexta década, con una discreta predilección por el sexo masculino. En los pacientes con VIH la edad de aparición es más joven, y se diagnostican la mayoría de los casos antes de los 40 años.

Los síntomas son los de una lesión expansiva intracraneal de evolución subaguda, y las manifestaciones más frecuentes son: deterioro cognitivo (36%), cefalea (22%), clínica cerebelosa (31%), crisis comiciales (20%), disfunción motora (17%) o cambios visuales (12%). No suelen aparecer síntomas B, por el contrario, con los linfomas sistémicos.

El linfoma ocular afecta a la retina, la coroides o el vítreo. Se puede presentar antes (50-75%), durante (25%) o después (25%) del diagnóstico del linfoma cerebral primario. Los síntomas son inespecíficos, con visión borrosa, o «cuerpos flotantes». En un 70-80% de los casos la afectación ocular es bilateral, y el 90% de los linfomas oculares desarrollarán afectación cerebral si no la tienen en el momento del diagnóstico.

El linfoma medial suele afectar a la región lumbosacra y suele manifestarse como una mielopatía indolora. Finalmente, el linfoma meníngeo representa un 7% de los linfomas del SNC, y su clínica suele manifestarse como una polirradiculopatía, generalmente de la zona lumbosacra.

Diagnóstico

En la rutina diagnóstica de los pacientes con sospecha de linfoma cerebral se suele realizar RM cerebral con gadolinio, analítica completa incluyendo el VIH, punción lumbar con estudio citológico, exploración oftalmológica con lámpara de hendidura, TC toracoabdominopélvico, biopsia de médula ósea y RM de columna si hay síntomas de afectación.

En la RM observamos una masa única o múltiple localizada preferentemente en los hemisferios cerebrales, hipo o isointensa en T1 e hiperintensa en T2. Si existe necrosis central suele objetivarse una captación en anillo.

La biopsia es la prueba diagnóstica imprescindible que no sólo permite establecer el diagnóstico sino aclarar el subtipo histológico de linfoma. La técnica de elección es la biopsia estereotáxica, ya que la resección quirúrgica no aporta beneficio a estos pacientes.

Tratamiento

El tratamiento de los linfomas cerebrales se basa en la RT y la QT, preferentemente de forma combinada. El pronóstico de los pacientes va a depender de la edad, la afectación del estado general, la elevación de LDH sérica, la hiperproteinorraquia y la localización tumoral.

Los linfomas son neoplasias muy radiosensibles, y por ello la RT fue la primera arma terapéutica utilizada en esta enfermedad. Como técnica aislada es capaz de producir remisiones completas hasta en un 50% de los pacientes, sin embargo estas remisiones son de corta duración y la SG es mala. Las medianas de supervivencia comunicadas con RT sola han sido de 5-42 meses y la supervivencia a 5 años es inferior al 5%. No se dispone de estudios comparativos que permitan decidir cuál es el mejor volumen de irradiación, ni la dosis. En los pacientes con VIH que han fracasado o abandonado el tratamiento antirretroviral, el uso de RT como tratamiento único puede ser un tratamiento paliativo aceptable. La RT es el tratamiento de elección de la afectación ocular y meníngea. En el ojo la dosis habitual es de 36 Gy y se debe administrar en ambos ojos.

Un problema de la RT es la aparición posterior de toxicidad en forma de leucoencefalopatía. Esta complicación es mayor en los pacientes de más de 60 años, y en esta población son de especial interés los esquemas combinados que permiten reducir la dosis de radiación.

Stewart y Lachance fueron los primeros en utilizar esquemas de QT análogos a los utilizados en los pacientes con linfomas sistémicos. Los resultados, aunque inicialmente buenos, eran finalmente malos, con recidivas posiblemente por resistencia de estos linfomas a la QT convencional, con esquemas tipo CHOP o por problemas de paso de los fármacos por barrera hematoencefálica.

El metotrexato a dosis altas es la piedra angular del tratamiento de los linfomas cerebrales a pesar de su escaso papel en los linfomas sistémicos. Inicialmente, se seleccionó por su capacidad para pasar la barrera hematoencefálica y su actividad frente a las células de linfoma. Se ha utilizado tanto en monoterapia como en terapia combinada, con dosis de 1-8 g/m^2, si bien no se ha demostrado mayor eficacia para las dosis más altas. En cualquier caso, la penetración franca por barrera hematoencefálica[114,115] parece ocurrir por encima de 3 g/m^2. Todos los estudios fase II realizados con metotrexato previo al tratamiento con RT han demostrado una clara mejoría de la supervivencia respecto a la RT sola, con supervivencias medianas entre 30-60 meses.

Todos los esquemas de metotrexato en combinación con RT presentan el riesgo de desarrollo de neurotoxicidad que puede ser grave e irreversible. Al igual que con la radiación sola, el riesgo es mayor para los pacientes mayores de 60 años de edad. Esto ha conducido a desarrollar regímenes sin RT para esos pacientes mayores de 60 años, que permiten mantener una SM de 33 meses tanto con RT como sin ella[114,115].

Existen otras formas de evitar la radiación posterior. Una de las ensayadas ha sido la intensificación con QT a dosis altas y trasplante de medula ósea tras la QT de inducción, sin embargo los resultados no han sido muy prometedores. Otra de las formas ensayadas ha sido la disrupción osmótica de la barrera hematoencefálica mediante manitol seguida de la administración intraarterial de QT de combinación basada en el metotrexato. Los resultados han sido equivalentes al tratamiento combinado, pero tiene el problema del abordaje arterial y sus riesgos.

En los pacientes que recaen no hay un tratamiento de segunda línea establecido, y va a depender de la localización de la recaída y del tratamiento recibido previamente. Algunos investigadores recomiendan el uso de metotrexato a dosis elevadas, incluso si se utilizó previamente, sin embargo, es más habitual el utilizar otros regímenes como el PCV, usado en los OD, o TMZ. También hay experiencia satisfactoria en el tratamiento de las recaídas meníngeas mediante el uso de rituximab administrado por vía intratecal.

Tumores germinales

Los tumores germinales del SNC constituyen del 2-5% de todos los tumores cerebrales en menores de 20 años, aunque en algunas localizaciones geográficas específicas como en Japón pueden llegar a representar hasta un 12%. La incidencia estimada es de 1 caso/millón de niños. Anatómicamente, suelen asentar en la región suprasellar o pineal, y con menor frecuencia en otras regiones de la línea media como los ganglios basales o el hipotálamo. Se presentan en la infancia o adolescencia, aunque hay casos descritos en los adultos jóvenes, siendo de dos a tres veces más frecuentes en los varones.

Anatomía patológica

Desde el punto de vista patológico los tumores germinales del SNC son análogos histológica, inmunohistoquímica y ultraestructuralmente a los tumores germinales sistémicos. En el SNC los clasificamos como germinomatosos, análogos al seminoma, y no germinomatosos, que incluyen teratoma, tumor del seno endodérmico, carcinoma embrionario y coriocarcinoma, así como las formas mixtas de éstos. Los tumores germinomatosos son los más frecuentes, representando el 55-65% del total[116].

Clínica

La presentación clínica de estos tumores va a depender de la localización, el tamaño de la le-

sión y la edad del paciente. La asociación anatómica entre pineal, lámina cuadrigémina, tercer ventrículo y las estructuras venosas profundas es responsable de la mayoría de los síntomas. Los tumores pineales suelen manifestarse por hidrocefalia, síntomas visuales (paresia de la mirada vertical, abolición de la convergencia y arreflexia pupilar). Los tumores no germinomatosos, por su tendencia a ser de mayor tamaño, se asocian a síntomas más graves. Los tumores suprasellares suelen asociar disfunción hipotálamo/hipofisaria generalmente en forma de diabetes insípida, pero también retraso del desarrollo sexual o del crecimiento e hipopituitarismo[117].

Hasta un 35% de los pacientes con tumores suprasellares son asintomáticos más de 6 meses, especialmente en aquellos que desarrollan diabetes insípida o trastornos del crecimiento o la maduración sexual. La causa de la pubertad precoz en los tumores de la pineal/hipotálamo es desconocida, afecta hasta un 5% y se ha relacionado con secreciones hormonales.

La diseminación más frecuente es al LCR, no siendo rara en el momento del diagnóstico hasta en un cuarto de los germinomatosos y en un tercio de los no germinomatosos, aunque es raro que produzca síntomas, excepto en los casos originados en tálamo y ganglios basales.

Diagnóstico

La TC y la RM son las exploraciones de imagen de elección y altamente sensibles para el diagnóstico de estos tumores. La presencia de calcificaciones en la región craneal en la radiografía simple de cráneo, aunque infrecuente por debajo de los 10 años, puede suponer una pista importante para el diagnóstico, ya que hasta el 70% de los enfermos con tumores de la región pineal presentan calcificaciones[117].

Las características radiológicas de los tumores germinomatosos y no germinomatosos no permiten su diferenciación, presentando un patrón de aumento de densidad respecto al parénquima circundante con captación de contraste (Fig. 40).

Los teratomas de la región pineal ocasionalmente pueden ser diferenciados por la presencia de zonas quísticas y áreas de densidad grasa.

Los marcadores tumorales, tanto en sangre como en LCR, se han intentado utilizar para diagnosticar el tipo específico de tumor que presenta el paciente, ya que su elevación suele sugerir formas mixtas de tumor germinal. Por otra parte, la elevación aislada e importante de la β-HCG sugiere fuertemente la presencia de un coriocarcinoma. La α-fetoproteína suele asociarse también a tumores no germinomatosos, en cambio la fosfatasa alcalina placentaria se ha asociado a tumores de tipo germinomatoso[116]. Ante esta inespecificidad de los medios de diagnóstico por imagen o analíticos, se hace imprescindible la confirmación histológica de la enfermedad como única forma de establecer el subtipo tumoral.

En el pasado se utilizó el llamado test de RT para el diagnóstico, basándose en la radiosensibilidad de los germinomatosos. Se consideraba que si se producía una respuesta a 20 Gy de radiación, la estirpe tumoral debía ser germinomatosa. Este test está en desuso en la actualidad, ya que los tumores no germinomatosos también tienen una respuesta a la radiación, así como los pinealoblastomas.

Tratamiento

A pesar de la falta de grandes estudios aleatorizados, es relativamente evidente que el tratamiento de los tumores germinales del sistema nervioso depende del subgrupo histológico. Aunque en general todos son sensibles a la QT y la RT, el papel relativo de éstas y de la cirugía en cada grupo aún permanece controvertido[117]. Aunque la cirugía es necesaria para el diagnóstico histológico, el valor de la resección amplia permanece por demostrar. La RT ha sido durante años el eje del tratamiento, pero no hay unanimidad respecto a dosis o volumen irradiado. La QT ha sido la última forma terapéutica integrada y, aunque eficaz, aún está por definir su valor como adyuvante, neoadyuvante o incluso como tratamiento único[118,119].

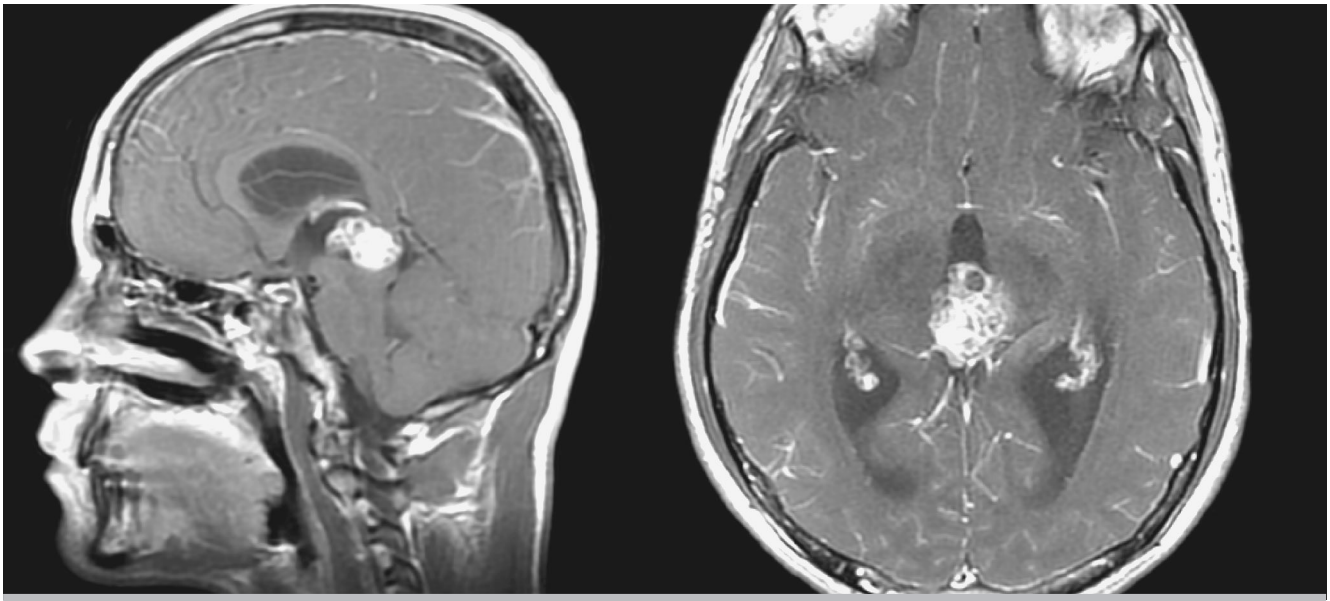


Figura 40. Imágenes de RM de un tumor germinal mixto de la pineal en un varón de 15 años.

La cirugía en la localización de estos tumores es de alto riesgo, habiéndose asociado históricamente a una mortalidad de un 25-70%, por ello las indicaciones de esta técnica se han restringido de forma progresiva, quedando restringida a la biopsia con finalidad diagnóstica, a la derivación ventriculoperitoneal para aliviar la hidrocefalia, al tratamiento de tumores benignos o de otras estirpes no quimio o radiosensibles y a la resección de masas residuales siempre que los marcadores sean negativos.

La RT ha sido durante años la principal arma terapéutica en esta enfermedad, con tasas de curación a 5 años del 60-80% de forma global, y del 70-100% para los tumores germinomatosos.

La dosis de radiación ha variado entre 40-55 Gy, habiéndose sugerido peor supervivencia con dosis de radiación inferiores a los 40 Gy[117]. El volumen a irradiar no está claramente establecido, abarcándose habitualmente la tumoración y el sistema ventricular, lo que hace que en la práctica se realice una RT holocraneal hasta 30 Gy, con una sobreimpresión del lecho tumoral hasta los 50 Gy[116]. Más discutido es aún el valor de la RT espinal en el contexto profiláctico. Un estudio en 48 pacientes, todos con confirmación histológica, demostró una recaída intracraneal o espinal en un 49% de los casos radiados sólo en cráneo frente a ninguna recaída en los que recibieron craneoespinal. Esto parece ser sugerido por otros estudios, pero las conclusiones son difíciles dada la gran variabilidad entre dosis y volúmenes de radiación empleados[117].

El problema que limita el uso de la RT son las secuelas a largo plazo del tratamiento, especialmente neurocognitivas y endocrinológicas. Los problemas sobre el crecimiento de la radiación espinal son menos frecuentes que en otros tumores infantiles, ya que éstos se presentan en edad puberal con gran parte del desarrollo completo.

La incorporación de la QT al tratamiento de estas neoplasias se basa en la experiencia en la contrapartida sistémica de esta enfermedad y el intento de reducir o evitar las dosis de RT para reducir esta toxicidad tardía. Los fármacos y esquemas empleados son análogos a los de los tumores germinales de origen testicular.

En el caso de los tumores germinomatosos, a pesar de las buenas respuestas con radiación, se ha incorporado el tratamiento quimioterápico. Esto es debido a que estos tumores son también extraordinariamente sensibles a la QT basada en cisplatino, y el uso combinado de QT y RT permi-

te reducir el volumen y la dosis de radiación, minimizando las secuelas del tratamiento. Estos tratamientos combinados resultan en una tasa de supervivencia entre el 60-90% a 5 años. Hacen falta estudios adicionales para conocer si esta QT puede permitir la eliminación o la reducción aún mayor de la radiación.

En el caso de tumores no germinomatosos, la RT sola no ofrece resultados satisfactorios, con una supervivencia a 5 años de sólo el 30%. Por ello, en este grupo de tumores el tratamiento combinado de RT-QT se considera imprescindible. La pauta habitual de tratamiento consiste en la administración de unos cuatro ciclos de QT neoadyuvante y posteriormente la RT, lo que permite una SLE del 75%, con unas medianas de supervivencia en torno a los 42 meses.

Otro abordaje ha sido administrar sólo la RT a los pacientes que no conseguían la remisión completa con la QT y reservar ésta para el rescate de las recaídas. De esta forma, hasta el 40% de los pacientes consiguen una remisión en ausencia de radiación.

Los ensayos futuros en esta área deben usar QT más agresivas con nuevos agentes o combinaciones para tratar de reducir la dosis de RT de consolidación craneoespinal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wrensch M, Minn Y, Chew T, et al. Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature. Neurooncol. 2002;4:278-99.
2. Aguilar Peña D, Aguilar Peña M. Anatomía patológica: clasificaciones anatomopatológicas. En: Arraez MA, et al. eds. Tumores del sistema nervioso central en el adulto y en la infancia. Enfoque multidisciplinario neurooncológico. Madrid: Nova Sidonia; 2003. p. 85-94.
3. Ricci PE. Imaging of adult brain tumors. Neuroimaging Clinics of North America. 1999;9(4):651-69.
4. Jiménez AM, Montz R, Pérez MJ. PET en tumores del sistema nervioso central. En: Carreras JL, Lapeña L, Asensio C, eds. PET en oncología. Madrid: Nova Sidonia; 2002. p. 295-315.
5. Gaensler EHL. Neurorradiología fundamental. Madrid: Marbán Libros, SL; 1998. p. 1-315.
6. Grossman RI, Yousem DM. Neuroradiology: the requisites. 2.ª ed. Philadelphia: Mosby Title; 2003. p. 1-908.
7. Osborn AG. Neurorradiología diagnóstica. Madrid: Harcourt Bracet; 1998. p. 1-934.
8. Scott W. RM de cabeza y columna. 3.ª ed. Madrid: Marbán Libros, SL; 2004. p. 1-1098.
9. Rollin N, Guyotat J, Streichenberger N, et al. Clinical relevance of diffusion and perfusion magnetic resonance imaging in assessing intra-axial brain tumors. Neuroradiology. 2006;48:150-9.
10. Majos C, Julià-Sapé M, Alonso J, et al. Brain tumor classification by proton MR spectroscopy: comparison of diagnostic accuracy at short and long-term. Am J Neuroradiol. 2004;25(10):1696-704.
11. Wilms G, Demaerel P, Sunaert S. Intra-axial brain tumours. Eur Radiol. 2005;15:468-84.
12. Shin JH, Kyu Lee H, Kwang Khang S, et al. Neuronal tumors of the central nervous system: radiologic findings and pathologic correlation. RadioGraphics. 2002;22:1177-89.
13. Erdag N, Bhorade RM, Alberico RA, et al. Primary lymphoma of the central nervous system. Typical and atypical CT and MR imaging appearances. Am J Roentgenol. 2001;176(5):1319-26.
14. Koeller KK, Rushing EJ. Medulloblastoma: a comprehensive review with radiologic-pathologic correlation. RadioGraphics. 2003;23: 1613-37.
15. Koeller KK, Sandberg GD. Cerebral intraventricular neoplasms: radiologic-pathologic correlation. RadioGraphics. 2002;22: 1473-505.
16. Majós C, Coll S, Aguilera C, et al. Intraventricular mass lesions of the brain. Eur Radiol. 2000;10:951-61.
17. Drevelegas A. Extra-axial brain tumors. Eur Radiol. 2005;15: 453-67.
18. Rokni-Yazdi H, Sotoudeh H. Prevalence of "dural tail sign" in patients with different intracranial pathologies. Eur J Radiol. 2006; 60(1):42-5.
19. Modha A, Gutin PH. Diagnosis and treatment of atypical and anaplastic meningiomas: a review. Neurosurgery. 2005;57(3): 538-50.
20. Plans G, Aparicio A, Majos C. Intracranial dermoid cyst rupture with subarachnoid and intraventricular fat dissemination. Neurology. 2006;66(12):1937.
21. Schneider JO, Schulz T, Schmidt F, et al. Gross-total surgery of supratentorial low grade gliomas under intra-operative MR guidance. Am J Neuroradiol. 2001;22:89-98.
22. Berger MS, Deliganis AV, Dobbins J, et al. The effect of extent of resection on recurrence in patients with low-grade cerebral hemisphere gliomas. Cancer. 1994;74:1784-91.
23. Karim A, Maat B, Hatlevoll R, et al. A randomized trial of dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Cancer Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1996;36: 549-56.
24. Van den Bent M, Afra D, De Whitte O, et al. Long-term efficacy of early vs. delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. Lancet. 2005;366:985-90.
25. Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, et al. Prospective randomized trial of low-vs. high dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Cancer Central Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/ Easter Cooperative Oncology Group Study. J Clin Oncol. 2002;20: 2267-76.
26. Eyre HJ, Crowley JJ, Townsend JJ, et al. A randomized trial of radiotherapy vs. radiotherapy plus CCNU for incompletely resected low-grade gliomas: a Southwest Oncology Study Group. J Neurosurg. 1993;78:909-14.
27. Shaw EG, Berkey SW, Coons D, et al. Initial report of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9802: prospective studies in adult low-grade glioma. Annual Meeting Proceedings. 2006;24(Suppl 18):1500.
28. Pouratian N, Gasco J, Sherman JH. Toxicity and efficacy of protracted low dose temozolomide for the treatment of low grade gliomas. J Neurooncol. 2007;82(3):281-8.
29. Brada M, Viviers L, Abson C, et al. Phase II study of primary temozolomide chemotherapy in patients with WHO grade II gliomas. Ann Oncol. 2003;14:1715-21.
30. Laack NN, Brown PD, Ivnik RJ, et al. Cognitive function after radiotherapy for supratentorial low-grade glioma: a North Central Cancer Treatment Group prospective study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;63:1175-83.
31. Klein M, Heimans JJ, Aaranson NK, et al. Effect of radiotherapy and other treatment-related factors on mid-term to long-term cognitive sequelae in low-frade gliomas: a comparative study. Lancet. 2002;360:1361-8.
32. Pignatti F, Van den Bent M, Curran D, et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. J Clin Oncol. 2002;20:2076-84.
33. Mariani L, Deiana G, Vassella E, et al. Loss of heterozygosity 1p36 and 19q13 is a prognostic factor for overall survival in patients with diffuse WHO grade 2 gliomas treated without chemotherapy. J Clin Oncol. 2006;24:4758-63.
34. Kleihues P, Cavenee WK. WHO classification of tumours: pathology and genetics of tumours of the nervous system. Lyon: IARC Press; 2000.

35. Perkins GH, Schomer DF, Fuller GN, et al. Gliomatosis cerebri improved outcome with radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003;56:1137-46.
36. Taillibert S, Chodkiewiez C, Laigle-Donadey F, et al. Gliomatosis cerebri: a review of 296 cases from the ANOCEF database and the literature. J Neurooncol. 2006;76:201-5.
37. Sanson M, Cartalat-Carel S, Taillibert S, et al. Initial chemotherapy in gliomatosis cerebri. Neurology. 2004;63:270-5.
38. Van den Bent M, Carpentier AF, Brandes AA, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine and vincristine improves progression-free survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial. J Clin Oncol. 2006;24:2715-22.
39. Jackson RJ, Fuller GN, Abi-Said D, et al. Limitations of stereotactic biopsy in the initial management of gliomas. Neurooncol. 2001; 3:193-200.
40. Walker MD, Green SB, Byar DP, et al. Randomized comparison of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. N Engl J Med. 1980;303:1323-9.
41. Lapierre N, Zuraw L, Cairncross G, et al. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. Radiother Oncol. 2002;64:259-73.
42. Shrieve DC, Alexander E, Wen PY. Comparison of stereotactic radiosurgery and brachytherapy in the treatment of recurrent glioblastoma multiforme. Neurosurgery. 1995;36(2):275-82.
43. Roberge D, Souhami L. Stereotactic radiosurgery in the management of intracranial gliomas. Technol Cancer Res Treat. 2003; 2:117-25.
44. Fine HA, Dear KBG, Loeffler JS, et al. Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. Cancer. 1993;71:2585-97.
45. Stewart LA. Chemotherapy in adults high-grade glioma: a systemic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomized trials. Lancet. 2002;359:1011-8.
46. Yung WK, Prados MD, Yaya-Tur R, et al. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse: Temodal Brain Tumor Group. J Clin Oncol. 1999;17:2762-71.
47. Stupp R, Mason WP, Van den Bent M, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med. 2005;352:987-96.
48. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. N Engl J Med. 2005; 352: 997-1003.
49. Esteller M, García-Foncillas J, Andion E, et al. Inactivation of the DNS-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. N Engl J Med. 2000;343:1350-4.
50. Chang EL, Yi W, Allen PK. Hypofractionated radiotherapy for elderly or younger low-performance status glioblastoma patients: outcomes and prognostic factors. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003;56:519-28.
51. Brem H, Pietandosi S, Burger PC, 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: 1008-12.
52. Westphal M, Hilt DC, Bortey E, et al. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. Neurooncol. 2003;5:79-88.
53. Kleinberg L, Weingart J, Burger P, et al. Clinical course and pathologic findings after Gliadel and radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma: implications for patients management. Cancer Invest. 2004;22:1-9.
54. Mellinghoff IK, Wang MY, Vivanco I, et al. Molecular determinants of the response of glioblastomas to EGFR kinase inhibitors. N Engl J Med. 2005;353:2012-24.
55. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, et al. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. Clin Cancer Res. 2007;13(4):1253-9.
56. Immonen A, Vapalahti M, Tyynelä K, et al. AdvHSV-tk gene therapy with intravenous ganciclovir improves survival in human malignant glioma: a randomised, controlled study. Mol Ther. 2004;10:967-72.
57. Cairncross G, Berkey B, Shaw E, et al. Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. J Clin Oncol. 2006; 24:2707-14.
58. Smith JS, Perry A, Borell TJ, et al. Alterations of chromosome arms 1p and 19q as predictors of survival in oligodendrogliomas, astrocytomas, and mixed oligoastrocytomas. J Clin Oncol. 2000;18: 636-45.
59. Felsberg J, Erkwoh A, Sabel MC, et al. Oligodendroglial tumors: refinement of candidate regions on chromosome arm 1p and correlation of 1p/19q status with survival. Brain Pathol. 2004;14: 121-30.
60. Fallon KB, Palmer CA, Roth KA, et al. Prognostic value of 1p, 19q, 9p, 10q, and EGFR-FISH analyses in recurrent oligodendrogliomas. J Neuropathol Exp Neurol. 2004;63:314-22.
61. Ino Y, Betensky RA, Zlatescu MC, et al. Molecular subtypes of anaplastic oligodendroglioma: implications for patient management at diagnosis. Clin Cancer Res. 2001;7:839-45.
62. Buckner JC, Gesme D Jr, O'Fallon JR, et al. Phase II trial of procarbazine, lomustine, and vincristine as initial therapy for patients with low-grade oligodendroglioma or oligoastrocytoma: efficacy and associations with chromosomal abnormalities. J Clin Oncol. 2003;21:251-5.
63. Stege EM, Kros JM, De Bruin HG, et al. Successful treatment of low-grade oligodendroglial tumors with a chemotherapy regimen of procarbazine, lomustine, and vincristine. Cancer. 2005; 103: 802-9.
64. Bauman GS, Ino Y, Ueki K, et al. Allelic loss of chromosome 1p and radiotherapy plus chemotherapy in patients with oligodendrogliomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;48:825-30.
65. Sasaki H, Zlatescu MC, Betensky RA, et al. PTEN is a target of chromosome 10q loss in anaplastic oligodendrogliomas and PTEN alterations are associated with poor prognosis. Am J Pathol. 2001; 159:359-67.
66. Mollemann M, Wolter M, Felsberg J, et al. Frequent promoter hypermethylation and low expression of the MGMT gene in oligodendroglial tumors. Int J Cancer. 2005;113:379-85.
67. Brandes A, Tosoni A, Cavallo G, et al. Correlations between O6-methylguanine DNA methyltransferase promoter methylation status, 1p and 19q deletions, and response to temozolomide in anaplastic and recurrent oligodendroglioma: a prospective GICNO study. J Clin Oncol. 2006;24:4746-53.
68. Alonso ME, Bello MJ, González-Gómez P, et al. Aberrant promoter methylation of multiple genes in oligodendrogliomas and ependymomas. Cancer Genet Cytogenet. 2003;144:134-42.
69. Shaw EG, Scheithauer BW, O'Fallon JR. Mixed oligoastrocytomas: a survival and prognostic factor analysis. Neurosurgery. 1994; 34:577-82.
70. Keles GE, Lamborn KR, Berger MS. Low grade hemispheric gliomas in adults: a critical review of extent of resection as a factor influencing outcome. J Neurosurg. 2001;95:735-45.
71. Gannet DE, Wisbeck WM, Silbergeld DL. The role of postoperative irradiation in the treatment of oligodendroglioma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1994;30:567-73.
72. Cairncross JG, Macdonald DR, Ramsay DA. Aggressive oligodendroglioma: a chemosensitive tumor. Neurosurgery. 1992;31:78-82.
73. Van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Brandes AA, et al. Phase II study of first-line chemotherapy with temozolomide in recurrent oligodendroglial tumors: the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group Study 26971. J Clin Oncol. 2003;21:2525-8.
74. Cairncross G, Macdonald D, Ludwin S, et al. Chemotherapy for anaplastic oligodendroglioma: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol. 1994;12:2013-21.
75. Van den Bent M, Kros JM, Heimans JJ, et al. Response rate and prognostic factors of recurrent oligodendroglioma treated with procarbazine, CCNU, and vincristine chemotherapy: Dutch Neuro-oncology Group. Neurology. 1998;51:1140-5.
76. Brandes AA, Tosoni A, Vastola F, et al. Efficacy and feasibility of standard procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in anaplastic oligodendroglioma and oligoastrocytoma recurrent after radiotherapy: a phase II study. Cancer. 2004;101:2079-85.
77. Glass J, Hochberg FH, Gruber ML, et al. The treatment of oligodendrogliomas and mixed oligodendroglioma-astrocytomas with PCV chemotherapy. J Neurosurg. 1992;76:741-5.
78. Kim L, Hochberg FH, Thornton AF. Procarbazine, lomustine, and vincristine (PCV) chemotherapy for grade III and grade IV oligoastrocytomas. J Neurosurg. 1996;85:602-7.
79. Peterson K, Paleologos N, Forsyth P. Salvage chemotherapy for oligodendroglioma. J Neurosurg. 1996;85:597-601.
80. Chamberlain MC, Kormanik P. Salvage chemotherapy with paclitaxel for recurrent oligodendrogliomas. J Clin Oncol. 1997;15:3427-34.
81. Van den Bent MJ, Chinot O, Boogerd W, et al. Second-line chemotherapy with temozolomide in recurrent oligodendroglioma after

PCV (procarbazine, lomustine and vincristine) chemotherapy: EORTC Brain Tumor Group phase II study 26972. Ann Oncol. 2003;14:599-602.
82. Chinot OL, Honore S, Dufour H, et al. Safety and efficacy of temozolomide in patients with recurrent anaplastic oligodendrogliomas after standard radiotherapy and chemotherapy. J Clin Oncol. 2001;19:2449-55.
83. Vogelbaum MA, Berkey B, Peereboom D, et al. Phase II trial of preirradiation and concurrent temozolomide in patients with newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and mixed anaplastic oligodendrogliomas. J Clin Oncol. 2005;23 Suppl 119:1520.
84. Gil-Salú JL, López Escobar M, Román Rodríguez P, et al. Ependimomas intracraneales. En: Arraez MA, Herruzo I, Acha T, Benavides M. Tumores del sistema nervioso central en el adulto y en la infancia. Enfoque multidisciplinario neurooncológico. Madrid: Nova Sidonia; 2003.
85. Agaoglu FY, Ayan I, Dizdar Y, et al. Ependymal tumors in childhood. Pediatr Blood Cancer. 2005;45(3):298-303.
86. Kawabata Y, Takahashi JA, Arakawa Y, et al. Long-term outcome in patients harboring intracranial ependymoma. J Neurosurg. 2005;103(1):31-7.
87. Lo SS, Abdulrahman R, Desrosiers PM, et al. The role of Gamma Knife radiosurgery in the management of unresectable gross disease or gross residual disease after surgery in ependymoma. J Neurooncol. 2006;79(1):51-6.
88. Rubinstein LJ. Tumors of the central nervous system. Atlas of tumor pathology. 2.ª ed. Fasc 6. Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1972. p. 257-62.
89. Jeibmann A, Hasselblatt M, Gerss J, et al. Prognostic implications of atypical histologic features in choroid plexus papilloma. J Neuropathol Exp Neurol. 2006;65(11):1069-73.
90. McEvoy AW, Harding BN, Phipps KP, et al. Management of choroid plexus tumours in children: 20 years experience at a single neurosurgical centre. Pediatr Neurosurg. 2000;32(4):192-9.
91. Coca S, Vaquero J. Anatomía patológica: aspectos morfológicos macroscópicos y microscópicos. En: Arraez MA, Herruzo I, Acha T, Benavides M, eds. Tumores del sistema nervioso central en el adulto y en la infancia. Enfoque multidisciplinario neurooncológico. Madrid: Nova Sidonia; 2003.
92. Simpson D. The recurrence of intracraneal meningiomas after surgical treatment. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1957;20:22-39.
93. Al-Mefty O, Kannan I. Grade zero removal of convexity meningiomas. First International Skull Base Congress; 1992; Hannover [abstract 183].
94. Jaaskelainen J. Seemengly completely removal of histologically benign meningioma: late recurrence rate and factors predicting recurrence in 675 patients. A multivariate analysis. Surgical Neurology. 1986;26:461-8.
95. Mathiesen T, Kihlstrom L, Karlsson B, et al. Potential complications following radiotherapy for meningiomas. Surg Neurol. 2003;60(3): 193-8.
96. Pourel N, Auque J, Bracard S, et al. Efficacy of external fractionated radiation therapy in the treatment of meningiomas: a 20-year experience. Radiother Oncol. 2001;61(1):65-70.
97. Miralbell R, Linggood RM, De la Monte S, et al. The role of radiotherapy in the treatment of subtotally resected benign meningiomas. J Neurooncol. 1992;13(2):157-64.
98. Goldsmith BJ, Wara WM, Wilson CB, et al. Postoperative irradiation for subtotally resected meningiomas. A retrospective analysis of 140 patients treated from 1967 to 1990. J Neurosurg. 1994;80 (4):777-82.
99. Soyuer S, Chang EL, Selek U, et al. Radiotherapy after surgery for benign cerebral meningioma. Radiother Oncol. 2004;71(1): 85-90.
100. Adler JR Jr, Gibbs IC, Puataweepong P, et al. Visual field preservation after multisession Cyber Knife radiosurgery for perioptic lesions. Neurosurgery. 2006;59(2):244-54.
101. Kreil W, Luggin J, Fuchs I, et al. Long-term experience of Gamma Knife radiosurgery for benign skull base meningiomas. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005;76(10):1425-30.
102. Couldwell WT, Cole CD, Al-Mefty O. Patterns of skull base meningioma progression after failed radiosurgery. J Neurosurg. 2007;106 (1):30-5.
103. Mason WP, Gentili F, Macdonald DR, et al. Stabilization of disease progression by hydroxyurea in patients with recurrent or unresectable meningioma. Neurosurg. 2002;97(2):341-6.
104. Biegel JA, Kalpana G, Knudsen ES, et al. The role of INI1 and the SWI/SNF complex in the development of rhabdoid tumors: meeting summary from the workshop on childhood atypical teratoid/rhabdoid tumors. Cancer Res. 2002;62:323-8.
105. Jenkin D, Shabanah MA, Al Shab E, et al. Prognostic factors for medulloblastomas. Int J Radiation Oncol Biol Phys. 2000;47: 573-84.
106. Dunkel IJ, Boyett JM, Yates A, et al. High-dose carboplatin, thiotepa, and etoposide with autologous stem-cell rescue for patients with recurrent medulloblastoma. J Clin Oncol. 1998;16:222-8.
107. Taylor RE, Bailey CC, Robinson K. Result of a randomized study of preradiation chemotherapy vs. radiotherapy alone for non metastatic meduloblastoma: SIOP/PNET-3. J Clin Oncol. 2003; 21:1581-91.
108. Packer R, Sutton L, Elterman R, et al. Outcome for children with medulloblastoma treated with radiation and cisplatin, CCNU and vincristine chemotherapy. J Neurosurg. 1994;81:690-8.
109. Rutkowski S, Bode U, Deinlein F, et al. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone. N Engl J Med. 2005;352:978-86.
110. Fevre-Montange M, Hasselblatt M, Figarella-Branger D, et al. Prognosis and histopathologic features in papillary tumors of the pineal region: a retrospective multicenter study of 31 cases. Neurology. 2006;65(10):1004-11.
111. Blakeley JO, Grossman SA. Management of pineal region tumors. Curr Treat Options Oncol. 2006;7(6):505-16.
112. Cuccia V, Rodríguez F, Palma F, et al. Pinealoblastomas in children. Childs Nerv Syst. 2006;22(6):577-85.
113. Batchelor T, Loeffler JS. Primary CNS lymphoma. J Clin Oncol. 2006;24(8):1281-8.
114. Deangelis LM, Iwamoto FM. An update on therapy of primary central nervous system lymphoma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2006;311-6.
115. Deangelis LM, Hormigo A. Treatment of primary central nervous system lymphoma. Semin Oncol. 2004;31(5):684-92.
116. Germà Lluch JR, Ferrán Llosa G, García del Muro Solans J. Tumores germinales: aspectos clinicopatológicos y tratamiento sistémico. Tumores del sistema nervioso central en el adulto y en la infancia. Enfoque multidisciplinario neurooncológico. Arraez MA, et al., eds. Madrid: Nova Sidonia; 2003. p. 293-9.
117. Packer RJ, Cohen BH, Cooney K. Intracranial germ cell tumors. Oncologist. 2000;5(4):312-20.
118. Balmaceda C, Heller G, Rosenblum M, et al. Chemotherapy without irradiation: a novel approach for newly diagnosed CNS germ cell tumors: results of an international cooperative trial. The First International Central Nervous System Germ Cell Tumor Study. J Clin Oncol. 1996;14(11):2908-15.
119. Kellie SJ, Boyce H, Dunkel LJ, et al. Primary chemotherapy for intracranial non-germinomatous germ cell tumors: results of the second international CNS germ cell study group protocol. J Clin Oncol. 2004;22(5):846-53.

Tumores espinales

Gaspar Reynés Muntaner, Román Amador Huélamo y Ricardo Prat Acín

INTRODUCCIÓN

Bajo la denominación de tumores espinales se incluye un vasto y heterogéneo conjunto de neoplasias, benignas y malignas, cuyo único denominador común es su localización en algún punto del sistema nervioso central (SNC) extracraneal –médula espinal, cola de caballo y raíces nerviosas– o bien en las estructuras que lo rodean: meninges, vasos sanguíneos, tejido graso y otros tejidos blandos y, finalmente, las vértebras. Su frecuencia es repetidamente considerada como no más de un 15-20% de los tumores del SNC, si bien muchas de estas neoplasias no asientan propiamente en el tejido nervioso, sino en su vecindad. Desde el punto de vista clínico, la característica fundamental de estos tumores es su capacidad de provocar importantes signos y síntomas neurológicos, ya sea por afectación directa del neuroeje, por su compresión a partir de estructuras cercanas o por isquemia debida a la afectación o compresión de vasos sanguíneos. Los tumores espinales pueden dar lugar a dos grandes síndromes. Uno de ellos, el síndrome radicular, está provocado por la afectación de las raíces espinales o la sustancia gris medular, que dará lugar, fundamentalmente, a dolor irradiado, de predominio nocturno, con la distribución correspondiente al dermatoma de la raíz afectada. Al progresar puede producir parestesias, parálisis flácida arrefléxica y atrofia de los músculos afectados, que puede acompañarse de fasciculaciones. El síndrome segmentario se produce por afectación directa o compresión de la médula espinal y produce una afectación mixta sensitivomotora, cuyas características dependerán de las vías medulares afectadas. Lógicamente, el síndrome radicular es más propio de las lesiones extramedulares, mientras que las lesiones intramedulares dan lugar a un síndrome segmentario, pero ambas manifestaciones clínicas pueden coexistir o desarrollarse sucesivamente, de acuerdo con el origen y posterior crecimiento del tumor. Las metástasis de otros tumores que asientan en alguna de estas localizaciones presentan similitudes con los tumores espinales primarios en su clínica, diagnóstico y tratamiento, por lo que suelen incluirse también bajo este epígrafe. Además, los tumores del propio SNC pueden dar metástasis espinales, tanto intra como extramedulares. De lo expuesto se deducen dos formas de clasificación de los tumores espinales: por su origen, se dividen en primarios y metastásicos; por su localización, pueden ser extradurales o intradurales. Los tumores intradurales, a su vez, pueden ser intramedulares y extramedulares (Tabla 1).

Dada la gran variedad de tumores espinales, no pueden señalarse datos epidemiológicos o factores de riesgo comunes más que de forma muy general. En este capítulo se revisan aspectos de la epidemiología, características, clínica, diagnóstico y tratamiento de los tumores más frecuentes en cada una de las tres localizaciones: extradural, intradural extramedular e intramedular.

TUMORES EXTRADURALES

Son tumores que se forman a partir de los elementos situados por fuera de la cubierta menín-

Tabla 1. Clasificación de los tumores espinales

Extradurales
– Malignos
• Cordomas
• Metástasis
• Otros
▪ Osteosarcoma
▪ Condrosarcoma
▪ Sarcomas de Ewing
▪ Mieloma múltiple y plasmocitoma
▪ Linfomas
○ Hodgkin
○ No Hodgkin
– Benignos
• Hemangioma
• Tumor de células gigantes
• Osteoma osteoide
• Osteoblastoma
• Osteocondroma
• Lipoma
• Otros
Intradurales
– Intradurales extramedulares
• Malignos
• Neuroblastoma
• Hemangiopericitoma
• Benignos
• Schwannoma
• Meningioma
• Otros
– Intradurales intramedulares
• Gliomas*
▪ Astrocitomas
▪ Ependimoma
○ Celular
○ Epitelial
○ Fibrilar
○ Mixopapilar
▪ Oligodendroglioma
▪ Gliomas mixtos
▪ Ganglioglioma
• Hemangioblastoma
• PNET
• Linfoma
• Teratoma

*Los diferentes tipos de glioma pueden ser de alto grado o de bajo grado.

gea, es decir, a partir de los vasos sanguíneos, vértebras y diversos tejidos blandos. En esta localización extradural son mucho más frecuentes las metástasis –sobre todo las de cáncer de próstata, pulmón y mama– que los tumores primarios, en una proporción de 3:1.

Aspectos generales de la clínica y el diagnóstico

El dolor puede ser el primer síntoma, sobre todo en los tumores de origen óseo. Cuando hay afectación neurológica, puede observarse un deterioro sensitivomotor por la compresión medular y dolor de distribución radicular, prontamente seguido por el deterioro trófico y motor, con la misma distribución topográfica. La lentitud o rapidez en la consolidación de la sintomatología y su progresión pueden orientar sobre la naturaleza benigna o maligna de la lesión. En el proceso diagnóstico de estos tumores, la radiología simple puede ser de utilidad para detectar zonas de afectación ósea o deformaciones espinales, como escoliosis, que obligan a profundizar el estudio con la realización de una tomografía computarizada (TC) y una resonancia magnética (RM).

Tumores malignos

Cordoma

Es un tumor del hueso derivado de la primitiva notocorda, que se presenta casi exclusivamente en el esqueleto axial, con preferencia en la región sacrocoxígea, aunque un tercio de los cordomas aparecen en la región esfenooccipital y, menos frecuentemente, a lo largo de la columna vertebral. También se han descrito cordomas de localización extraaxial. La edad media de presentación es de unos 55 años, sin diferencias entre hombres y mujeres. Aunque su histología está bien definida, es importante diferenciarlo de otros tumores con características inmunohistoquímicas propias como el paracordoma o el condrosarcoma mixoide, que también se distinguen por sus características ultraestructurales y citogenéticas, así como por su comportamiento clínico. Su aspecto macroscópico es multilobulado. También micros-

cópicamente se presenta como lóbulos mixoides separados por septos fibrosos. Sus células son de diferentes tamaños y se disponen en cordones o nidos. Su citoplasma es eosinófilo y suele estar vacuolado. Pueden presentar atipias, pero la actividad mitótica es baja, aunque existen variedades indiferenciadas. Se han descrito varios factores pronosticobiológicos, entre los que destacan las alteraciones en las proteínas de adhesión y la reactivación de la telomerasa. La sobrerregulación de la N-cadherina se ha correlacionado con una menor supervivencia libre de progresión (SLP), mientras que la subregulación de la E-cadherina presenta una fuerte correlación con la probabilidad de muerte.

Aunque el dolor es el signo capital, en el momento del diagnóstico suelen tener ya un gran volumen, especialmente los de localización sacrocoxígea. Son tumores de crecimiento lento pero localmente agresivos, con una alta tendencia a la recidiva local. La cirugía es el tratamiento fundamental del cordoma; las mayores supervivencias se obtienen en aquellos pacientes a los que se ha podido hacer una resección en bloque[1]. Sin embargo, debido a su baja frecuencia de metastatización y a su tendencia a la recaída local, se ha postulado la radioterapia (RT) postoperatoria. Una serie retrospectiva de pacientes que recibieron RT con fraccionamiento convencional y dosis de 25-60 Gy (mediana, 50 Gy) con fotones, o bien RT con hiperfraccionamiento, alcanzaron una mediana de supervivencia de 62 meses desde el diagnóstico. El dolor se controló en más del 85% de los casos y la media de tiempo hasta la progresión fue de 35 meses. No hubo diferencias significativas en función de la dosis (> o < 50 Gy) ni del fraccionamiento empleado. Los pacientes que recayeron y que fueron tratados con cirugía, RT o ambas tuvieron una mediana de supervivencia de 18 meses[2]. La radiocirugía de estos tumores parece ofrecer un buen control local. La radiosensibilización con razoxane se ha utilizado en el tratamiento de pacientes con cordomas con resultados preliminares interesantes. La RT combinada con fotones y protones ha conseguido una tasa de control local del tumor a 2 y 4 años del 86,3 y 53,8%, y una supervivencia a 2 y 5 años del 94,3 y 80,5%, respectivamente[3].

Sarcoma de Ewing

Es un tumor óseo perteneciente al grupo de tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET), del que también forman parte el sarcoma de Ewing extraóseo, el tumor de Askin y el neuroblastoma y meduloblastoma. Se trata del tumor óseo maligno más frecuente en adolescentes y adultos jóvenes. El sarcoma de Ewing óseo puede afectar a las vértebras, mientras que el extraóseo puede tener una localización espinal afectando a la médula, a las meninges o a las raíces nerviosas. Predomina en niños y jóvenes y su localización vertebral es poco frecuente, predominando en la segunda década de la vida (mediana, 19 años), con predilección por el sexo masculino (62%). La detección de aneuploidía aleatoria es un factor predictivo de recidiva. En la RM aparece como una masa paravertebral o epidural isointensa al músculo en T1 e hiperintensa en T2 y muestra un brillo moderado con el contraste. Su comportamiento suele ser agresivo, con elevada tendencia a la recidiva local. Su clínica es similar a la de otros tumores primarios o secundarios de igual localización: dolor, alteraciones sensitivomotoras, paresias y alteraciones de la actividad intestinal o vesical según su nivel de compromiso. Se ha publicado una revisión de tres ensayos, con atención especial a la RT, que se administró con carácter radical a más de la mitad de los 116 pacientes incluidos. La cirugía debe tenerse en cuenta como tratamiento inicial, pero no siempre es posible. Sólo en cuatro pacientes de esta serie pudo efectuarse una exéresis radical. Se produjo una recidiva local en aproximadamente una cuarta parte de los pacientes. Las tasas de supervivencia y de SLE a los 5 años fueron del 47 y 58%, respectivamente, lo que coincide con los resultados obtenidos en sarcoma de Ewing de cualquier localización anatómica[4]. La quimioterapia (QT) debe formar parte del tratamiento, al igual que en los sarcomas de Ewing de otras localizaciones.

Mieloma múltiple y plasmocitoma

Estos tumores ocupan el segundo puesto en incidencia de todos los tumores primarios de pre-

sentación en la columna vertebral, tras el cordoma y por delante del osteosarcoma. Aproximadamente, la mitad de los plasmocitomas solitarios afectan a las vértebras. La cirugía es útil como medio de pronta intervención si hay compresión medular, seguida de RT (con intención radical en el caso del plasmocitoma y paliativa en el mieloma). La RT es obligada en el caso del mieloma múltiple y más controvertida en el plasmocitoma solitario, en el que está apoyada por un estudio. Los plasmocitomas vertebrales tienen mejor pronóstico que los de otras localizaciones[5].

Otros tumores malignos

Los linfomas espinales son raros. Un estudio retrospectivo identificó a 131 pacientes con linfomas óseos primarios, cuya mediana de edad era de 63 años (18-87). Un tercio de ellos eran de localización vertebral y, de éstos, la mitad presentaron compresión medular. El 80% eran linfomas difusos de células grandes B. El tratamiento más efectivo fue RT estándar con rituximab, y RT en caso de compresión medular o enfermedad residual[6]. Los osteosarcomas de localización vertebral representan el 1-4% de todos los osteosarcomas y suelen asociarse a factores predisponentes, como la RT previa. Su edad de presentación abarca un amplio rango, predominando entre la segunda y cuarta década de la vida. Es frecuente el aspecto marcadamente mineralizado del hueso (vértebra de marfil) pero, aunque con menor frecuencia, puede verse un patrón lítico puro. Su pronóstico es mucho peor que el del osteosarcoma de huesos largos[7].

Tumores benignos

Hemangiomas

Es un tumor de origen vascular que afecta con frecuencia a las vértebras y a la calota. Se trata del tumor más frecuente de la columna vertebral, con una incidencia estimada del 10-12%, en estudios basados en autopsias y revisiones amplias de radiología de la columna. Afecta con mayor frecuencia a las mujeres. Aunque la gran mayoría de estos tumores no producen síntomas, cuando alcanzan un gran tamaño pueden provocar compresión medular (Fig. 1). En cerca de dos terceras partes de los casos sólo hay una vértebra afectada, y raramente hay más de cinco. La afectación del soma vertebral por senos o complejos vasculares da una imagen trabecular vertical o radial hiperintensa en la RM, tanto en T1 como en T2, debido a la presencia de grasa intratumoral[8]. Su tratamiento es quirúrgico, con embolización previa para disminuir el sangrado. Si la resección es incompleta, la RT postoperatoria, convencional o



Figura 1. Hemangioma dorsal que condiciona compresión medular.

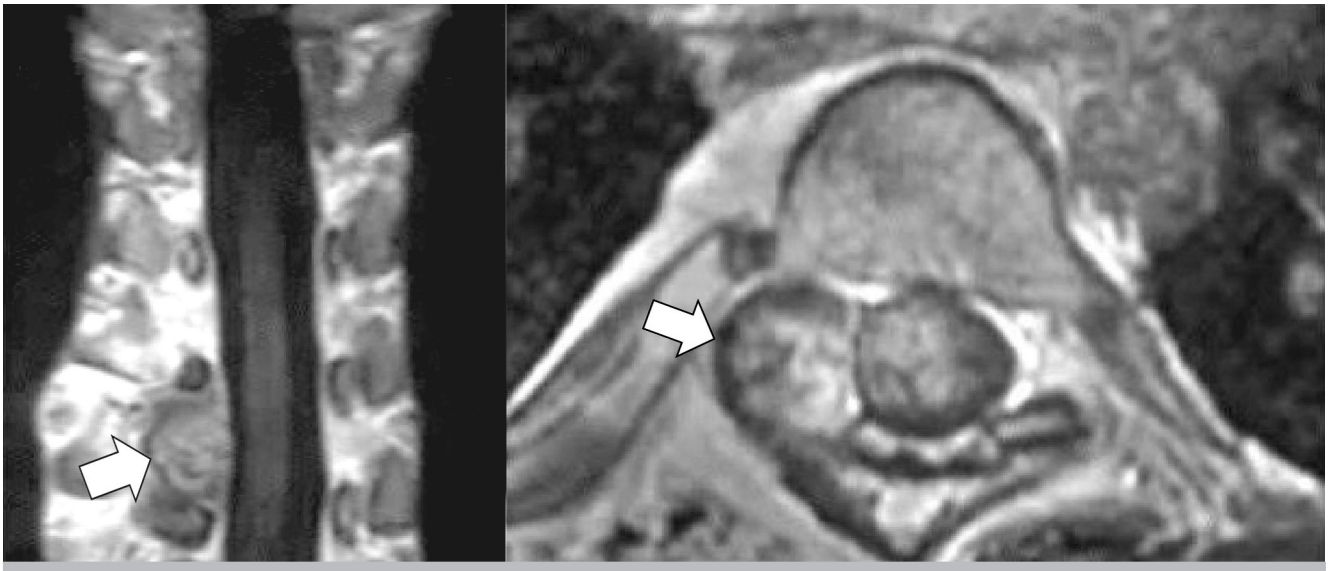


Figura 2. Osteoblastoma vertebral.

estereotáxica en dosis única, puede ser útil para disminuir el riesgo de recidiva. La inyección intravertebral de alcohol absoluto o metil metacrilato son otras opciones terapéuticas[9].

Tumor de células gigantes

Se trata de un tumor localmente agresivo que representa del 5-10% de los tumores óseos benignos. Los de localización espinal afectan preferentemente al sacro, que es la tercera localización en frecuencia. El tratamiento es la cirugía radical, ya que las resecciones incompletas dan lugar a recidivas en una alta proporción de casos, incluso si se añade RT. Un pequeño porcentaje de casos puede malignizarse[10].

Osteoma osteoide y osteoblastoma

Son pequeños nidos osteoides no mayores de 15 mm, en un estroma de tejido colectivo muy vascularizado y rodeado de esclerosis ósea. Representan alrededor del 10% de los tumores óseos benignos. Suele afectar a niños y jóvenes (la mitad de los pacientes tienen entre 10-20 años) con una relación hombre-mujer de 2:1. El dolor es el síntoma principal, y suele responder a los salicilatos. Su localización espinal es poco frecuente. El tratamiento clásico es la cirugía, aunque se ha utilizado la ablación transcutánea por radiofrecuencia[11]. El osteoblastoma es un tumor similar, pero de mayor tamaño (30 mm de media), ausencia de anillo escleroso y mala respuesta a los salicilatos. Son infrecuentes, pero aproximadamente la mitad asientan en la columna, especialmente en las vértebras lumbares (Fig. 2).

Osteocondroma o exostosis osteogénica

Es el más frecuente de los tumores óseos benignos, pero su localización vertebral no supera el 4%. Pueden presentarse como osteocondromas múltiples hereditarios, y en ocasiones pueden provocar compresión medular[12].

Lipoma y angiolipoma

Son tumores de baja incidencia en esta localización, asociados a veces a disrafias. Pueden provocar dolor y síntomas neurológicos[13].

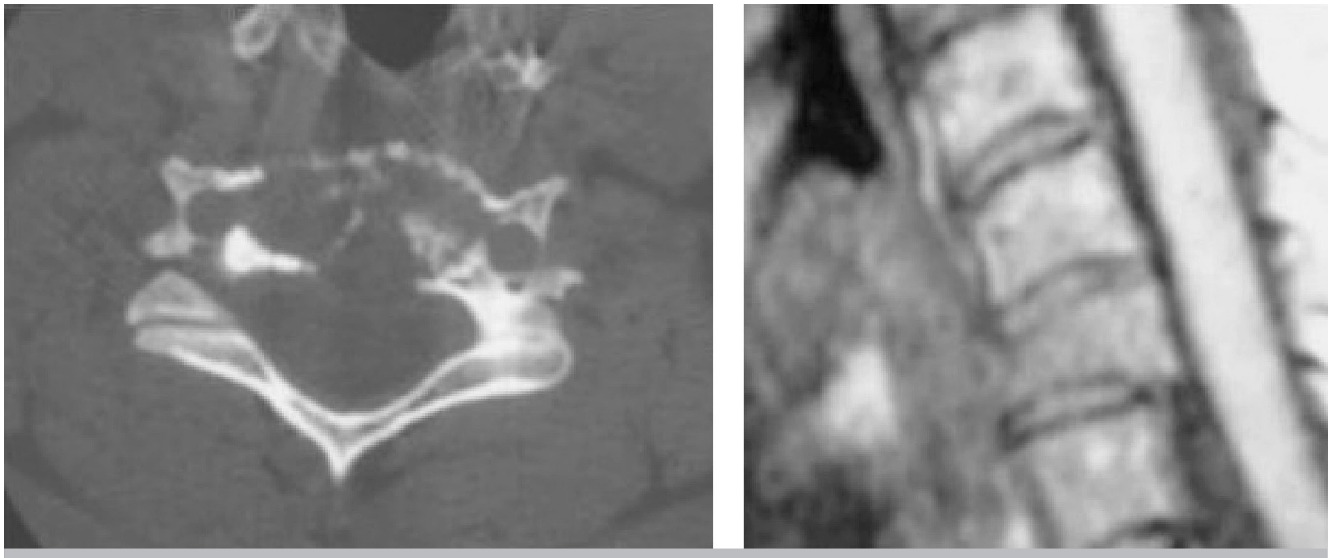


Figura 3. Metástasis vertebral de cáncer de mama.

Metástasis

Las metástasis extradurales son los tumores espinales más frecuentes. Alrededor de un 5% de los pacientes con cáncer presenta metástasis en esta localización. Los tumores primarios que producen metástasis extradurales con mayor frecuencia son, por este orden, el cáncer de pulmón, mama y próstata, que representan conjuntamente la mitad de los casos (Fig. 3). Otros tumores, como el carcinoma renal y el melanoma son también un origen frecuente, mientras que un 5-10% de las metástasis extramedulares son de primario no evidente. La localización predominante es la lumbar, seguida de la dorsal y la cervical. El dolor es la manifestación clínica más común, ya que está presente en más del 90% de los casos en el momento del diagnóstico, seguido de cerca por las manifestaciones neurológicas. La paraparesia suele iniciarse en los músculos proximales y precede a las alteraciones de la sensibilidad. La disfunción autonómica es más tardía, salvo cuando hay afectación del cono medular. Se han descrito diversos factores pronósticos en pacientes con metástasis extradurales tratados con RT; por lo que respecta a la probabilidad de control local, destaca la ausencia de metástasis viscerales y, atendiendo al tratamiento, los esquemas de RT de larga duración frente a las pautas abreviadas. En el análisis multivariante, la supervivencia se correlacionó con la histología favorable (mama, pulmón), la ausencia de otras metástasis óseas y de metástasis viscerales, la capacidad ambulatoria previa al tratamiento, el intervalo entre el diagnóstico del tumor primario y el desarrollo de las metástasis y el intervalo entre éstas y la presentación de manifestaciones neurológicas[14]. El estudio radiológico simple puede tener valor indiciario al mostrar lesiones como el aplastamiento de un soma vertebral de densidad radiológica alterada, su desplazamiento o listesis, la erosión de un anillo o incluso la presencia de afectación tumoral de las partes blandas del entorno. La TC es también un elemento complementario en este diagnóstico, pero la frecuencia de lesiones benignas, crónicas, con confusas imágenes degenerativas o distróficas puede llevar al error y minusvaloración de la situación del paciente. La RM es el medio diagnóstico de elección, pues nos va a proporcionar imágenes muy precisas de la lesión, de sus límites anatómicos y de todo el espacio paravertebral, epidural e intradural. La RM confirma el diagnóstico hasta en un 30% de casos en los que sólo el dolor está presente. La tomografía computarizada por emi-

sión de fotón único y la tomografía por emisión de positrones (SPECT y PET, en sus siglas en inglés) pueden ser de utilidad en el diagnóstico diferencial ante tumores malignos o procesos benignos, inflamatorios, necróticos o degenerativos, así como en la localización del tumor primario y otras metástasis. Las metástasis extradurales que producen compromiso neurológico constituyen un frecuente motivo de urgencia oncológica. En esta situación están indicadas las dosis altas de dexametasona (96 mg/d). La RT podría ser el tratamiento de elección en pacientes ambulatorios, salvo en el caso de inestabilidad espinal, compresión ósea o paraplejía, en cuyo caso estaría indicada la cirugía. En pacientes no ambulatorios con paraparesia, ambas modalidades de tratamiento serían aceptables. Sin embargo, en los pacientes sin diagnóstico previo es importante la realización de exéresis o biopsia previas a la RT. La cirugía está igualmente indicada cuando se produce un nuevo compromiso en una lesión ya irradiada. En pacientes con tumor residual tras la cirugía está indicada la RT postoperatoria[15]. Aunque el esquema más habitual en el tratamiento de estas lesiones es el de 30 Gy en 10 fracciones, existe experiencia en la utilización de RT estereotáxica de intensidad modulada, con buenos resultados[16]. La RT tiene, lógicamente, un papel complementario a los tratamientos locales en los tumores quimiosensibles.

TUMORES INTRADURALES EXTRAMEDULARES

Los tumores intradurales raquídeos se dividen en intramedulares y extramedulares, correspondiendo a estos últimos la mayor incidencia, con una *ratio* aproximada de 1:4. Pese a ocupar ambos el compartimiento intradural, sus características clínicas, radiológicas, terapéuticas y pronósticas son muy diferentes. Los tumores intradurales extramedulares más frecuentes, con un 30% del total, son los que se originan en las vainas nerviosas, seguidos de los meningiomas, que representan el 25% de estas neoplasias. Otros tumores, como los hemangiomas, hemangioblastomas, neuroblastomas y hemangiopericitomas son menos frecuentes. El 90% de los tumores intradurales son benignos y potencialmente resecables quirúrgicamente[17,18].

Aspectos generales de la clínica y el diagnóstico

En la interpretación de los síntomas neurológicos deben tenerse en cuenta los siguientes factores: 1) no siempre existe correlación entre el nivel segmentario medular y el raquídeo; 2) la vascularización medular es anatómicamente variable, hecho que hace que determinadas áreas sufran una isquemia relativa, siendo por ello más lábiles; 3) el anclaje anatómico medular puede provocar alteraciones mielopáticas a distancia del segmento afectado, y 4) existen ciertas características anatómicas medulares, como la decusación en varios niveles consecutivos del haz espinotalámico anterolateral.

La correlación entre los segmentos medulares y los raquídeos se pierde a medida que progresamos caudalmente. Así, el nivel medular C8 se encuentra entre los cuerpos C6 y C7, el nivel D4 se encuentra junto a la tercera vértebra torácica, y el nivel L5-S1 se sitúa frente al cuerpo de L1.

La vascularización arterial de la médula espinal tiene distintos orígenes a diferentes niveles. En la región cervical alta, la arteria espinal anterior se forma a partir de ramas intracraneales de las arterias vertebrales y de una arteria radicular a nivel de C6. En la región torácica el aporte predominante es a nivel de D7, y en los últimos segmentos medulares el aporte más significativo lo realiza la arteria de Adamkiewicz, que se hace intrarraquídea entre T9 y L2. Por lo tanto, las áreas intermedias se consideran de penumbra vascular y, si la tumoración afecta a estos vasos principales, la clínica puede afectar a regiones distantes con menor compensación vascular.

La médula espinal se encuentra sujeta a las estructuras que la rodean por los ligamentos dentados y las raíces dorsales y anteriores. Esta sujeción puede incrementar el daño mielopático provocado por masas que originan una compresión a distancia.

Los síntomas preceden a la aparición de los signos en aproximadamente 2 años. El dolor es

un síntoma precoz, aunque no específico de la localización de la tumoración. El síndrome clínico depende más de la localización en el plano longitudinal que en el coronal. En general, los tumores extramedulares tienden a ser excéntricos, siendo más frecuente encontrarlos en un lado del cordón medular que en la línea media; por ello, su clínica suele ser asimétrica, con una alta incidencia de síndrome de Brown-Sequard[19], que cursa con alteración contralateral de la sensibilidad térmica y dolorosa.

La mayor parte de los tumores espinales producen una combinación de síntomas segmentarios y a distancia. La afectación segmentaria de la región de la raíz dorsal o del asta anterior se asocia con una afectación sensitiva específica o una afectación de segunda motoneurona. Sin embargo, la afectación del tracto corticospinal origina una afectación de la primera motoneurona, la del espinotalámico un déficit de la sensibilidad dolorosa y térmica, y la de las columnas posteriores un deterioro de la sensibilidad propioceptiva.

Una lesión de las vías autonómicas descendentes localizadas entre el tracto corticoespinal y espinotalámico origina afectación simpática y parasimpática por debajo del nivel lesional. Si la afectación es bilateral se ven afectadas las funciones esfinterianas, sexuales y respiratorias.

Pueden apreciarse síndromes específicos según la localización del tumor. Así, las lesiones a nivel del raquis cervical alto o del foramen magno producen un síndrome caracterizado por una desproporcionada pérdida de la propiocepción en las extremidades superiores en comparación con las inferiores, y atrofia de los músculos intrínsecos de las manos. La afectación de las regiones cervicales media e inferior produce una pérdida suspendida de la sensibilidad con presencia de dolor, que afecta a las extremidades superiores, con predominio de los hombros y los dedos. El síndrome de Horner puede verse de forma unilateral o bilateral según el grado de afectación del sistema simpático. La afectación de la médula dorsal alta origina dolor, que puede confundirse con el del angor por su distribución. Si es la médula dorsal media o baja la sintomatología dolorosa puede pasar por una enfermedad abdominal.

Los tumores de los segmentos lumbosacros o del cono medular[20] afectan a la inervación parasimpática esfinteriana y de los órganos sexuales. La incontinencia o la impotencia pueden preceder al resto de los síntomas en meses o años.

Los tumores de la cauda equina pueden afectar selectivamente a la función de una sola raíz durante mucho tiempo, originando una distribución dolorosa en un dermatoma, que puede confundirse con una enfermedad discal o artrósica.

La evaluación de las lesiones intradurales se realiza principalmente mediante RM[21,22]. La mayor parte de los tumores intradurales suelen ser iso o hipointensos respecto del parénquima en secuencias T1, y suelen presentar un realce de la señal tras la administración de gadolinio[23]. Los meningiomas muestran, tras la administración de contraste, una hiperseñal homogénea, mientras que los tumores derivados de las vainas nerviosas presentan un realce más heterogéneo[24]. En ausencia de una malformación de Chiari o de un antecedente traumático, la aparición de un quiste intramedular[25,26] o dilatación siringomiélica debe hacer sospechar la existencia de una tumoración y, por consiguiente, hace necesaria la realización de un estudio completo de todo el eje raquídeo.

Tumores malignos Neuroblastoma

Los neuroblastomas son tumores embrionarios infantiles de células neuroectodérmicas, derivadas de la cresta neural y destinadas al sistema nervioso simpático y a la médula suprarrenal. En su localización espinal pueden afectar a los ganglios simpáticos de la región abdominal, torácica, cervical y pélvica, en orden descendente de frecuencia. Es rara su presentación después de los 10 años de edad, pero puede afectar a adultos. La pérdida de los brazos cromosómicos 1p y 11q, la trisomía de 17q, así como la amplificación del gen *MYCN* (que se correlaciona con la pérdida de 1p y es de mal pronóstico) son algunas de las características moleculares descritas en estos tumores[27]. Su tratamiento puede incluir cirugía, RT y RT, de acuerdo con la extensión del tumor.

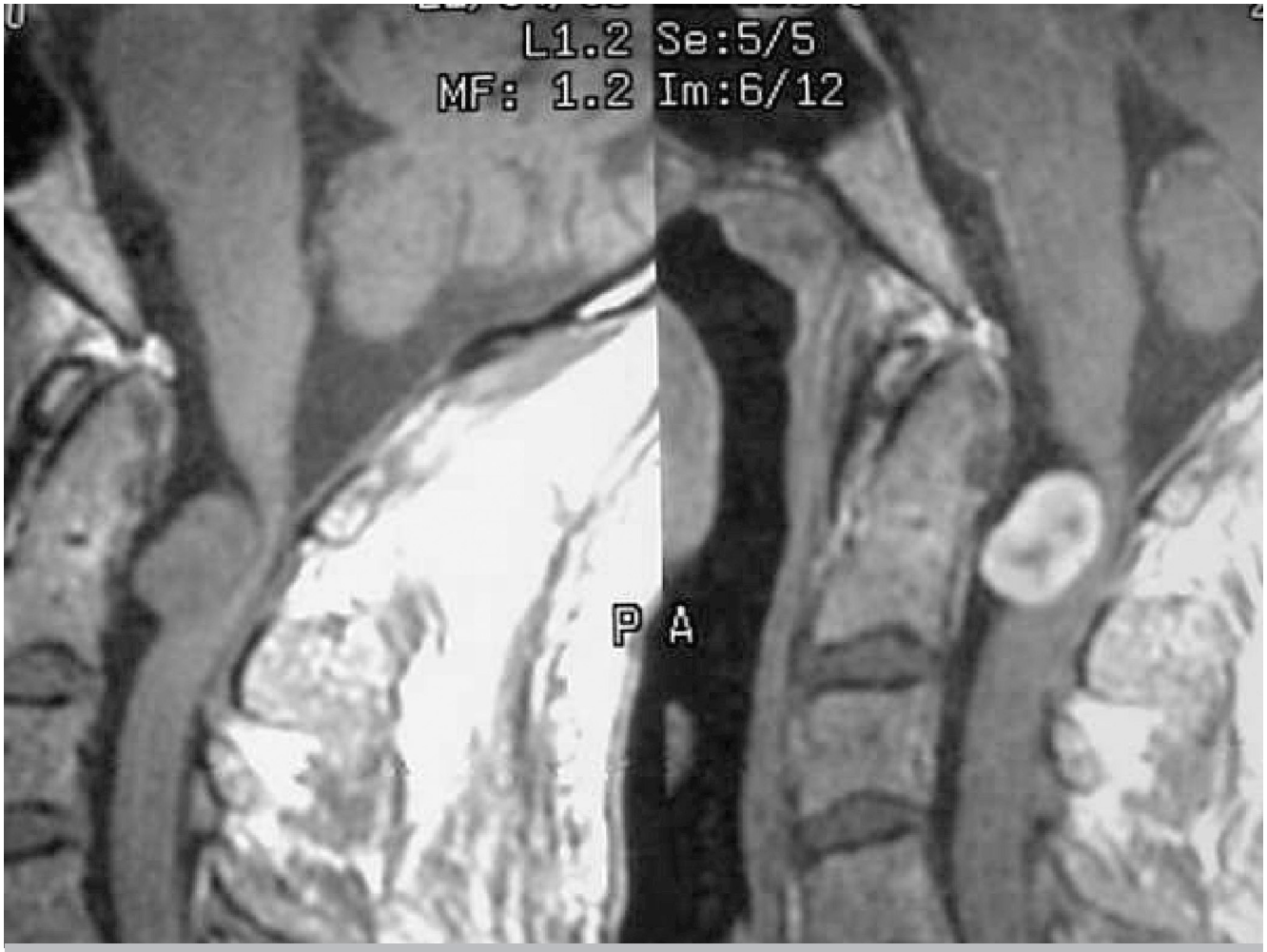


Figura 4. Neurinoma cervical. RM sagital en T1, sin y con gadolinio.

Hemangiopericitoma

Es un tumor muy celular y vascularizado, adherido a la duramadre y con tendencia a metastatizar fuera del SNC. El hemangiopericitoma meníngeo constituye alrededor del 0,4% de todos los tumores del SNC. Predomina en las mujeres, y la edad media de presentación es de 43 años. Su localización espinal es sólo del 8%. El índice mitótico, la celularidad, la anaplasia y la presencia de necrosis tienen valor pronóstico. El tratamiento es quirúrgico, seguido de RT. Aun así, son frecuentes las recidivas locales y las metástasis a distancia[28].

Tumores benignos

Tumores derivados de las vainas nerviosas

Los tumores derivados de las vainas nerviosas más frecuentes son el schwannoma o neurinoma y el neurofibroma, que normalmente se originan de las raíces dorsales en varios segmentos medulares. Son intradurales extramedulares en la mayoría de los casos, aunque pueden ser también extradurales. Son tumores relativamente avasculares, regulares y que no presentan calcificaciones (Fig. 4). La raíz suele estar incluida en la matriz



Figura 5. Meningioma dorsal. RM sagital en T1 con gadolinio.

tumoral y difícilmente puede preservarse en la exéresis quirúrgica. En la cola de caballo, estos tumores presentan cierto grado de movilidad debido a la elasticidad de las estructuras adyacentes. En ocasiones presentan una disposición en reloj de arena[29], siguiendo a la raíz nerviosa hasta el espacio epidural. En este grupo de tumores en reloj de arena, la masa epidural suele ser mayor que la intradural, lo que origina una gran masa visible en los estudios radiológicos torácicos o abdominales o simplemente durante la palpación cervical. No es rara su aparición en pacientes con neurofibromatosis neurofibromatosis; los schwannomas son más frecuentes en la neurofibromatosis tipo 2 y los neurofibromas en la NF tipo 1. En este contexto suelen ser múltiples, presentándose en distintos niveles del canal raquídeo y en distintos estadios evolutivos. Pueden asociarse, además, a otros tumores del SNC. Los schwannomas son tumores encapsulados, benignos, aunque en los pacientes con NF pueden malignizarse.

Meningioma

Un 75-80% de los meningiomas ocurren en mujeres. Menos del 10% de los meningiomas son extracraneales y, de ellos, en torno al 80% son de localización dorsal. Pueden aparecer en cualquier grupo de edad, pero se observan más frecuentemente entre la quinta-séptima décadas de la vida. Se trata de tumores en general benignos, de crecimiento lento, pero en un porcentaje inferior al 10% presentan rasgos atípicos o anaplásicos. Al igual que los tumores derivados de las vainas nerviosas, pueden aparecer meningiomas múltiples asociados a la NF. Las mutaciones del gen *NF2* y la pérdida del *22q* constituyen las alteraciones genéticas más frecuentes asociadas a la aparición de estos tumores. Los meningiomas espinales, sin embargo, tienen características histopatológicas y genéticas particulares. La RM es la técnica diagnóstica de elección. Los meningiomas se originan a partir de nidos de células aracnoideas localizadas preferentemente en la zona de salida de la raíz dorsal y en la proximidad de la entrada de estructuras vasculares[30] (Fig. 5). Normalmente son laterales o anterolaterales en su localización intrarraquídea. Los meningiomas distales al cono medular son poco frecuentes. Al contrario de los tumores derivados de las vainas nerviosas, los meningiomas pueden ser separados quirúrgicamente de las raíces nerviosas contiguas por presentar frecuentemente un claro plano de clivaje. El tratamiento fundamental es la cirugía, que puede complementarse con RT en caso de resección incompleta o recidiva, si no es posible la reintervención[31].

Otros tumores

Los hemangioblastomas pueden ser extramedulares o intramedulares y pueden aparecer como lesiones únicas o como parte de un síndrome de

Von Hippel-Lindau. Los hemangioblastomas espinales son, en su mayoría, intramedulares, y menos de la cuarta parte ocupan el espacio intradural extramedular. Frecuentemente afectan a la región cervical y torácica. La angiografía y las técnicas de embolización vascular y microcirugía han mejorado los resultados terapéuticos en estos tumores[20].

Los hemangiomas son raros en el espacio intradural. Pueden ser también extradurales o completamente intramedulares, aunque con frecuencia ocupan la superficie dorsal del cordón medular y son visibles a primera vista durante la inspección quirúrgica. Estas tumoraciones suelen ser benignas, bien delimitadas y susceptibles de resección quirúrgica[32].

Metástasis

Las metástasis intradurales extramedulares son menos frecuentes que las extradurales, si bien son los tumores más frecuentes en esta localización. Representan menos del 2% de todas las metástasis espinales. El pronóstico es malo, con una supervivencia generalmente inferior a los 6 meses[17].

Tratamiento

El tratamiento de los tumores intradurales extramedulares es fundamentalmente microquirúrgico y viene condicionado por la necesidad de minimizar la resección ósea –que puede originar complicaciones de inestabilidad mecánica a largo plazo– y maximizar la total resección tumoral[33,34]. Una resección ósea amplia puede crear inestabilidad raquídea, por lo que en pacientes jóvenes es aconsejable la realización de técnicas de laminoplastia con reposición de las estructuras óseas en lugar de laminectomías.

Como norma general, cuanto mejor es la situación neurológica, mejor es el pronóstico y el resultado quirúrgico. Así pues, los pacientes con deterioro neurológico medular importante, sobre todo si son de edad avanzada, tienen escasas posibilidades de recuperar su función neurológica.

Durante la cirugía, las raíces dorsales que a menudo dificultan la exéresis tumoral pueden sacrificarse a nivel dorsal, pero deben preservarse siempre que sea posible a nivel cervical.

El objetivo de la cirugía es la total exéresis del tumor[35-37], prestando atención a su aporte vascular. Los tumores en reloj de arena, por su extensión y la necesidad que plantean en ocasiones de contar con la colaboración de un equipo multidisciplinar de cirujanos torácicos, generales y neurocirujanos, pueden precisar de intervenciones en dos tiempos. Tras la resección tumoral, la duramadre es cerrada herméticamente para evitar la pérdida de líquido cefalorraquídeo que se traduce en acumulación de líquido subfascial, cuadros de hipotensión cerebral e infección de la herida quirúrgica[38]. El papel de otros tratamientos como la RT es muy limitado en estos tumores; en el caso de recidiva tumoral[39], si no existen contraindicaciones, la primera opción es la reintervención quirúrgica.

Los tumores intradurales extramedulares son generalmente benignos y, por lo tanto, si su resección es completa y cuidadosa, puede alcanzarse la curación del paciente. La resección completa de estas tumoraciones se consigue en más del 80% de los casos[40,41]. La tasa de resecciones completas con reducida morbilidad operatoria ha ido incrementándose progresivamente por la introducción rutinaria de la microcirugía y la monitorización neurofisiológica intraoperatoria.

El estado neurológico tras el tratamiento está en relación directa con el estado previo, aunque, incluso en los pacientes con mala situación neurológica previa, muchas de las manifestaciones pueden resolverse de forma lenta, alcanzándose mejorías hasta transcurridos más de 2 años de la cirugía. En estas recuperaciones desempeña un papel fundamental el tratamiento rehabilitador.

TUMORES INTRAMEDULARES

En la médula espinal pueden asentar tumores primarios y metastásicos. Los tumores primarios de la médula espinal y de la cola de caballo cons-

tituyen en torno al 4% de todos los tumores del SNC en el adulto y cerca del 6% en los niños. Los gliomas representan alrededor del 80-90% de los tumores intramedulares, predominando los ependimomas en la población adulta y los astrocitomas en la población infantil[42]. Otros tumores pueden asentar en la médula espinal, pero son mucho menos frecuentes.

Factores de riesgo

La neurofibromatosis predispone a la aparición de tumores del SNC y, concretamente, de tumores intramedulares. Los pacientes con NF tipo 1 presentan con mayor frecuencia astrocitomas, mientras que en la NF tipo 2 predominan los ependimomas. En una serie de 49 pacientes con NF tipo 2, el 63% presentaban tumores espinales y el 53% tumores intramedulares. En 37 pacientes de esta serie en los cuales se identificaron mutaciones del gen *NF2,* se encontró que un alto porcentaje de los que presentaban mutaciones terminadoras o mutaciones de cambio en el marco de lectura tenían tumores intramedulares, pero no de otro tipo. Además, el diagnóstico de *NF2* y el inicio de los síntomas se hicieron en edad más temprana, en relación con los pacientes con otros tipos de mutación. La pérdida de heterocigosidad de *22q* (donde asienta el gen *NF2*) también se asocia a la localización intramedular[43,44].

Aspectos generales de la clínica y el diagnóstico

Dado que la mayoría de los tumores primarios intramedulares son de bajo grado de malignidad, es habitual constatar la existencia de largos periodos de manifestaciones clínicas leves, sensitivas o motoras (40-55%), que pueden remontarse a meses o incluso años antes del diagnóstico. Es frecuente el dolor neuropático, cervical o dorsal (50-70%). Al contrario que los tumores espinales extramedulares, que suelen debutar con un síndrome radicular, los tumores intramedulares se manifiestan como un síndrome segmentario, producido por compresión directa sobre la sustancia blanca y la sustancia gris medular, que dependerá del nivel y de las estructuras medulares afectadas, y que se traducirá en una afectación sensitiva (por encima del nivel de la lesión) y motora (inmediatamente por debajo de dicho nivel). En las lesiones situadas en el cono medular, el dolor es escaso o está ausente, pero existe un déficit sensitivo en silla de montar y un déficit motor simétrico, siendo frecuente la vejiga neurógena. En las lesiones de la cola de caballo, el dolor es frecuente, y su distribución es asimétrica, al igual que la afectación sensitiva y motora. Puede haber también incontinencia urinaria y fecal, así como impotencia.

Métodos diagnósticos

Las técnicas de imagen antiguamente utilizadas, fundamentalmente la radiología simple, la mielografía y la TC, han sido rápidamente superadas por la RM en el estudio de los tumores intramedulares. La RM, que debe incluir al menos secuencias T1 y T2 en el plano sagital e imágenes en T1 con gadolinio en los planos sagital y axial, permite el diagnóstico del tipo de tumor en aproximadamente el 70% de los casos. Técnicas como los estudios de perfusión y la espectroscopia pueden contribuir a la precisión del diagnóstico. Entre los criterios que deben tenerse en cuenta en el diagnóstico por RM de los tumores intramedulares destacan los siguientes: 1) el engrosamiento de la médula espinal, cuya ausencia debe sugerir una lesión no neoplásica; 2) la mayoría de tumores intramedulares, incluso los gliomas de bajo grado, presentan cierto grado de captación de gadolinio, y 3) las imágenes quísticas que acompañan frecuentemente a los tumores intramedulares pueden ser quistes reactivos, situados en los extremos proximal o distal del tumor; se supone que se forman por la excreción de líquido desde el tumor al canal central. También puede tratarse de cavidades quísticas tumorales; a diferencia de los quistes reactivos, están situadas en el seno del tumor y captan contraste en su periferia. La



Figura 6. Ependimoma cervical. RM en T2.

RM es igualmente útil para el seguimiento de los pacientes, tanto en el postoperatorio inmediato, para valorar la extensión de la cirugía, como a medio y largo plazo para detectar una posible progresión o recidiva[42,45,46].

Tumores gliales

Ependimoma

Los tumores de origen glial constituyen más del 80% de los tumores intramedulares. A su vez, los ependimomas representan el 60% de los gliomas intramedulares. Una revisión de la literatura, efectuada por Koeller, et al., que abarca un total de 183 pacientes, sitúa la edad media de presentación sobre los 40 años, con un ligero predominio de los varones. Cerca del 70% afectaba a la médula cervical, con o sin extensión a la médula torácica, mientras que otro 25%, aproximadamente, afectaba a esta última exclusivamente. La afectación de la médula distal fue más rara (alrededor de un 6%).

Desde el punto de vista histológico, los ependimomas de bajo grado –como son la mayoría de los ependimomas intramedulares– son tumores bien definidos con respecto al tejido circundante, con núcleos monomórficos, con actividad mitótica escasa o ausente. Una característica típica de estos tumores es la presencia de rosetas ependimarias, formadas por células ependimarias neoplásicas dispuestas en torno a un pequeño espacio central, y de seudorrosetas perivasculares, en las que las células tumorales se disponen en torno a un vaso.

La clasificación de tumores del SNC de la Organización Mundial de la Salud distingue varios tipos de tumores ependimarios: el ependimoma, con sus variantes (celular, papilar, de células claras y tanicítico), el ependimoma anaplásico, el ependimoma mixopapilar y el subependimoma[47]. La gran mayoría de los ependimomas intramedulares son de bajo grado. El ependimoma mixopapilar constituye alrededor del 13% de todos los ependimomas espinales, y predomina en varones jóvenes. Se localiza en el *filum terminale,* con posible extensión al cono medular, y representa más del 80% de todos los tumores de esta región. El subependimoma se presenta muy raramente en la médula espinal, generalmente en su porción cervical, y produce una clínica de lenta evolución en la que predomina el dolor. Un índice de proliferación celular (Ki67) superior a 20% se asocia a peor supervivencia en los pacientes con ependimoma intramedular[48].

Clínica

Al ser mayoritariamente tumores de bajo grado, suele existir un largo periodo de clínica larvada previo al diagnóstico. En la revisión de Koeller, et al.[42], la duración media de este periodo fue de 36,5

meses. En un estudio más reciente, el 77% de los 26 pacientes incluidos presentaba alteraciones sensitivas, cuya localización dependía, lógicamente, de la del tumor. El 65% de los pacientes presentaba dolor cervical, dorsal o irradiado a miembros superiores. El 58% presentaba paresia y el 35% disfunciones en la micción o defecación. Tres cuartas partes de los pacientes presentaban signos neurológicos, especialmente aquellos cuyo tumor se situaba por encima de D11[49]. Los pacientes en los que predominan los síntomas motores suelen ser portadores de tumores voluminosos, que han crecido hacia la periferia de la médula espinal.

Diagnóstico

En la RM se manifiestan habitualmente como masas iso o hipodensas en T1 e hiperintensas en T2 (Fig. 6). Tras la inyección de gadolinio, la mayoría presentan cierto grado de captación[42]. En un estudio[50], el 14% de 35 ependimomas intramedulares presentaba quistes tumorales y el 49%, quistes reactivos distales o proximales. Además, el 9% presentaba hemorragia intratumoral. Mediante radiología convencional o TC, puede observarse en algunos casos escoliosis o ensanchamiento del canal medular, acompañados o no de erosiones vertebrales[42].

Tratamiento

El tratamiento más habitual es la cirugía. De una serie de 68 ependimomas intramedulares, pudo efectuarse una resección completa en 55[51]. En otra serie se efectuó una resección completa (es decir, sin restos tumorales visibles en la RM postoperatoria) en el 88% de los 26 pacientes intervenidos y una resección subtotal (del 80% o más del volumen tumoral) en el 8%[49]. Tras la cirugía es frecuente la mejoría o, cuando menos, la estabilización de la clínica neurológica. Incluso en los pacientes que empeoran suele verse una mejoría paulatina en los meses posteriores[49,51]. La recidiva tras una resección completa es rara. En los pacientes en los que no se ha podido efectuar una resección completa, la adición de RT prolonga la SLP. En este grupo de pacientes, la mediana de SLP abarca entre 12-72 meses, en una revisión de ocho series de la literatura[49]. Una serie de 120 pacientes con ependimoma mostró una SLP de 74, 60 y 35% a los 5, 10 y 15 años, respectivamente, y la edad fue el único factor predictivo en el análisis multivariante. La supervivencia fue del 91, 84 y 75% en iguales intervalos de seguimiento, y estaba influenciada por el tipo de resección (completa o parcial) y por la edad. En otra serie retrospectiva de 37 pacientes con ependimoma medular sometidos a RT, con una mediana de seguimiento de 121 meses, la SLP fue muy similar. La mediana del tiempo hasta la progresión, para los pacientes que recayeron, fue de 68 meses (rango: 2-324 meses). Más de la mitad de las recidivas ocurrieron antes de los 5 años. El único factor pronóstico fue la extensión de la resección. Los autores proponen la cirugía máxima, evitando la morbilidad quirúrgica, seguida de RT a la dosis de 45-54 Gy para los pacientes en los que no se alcanzó la resección completa, así como un seguimiento largo y cuidadoso[52,53].

Astrocitoma

En la población adulta, los astrocitomas representan alrededor de un tercio de los gliomas intramedulares y un 20% de todos los tumores espinales. Por el contrario, en la población pediátrica este porcentaje alcanza el 35% y los astrocitomas –que son de bajo grado en un 90%– tienen una incidencia entre dos-tres veces superior a la de los ependimomas. En la distribución por sexos hay una ligera predominancia en los hombres sobre las mujeres, y la edad media de presentación, en adultos, está en torno a los 30 años. La localización más común es en la médula torácica (cerca del 70%), seguida de la cervical (cerca del 50%)[42,51,54].

La mayoría (en torno al 70%) de los astrocitomas intramedulares son de bajo grado. Como los astrocitomas intracraneales, son tumores infiltrativos, compuestos por astrocitos neoplásicos bien

diferenciados, gemistocíticos o fibrilares. Presentan una celularidad discretamente elevada y atipias nucleares ocasionales. Como en el resto de astrocitomas, el grado de atipia nuclear, mitosis, proliferación endotelial y necrosis permite distinguir entre los astrocitomas de bajo grado –astrocitomas pilocíticos, de grado I, cuya localización preferente es el cerebelo, y astrocitomas grado II–, los astrocitomas anaplásicos o astrocitomas grado III y los glioblastomas o astrocitomas grado IV[47]. En los pacientes con astrocitomas de alto grado intramedulares, la edad es un factor pronóstico importante. Para los pacientes de 40 o más años, de 20-40 años y de menos de 20 años se han registrado medianas de supervivencia de 3, 15 y 13 meses, respectivamente ($p < 0,001$). Otros factores, como el grado tumoral (grado III *vs* grado IV), el índice de proliferación celular o la expresión de *p53,* no parecen tener valor pronóstico[55].

Clínica

Como corresponde a los tumores de bajo grado, la clínica de los astrocitomas intramedulares suele progresar lentamente. En un estudio de 52 gliomas no ependimomas (48 eran astrocitomas) la mediana del intervalo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico fue de 9 meses (rango: 1 semana a 13 años). Lógicamente, los intervalos más cortos, de semanas o pocos meses, corresponden a los astrocitomas de alto grado. En esta serie, la debilidad motora estaba presente en el 88% de los casos, el 67% presentaba déficits sensitivos, el 62% refería dolor y el 27% disfunción urinaria. Sin embargo, en otras series estas manifestaciones neurológicas son menos frecuentes. En los niños, la duración de los síntomas suele ser menor que en los adultos e incluyen alteraciones de la marcha, tortícolis y escoliosis[42,54].

Diagnóstico

En las imágenes por RM, los astrocitomas suelen presentar márgenes difusos. Son iso o hipointensos en T1 e hiperintensos en T2 (aunque en algunos casos puede invertirse la relación) y muestran cierta captación de contraste en casi todos los casos. En los tumores de alto grado, la captación es intensa, a veces homogénea y otras heterogénea o parcheada, en relación con áreas quísticas o de necrosis (Fig. 7). Su extensión abarca, por término medio, siete segmentos vertebrales. Al contrario de lo que ocurre en los ependimomas, son con frecuencia excéntricos y no suelen presentar hemorragias intratumorales. Son frecuentes los quistes polares o intratumorales. La escoliosis y el ensanchamiento del canal medular son menos frecuentes que en el ependimoma, y se dan sobre todo en los astrocitomas holomedulares[42].

Tratamiento

En los astrocitomas, la resección completa puede lograrse en un porcentaje de casos menor que en los ependimomas, y tanto menos cuanto más alto es el grado tumoral. En la serie publicada por Raco, et al., el 81% de los pacientes con astrocitoma grado I pudieron ser intervenidos de forma radical frente al 12% de los astrocitomas grado II; en ninguno de los 18 astrocitomas de alto grado pudo realizarse una resección completa. En la mayoría de pacientes con astrocitoma grado I, la situación clínica permaneció estable o mejoró tras la cirugía, mientras que la mayoría de pacientes con astrocitomas de grados superiores empeoró. La supervivencia a 5 años, para los pacientes con astrocitoma grado I y II, fue del 91 y 63%, respectivamente. La mediana de supervivencia de los pacientes con astrocitoma de alto grado fue de 15,5 meses[51]. En la serie publicada por Santi, et al., la supervivencia de los pacientes con glioblastoma fue de 10 meses (rango: 1-24 meses), idéntica a la de los pacientes con astrocitoma anaplásico (rango: 1-84 meses). Como en el caso de los ependimomas, la RT está indicada cuando un astrocitoma de bajo grado no ha podido resecarse completamente. En los astrocitomas de alto grado, las ventajas aportadas por la RT y la RT sobre la cirugía no están claros debido, fundamentalmen-



Figura 7. Astrocitoma dorsal. RM en T1 con gadolinio.

te, al pequeño tamaño de las series publicadas y a la ausencia de estudios controlados. Parece razonable, sin embargo, la administración de ambos tratamientos complementarios. Los astrocitomas de alto grado pueden recaer dentro del SNC, a lo largo del neuroeje o en forma de metástasis leptomeníngeas. Se han descrito también algunos casos de metástasis fuera del SNC[55].

Otros gliomas

Otras variedades histológicas de gliomas, como los oligodendrogliomas, oligoastrocitomas y xantoastrocitomas pleomórficos de localización medular, tienen escasa incidencia. Su diagnóstico y tratamiento no difiere sustancialmente del de otros gliomas, atendiendo a su grado de malignidad[51,54,56]. El ganglioglioma es un tumor mixto, compuesto por células ganglionares y células gliales. En general son de bajo grado, pero se han descrito gangliogliomas grado III e incluso grado IV. Pueden darse a cualquier edad, aunque predominan en la infancia y juventud, sin predominio de un sexo sobre el otro. Su incidencia es escasa (probablemente en torno al 5% de todos los tumores del SNC) y su localización preferente es supratentorial, especialmente en el lóbulo temporal. Los gangliogliomas medulares predominan en la región cervical, seguida de la torácica, siendo infrecuente la localización distal. La duración de los síntomas previos

al diagnóstico es habitualmente larga, así como la supervivencia, con la excepción de los raros casos de alto grado de malignidad. En cuanto al diagnóstico por imagen, son frecuentes la escoliosis y las remodelaciones óseas. En una serie de 56 pacientes tratados quirúrgicamente, la SLP a 5 años fue del 67% y la supervivencia actuarial a 5 años, del 88%. Los tratamientos complementarios son, en general, innecesarios[42,47,57].

Hemangioblastoma

Estos tumores constituyen entre el 1-7% de los tumores espinales. Las tres cuartas partes tienen una localización intramedular, pero pueden afectar al espacio intradural o incluso extradural. Sus localizaciones más habituales son la torácica y la cervical. La edad de presentación suele ser inferior a los 40 años. Los síntomas más frecuentes incluyen dolor, alteraciones de la sensibilidad propioceptiva, paraparesia y disfunciones esfinterianas. Pueden ocurrir de forma esporádica, pero en un tercio de los casos son una manifestación del síndrome de Von Hippel-Lindau. En la RM, los tumores de menos de 1 cm aparecen isointensos en T1 e hiperintensos en T2, con captación homogénea de contraste. Los tumores más grandes tienden a ser hipointensos o isohipointensos en T1 y heterogéneos en T2 y en la captación de gadolinio. Pueden acompañarse de siringomielia, y la angiografía suele mostrar vacíos vasculares y venas de drenaje prominentes. El tratamiento es quirúrgico, y debe efectuarse cuando el tumor empieza a dar síntomas. Al tratarse de tumores muy vascularizados, se ha preconizado la embolización previa a la cirugía[42,58,59].

Otros tumores intramedulares de baja incidencia

Tumores neuroectodérmicos primitivos

La mayoría de PNET con afectación espinal son tumores inicialmente intracraneales con diseminación leptomeníngea. Se han descrito unos 30 casos de PNET primitivos intraespinales y, de ellos, sólo ocho de localización intramedular. Pueden ser centrales (morfológicamente indistinguibles del meduloblastoma) o periféricos (relacionados con los tumores de Ewing). Al contrario que los PNET intracraneales, los de localización espinal son más frecuentes en el adulto. La clínica es poco específica, siendo el dolor, la paraparesia, las alteraciones de la marcha y las alteraciones sensitivas los síntomas más frecuentes. Como en el caso de los PNET intracraneales, pueden dar metástasis, tanto a lo largo del SNC como fuera de él[42,60].

Linfomas

Los linfomas primarios espinales son poco frecuentes y, en su mayor parte, su localización es extradural. Son muy pocos los casos de linfoma primario medular publicados. La clínica más común es la paraparesia. Como es habitual en los linfomas del SNC, suelen ser de estirpe B, aunque se han publicados algunos casos de linfomas T medulares. En las imágenes de RM, suelen ser hiperintensos en T2, al contrario que los linfomas intracraneales. Tras la administración de gadolinio captan contraste, en general de forma homogénea. El tratamiento se basa en la RT y la RT (35-40 Gy)[61].

Tumores de células germinales

Se han descrito unos 60 casos de teratoma intramedular[62]. El tratamiento fundamental es quirúrgico. Los germinomas intramedulares son aún más infrecuentes (se han descrito unos 15 casos), y su tratamiento incluye la cirugía o biopsia, la RT y la RT.

Lipomas

Los lipomas intramedulares suelen coincidir con disrafias espinales y son muy infrecuentes.

Suelen dar una clínica de larga evolución seguida de una rápida progresión, que pueden incluir dolor, pérdida de fuerza, dificultad para la marcha, alteraciones sensitivas e incontinencia. En la RM se muestran hiperintensos en T1 e hipointensos en T2. Su tratamiento es quirúrgico y, aunque suele conseguir mejoría del dolor, la mejoría de la clínica neurológica es más difícil[63].

Metástasis intramedulares

Una revisión de las autopsias efectuadas a 627 pacientes con cáncer desveló que la cuarta parte de ellos, aproximadamente, presentaba metástasis en el SNC. La frecuencia de metástasis intramedulares fue del 8,5% de todas las metástasis del SNC y del 2,1% de todos los pacientes con cáncer. De los 13 pacientes con afectación medular, ésta se había producido por extensión de metástasis leptomeníngeas, por lo que sólo el 1,4% de los pacientes presentaban afectación primaria –por diseminación hematógena– de la médula espinal[64]. Una extensa revisión de las publicaciones que informan de metástasis intramedulares, con un total de 284 casos, encontró que el tumor primario era cáncer de pulmón en el 54%, cáncer de mama en el 11%, cáncer renal en el 9% y melanoma en el 8%. Un variado conjunto de tumores, con porcentajes inferiores al 5%, constituían el 18% restante. La localización era cervical en el 42%, lumbar en el 32% y torácica en el 26% de los casos. La debilidad muscular de miembros inferiores, las alteraciones sensitivas, el dolor local o radicular y la disfunción esfinteriana eran los signos y síntomas más frecuentes. La mediana de supervivencia fue de 7,3 meses, siendo algo mayor para los pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico frente a los que no fueron intervenidos (9,4 y 5 meses, respectivamente), aunque en esta diferencia hay que considerar otros factores, como la presencia de enfermedad sistémica. La RT y la RT, así como los corticoides, pueden aportar beneficio a estos pacientes, y son el tratamiento de elección en tumores radio y quimiosensibles, o en el caso de enfermedad diseminada[65]. Los tumores encefálicos, como los gliomas y PNET, también pueden dar metástasis intramedulares.

Los tumores espinales, en sus diferentes manifestaciones, suponen todavía un reto para las diferentes disciplinas implicadas en su diagnóstico y tratamiento. Los avances en las técnicas de imagen, especialmente la RM, así como en la cirugía, la RT y los tratamientos médicos, han contribuido a mejorar las expectativas de unos tumores que, además de sus implicaciones vitales, son capaces de producir efectos neurológicos devastadores. Como en otros campos de la oncología, la coordinación multidisciplinar resulta cada vez más necesaria para obtener los mejores resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Boriani S, Bandiera S, Biagini R, et al. Chordoma of the mobile spine: fifty years of experience. Spine. 2006;31:493-503.
2. Catton C, O'Sullivan B, Bell R, et al. Chordoma: long-term follow-up after radical photon irradiation. Radiother Oncol. 1996;41:67-72.
3. Noel G, Feuvret L, Calugaru V, et al. Chordomas of the base of the skull and upper cervical spine. One hundred patients irradiated by a 3D conformal technique combining photon and proton beams. Acta Oncol. 2005;44:700-8.
4. Schuck A, Ahrens S, Von Schorlemer I, et al. Radiotherapy in Ewing tumors of the vertebrae: treatment results and local relapse analysis of the CESS 81/86 and EICESS 92 trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;63:1562-7.
5. Knobel D, Zouhair A, Tsang RW, et al. Prognostic factors in solitary plasmacytoma of the bone: a multicenter Rare Cancer Network study. BMC Cancer. 2006;6:118.
6. Ramadan K, Shenkier T, Sehn L, et al. A clinicopathological retrospective study of 131 patients with primary bone lymphoma: a population-based study of successively treated cohorts from the British Columbia Cancer Agency. Ann Oncol. 2007;18:129-35.
7. Arismendi-Morillo GJ, Soto-Faneite L, Lobo-Copello C, et al. Osteosarcoma primario de vértebras cervicales. Rev Neurol. 2004;38:198-9.
8. Vilanova JC, Barceló J, Smirniotopoulos JG, et al. Hemangioma from head to toe: MR imaging with pathologic correlation. Radiographics. 2004;24:367-85.
9. Murugan L, Samson RS, Chandy MJ. Management of symptomatic vertebral hemangiomas: review of 13 patients. Neurol India. 2002;50:300-5.
10. Leggon RE, Zlotecki R, Reith J, Scarborough MT. Giant cell tumor of the pelvis and sacrum: 17 cases and analysis of the literature. Clin Orthop Relat Res. 2004;423:196-207.
11. Guzey FK, Seyithanoglu MH, Sencer A, et al. Vertebral osteoid osteoma associated with paravertebral soft-tissue changes on magnetic resonance imaging. Report of two cases. J Neurosurg. 2004; 100(5 Suppl Pediatrics):532-6.
12. Nassar I, Semlali S, El Quessar A, et al. Une étiologie rare de la compression médullaire: l'exostose thoracique intracanalaire. À propos d'un cas. J Radiol. 2003;84:1020-2.
13. Pagni CA, Canavero S. Spinal epidural angiolipoma: rare or unreported? Neurosurgery. 1992;31:758-64.
14. Rades D, Stalpers LJ, Veninga T, et al. Evaluation of five radiation schedules and prognostic factors for metastatic spinal cord compression. J Clin Oncol. 2005;23:3366-75.
15. Loblaw DA, Laperriere NJ. Emergency treatment of malignant extradural spinal cord compression: an evidence-based guideline. J Clin Oncol. 1998;16:1613-24.

16. Yamada Y, Lovelock DM, Yenice KM, et al. Multifractionated image-guided and stereotactic intensity-modulated radiotherapy of paraspinal tumors: a preliminary report. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;62:53-61.
17. Traul DE, Shaffrey ME, Schiff D. Part I: Spinal-cord neoplasms-intradural neoplasms. Lancet Oncol. 2007;8:35-45.
18. Van Goethem JW, Van den Hauwe L, Ozsarlak O, et al. Spinal tumors. Eur J Radiol. 2004;50:159-76.
19. Breuer AC, Kneisley LW, Fischer EG. Treatable extramedullary cord compression. Meningioma as a cause of the Brown-Sequard syndrome. Spine. 1980;5:19-22.
20. Brisman JL, Borges LF, Ogilvy CS. Extramedullary hemangioblastoma of the conus medullaris. Acta Neurochir (Wien). 2000; 142: 1059-62.
21. Struffert T, Grunwald I, Roth C, Reith W. Spinal intradural tumors. Radiologe. 2004;44:1211-27.
22. Bradley WG. Use of gadolinium chelates in MR imaging of the spine. J Magn Reson Imaging. 1997;7:38-46.
23. Bloomer CW, Ackerman A, Bhatia RG. Imaging for spine tumors and new applications. Top Magn Reson Imaging. 2006;17:69-87.
24. Takemoto K, Matsumura Y, Hashimoto H, et al. MR imaging of intraspinal tumors: capability in histological differentiation and compartmentalization of extramedullary tumors. Neuroradiology. 1988;30:303-9.
25. Bassiouni H, Hunold A, Asgari S, et al. Spinal intradural juxtamedullary cysts in the adult: surgical management and outcome. Neurosurgery. 2004;55:1352-9.
26. Evans A, Stoodley N, Halpin S. Magnetic resonance imaging of intraspinal cystic lesions: a pictorial review. Curr Probl Diagn Radiol. 2002;31:79-94.
27. Schwab M, Shimada H, Joshi V, Brodeur GM. Neuroblastic tumours of adrenal gland and sympathetic nervous system. En: Kleihues P, Cavenee WK, eds. Pathology and genetics of tumours of the nervous system. Lyon: IARC Press; 2000. p. 153-61.
28. Mohammadianpanah M, Torabinejad S, Bagheri MH, et al. Primary epidural malignant hemangiopericytoma of thoracic spinal column causing cord compression: case report. Sao Paulo Med J. 2004;122:220-2.
29. Friedman DP, Tartaglino LM, Flanders AE. Intradural schwannomas of the spine: MR findings with emphasis on contrast-enhancement characteristics. AJR Am J Roentgenol. 1992;158:1347-50.
30. Tsuji N, Nishiura I, Koyama T. Extradural multiple spinal meningioma. Literature review: a case report. Neurochirurgia. 1986;29:124-7.
31. Gezen F, Kahraman S, Canakci Z, Beduk A. Review of 36 cases of spinal cord meningioma. Spine. 2000;25:727-31.
32. Nowak DA, Widenka DC. Spinal intradural capillary haemangioma: a review. Eur Spine J. 2001;10:464-72.
33. Tredway TL, Santiago P, Hrubes MR, et al. Minimally invasive resection of intradural-extramedullary spinal neoplasms. Neurosurgery. 2006;58 Suppl 1:52-8.
34. Parsa AT, Lee J, Parney IF, et al. Spinal cord and intradural-extraparenchymal spinal tumors: current best care practices and strategies. J Neurooncol. 2004;69:291-318.
35. Chiou SM, Eggert HR, Laborde G, et al. Microsurgical unilateral approaches for spinal tumour surgery: eight years' experience in 256 primary operated patients. Acta Neurochir. 1989;100:127-33.
36. Quencer RM. Needle aspiration of intramedullary and intradural extramedullary masses of the spinal canal. Radiology. 1980; 134: 115-26.
37. El-Mahdy W, Kane PJ, Powell MP, et al. Spinal intradural tumours. Part I: Extramedullary. Br J Neurosurg. 1999;13:550-7.
38. Dohrmann GJ, Rubin JM. Intraoperative ultrasound imaging of the spinal cord: syringomyelia, cysts, and tumors – A preliminary report. Surg Neurol. 1982;18:395-9.
39. Asazuma T, Toyama Y, Watanabe M, et al. Clinical features associated with recurrence of tumours of the spinal cord and cauda equina. Spinal Cord. 2003;41:85-9.
40. Jenkinson MD, Simpson C, Nicholas RS, et al. Outcome predictors and complications in the management of intradural spinal tumours. Eur Spine J. 2006;15:203-10.
41. Newton HB, Newton CL, Gatens C, et al. Spinal cord tumors: review of etiology, diagnosis, and multidisciplinary approach to treatment. Cancer Pract. 1995;3:207-18.
42. Koeller KK, Rosenblum S, Morrison AL. Neoplasms of the spinal cord and filum terminale: radiologic-pathologic correlation. Radiographics. 2000;20:1721-49.
43. Patronas NJ, Courcoutsakis N, Bromley CM, et al. Intramedullary and spinal canal tumors in patients with neurofibromatosis 2: MR imaging findings and correlation with genotype. Radiology. 2001; 218:434-42.
44. Lamszus K, Lachenmayer L, Heinemann U, et al. Molecular genetic alterations on chromosomes 11 and 22 in ependymomas. Int J Cancer. 2001;91:803-8.
45. Hausmann ON, Kirsch EC, Tolnay M, Gratzl O. Intramedullary spinal cord tumors: a clinical outcome and radiological follow-up study. Swiss Med Wkly. 2001;131:582-7.
46. Bloomer CW, Ackerman A, Bhatia RG. Imaging for spine tumors and new applications. Top Magn Reson Imaging. 2006; 17:69-87.
47. Wiestler OD, Schiffer D, Coons SW, Prayson RA, Rosenblum MK. Ependymoma. En: Kleihues P, Kavenee WK, eds. Pathology and genetics of tumours of the nervous system. Lyon: IARC Press; 2000. p. 72-7.
48. Ritter AM, Hess KR, McLendon RE, Langford LA. Ependymomas: MIB-1 proliferation index and survival. J Neurooncol. 1988; 40: 51-7.
49. Hanbali F, Fourney DR, Marmor E, et al. Spinal cord ependymoma: radical surgical resection and outcome. Neurosurgery. 2002; 51:1162-74.
50. Choi JY, Chang KH, Yu IK, et al. Intracranial and spinal ependymomas: review of MR images in 61 patients. Korean J Radiol. 2002;3:219-28.
51. Raco A, Esposito V, Lenzi J, et al. Long-term follow-up of intramedullary spinal cord tumors: a series of 202 cases. Neurosurgery. 2004;56:972-81.
52. Gómez DR, Missett BT, Wara WM, et al. High failure rate in spinal ependymomas with long-term follow-up. Neurooncol. 2005; 7: 254-9.
53. Abdel-Wahab M, Corn B, Wolfson A, et al. Prognostic factors and survival in patients with spinal cord gliomas after radiation therapy. Am J Clin Oncol. 1999;22:344-51.
54. Rodrigues GB, Waldron JN, Wong CS, Laperriere NJ. A retrospective analysis of 52 cases of spinal cord glioma managed with radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;48:837-42.
55. Santi M, Mena H, Wong K, et al. Spinal cord malignant astrocytomas. Clinicopathologic features in 36 cases. Cancer. 2003;98:554-61.
56. Nakamura M, Chiba K, Matsumoto M, et al. Pleomorphic xanthoastrocytoma of the spinal cord. Case report. J Neurosurg Spine. 2006;5:72-5.
57. Jallo GI, Freed D, Epstein FJ. Spinal cord gangliogliomas: a review of 56 patients. J Neurooncol. 2004;68:71-7.
58. Chu BC, Terae S, Hida K, et al. MR findings in spinal hemangioblastoma: correlation with symptoms and with angiographic and surgical findings. AJNR Am J Neuroradiol. 2001;22:206-17.
59. Biondi A, Ricciardi GK, Faillot T, et al. Hemangioblastomas of the lower spinal region: report of four cases with preoperative embolization and review of the literature. AJNR Am J Neuroradiol. 2005;26:936-45.
60. Perry R, Gonzales I, Finlay J, Zacharoulis S. Primary peripheral primitive neuroectodermal tumors of the spinal cord: report of two cases and review of the literature. J Neurooncol 2007;81:259-64.
61. Nakamizo T, Inoue H, Udaka F, et al. Magnetic resonance imaging of primary spinal intramedullary lymphoma. J Neuroimaging. 2002;12:183-6.
62. Ak H, Ulu MO, Sar M, et al. Adult intramedullary mature teratoma of the spinal cord: review of the literature illustrated with an unusual example. Acta Neurochir (Wien). 2006;148:663-9.
63. Lee M, Rezai AR, Abbott R, et al. Intramedullary spinal cord lipomas. J Neurosurg. 1995;82:394-400.
64. Costigan DA, Winkelman MD. Intramedullary spinal cord metastasis. A clinicopathological study of 13 cases. J Neurosurg. 1985; 62:227-33.
65. Kalayci M, Cagavi F, Gul S, et al. Intramedullary spinal cord metastases: diagnosis and treatment – An illustrated review. Acta Neurochir (Wien). 2004;146:1347-54.

Sección R
Linfomas, mieloma y otras hemopatías malignas

Emilio Alba Conejo

Capítulo 75

Linfomas no hodgkinianos
José Gómez Codina y Miguel Pastor Borgoñón

Capítulo 76

Linfoma de Hodgkin
Antonio Rueda Domínguez, David Olmos Hidalgo y José Miguel Jurado García

Capítulo 77

Mieloma múltiple
Francisco Ramón García Arroyo, Laura Salgado Boquete y Manuel Constenla Figueiras

Capítulo 78

Síndromes linfoproliferativos crónicos
Pere Gascón Vilaplana

Linfomas no hodgkinianos

José Gómez Codina y Miguel Pastor Borgoñón

INTRODUCCIÓN. GENERALIDADES SOBRE LOS LINFOMAS

Los linfomas B y T o linfomas no hodgkinianos (LNH) y la enfermedad de Hodgkin (EH) son las neoplasias malignas derivadas de los componentes celulares del sistema inmune y, en particular, de los linfocitos y de sus precursores. Constituyen un grupo muy heterogéneo formado por más de 50 enfermedades, con amplias diferencias clinicobiológicas, pronósticas y terapéuticas, por lo que resulta difícil unificarlos en un capítulo único. Pueden hacerse recomendaciones generales acerca del estudio de extensión y de la estrategia terapéutica global, pero el tratamiento en cada caso concreto dependerá de múltiples factores.

A este respecto, y aunque desde el punto de vista biológico la separación entre LNH, enfermedad de Hodgkin, neoplasias de células plasmáticas y síndromes linfoproliferativos de expresión leucémica resulta artificiosa, desde un punto de vista clínico esta separación todavía es real. Y así, aunque en algunos casos comenzamos a eliminar esta separación –linfoma linfocítico de células pequeñas/leucemia linfática crónica; linfoma linfoblástico/leucemia linfoblástica–, el término LNH sigue siendo de referencia y va a ser el usado a lo largo del presente capítulo.

EPIDEMIOLOGÍA

Existen datos consistentes que demuestran un aumento constante en los últimos años en la incidencia y en la mortalidad de los LNH, aunque esta última algo menor (por la influencia del tratamiento), y este incremento se observa en todo el mundo[1,2]. Esto hace que, desde el punto de vista epidemiológico, los LNH sean ya el sexto tumor por incidencia y el quinto por mortalidad. El que, además, sean tumores con incidencia relativamente elevada en personas jóvenes (edad media de incidencia entre 40-45 años) hace que su impacto en cuanto a años de vida perdidos sea incluso mayor.

En ese incremento inciden algunos factores que están claramente identificados, como la influencia de la mejora de las técnicas diagnósticas y los sistemas de recogida de información, o la parte que es explicada por los linfomas asociados a situaciones de inmunodeficiencia (SIDA, trasplantes). Pero queda una parte del crecimiento de la incidencia que no está explicado y que hay que atribuir a variaciones en la incidencia de factores etiológicos no totalmente conocidos. Como el aumento aparece no sólo en cifras absolutas, sino también en tasas ajustadas por edad, tampoco puede atribuirse de forma exclusiva al envejecimiento de la población.

Los LNH tienen incidencia creciente con la edad, y esto se repite en todos los países. Sin embargo, los picos de máxima incidencia dependen en parte de la estructura de las pirámides de población de cada país, a expensas de diferencias en la frecuencia de los distintos tipos histológicos. Y es que existen amplias variaciones de los subtipos histológicos en función de la edad. Así, aunque tanto los LNH indolentes como los agresivos presentan esa incidencia

creciente con la edad, las diferencias son más acusadas para los foliculares. Los linfomas de alto grado de malignidad representan el 28% de los LNH en edades inferiores a los 35 años y, sin embargo, sólo un 6-7% por encima de esa edad. Por contra, los linfomas de baja malignidad son rarísimos en los niños, suponen un 16% de los LNH por debajo de los 35 años y aumentan porcentualmente en edades avanzadas (hasta un 28% por encima de los 35 años). El aumento generalizado de incidencia observado se produce fundamentalmente entre las personas de más edad.

Los LNH son más frecuentes en hombres que en mujeres, y el aumento de incidencia se da en ambos sexos, por lo que las diferencias se mantienen. No hay una distribución homogénea de los dos sexos en los distintos subtipos histológicos, y así, los linfomas foliculares son más frecuentes entre las mujeres, mientras que los linfomas difusos lo son entre los hombres.

Las diferencias en función de la raza han sido bien estudiadas en EE.UU., y se ha determinado que son más frecuentes en personas de raza blanca. Sin embargo, la posible incidencia en esa diferencia de factores socioeconómicos, ambientales o laborales no está totalmente descartada.

Se detecta también una mayor incidencia en países de elevado nivel económico y personas de nivel sociocultural alto.

Existen algunos tipos de LNH que, aunque pueden aparecer en todo el mundo, son mucho más frecuentes en algunas áreas. Esto sucede, por ejemplo, con el linfoma de Burkitt en África tropical, o la leucemia linfoma de células T del adulto en el sudeste del Japón y el Caribe. Estas diferencias parecen estar en relación con factores ambientales e infecciosos.

ETIOPATOGENIA

Factores etiológicos

La etiología (causa) de los LNH es desconocida. Se conocen datos que los relacionan con determinados virus, con factores ambientales y con algunas alteraciones genéticas hereditarias. Es indudable que la aparición de un LNH es secundaria a una combinación de varios factores etiológicos, sin que exista ninguno capaz de explicar por sí solo su origen.

Linfomas no hodgkinianos y estados de inmunidad alterada

Los linfomas derivan de las células del sistema inmune. En este contexto, es lógico que los desórdenes de la regulación de los linfocitos estén asociados a un incremento de su incidencia.

La aparición de LNH se ha asociado en muchos casos a la existencia de alteraciones de la inmunidad previas en el huésped[3]. En muchas situaciones de inmunodeficiencia, congénitas, adquiridas o yatrogénicas, existe un aumento importante de la incidencia de LNH. Ahora bien, en la mayoría de estos casos esto no es el mecanismo aislado, y hay una participación etiológica más o menos evidente del virus de Epstein-Barr (VEB).

El virus del SIDA no tiene efecto oncogénico directo. El proceso de desarrollo del linfoma estaría en relación con el daño que la infección por VIH produce en la función de los linfocitos T encargados de las funciones reguladoras. Esto haría que el VEB, que infecta las células B, facilitara su expansión, aumentando considerablemente el riesgo de desarrollar un linfoma B.

En los síndromes de inmunodeficiencia primaria, genéticamente determinados, el mayor riesgo de desarrollar LNH aparece en la ataxia-telangiectasia, el síndrome de Wiskott-Aldrich, la inmunodeficiencia variable común, la inmunodeficiencia grave combinada y el síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X.

También hay un mayor riesgo de desarrollar un LNH en aquellos pacientes que se someten a inmunosupresión yatrógena, especialmente en los receptores de trasplantes[4].

Los LNH que afectan a todos estos pacientes, con inmunodeficiencias congénitas, infectados por VIH o receptores de trasplantes de órganos, son muy similares en sus características.

La hipótesis viral

Existen evidencias, directas e indirectas, del posible efecto causal de los virus en el desarrollo de los LNH[5]:

– Por estímulo antigénico crónico.
– Actuando como inmunosupresores.
– Alterando la capacidad proliferativa de las células linfoides.
– Inhibiendo el mecanismo de la apoptosis.

Existen, asimismo, datos convincentes de que algunos virus causan ciertos tipos de linfomas en animales.

Los virus sobre los que existen mayores evidencias sobre su posible papel causal en los LNH son el VEB, el herpesvirus tipo 8 o virus del sarcoma de Kaposi, los oncorretrovirus HTLV-1 y HTLV-2 y el virus de la hepatitis C. En el SIDA, el elevado número de LNH que aparecen, parece ligado a la alteración de la inmunidad y no a un papel oncogénico directo del virus VIH.

Helicobacter pylori *y linfomas gástricos*

Existe una relación más que evidente entre la infección gástrica por *H. pylori* y el riesgo de padecer un linfoma de tipo MALT de esta localización. La demostración de la regresión de linfomas gástricos de baja malignidad y de tipo MALT tras la erradicación de la infección por *H. pylori*[6] apoya el papel causal del microorganismo en el desarrollo de linfomas.

Factores etiológicos de tipo medioambiental y laboral

Diversas observaciones epidemiológicas han intentado relacionar la aparición de LNH con la exposición medioambiental o laboral a diversos agentes químicos o físicos. Los datos disponibles son incompletos y no siempre concordantes, por lo que es difícil extraer conclusiones.

Parece existir un aumento del número de LNH en determinadas profesiones en relación con la exposición a pesticidas o productos químicos (pinturas, productos de limpieza, refinerías de petróleo, industrias de algodón y papeleras, tintes).

No se ha podido demostrar de forma consistente asociación alguna entre la incidencia de LNH y factores como la contaminación atmosférica, la dieta o la irradiación solar. Tampoco se considera totalmente establecida la relación con la exposición a radiaciones ionizantes (explosiones o accidentes nucleares, o profesiones expuestas, como los radiólogos).

Antecedentes médicos y familiares

Hay un riesgo ligeramente superior de presentar un LNH entre los familiares de los pacientes. Esto es difícil de analizar porque la frecuencia es pequeña y hay que tener cuidado con la posible influencia de los cuadros de inmunodeficiencia familiar, en los que el aumento debe considerarse ligado a la alteración inmunitaria.

Entre los antecedentes patológicos de los pacientes con LNH, son relativamente frecuentes los casos de cáncer, sobre todo enfermedad de Hodgkin. También son relativamente habituales, aunque el riesgo que suponen parece ser mínimo, los antecedentes de asma, alergias, artritis reumatoide, tuberculosis y mononucleosis infecciosa. Algunas enfermedades crónicas inflamatorias (síndrome de Sjögren, tiroiditis de Hashimoto, sialoadenitis mioepitelial) preceden en muchos casos a la aparición de linfomas de la zona marginal.

Patogenia y biología molecular

El sistema linfoide tiene una enorme complejidad, y en él participan un gran número de líneas celulares y lugares anatómicos, regulados por múltiples mecanismos moleculares. En ese contexto, se entiende que sea muy difícil resumir los mecanismos patogénicos que conducen al desarrollo de un LNH, pues en él están implicadas muy diversas alteraciones genéticas y moleculares, no habiendo un mecanismo único que explique la totalidad del proceso.

Los LNH pueden proceder de los linfocitos B y T y de sus precursores. Se establece así una primera división[7]:

– Derivados de precursores B.
– Derivados de precursores T.
– Derivados de células inmunocompetentes B.
– Derivados de células inmunocompetentes T.

Los linfomas secundarios a alteraciones en las células precursoras (como el linfoma linfoblástico) son más probables en la niñez, cuando el tamaño de ese compartimiento celular es mayor. Por el contrario, los que son secundarios a alteraciones de poblaciones más diferenciadas (la mayoría de los linfomas difusos agresivos) aparecen con mayor frecuencia en adultos, pues a lo largo de la vida la exposición de las células inmunocompetentes a los antígenos va aumentando gradualmente.

Cuando lo que hay es un bloqueo de la diferenciación (p. ej. los linfomas foliculares), se acumulan de modo progresivo células diferenciadas detenidas en algún punto de su maduración. Estos linfomas son prácticamente desconocidos en los niños, debido al prolongado tiempo necesario para generar una neoplasia por ese mecanismo.

Mecanismos de generación de las neoplasias linfoides

Las neoplasias linfoides (las neoplasias en general) se caracterizan por la autonomía, es decir, por la ausencia de respuesta apropiada a los mecanismos reguladores de la proliferación y la diferenciación. Se generan, como la mayoría de los cánceres humanos, por acumulación progresiva y clonal de lesiones genéticas que afectan a protooncogenes y a genes supresores de tumores. Como consecuencia de ello, la célula (o el clon celular) se vuelve refractaria a la regulación de su diferenciación y proliferación. La mutación, translocación o deleción del material genético, o la inserción de genes extraños (p. ej. genes de origen viral) en las células, son los mecanismos que pueden provocar estos cambios genéticos.

Pero para el desarrollo de la enfermedad neoplásica son necesarios otros cambios, además de la pérdida de la disciplina de crecimiento. Las células que se han transformado en malignas podrían ser reconocidas y destruidas por las células citotóxicas de vigilancia inmunológica, porque expresarían antígenos alterados o de origen viral. Es necesaria la existencia de una alteración funcional simultánea del sistema de vigilancia inmunológica o la supresión de las moléculas de superficie que participan en el reconocimiento inmune (sistema de histocompatibilidad HLA clase I, o de las moléculas para la adhesión leucocitaria), lo que evitaría su destrucción.

Son varios los mecanismos que dan lugar a una acumulación de células malignas. El aumento del índice proliferativo de las células o de la fracción de células proliferantes de un clon celular son quizás las posibilidades más evidentes, pero también la prolongación del tiempo de vida celular tendría ese resultado. Esto último podría ser consecuencia de un bloqueo de la diferenciación, que impidiera la salida al compartimiento diferenciado, o de cambios genéticos que «inmortalicen» las células inhibiendo el mecanismo fisiológico de la apoptosis.

Así pues, se pueden suponer al menos tres mecanismos para el desarrollo de una neoplasia linfoide[8]:

– Una alteración genética trastorna los mecanismos de regulación y limitación del crecimiento (p. ej. una translocación que afecte a los genes específicos de linaje). Produce una célula precursora normal, pero en rápida proliferación. Por este mecanismo puede explicarse el origen de los linfomas de muy alta malignidad (linfoblásticos y Burkitt).
– Un cambio genético ocurrido sobre unas células más diferenciadas y activadas producirá una acumulación anormal de células de su mismo nivel de diferenciación. El origen sería, por ejemplo, una mutación puntual o una deleción de un gen supresor. Esto explicaría el origen de algunos linfomas de células grandes.
– Un cambio genético produce un bloqueo primario de la diferenciación, o bien impidiendo la salida de las células del compartimiento diferenciado, o produciendo un cierto grado de «inmortalidad» a dichas células por blo-

queo de la apoptosis. Estos procesos tendrán como resultado un aumento del tiempo de vida de las células y una acumulación progresiva de las mismas, detenidas en algún punto de su maduración. Éste podría ser el mecanismo causal de los linfomas de bajo grado de malignidad.

Citogenética y biología molecular

Para muchos citogenetistas, el cariotipo de todos los LNH es anormal[9], aunque el porcentaje de casos en los que se consigue demostrar estas anormalidades varía entre el 75-100%.

La activación de algún oncogén es el evento clave, aunque probablemente no el único, del proceso. Un mecanismo frecuentemente implicado en la activación es una translocación cromosómica que yuxtapone los *locus* de las inmunoglobulinas o de los receptores de las células T con los *locus* de protooncogenes inalterados. En otros casos, la activación de oncogenes es el resultado de fusiones genéticas. En el caso de los genes supresores de tumores, tanto su alteración por mutación como su pérdida en distintas deleciones pueden producir su expresión anormal.

En cuanto a los oncogenes, existen también diferentes categorías que, a su vez, producirán resultados biológicos muy diferentes:

- Oncogenes estimulantes directos de la proliferación (como *c-myc*) son frecuentes en los linfomas agresivos.
- Genes supresores de tumores (como *p53*) cuya alteración o ausencia elimina un importante mecanismo de freno al desarrollo neoplásico.
- Genes cuya activación tiene como resultado un bloqueo de la apoptosis y una progresiva acumulación de células de larga vida (oncogén *bcl-2*), lo que es frecuente en los linfomas foliculares.
- Oncogenes cuya función consiste en reintroducir indefinidamente a las células en el ciclo celular, evitando el reposo en la fase G0 *(bcl-1),* lo que es típico de los linfomas de células del manto.

Los mecanismos genéticos implicados no son necesariamente únicos en cada caso, ya que existen linfomas que exhiben simultáneamente varios oncogenes activados.

HISTOPATOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN

El factor pronóstico más importante de los LNH es la variedad histológica, por lo que su exacta tipificación es un requisito imprescindible. La Clasificación Euroamericana Revisada (REAL)[10] de 1994 fue la base para la Clasificación de la OMS[11], que es la vigente en la actualidad para este grupo de neoplasias. A pesar de su aparente complejidad (Tabla 1), hay que tener en cuenta que, en nuestro medio, los linfomas T representan menos del 15% del total de LNH, y que los LNH de origen B más frecuentes se encuadran en menos de 10 formas histológicas (Fig. 1)[12]. Finalmente, para facilitar el uso clínico práctico de esta clasificación, un amplio panel de expertos dividió los LNH en tres grandes grupos de riesgo (Tabla 2)[13,14]. En general, los LNH indolentes tienen una supervivencia prolongada, pero globalmente no son curables a largo plazo (curvas de supervivencia progresivamente decayentes y sin meseta). En contraste, los LNH agresivos y muy agresivos producen mayor mortalidad a corto plazo, pero es posible conseguir la curación definitiva de una proporción variable de pacientes.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas de los LNH dependerán del tipo histológico (que determinará la agresividad del proceso) y del lugar anatómico de presentación. Convencionalmente se establece una distinción entre los LNH de presentación ganglionar y los de presentación extraganglionar. No existe una definición de consenso para estos conceptos. En teoría, los LNH extraganglionares son aquellos que se originan en los territorios que no contienen tejido linfoide (pulmón, hueso, hígado...) o en los tejidos linfoides extraganglionares (anillo de Wal-

Tabla 1. Clasificación OMS de las neoplasias linfoides

Neoplasias de células «B»

- Neoplasias de los precursores de las células B
  - Leucemia/linfoma linfoblástico B
- Neoplasias de células B periféricas
  - Leucemia linfática crónica B/linfoma linfocítico de células pequeñas
  - Leucemia prolinfocítica B
  - Linfoma linfoplasmacítico
  - Linfoma esplénico de la zona marginal (± linfocitos vellosos circulantes)
  - Tricoleucemia
  - Mieloma de células plasmáticas/plasmocitoma
  - Linfoma extraganglionar de células B de la zona marginal de tipo MALT
  - Linfoma ganglionar de células B de la zona marginal
  - Linfoma folicular
  - Linfoma de células del manto
  - Linfoma difuso de células grandes B
    - Subvariedades
      - Centroblástico
      - Inmunoblástico
      - Anaplásico
      - Rico en linfocitos/histiocitos
      - Granulomatosis linfomatoidea
      - Plasmablástico
    - Formas clínicas diferenciadas
      - Primitivo mediastínico
      - Intravascular
      - Linfoma de cavidades
  - Linfoma de Burkitt

Neoplasias de células «T» y de células «NK»

- Neoplasias de los precursores de las células T
  - Leucemia/linfoma linfoblástico T
- Neoplasias de células T periféricas y de células NK
  - Leucemia prolinfocítica T
  - Leucemia linfocítica de células T granulosas
  - Leucemia agresiva de células NK
  - Leucemia/linfoma de células T del adulto
  - Linfoma extraganglionar de células NK/T de tipo nasal
  - Linfoma intestinal de células T (tipo enteropatía)
  - Linfoma hepatoesplénico de células T-γ-δ
  - Linfoma paniculítico subcutáneo de células T
  - Micosis fungoide/síndrome de Sézary
  - Linfoma cutáneo de células T/*null*, anaplásico de células grandes
  - Linfoma de células T periféricas (sin otra especificación)
  - Linfoma angioinmunoblástico de células T
  - Linfoma sistémico de células T/*null*, anaplásico de células grandes

Enfermedad de Hodgkin

- Linfoma de Hodgkin nodular, de predominio linfocítico
- Linfoma de Hodgkin clásico
  - Esclerosis nodular (grados I y II)
  - Rico en linfocitos
  - Celularidad mixta
  - Depleción linfocitaria

Tabla 2. Esquema clínico de las neoplasias del sistema linfoide		
	Linfomas B	**Linfomas T**
Linfomas indolentes	LLCP/LLC L. linfoplasmacítico L. zona marginal MALT Esplénico Ganglionar L. folicular (I y II)	Micosis fungoide/SS Otros
Linfomas agresivos	L. células del manto L. folicular (III) L. difuso células grandes B L. mediastínico primario	L. T periféricos L. anaplásicos T Otros
Linfomas muy agresivos	L. Burkitt	L. linfoblástico T

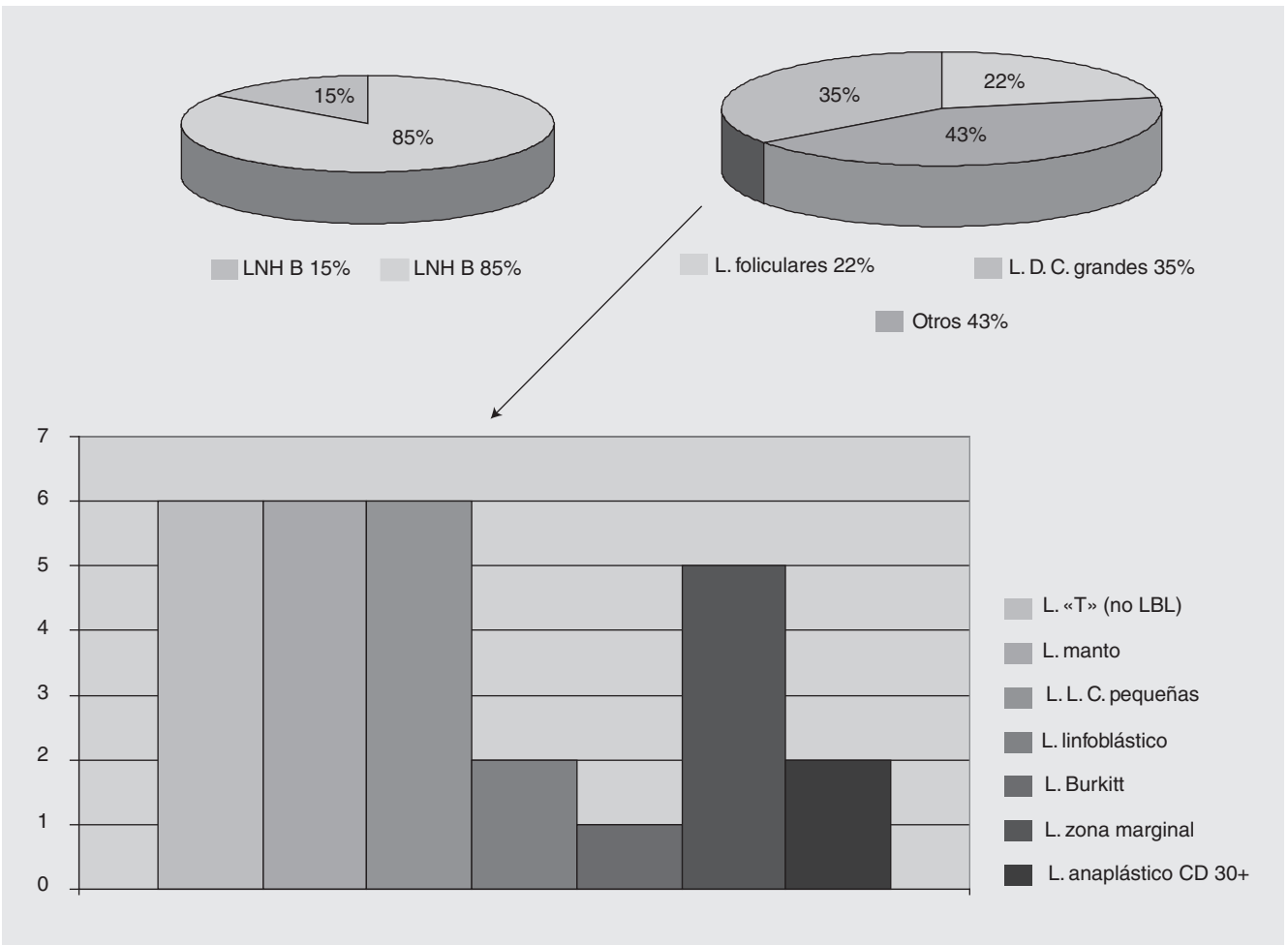


Figura 1. Frecuencia relativa de los diferentes linfomas.

deyer, placas de Peyer intestinales...). Sin embargo, en la práctica, en muchos casos resulta imposible determinar el lugar donde se originó el LNH. Por ello, la definición más ecléctica establece el sitio anatómico de presentación (ganglionar o extraganglionar) como el lugar en que el tumor fue advertido por primera vez, y que es el lugar predominante de la enfermedad clínicamente detectable en el momento del diagnóstico.

Linfomas no hodgkinianos ganglionares

Representan el 60-80% de los LNH y se manifiestan en forma de adenopatías indoloras de crecimiento progresivo (en los LNH de bajo grado puede existir historia de adenopatías «fluctuantes»). Puede afectarse cualquier grupo ganglionar, con mayor frecuencia los ganglios periféricos que los centrales, sin seguir necesariamente una progresión «ordenada y por contigüidad», como ocurre en la enfermedad de Hodgkin. La afectación de regiones ganglionares internas puede producir síntomas indirectos, como el síndrome de compresión de vena cava superior u otros síntomas torácicos (en el caso de la afectación mediastínica) o molestias abdominales (en el caso de la afectación retroperitoneal). En ocasiones, la primera manifestación clínica del proceso es el resultado de una invasión por contigüidad de órganos vecinos (p. ej. síndrome de compresión medular).

Los síntomas sistémicos, llamados síntomas «B» (pérdida de peso, sudoración profusa nocturna y fiebre) pueden aparecer hasta en un 25-45% de los pacientes.

Linfomas no hodgkinianos extraganglionares

En ellos, los síntomas de presentación vendrán determinados por el órgano afectado, por lo que la clínica puede ser muy variada. Se han descrito LNH de prácticamente todos los órganos del cuerpo humano. Por orden decreciente, los más frecuentes son:

– Gastrointestinales (38%).
– Anillo de Waldeyer (14%).
– Piel (7%).
– Glándulas salivares (5%).
– Hueso, pulmón, tiroides, mama, etc.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS Y ESTUDIO DE EXTENSIÓN

Estadificación

El proceso de estadificación, también llamado estudio de extensión, es un procedimiento sistematizado y sistemático que permite conocer de manera exacta todo aquello que se necesita saber sobre el paciente y su enfermedad para poder llevar a cabo la toma de decisiones médicas. Su pretensión última es averiguar si la enfermedad está presente en determinados órganos o sistemas y hasta qué punto ha afectado a su función. Simultáneamente a esto, se busca obtener datos sobre el propio paciente (relacionados o no con la enfermedad) que puedan tener importancia para la elección y desarrollo del tratamiento.

La estadificación permite conocer los factores de riesgo de cada caso concreto y, en consecuencia, establecer un juicio pronóstico del paciente. Esto llevará a decidir un plan terapéutico, a la vez que nos da datos sobre el paciente en variables no directamente relacionadas con el proceso que atendemos y que pueden influir de forma relevante en los acontecimientos. De esta forma podremos prevenir complicaciones, tanto derivadas de la propia enfermedad y su tratamiento, como de las características particulares del paciente concreto.

El resultado de la estadificación debe ser el encuadre del paciente y su enfermedad en una clasificación preestablecida. De esta forma obtendremos información sobre los aspectos referidos de riesgo y, en consecuencia, podremos establecer el pronóstico y el plan terapéutico. A la vez conseguiremos un sistema descriptivo para comunicar la extensión de la enfermedad que permita la comparación de resultados terapéuticos entre series de pacientes.

Dentro de los linfomas se incluyen entidades con grandes diferencias clínicas (presentación clínica, historia natural, pronóstico y respuesta al

Tabla 3. Clasificación de estadios de Ann Arbor/Cotswolds
Estadio I
Afectación de una única región ganglionar o una única estructura linfoide (bazo, timo, anillo de Waldeyer) (I) Afectación de una única y «limitada» localización extralinfática (I-E)
Estadio II
Afectación de dos o más regiones ganglionares al mismo lado del diafragma (II) Afectación limitada y por contigüidad (a partir de una zona ganglionar afecta) de una localización extralinfática y de una o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma (II-E) Debe indicarse el número de localizaciones ganglionares con un dígito en subíndice: II_4; II_3...
Estadio III
Afectación de regiones linfáticas a ambos lados del diafragma (III), que pueden acompañarse de afectación extralinfática localizada (III-E) Se distingue: – Estadio III-1: afectación esplénica o de ganglios hiliares hepáticos o esplénicos, celíacos o portales – Estadio III-2: afectación de ganglios paraaórticos, ilíacos o mesentéricos
Estadio IV
Afectación diseminada de uno o más órganos extralinfáticos, asociada o no a enfermedad en los ganglios linfáticos Debe indicarse en subíndice las iniciales del los órganos afectos (M: médula ósea; H: hígado; L: pulmón; O: hueso; P: pleura; D: piel) Criterio «masa abultada (Bulky)»: añadir la letra X Cualquier masa ganglionar ≥ 10 cm, medible por exploración física o medios de imagen En mediastino (Rx simple de tórax): el diámetro máximo de la masa es ≥ 1/3 del diámetro del tórax medido a la altura de D5-D6 Síntomas: – Asintomático – Fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso > 10% del peso corporal en los 6 meses previos

tratamiento). Por ello, al hacer recomendaciones sobre los estudios a practicar para conocer la extensión de la enfermedad, es necesario añadir numerosas consideraciones sobre algunos casos particulares en los que debemos modificar parcialmente el comportamiento general.

Sistemas de estadificación

No existe un sistema estandarizado de estadios diseñado específicamente y aplicable a los pacientes con LNH. Aunque se utilizan ampliamente los estadios de Ann Arbor (modificados en Cotswolds)[15,16] para la clasificación, éstos fueron diseñados para la EH (Tabla 3), y al ser aplicados a los LNH adolecen de innumerables defectos, por lo que han sido objeto de amplias críticas. Las dificultades radican en que no se cumplen las condiciones que debe reunir un buen sistema de clasificación: la distribución porcentual de pacientes entre los estadios es irregular, con la mayor parte de los mismos en estadios avanzados (p. ej. en los linfomas foliculares son mayoría los estadios IV), y no discrimina adecuadamente el pronóstico (las diferencias entre los estadios II, III y IV no son, en muchos casos, apreciables). Por otra parte, hay aspectos no reconocidos por la clasificación (carga tumoral, afectación de determinados órganos, elevación de la LDH plasmática y, sobre todo, el subtipo histológico) que llegan a tener mayor influencia en el pronóstico que el estadio Ann Arbor.

Sin embargo, para los linfomas gastrointestinales existe un amplio consenso de uso de la Clasificación de Musshoff/Lugano[17,18], diseñada

Tabla 4. Estadificación de los LNH gastrointestinales. Clasificación de Musshoff/Lugano

Estadio I
– Tumor limitado al tracto GI • Lugar primario único • Lugar primario múltiple, lesiones no contiguas
Estadio II
– Tumor extendido a los ganglios del abdomen desde la lesión GI primaria • II1: ganglios locales (paragástricos o paraintestinales) • II2: ganglios distantes (mesentéricos, paraaórticos, paracava, pélvicos e inguinales)
Estadio IIE
– Penetración de la serosa e infiltración de órganos o tejidos adyacentes • Enumerar los lugares de afectación P. ej. $IIE_{(páncreas)}$ $IIE_{(l.\ grueso)}$ $IIE_{(pared\ abdominal)}$ • Si existe afectación simultánea ganglionar y de órganos vecinos, se anotará II1E o II2E, enumerando los lugares afectados
Estadio IV
– Afectación extraganglionar diseminada o afectación ganglionar extradiafragmática

Nota: no existe estadio III para los LNH GI.

específicamente para ellos a partir de una modificación del esquema de estadios de Ann Arbor (Tabla 4).

En los linfomas en edad pediátrica, sobre todo el linfoma de Burkitt, se han propuesto diversos esquemas de estadificación (NCI, *St. Jude*) específicos. El más utilizado es el esquema del *St. Jude's Children's Research Hospital* o esquema de Murphy.

A falta de un sistema de estadios de aceptación universal, en la práctica se emplean los índices pronósticos, que comentaremos en el apartado dedicado a los factores pronóstico.

Procedimientos de estadificación

Son las exploraciones que debemos realizar a los pacientes durante el estudio de extensión tras el diagnóstico de la neoplasia, y que permiten su correcto estudio de extensión. Debido a la diversidad de los linfomas, dichos estudios variarán en función del tipo de linfoma y de su presentación clínica.

Los procedimientos de estadificación a realizar a los pacientes con linfoma deben ser completos, incluyendo anamnesis, exploración clínica y exploraciones analíticas, de diagnóstico por la imagen y de estudio histopatológico de determinados órganos. Sin embargo, los estudios a realizar deben limitarse a aquellos que permitan planificar el tratamiento, minimizando molestias a los pacientes y costes económicos. Una prueba diagnóstica cuyo resultado no influya en la actitud terapéutica no debería realizarse.

Recomendaciones de estadificación

De acuerdo con la opinión de los expertos, se pueden hacer algunas recomendaciones generales sobre las exploraciones que debe incluir el estudio de extensión inicial de los linfomas. Sobre ellas hay variaciones determinadas por el tipo histológico, la presentación clínica y de situaciones clínicas concretas.

El diagnóstico de un linfoma y su preciso subtipo lo ofrecerá el estudio histopatológico de la biopsia de

un ganglio o de un tejido infiltrado por el mismo. Se considera actualmente imprescindible el estudio inmunohistoquímico para conocer el fenotipo inmunológico, y son recomendables en muchos casos los estudios citogenético y molecular para determinar la presencia de alteraciones genéticas, que pueden ser necesarios para precisar el diagnóstico de algunos subtipos y para establecer el pronóstico.

Estudios recomendados en todos los pacientes

Historia clínica

- Antecedentes familiares.
- Inmunodeficiencias congénitas o adquiridas.
- Tratamientos previos con quimioterapia (QT) o RT.
- Tiempo y modo de evolución de las adenopatías.
- Presencia de síntomas «B».
- Síntomas que puedan hacer sospechar afectación extralinfática.

Exploración física

- Localización y tamaño de las adenopatías palpables (sin omitir los grupos ganglionares pre y retroauriculares, epitrocleares, poplíteos, etc.).
- Organomegalias.
- Inspección de la piel.
- Exploración del anillo de Waldeyer (por un especialista ORL).

Analítica

- Hemograma con frotis de sangre periférica y VSG.
- Bioquímica (función renal y hepática, LDH, albúmina, calcio, ácido úrico).
- Hemostasia básica.
- β_2-microglobulina.
- Cuantificación de inmunoglobulinas e inmunoelectroforesis.
- Subpoblaciones linfocitarias de sangre periférica.
- Cupremia.
- Serología VIH, VEB, VHB y VHC.

Estudios de imagen y medicina nuclear

- Radiografía simple de tórax (posteroanterior y lateral).
- TC de tórax, abdomen y pelvis, con cortes a intervalos de 1 cm.
- Gammagrafía corporal con Ga^{67} (que puede sustituirse por la PET).
- Tomografía por emisión de positrones (PET)[19,20] (se recomienda en todos los casos de linfomas agresivos potencialmente curables).

Estudios patológicos

- Biopsia de médula ósea.
- Biopsia hepática percutánea o por laparoscopia (si sospecha de afectación hepática).
- Biopsia dirigida de cualquier lugar extraganglionar en el que exista sospecha clínica de infiltración.

Estudios indicados en función de la presencia de síntomas específicos

- Síntomas neurológicos: TC o RM cerebral o medular, punción lumbar y estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR).
- Alteraciones visuales: examen oftalmológico con lámpara de hendidura.
- Dolor óseo: gammagrafía ósea (confirmar con Rx y biopsia si es necesario).
- Síntomas gastrointestinales: estudios Rx baritados y/o endoscopias.
- Síntomas cardíacos: ecocardiografía, estudio de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (por ecocardio o ventriculografía isotópica).

Estudios indicados en pacientes con histología o localizaciones específicas

- Linfoma linfoblástico y linfoma de Burkitt: punción lumbar y estudio de LCR.
- Linfoma difuso de células grandes B, con afectación de médula ósea, testículo, senos paranasales o espacio epidural: punción lumbar y estudio de LCR.
- Linfoma folicular: determinación de *bcl-2* en sangre periférica y médula ósea.
- Linfoma de testículo: ecografía del testículo contralateral, estudio del anillo de Waldeyer y exploración cuidadosa de la piel (10% de afectación), punción lumbar y estudio de LCR.
- Linfoma primario del sistema nervioso central (SNC): TC y RM cerebral, punción lumbar y estudio de LCR, examen oftalmológico con lámpara de hendidura. No se considera necesario el estudio de extensión sistémico.
- Linfoma orbitario: estudio del SNC con TC o RM.
- Linfomas de cavidad nasal o senos paranasales: TC o RM de la zona, punción lumbar y estudio de LCR.
- Linfomas del anillo de Waldeyer: estudio gastrointestinal (10% de afectación) (Rx baritadas; endoscopia).
- Linfomas gastrointestinales: exploración del anillo de Waldeyer.
- Linfoma tiroideo: estudio gastrointestinal.
- Linfoma de mama: mamografía bilateral (20% existe afectación bilateral).
- Linfoma óseo: estudio completo del esqueleto con gammagrafía ósea y Rx de confirmación (1/3 de los casos tienen afectación en otros huesos).

Factores pronósticos

Son muchas las variables que han sido analizadas como posibles factores pronóstico en los LNH. Las múltiples series empleadas para su estudio han dado resultados diversos, con algunas de ellas cuya importancia es constante y que se repiten de forma totalmente coherente, y otras que aparecen de forma ocasional como útiles. Todo este prolijo proceso de estudio ha generado un completo cuerpo de conocimientos que en los últimos años se ha traducido en unos índices pronóstico (combinación de varios factores pronóstico para generar una variable compleja más predictiva y, por lo tanto, más útil para la práctica clínica) cuyo uso se está generalizando y que los oncólogos utilizan para tomar decisiones cuando tratan LNH.

Dado que el factor pronóstico individualmente más importante de los LNH en su conjunto es el tipo histológico, estos índices pronósticos empiezan a diferenciarse como específicos para cada tipo histológico.

Efectivamente, los estudios de factores pronóstico realizados para la totalidad de los LNH demostraron que el subtipo histológico es el dato individual con mayor importancia[21]. Ello traduce que los diversos tipos de LNH son, en realidad, neoplasias muy diferentes aunque compartan muchas características. Como consecuencia, en la actualidad se considera que en lo posible deben estudiarse otros factores de forma diferenciada para cada subtipo. Esto es difícil por razones de frecuencia, pero en la práctica se estudian por separado los LNH foliculares y los linfomas «agresivos», que se corresponden básicamente con el linfoma de células grandes B, el linfoma del manto, el linfoma anaplásico y el linfoma T periférico.

Linfomas agresivos

Los estudios univariantes permitieron la identificación de múltiples factores que permitían aproximaciones al pronóstico y que podían ser catalogados en tres grupos:

- Relacionados con el paciente: edad, estado general, comorbilidad.
- Relacionados con la masa tumoral: localizaciones ganglionares y extraganglionares afectas, existencia de masas abultadas, niveles de LDH, síntomas B.
- Relacionados con las características del tumor: fundamentalmente características inmunofenotípicas y citogenéticas.

Algunas de ellas también pueden considerarse fundamentalmente relacionadas con la interacción entre el paciente y el tumor (síntomas B, estado general).

El sistema de clasificación de Ann Arbor, diseñado como hemos dicho para la enfermedad de Hodgkin y, en consecuencia, con bastantes problemas para su aplicación a los LNH, sigue siendo de uso generalizado, y aporta una información de indudable importancia combinando datos de los tres grupos (fundamentalmente de los dos primeros).

Los estudios multivariantes permiten depurar aquellos factores con mayor peso individual y no relacionados con otras características del paciente o de la enfermedad. Grandes series de pacientes tratados con protocolos de QT más o menos similares permitieron proponer grupos de gravedad diferente. Del trabajo realizado surgió (publicado en 1993)[22] el Índice Pronóstico Internacional (IPI), que define cinco variables pronósticas (edad, estado general, estadio Ann Arbor, niveles de LDH y número de localizaciones extraganglionares afectas). De esta forma se definen tres grupos pronóstico: de bajo riesgo (0-1 variable), de riesgo intermedio (2-3) y de alto riesgo (4-5), subdividiendo el segundo en riesgo intermedio bajo (2 variables) y riesgo intermedio-alto (3). Este sistema ha sido posteriormente validado de forma prospectiva y es actualmente de uso general para el establecimiento del pronóstico y ajuste de la agresividad del tratamiento, permitiendo además la estratificación dentro de ensayos clínicos (Tabla 5).

La edad siempre aparece identificada como factor pronóstico, pero muchos datos sugieren que, en realidad, está más en relación con una reducción de la intensidad del tratamiento. De todas formas, estos resultados no son uniformes y, en el momento actual, aunque se utiliza también un IPI ajustado por edad, éste no es de aceptación general.

Estudios sobre el valor del IPI en las distintas fases del seguimiento de la enfermedad sugieren que el estado general es el factor más importante para la evolución en las primeras fases del tratamiento (primeros meses), mientras que el estadio es el que tiene mayor poder predictivo para las potenciales complicaciones tardías (más allá de 2 años).

Tabla 5. Índice pronóstico internacional (IPI: *international prognostic index*)

Variables:	Edad	(< 60 *vs* ≥ 60 años)
	Estadio Ann Arbor	(I-II *vs* III-IV)
	N.º de áreas extraganglionares	(0-1 *vs* ≥ 2)
	Estado general	(PS 0-1 *vs* ≥ 2)
	LDH	(Normal *vs* anormal)
	Asignando una puntuación 0-1 a cada variable de las descritas, se definen 4 grupos de riesgo:	
	– Bajo riesgo:	Puntuación 0-1
	– Riesgo intermedio/bajo:	Puntuación 2
	– Riesgo intermedio/alto:	Puntuación 3
	– Alto riesgo:	Puntuación 4-5

También se ha demostrado el valor predictivo del IPI para los distintos subtipos histológicos de la clasificación REAL.

Hay algunas variables no incluidas en el IPI y que parecen conservar capacidad pronóstica independiente, por lo que su adición al modelo mejoraría su poder discriminativo. Entre ellas cabe citar la β_2-microglobulina y el inmunofenotipo (con peor pronóstico para los linfomas T).

Está pendiente de determinar de forma completa el valor predictivo que pueden añadir al modelo variables biológicas como hiperexpresión de bcl-2 o Ki-67, mutación de *p53* o fracción de células en fase S.

Las características «evolutivas» de la enfermedad, es decir, aquellas estrictamente ligadas a la aplicación del tratamiento, sólo pueden ser consideradas como factor pronóstico para aquellas decisiones que se tengan que tomar en el momento que se pueden conocer. Es decir, no se puede decir que la ausencia de respuesta al tratamiento es signo de mal pronóstico, pues es un dato desconocido en el momento de tomar la decisión terapéutica. Datos como el mal pronóstico que implica la tardanza en alcanzar la remisión (o a la inversa, el buen pronóstico de la remisión precoz) pueden servir para modificar la estrategia de tratamiento a partir de un momento de su desarrollo. Algo similar cabe decir de la intensidad de dosis administrada, espe-

Tabla 6. Índice pronóstico internacional para linfomas foliculares (FLIPI)

Variables:	Edad	(< 60 *vs* ≥ 60 años)
	Estadio Ann Arbor	(I-II *vs* III-IV)
	N.o de áreas ganglionares	(0-3 *vs* ≥ 4)
	Hemoglobina	(≥ 12 *vs* ≥ 12)
	LDH	(Normal *vs* anormal)
	Asignando una puntuación 0-1 a cada variable de las descritas, se definen 3 grupos de riesgo:	
	– Bajo riesgo:	Puntuación 0-1
	– Riesgo intermedio:	Puntuación 2-3
	– Alto riesgo:	Puntuación 4-5

cialmente en las primeras fases del tratamiento. Por el momento no hay datos que demuestren la eficacia de estrategias basadas en modificar el tratamiento a partir de un momento dado en función de estas características (p. ej. aumento de agresividad si no se alcanza la remisión precoz).

Linfomas foliculares

En estadios avanzados no se consideran curables con tratamientos convencionales, y presentan una evolución por brotes de progresión tumoral con una larga supervivencia global (SG) (quizás > 10 años de media). Tienen dos características especiales: que un elevado porcentaje de los casos (del 60-70%) se presentan en estadios avanzados (III-IV), y que la edad media del paciente en el momento del diagnóstico es superior a otros tipos histológicos, rondando los 60 años.

Con estas características se hace necesario la identificación de aquellos casos cuyo pronóstico justifica la aplicación de tratamientos agresivos, incluso dentro de protocolos experimentales.

Se aceptan como factores independientes: la edad, estado general, síntomas «B», número de localizaciones extraganglionares, volumen tumoral y niveles séricos de LDH y β_2-microglobulina.

Existen diversas formas de valorar el volumen tumoral, pero todas han resultado difícilmente reproductibles en series distintas a aquellas con las que fueron diseñados.

La combinación de niveles de LDH y β_2-microglobulina delimita bien grupos pronóstico, pero tiene el inconveniente del pequeño porcentaje de casos de mal pronóstico (con las dos cifras elevadas). Algo similar sucede con el IPI (sólo un 10% de casos en grupos de mal pronóstico).

Recientemente se ha propuesto un nuevo índice, denominado FLIPI, que parece más útil como herramienta pronóstica. En él se mantienen, respecto al IPI, el estadio, la edad y el nivel de LDH, apareciendo el nivel de hemoglobina y el número de áreas ganglionares en lugar del estado general y las áreas extraganglionares (Tabla 6)[23].

ESTRATEGIA TERAPÉUTICA GENERAL DE LOS LINFOMAS NO HODGKINIANOS

La gran cantidad de tipos histológicos y formas de presentación de los LNH, y la ausencia de tratamientos de eficacia universal o estándares, hace difícil la sistematización del tratamiento de los casos concretos, que siempre se abordará desde una perspectiva individual y multidisciplinaria. En general, podemos decir que la estrategia terapéutica dependerá de, al menos, cinco factores: subtipo histológico, edad, extensión de la enfermedad, lugar anatómico de presentación y experiencia del centro donde sea tratado el paciente.

Aunque la agrupación de distintos tipos histológicos, biológicamente diferentes, bajo un mismo epígrafe siempre resulta artificiosa, todavía no disponemos de tratamientos específicos para cada uno de ellos. Por este motivo, al hablar del tratamiento de los LNH, es necesario dividirlo en aquellos grupos de linfomas o de pacientes cuyo tratamiento tiene rasgos comunes. Así, revisaremos la terapéutica de los LNH indolentes, linfomas de células del manto, LNH agresivos del adulto, LNH agresivos del anciano y LNH de muy alta malignidad.

Es importante recordar que en los LNH apenas existen guías clínicas o consensos avalados internacionalmente por instituciones o grupos de expertos aplicables a estos pacientes[24-27]. Para nues-

tro país, existe un libro de consenso donde pueden encontrarse recomendaciones y algoritmos de decisión útiles en la toma de decisiones para casos concretos[28].

Linfomas no hodgkinianos indolentes

Los términos linfomas de bajo grado de malignidad o linfomas indolentes agrupan a aquellos subtipos histológicos caracterizados por una larga historia natural, un comportamiento clínico inicialmente poco agresivo, una buena respuesta a los tratamientos oncológicos y, por contra, unas curvas de supervivencia progresivamente decayentes, sin aparentes curaciones a largo plazo, salvo en los casos poco frecuentes que se presentan en estadios localizados. Estos subtipos son: linfoma linfocítico de células pequeñas, linfomas foliculares y linfomas B de la zona marginal (ganglionares y extraganglionares). Los linfomas de células del manto, inicialmente incluidos entre los linfomas de bajo grado, presentan una historia natural y un patrón de respuestas diferente, por lo que es conveniente analizarlos por separado. Por su parte, los linfomas foliculares con predominio de células grandes (grado II de la OMS) tienen un comportamiento menos indolente y deben ser tratados siguiendo las pautas de los linfomas agresivos del adulto[29,30].

Estadios localizados (I y II) sin factores de riesgo

Son el grupo menos numeroso (< 20%), e históricamente la principal opción terapéutica ha sido la radioterapia (RT), que puede conseguir la curación definitiva de más de la mitad de los pacientes. Las dosis recomendadas oscilan entre 30-40 Gy, y la tendencia mayoritaria es la de irradiar campos regionales, con sobreimpresión de las zonas afectas[31].

La asociación de QT (p. ej. CHOP × 3-6 en pacientes jóvenes o CVP × 3-6 en ancianos), probablemente asociada a rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD20), seguida de RT sobre los campos afectos, podría mejorar los resultados de la RT aislada, tal y como apuntan algunos pequeños estudios aleatorizados[32], por lo que la tendencia actual apunta al uso de la asociación QT + RT. Según Coiffier, la RT aislada sólo estaría indicada en enfermos mayores con enfermedad localizada, debiéndose emplear tratamiento combinado en todos los demás pacientes en estadios I-II[33].

Estadios avanzados (III y IV) y/o con factores de riesgo

Representan más del 80% de los casos; afectan sobre todo a pacientes de edad media y avanzada, y es frecuente la invasión de la médula ósea. A pesar de una larga historia natural, las curvas de supervivencia son progresivamente decayentes, sin aparentes curaciones a largo plazo.

La primera cuestión a plantear es la indicación de iniciar tratamiento desde el momento del diagnóstico. Existen cuatro grandes estudios aleatorizados, con resultados similares, que demuestran que, en casos muy seleccionados de comportamiento especialmente indolente, la demora en el inicio del tratamiento no supone perjuicio alguno en términos de supervivencia[34], por lo que una alternativa razonable puede ser la abstención terapéutica, demorando el inicio del tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de complicaciones por la misma. Sin embargo, en la práctica, la mayor parte de los casos deben tratarse una vez establecido el diagnóstico. Existe una serie de criterios, sobre los que existe un amplio consenso, acerca de la indicación de iniciar tratamiento en estos casos (Tabla 7).

Una vez sentada la indicación de tratamiento, la QT es el arma terapéutica básica (Tabla 8). No parece existir diferencias apreciables, en términos de supervivencia, entre el empleo de mono-QT oral con agentes alquilantes (clorambucil-prednisona o ciclofosfamida-prednisona) y la poliquimioterapia (CVP o CHOP), aunque esta última consigue mayor número de respuestas y en un menor plazo de tiempo. Los análogos de las purinas (fludarabina y cladribina) son fármacos activos e interesantes,

Tabla 7. Indicaciones para iniciar tratamiento en linfomas foliculares

Sintomatología general (síntomas B)
Síntomas locales por enfermedad voluminosa
Compromiso visceral por compresión o infiltración
Citopenias por infiltración medular
Rápida progresión tumoral
Transformación histológica
Preferencia/insistencia del paciente

aunque su utilidad en la primera línea no está del todo establecida.

En fechas recientes se ha demostrado que, en el tratamiento de primera línea, la asociación de QT más rituximab aumenta significativamente la supervivencia libre de progresión (SLP) y la SG frente a la QT aislada, por lo que rituximab asociado a QT es la base del tratamiento inicial actual[35,36].

El tratamiento de mantenimiento con IFN α (3-4,5 MU/3/semana, durante 1 año), una vez se ha alcanzado la respuesta con QT, produce un claro aumento de la SLP (un objetivo considerado útil en este grupo de linfomas), y aunque con un impacto probablemente menor, una mayor SG[37]. Estos beneficios deben balancearse con la toxicidad del fármaco, que aunque asumible y moderada en la mayor parte de los pacientes, puede ser importante y obligar a su suspensión en casos puntuales[38].

Otra estrategia de mantenimiento que se está incorporando al tratamiento de los linfomas indolentes consiste en la administración de rituximab a largo plazo en aquellos pacientes que han tenido una buena respuesta al tratamiento de primera línea. Los resultados de los primeros estudios disponibles[39] son muy interesantes, y es probable que esta estrategia se incorpore al tratamiento inicial estándar en los próximos años, tal y como ya ha sido demostrado en el tratamiento de segunda línea[40].

El tratamiento de consolidación, en primera línea, empleando QT intensiva con apoyo de progenitores hematopoyéticos no ha aportado resultados claramente positivos en términos de supervivencia en los estudios comparativos publicados, por lo que no parece una estrategia recomendable en este contexto[41-44].

Linfomas de células del manto

No deben ser considerados linfomas indolentes, pues su pronóstico es claramente desfavorable. La mediana de edad es próxima a 60 años, y más del 80% son estadios avanzados, con frecuente

Tabla 8. Esquema general de tratamiento de los linfomas indolentes avanzados

Esquema general	QT + rituximab × 3-4: evaluación	Si RC o RP: completar QT × 3-4 (total 6-8) – Si RC: valorar mantenimiento con IFN o rituximab – Si RP: valorar QT de 2.ª línea o mantenimiento
		Si EE o PE: cambiar a esquema de 2.ª línea
Combinaciones de QT	Clorambucil-prednisona	+ clorambucil: 10 mg/m² v.o. días 1 al 15-20 + prednisona: 10 mg/m² v.o. días 1 al 15-20 Ciclos/28 días
	Ciclofosfamida-prednisona	+ ciclofosfamida: 400 mg/m² v.o. días 1-5 + prednisona: 100 mg/m² v.o. días 1-15 Ciclos/28 días
	CVP	+ ciclofosfamida: 650-1.000 mg/m² ev. día 1 + vincristina: 1,4 mg/m² ev. día 1 + prednisona: 100 mg d.t. v.o. días 1-5 Ciclos/21-28 días

d.t.: dosis total.

Tabla 9. Esquema general de tratamiento de los linfomas agresivos localizados y de buen pronóstico

Esquema general	QT + rituximab × 3: evaluación	Si RC: fin QT y RT de consolidación Si RP: completar QT _ 3 (total 6) – Si RC: fin QT y RT de consolidación – Si RP: valorar QT de 2.ª línea
		Si EE o PE: cambiar a esquema de 2.ª línea

invasión hepatoesplénica, de médula ósea y de otros órganos extraganglionares, en especial el tracto gastrointestinal. El curso clínico es moderadamente agresivo (peor en la variante linfoblastoide) y parece ser incurable con los tratamientos actuales. El patrón de respuestas a la QT es diferente al de otros LNH, con menos de un 40% de RC, un corto tiempo hasta la progresión (15-18 meses) y una supervivencia mediana de sólo 3 años[45].

No existen recomendaciones generales para su tratamiento. En las formas localizadas, la asociación de QT más RT puede ser una opción razonable. En las formas avanzadas la QT agresiva tipo CHOP no mejora de modo significativo los resultados de los alquilantes orales o los esquemas tipo CVP. Rituximab asociado a QT convencional logra resultados apreciables[46], que parecen superiores a los obtenidos por la QT aislada, aunque con escaso impacto en la SG[47]. La utilización de esquemas complejos de alta agresividad, tales como Hyper-CVAD alternado con MTX y Ara-C a dosis altas, se muestra muy activa en la experiencia aislada del *MD Anderson,* asociada[48] o no[49] a QT intensiva con apoyo de progenitores hematopoyéticos, o en asociación con rituximab[50]. Aun en ausencia de estudios comparativos entre los tratamientos convencionales y estos esquemas agresivos, la tendencia que se está generalizando consiste en ofrecer tratamiento agresivo a los pacientes jóvenes, sin comorbilidad, capaces de tolerar estos esquemas.

La QT intensiva con apoyo de progenitores hematopoyéticos puede ser útil para algunos pacientes seleccionados, en los que sea factible el procedimiento, y aunque no existen estudios comparativos, un estudio de casos y controles apoya su empleo en la consolidación de la primera respuesta[51].

Linfomas no hodgkinianos agresivos del adulto

Bajo el término linfomas agresivos del adulto se engloban los siguientes subtipos histológicos: linfoma folicular grado III, linfoma difuso de células grandes B (y sus variedades); linfoma de células T periféricas y linfoma anaplásico de células grandes CD30+. Son, en términos relativos, el grupo más numeroso y son curables en un porcentaje variable.

Estadios localizados sin factores de riesgo

Los estadios I y II, sin masas voluminosas y sin otros factores de riesgo, constituyen menos del 30% del total de LNH agresivos del adulto. Su pronóstico es excelente, con más del 75% de curaciones a largo plazo, y su tratamiento se basa en el uso de QT (CHOP o similares). El tratamiento combinado con QT de corta duración (3-4 ciclos) (Tabla 9) y RT ofrece los mismos resultados que una QT estándar y con una menor toxicidad tardía[52,53], y ha sido el habitual hasta la actualidad. En ningún caso debe administrarse tratamiento local exclusivo.

Los resultados del estudio MInT, comunicado recientemente, demuestran que la asociación de QT más rituximab es netamente superior a la QT aislada en pacientes con linfomas agresivos de buen pronóstico[54].

Estadios avanzados y/o con factores de riesgo

Son el grupo más numeroso (> 70%) y el de peor pronóstico (entre el 10-50% de curaciones, según el grupo de riesgo).

Tabla 10. Combinación CHOP-rituximab/21	
CHOP-rituximab	+ rituximab: 375 mg/m² ev. día 1 + ciclofosfamida: 750 mg/m² ev. día 1 + adriamicina: 50 mg/m² ev. día 1 + vincristina: 1,4 mg/m² ev. día 1 + prednisona: 100 mg d.t. v.o. días 1-5 Ciclos/21 días

d.t.: dosis total.

El tratamiento básico lo constituye la QT. El esquema clásico CHOP, aun siendo insatisfactorio, no ha sido superado por ninguna combinación posterior (los llamados esquemas de 2.ª y 3.ª generación)[55,56]. El tratamiento combinado de QT más rituximab (una dosis de 375 mg/m² antes de cada ciclo de QT) ofrece una ganancia neta en términos de SG[57-59], por lo que el esquema CHOP-rituximab es el considerado estándar en la actualidad para los linfomas agresivos de fenotipo B (Tabla 10). El aumento de la intensidad de la dosis administrada, mediante la reducción de los intervalos entre ciclos (CHOP/14 días) o mediante el aumento de las dosis de ciclofosfamida y adriamicina, es una opción a considerar[60], ya que en los estudios publicados ofrece mejores resultados que la administración de dosis convencionales cada 21 días[61-63].

Puede emplearse la RT como tratamiento de consolidación en casos seleccionados, como la irradiación de masas voluminosas iniciales.

El apoyo es una parte fundamental del tratamiento de los linfomas agresivos (Tabla 11). Es importante mantener la intensidad de dosis programada, evitando retrasos en la administración de los ciclos o reducciones de dosis. Para ello debe emplearse, si es necesario, apoyo con factores estimulantes de la granulopoyesis (G-CSF).

La utilización de QT intensiva con apoyo de progenitores hematopoyéticos como tratamiento de consolidación de la primera respuesta, en pacientes con factores pronósticos adversos, no ha conseguido demostrar de manera clara su utilidad, por lo que no debe considerarse un procedimiento estándar[64-66].

Linfomas no hodgkinianos agresivos en pacientes ancianos

Del total de los LNH agresivos, más del 25% se diagnostican en pacientes de edad avanzada (> 70 años). En ellos, el pronóstico es comparativamente desfavorable y su tratamiento problemático, al existir una menor tolerancia a los esquemas de QT agresiva tipo CHOP y un mayor número de enfermedades concomitantes, aunque las características intrínsecas del tumor son similares a las de la población más joven. En este grupo de pacientes es, por lo tanto, fundamental llevar a cabo una correcta valoración geriátrica global[67].

En ellos, los esquemas de QT tipo CHOP ofrecen unos resultados comparables a los que se obtienen en otros grupos de edad, aunque la toxicidad es mayor. Sin embargo, en enfermos mayores pero con buen estado general y sin enfermedades debilitantes asociadas, es la mejor opción terapéutica, usando los factores estimulantes de la hemopoyesis, cuando sea necesario, para evitar o mitigar la toxicidad hematológica. También en esta población de pacientes, la asociación de CHOP más rituximab ha demostrado ser superior a la QT sola, por lo que ésta debe ser la combinación estándar.

Tabla 11. Pauta general de tratamiento de los linfomas agresivos en estadios avanzados y/o con factores de alto riesgo		
Esquema general	QT + rituximab × 3: evaluación	Si RC o RP: completar QT × 3 (total 6) – Si RC: fin tto. o RT de consolidación – Si RP evolutiva: QT × 2 (total 8) – Si RP no evolutiva: QT de 2.ª línea
		Si EE o PE: cambiar a esquema de 2.ª línea

En ancianos debilitados, en los que sea previsible una mala tolerancia a la QT agresiva de intención curativa, existe la opción (más paliativa) de las combinaciones con menor toxicidad extrahematológica, como por ejemplo el esquema VMP (Tabla 12).

Tabla 12. Combinación VMP

VMP	+ mitoxantrona:	10 mg/m² ev. día 1
	+ etopósido:	100 mg/m² ev. día 1 200 mg/m² v.o. días 2 y 3
	+ prednisona:	25 mg/m² v.o. días 1-5
		Ciclos/21-28 días

Linfomas no hodgkinianos de muy alta malignidad

En este grupo se incluyen los linfomas linfoblásticos y los linfomas de Burkitt. A pesar de su intrínseco mal pronóstico, en la actualidad pueden esperarse resultados apreciables, con más de un 40% de supervivientes a largo plazo, gracias al empleo de esquemas terapéuticos muy agresivos.

Estos pacientes deben ser remitidos a centros de referencia. La complejidad del tratamiento y sus múltiples complicaciones hacen desaconsejable su asistencia en centros que carezcan de una asistencia oncológica completa y de la experiencia necesaria.

Las normas generales del tratamiento incluyen[68,69]:

- Profilaxis del síndrome de lisis tumoral (hidratación, alcalinización de la orina, alopurinol, rasburicasa...).
- Quimioterapia agresiva; en los linfomas linfoblásticos se recomiendan esquemas similares a los de las leucemias agudas (tipo CHOP-MTX ± 6-mercaptopurina, L-asparaginasa y Ara-C), con fases de inducción, consolidación y mantenimiento y de larga duración; en los linfomas de Burkitt parecen mejores los esquemas agresivos de corta duración (como los propuestos por los grupos del NCI americano, del BFM alemán, o del francés LMB).
- Profilaxis neuromeníngea (QT intratecal con hidrocortisona, MTX y Ara-C).
- Radioterapia de las masas voluminosas al diagnóstico en el caso del los linfomas linfoblásticos.

Debe hacerse una valoración individualizada de la indicación de QT intensiva con apoyo de progenitores hematopoyéticos (de médula ósea o sangre periférica), como consolidación final de la respuesta completa (RC), sobre todo en los linfomas linfoblásticos.

TRATAMIENTO DE RESCATE

Aunque la recaída de la enfermedad suele tener un pronóstico desfavorable, está indicado intentar un tratamiento de rescate en todos los casos, pues es posible obtener segundas respuestas de duración variable y en algunos casos puede intentarse un tratamiento curativo. Como en el tratamiento de primera línea, no es posible hacer recomendaciones generales para todos los LNH, siendo necesaria la división entre LNH indolentes y LNH agresivos.

Tratamiento de rescate de los linfomas no hodgkinianos indolentes

En estos tumores, las RC iniciales se siguen, casi invariablemente, de recaídas más o menos tardías, que suelen ser de nuevo sensibles al tratamiento. Existe una gran cantidad de alternativas terapéuticas en esta situación, sin que existan recomendaciones de consenso de acuerdo general. Por ello, la experiencia previa del centro será crucial en la toma de decisiones.

En los casos que afecten a pacientes jóvenes y sin comorbilidad (Fig. 2), debe intentarse un tratamiento agresivo con QT de inducción a la remisión (tipo E-SHAP, DHAP, MINE, ICE...) seguida de QT intensiva de consolidación, tal y como se plantea en los LNH agresivos, y sobre la que ya existe evidencia a través de ensayos aleatorizados[70]. Aquellos enfermos que no recibieron rituximab en la primera línea o que recaen con intervalo superior al año, probablemente se beneficien de añadir el anticuerpo monoclonal al tratamiento QT.

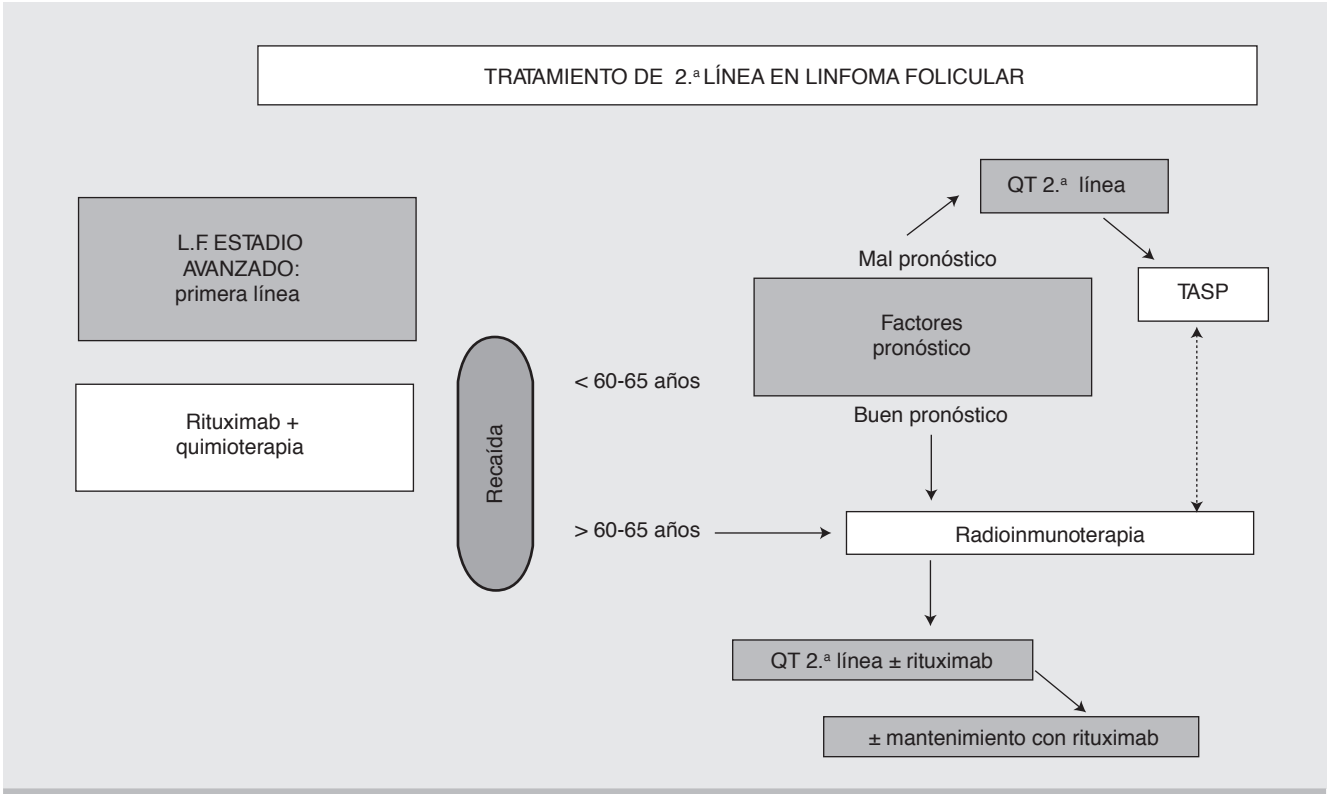


Figura 2. Tratamiento de rescate de los linfomas indolentes.

Los pacientes no candidatos a QT intensiva pero con buen estado general pueden recibir tratamiento agresivo con esquemas de segunda línea (E-SHAP, DHAP, MINE, ICE...) o con análogos de las purinas (fludarabina o cladribina; en mono-QT o en combinación), asociando rituximab en los casos citados con anterioridad. La radioinmunoterapia (Y^{90}-ibritumomab-tiuxetan) es una opción muy interesante a considerar en estos pacientes, al ofrecer un índice de respuestas y una supervivencia similar a la de la QT convencional[71,72].

Después del tratamiento con QT de segunda línea, el mantenimiento con rituximab, durante 1-2 años, ha demostrado su utilidad en términos de SLP y de SG, por lo que debe ser una opción a considerar en estos pacientes[39].

Los enfermos de edad muy avanzada, con mal estado general, comorbilidad importante o recaídas sucesivas pueden recibir QT no agresiva con esquemas similares a los usados en primera línea (si la recaída es tardía) o alternativos (si la recaída es precoz): clorambucil-prednisona, CVP... Puede considerarse el empleo de análogos de las purinas. Otra opción muy interesante en estos casos es la administración de rituximab en monoterapia, que es capaz de inducir más de un 50% de respuestas[73], y la radioinmunoterapia[71].

La transformación hacia formas histológicas más agresivas (generalmente hacia linfomas difusos de células grandes) es muy frecuente en las sucesivas recaídas de los linfomas de bajo grado. Su pronóstico es muy desfavorable, aunque en pacientes sin factores pronósticos adversos puede intentarse una actitud curativa. El tratamiento se basa en la QT agresiva, similar a la empleada en los linfomas de células grandes *de novo,* incluyendo QT intensiva con apoyo de progenitores hematopoyéticos.

Tabla 13. Tratamiento de rescate de los linfomas agresivos	
Pacientes candidatos a QT intensiva	– QT de inducción a la remisión: 2-4 ciclos Esquemas: E-SHAP, MINE, MIME, IMPV, ICE… – QT de acondicionamiento (esquema BEAM o CVB) seguida de rescate hematopoyético
Pacientes no candidatos a QT intensiva	QT de rescate: 4-6 ciclos Esquemas: E- SHAP, DHAP MINE, MIME, IMVP...

Tratamiento de rescate de los linfomas no hodgkinianos agresivos

Los LNH agresivos que no alcanzan una primera RC (linfomas refractarios) o que recaen tras un tiempo variable de remisión (linfomas recidivantes) tenían en el pasado un pronóstico invariablemente fatal en la mayoría de los casos. Sin embargo, con el desarrollo de las combinaciones de QT con ifosfamida/etopósido/cisplatino o carboplatino/Ara-C y de técnicas que hacen posible la QT intensiva (el apoyo con progenitores hematopoyéticos), es posible rescatar un porcentaje todavía escaso pero significativo de pacientes. Por lo tanto, el tratamiento de estos pacientes vendrá condicionado por la posibilidad de que el paciente sea o no candidato a QT (Tablas 13 y 14). En los casos que no recibieron rituximab en la primera línea o que recaen con intervalo superior al año, debe añadirse el anticuerpo monoclonal a la QT. En resumen, la QT a altas dosis con autotrasplante de progenitores hematopoyéticos es actualmente el tratamiento de consolidación establecido para la recidiva quimiosensible[74].

Sin embargo, por edad o comorbilidad, no todos los pacientes son candidatos al trasplante, y es importante disponer de terapias de rescate efectivas y bien toleradas con toxicidades mínimas (Tabla 15). Los regímenes con sales de platino como DHAP (dexametasona, citarabina y cisplatino)[75], ESHAP (etopósido, metilprednisolona, citarabina y cisplatino)[76] y EPIyC (etopósido, prednisolona, ifosfamida y carboplatino)[77] e ICE (ifosfamida, carboplatino y etopósido)[78] son los esquemas más empleados –actualmente asociados a rituximab–, no existiendo estudios comparativos formales entre ellos. Todos ellos producen unas respuestas globales del 55-80% y unas RC del 30-40%, pero con un bajo número de supervivientes a largo plazo[79].

SITUACIONES ESPECIALES

Las recomendaciones terapéuticas comentadas son válidas para los linfomas de presentación ganglionar y para la mayor parte de los linfomas extraganglionares avanzados. Sin embargo, existen situaciones clínicas especiales que requieren una orientación específica.

Tabla 14. Esquemas de QT empleados en segunda línea

E-SHAP	Etopósido: Metilprednisolona: Cisplatino: Ara-C:	40 mg/m² días 1-4 500 mg d.t. días 1-4 25 mg/m² días 1-4 (perf. continua) 2.000 mg/m² día 5 Ciclos/21 días
DHAP	Dexametasona: Ara-C: Cisplatino:	40 mg d.t. días 1-4 2.000 mg/m² × 2; día 2 100 mg/m² día 1 Ciclos/21 días
ICE	Ifosfamida: Carboplatino: Etopósido: Mesna:	5.000 mg/m² (infusión 24 h) día 2 AUC 5 (máx 800 mg) día 2 100 mg/m² días 1-2-3 5.000 mg/m² (junto a IFM) día 2 1.250 mg/m² día 3 Ciclos/14 días
MINE	Ifosfamida: Mitoxantrone: Etopósido: + mesna	1.333 mg/m² días 1-3 8 mg/m² día 1 65 mg/m² días 1-3 Ciclos/21 días

d.t.: dosis total.

Tabla 15. Esquemas de acondicionamiento para QT intensiva y rescate de progenitores hematopoyéticos	
CVB (acondicionamiento para TAMO/TASP)	Ciclofosfamida: 1.500 mg/m^2 días 1-4 Etopósido: 150 mg/m^2/12 h días 1-3 Carmustina (BCNU): 300 mg/m^2 día 1 _____ Rescate hematopoyético: día 6
BEAM (acondicionamiento para TAMO/TASP)	+ BCNU: 300 mg/m^2 día 1 + etopósido: 100 mg/m^2/12 h días 2-5 + Ara-C 100 mg/m^2/12 h días 2-5 + melfalán: 140 mg/m^2 día 6 _____ + rescate hematopoyético: día 7

Tratamiento de los linfomas gástricos

En los linfomas gástricos, la extensión de la enfermedad es el factor pronóstico más trascendente[80]. El subtipo histológico, siendo importante, ocupa un lugar secundario.

La posibilidad de un tratamiento local eficaz, la gastrectomía, ha dominado el tratamiento en las últimas décadas, aunque su necesidad se ha puesto en duda en los últimos años.

En general, los estadios II2, IIE2 y IV de la clasificación de Musshof/Lugano se deben tratar siguiendo las recomendaciones generales de los linfomas ganglionares. Son los estadios I, IE, II1 y IIE1 (es decir, los estadios localizados en el estómago o con afectación limitada a los ganglios perigástricos) los que plantean cuestiones diferentes.

Linfomas gástricos de bajo grado de tipo MALT

La posible relación causal de la infección gástrica por *H. pylori* y el desarrollo de linfomas gástricos de tipo MALT de baja malignidad ha abierto una nueva forma de tratamiento (Tabla 14). Aunque la experiencia acumulada es escasa y todavía no conocemos bien cuál es la evolución a largo plazo de estos enfermos, se ha demostrado que el tratamiento antibiótico erradicativo contra *H. pylori* es capaz de conseguir la regresión –parcial o completa– de la mayor parte de los casos que se presentan en estadios muy limitados (tumores de escaso espesor y limitados a la pared gástrica). En estos casos y bajo una estrecha vigilancia endoscópica, el tratamiento antibiótico debe ser una opción a considerar (Tabla 16).

Tabla 16. Tratamiento de los linfomas MALT gástricos de bajo grado
LNH gástrico MALT de bajo grado + *H. pylori*
– Tratamiento antibiótico erradicativo (triple asociación: amoxicilina, claritromicina y omeprazol, durante 12 días)
– Evaluación endoscópica bimensual durante 6-12 meses • Si RC: seguimiento endoscópico semestral • Si RP o EE: RT o rescate quirúrgico • Si la cirugía es completa, no es necesario tratamiento quimioterápico complementario

Tabla 17. Tratamiento de los LNH gástricos de histología agresiva en estadio localizado

- QT (CHOP o similar ± rituximab) × 3-4
- Evaluación endoscópica
  - Si RC o buena RP: completar QT hasta 6-8 ciclos
    - Si RC: RT de consolidación
    - Si RP: individualizar (CIR de rescate; QT de 2.a línea; RT)
  - Si EE o PE: individualizar (CIR de rescate; QT de 2.a línea; RT)

Tabla 18. Tratamiento de los linfomas cerebrales

Ante sospecha clínica de LNH cerebral
– Evitar el empleo precoz de corticoides
– Biopsia cerebral (esterotáxica)
– Iniciar corticoides
– QT sistémica (MTX a altas dosis) ± QT intratecal
– RT holocraneal ± sobreimpresión de la zona afecta

Cirugía frente a no cirugía en los linfomas no hodgkinianos gástricos de histología agresiva

La cirugía radical (gastrectomía) es capaz de curar la mitad de los casos que se presentan en estadios limitados, pero lleva asociada una morbilidad importante y no elimina la necesidad de tratamiento QT complementario. Por otra parte, el tratamiento con QT ± RT, sin cirugía, es más eficaz y preserva el estómago, por lo que la tendencia general actual pasa por evitar la cirugía radical en el tratamiento de los linfomas gástricos agresivos. Una pauta actualmente adecuada es la mostrada en la tabla 17.

Tratamiento de los linfomas no hodgkinianos cerebrales

Los linfomas primitivos de SNC revisten una extraordinaria gravedad, y hasta hace pocos años se conseguía poco más de un 5% de supervivientes a los 5 años. Su frecuencia está aumentando, tanto en la población inmunodeficiente (SIDA...) como en la inmunocompetente[81]. La mediana de la supervivencia se alcanza en sólo 2-3 meses entre los enfermos con SIDA y linfoma cerebral. Era en el pasado de 10-20 meses en los pacientes sin inmunodeficiencia.

El tratamiento clásico basado en la asociación de corticosteroides y RT está totalmente superado y, en la actualidad, el tratamiento combinado de QT (que incluya metotrexato [MTX] a dosis altas endovenosas con o sin QT intratecal) y RT cerebral ha mejorado claramente los resultados, pudiendo conseguir medianas de supervivencia mucho mayores y un porcentaje variable, aunque todavía escaso, de curaciones a largo plazo (Tabla 18).

Tratamiento de los linfomas no hodgkinianos cutáneos

En los LNH cutáneos B, el pronóstico dependerá del tipo histológico[82], aunque es mejor que sus equivalentes ganglionares. Las formas localizadas pueden curarse con la escisión quirúrgica y/o la RT. Los casos diseminados se tratarán con QT sistémica tipo CHOP o similar.

Los LNH cutáneos T de histología agresiva son de peor pronóstico, salvo los LNH anaplásicos CD30+. Los estadios localizados deben extirparse o irradiarse, y se recomienda administrar QT complementaria excepto en los anaplásicos CD30+. Los casos avanzados se tratarán con QT sistémica, como sus equivalentes ganglionares.

En la micosis fungoide/síndrome de Sézary[83], los casos que se diagnostican en estadios iniciales (T2: manchas o placas en más del 10% de la superficie corporal) se controlan adecuadamente con fotoquimioterapia tópica (PUVA) o QT tópica (mostaza nitrogenada); el IFN puede mejorar los resultados. Los casos T3-T4 precisan RT corporal total con electrones y, probablemente, QT sistémica complementaria. Los enfermos que presentan afectación ganglionar o visceral se tratarán como linfomas de bajo grado diseminados, con el apoyo de la RT con electrones o el PUVA para el control de la enfermedad en la piel.

Linfomas no hodgkinianos asociados al SIDA

Los linfomas asociados a la infección por VIH tienen un pronóstico claramente peor que los LNH que aparecen en personas inmunocompetentes. Ello se debe a la mayor agresividad de los LNH en esta población y a la presencia de infecciones oportunistas o sarcoma de Kaposi, que complican la evolución de los pacientes y dificultan el empleo de la QT agresiva necesaria para el tratamiento del LNH.

Los factores pronósticos más importantes, para los pacientes con linfoma sistémico y SIDA, son: diagnóstico previo de SIDA, estado general afectado (I. Karnofsky < 70), invasión de médula ósea y bajo número de linfocitos CD4 (< 100-200). Los enfermos con alguno o varios de estos factores tienen una supervivencia muy baja (< 4 meses). Sin embargo, en los pacientes sin estos factores, pueden obtenerse buenas respuestas y un número significativo de largos supervivientes.

En la medida en que se han producido avances notables en el tratamiento de la infección VIH, también se ha observado una clara mejoría en el pronóstico de los linfomas asociados a la misma. En los pacientes con buen estado general y adecuado control inmunológico, la estrategia terapéutica será idéntica a la de los pacientes inmunocompetentes, extremando las medidas de apoyo[84-87].

Linfomas no hodgkinianos primitivo del sistema nervioso central asociado al SIDA

Se trata de una enfermedad mortal en prácticamente el 100% de los casos, con una supervivencia mediana de tan sólo 2-3 meses. El tratamiento de elección es la RT (50% de RC, pero de corta duración).

Linfomas no hodgkinianos sistémico asociado al SIDA

Los subtipos histológicos más frecuentes son el linfoma de células grandes (inmunoblástico) y el linfoma de Burkitt. Se caracterizan por un mayor número de presentaciones atípicas, por una mayor agresividad y por la frecuente afectación extraganglionar. Su tratamiento, en los enfermos sin factores adversos, debe iniciarse con intención curativa, siguiendo las recomendaciones generales de los linfomas agresivos del adulto, extremando las medidas de apoyo y sin olvidar el tratamiento antirretroviral y antibiótico profiláctico de base.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rabkin CS, Ward MH, Manns A, Blattner WA. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphomas. En: Magrath I, ed. The non-Hodgkin's lymphomas. 2.a ed. Londres: Arnold; 1997. p. 171-86.
2. Lin AY. Epidemiology of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. En: Canellos GP, Lister TA, Sklar JL, eds. The lymphomas. Filadelfia: WB Saunders Company; 1998. p. 43-61.
3. Magrath IT, Shad AT, Sundlund JT. Lymphoproliferative disorders in immunocompromised individuals. En: Magrath I, ed. The non-Hodgkin's lymphomas. 2.a ed. Londres: Arnold; 1997. p. 955-74.
4. Craig FE, Gulley ML, Banks PM. Post-transplantation lymphoproliferative disorders. Am J Clin Pathol. 1993;99:265-76.
5. Sureda A. Biología de la linfomagénesis viral. En: García-Conde J, ed. Biología de los linfomas. Madrid: You & Us, SA (Biblioteca Oncológica Roche); 1998. p. 181-220.
6. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, et al. Regression of primary low-grade B cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of Helicobacter pylori. Lancet. 1993;342:575-7.
7. Magrath IT. Lymphocyte ontogeny: a conceptual basis for understanding neoplasia of the immune system. En: Magrath IT, ed. The non-Hodgkin's lymphomas. Londres: Edward Arnold; 1990. p. 29-48.
8. Magrath IT. Lymphocyte ontogeny: a conceptual basis for understanding neoplasia of the immune system. En: Magrath IT, ed. The non-Hodgkin's lymphomas. Londres: Edward Arnold; 1990. p. 29-48.
9. Rowley JD. Chromosome studies in the non-Hodgkin's lymphomas: the role of 14;18 translocation. J Clin Oncol. 1988;6:919-25.
10. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood. 1994;84:1361-92.
11. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, eds. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. WHO classification of tumours. Lyon: IARC Press; 2001.
12. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. J Clin Oncol. 1998;16:2780-95.
13. Hiddemann W, Longo DL, Coiffier B, et al. Lymphoma classification: the gap between biology and clinical management is closing. Blood. 1996;88:4085-9.
14. The national non-Hodgkin's lymphoma classification project. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. Blood. 1997; 89:3909-18.
15. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. Cancer Res. 1971;31:1860-1.
16. Lister TA, Crowder D, Sutcliffe SB, et al. Report of a Committee convent to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds Meeting. J Clin Oncol. 1989; 7:1630-6.
17. Musshoff K. Klinische Stadieneiteilung der nicht-Hodgkin Lymphoma. Strahlentherapie. 1977;153:218-21.
18. Rohatiner A, D'Amore F, Coiffier B, et al. Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. Ann Oncol. 1994;5:397-400.
19. Isasi CR, Lu P, Blaufox MD. A metaanalysis of 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography in the staging and restaging of patients with lymphoma. Cancer. 2005;104:1066-74.

20. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. J Clin Oncol. 2007;25:571-8.
21. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. Blood. 1997;89:3909-18.
22. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 1993;329:987-94.
23. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. Blood. 2004;104:1258-65.
24. Jost LM, Kloke O, Stahel RA; ESMO Guidelines Task Force. ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of newly diagnosed large-cell non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol. 2005;16 Suppl 1:i58-9.
25. Hiddemann W, Dreyling M, Stahel RA; ESMO Guidelines Task Force. Minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of newly diagnosed follicular lymphoma. Ann Oncol. 2005;16 Suppl 1:i56-7.
26. Jost LM, Stahel RA; ESMO Guidelines Task Force. ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of relapsed large-cell non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol. 2005; 16 Suppl 1:i60-1.
27. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/nhl.pdf.
28. Moreno Nogueira JA. Linfomas (Documentos de Consenso Oncología). Madrid: Nova Sidonia Oncología; 1999.
29. Longo DL. What's the deal with follicular lymphomas? J Clin Oncol. 1993;11:202-8.
30. Bartlett NL, Rizeq M, Dorfman RF, Halpern J, Horning SL. Follicular large-cell lymphoma: intermediate or low grade? J Clin Oncol. 1994;12:1349-57.
31. Kamath SS, Marcus RB Jr, Lynch JW, Mendenhall NP. The impact of radiotherapy dose and other treatment-related and clinical factors on in-field control in stage I and II non-Hodgkin's lymphoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999;44:563-8.
32. Kelsey SM, Newland AC, Hudson GV, Jelliffe AM. A British National Lymphoma Investigation randomised trial of single agent chlorambucil plus radiotherapy vs. radiotherapy alone in low grade, localised non-Hodgkins lymphoma. Med Oncol. 1994;11:19-25.
33. Coiffier B. Follicular lymphomas. En: Cavalli F, Armitage JO, Longo DL, ed. Annual of lymphoid malignances. Londres: Martin Dunitz Ltd; 2001. p. 47-60.
34. Ardeshna KM, Smith P, Norton A, et al. British National Lymphoma Investigation. Long-term effect of a watch and wait policy vs. immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. Lancet. 2003;362:516-22
35. Marcus R, Imrie K, Belch A, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. Blood. 2005;105:1417-23.
36. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. Blood. 2005;106:3725-32.
37. Rohatiner AZ, Gregory WM, Peterson B, et al. Meta-analysis to evaluate the role of interferon in follicular lymphoma. J Clin Oncol. 2005;23:2215-23.
38. Jonasch E, Haluska FG. Interferon in oncological practice: review of interferon biology, clinical applications, and toxicities. Oncologist. 2001;6:34-55.
39. Ghielmini M, Schmitz SF, Cogliatti SB, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. Blood. 2004;103:4416-23.
40. Van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. Blood. 2006;108:3295-301.
41. Tse WW, Lazarus HM, Van Besien K. Stem-cell transplantation in follicular lymphoma: progress at last? Bone Marrow Transplant. 2004;34:929-38.
42. Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E, et al. Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem-cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma: results of a prospective, randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. Blood. 2004; 104: 2667-74.
43. Deconinck E, Foussard C, Milpied N, et al. High-dose therapy followed by autologous purged stem-cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: a randomized multicenter study by GOELAMS. Blood. 2005;105:3817-23.
44. Sebban C, Mounier N, Brousse N, et al. Standard chemotherapy with interferon compared with CHOP followed by high-dose therapy with autologous stem-cell transplantation in untreated patients with advanced follicular lymphoma: the GELF-94 randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). Blood. 2006;108:2540-4.
45. Fisher RI. Clinical features and response to current modalities in mantle-cell lymphoma. En: Mason DY, Harris NL, eds. Human lymphoma: clinical implications of the REAL classification. Londres: Springer; 2001. p. 10-10.5.
46. Howard OM, Gribben JG, Neuberg DS, et al. Rituximab and CHOP induction therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma: molecular complete responses are not predictive of progression-free survival. J Clin Oncol. 2002;20:1288-94.
47. Lenz G, Dreyling M, Hoster E, et al. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). J Clin Oncol. 2005;23:1984-92.
48. Khouri IF, Romaguera J, Kantarjian H, et al. Hyper-CVAD and high-dose methotrexate/cytarabine followed by stem-cell transplantation: an active regimen for aggressive mantle-cell lymphoma. J Clin Oncol. 1998;16:3803-9.
49. Romaguera JE, Khouri IF, Kantarjian HM, et al. Untreated aggressive mantle-cell lymphoma: results with intensive chemotherapy without stem-cell transplant in elderly patients. Leuk Lymphoma. 2000;39:77-85.
50. Romaguera JE, Fayad L, Rodríguez MA, et al. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. J Clin Oncol. 2005;23:7013-23.
51. Mangel J, Leitch HA, Connors JM, et al. Intensive chemotherapy and autologous stem-cell transplantation plus rituximab is superior to conventional chemotherapy for newly diagnosed advanced stage mantle-cell lymphoma: a matched pair analysis. Ann Oncol. 2004;15:283-90.
52. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 1998;339:21-6.
53. Horning SJ, Weller E, Kim K, et al. Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group Study 1484. J Clin Oncol. 2004;22:3032-8.
54. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab vs. CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. Lancet Oncol. 2006;7:379-91.
55. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphomas. N Engl J Med. 1993;328:1002-6.
56. Messori A, Vaiani M, Trippoli S, et al. Survival in patients with intermediate or high grade non-Hodgkin's lymphoma: meta-analysis of randomized studies comparing third generation regimens with CHOP. Br J Cancer. 2001;84:303-7.
57. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2002;346:235-42.
58. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, et al. Rituximab-CHOP vs. CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large-B-cell lymphoma. J Clin Oncol. 2006; 24:3121-7.
59. Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M, et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved

outcome of diffuse large-B-cell lymphoma in British Columbia. J Clin Oncol. 2005;23:5027-33.
60. Gregory SA, Trumper L. Chemotherapy dose intensity in non-Hodgkin's lymphoma: is dose intensity an emerging paradigm for better outcomes? Ann Oncol. 2005;16:1413-24.
61. Tilly H, Lepage E, Coiffier B, et al. Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. Blood. 2003; 102:4284-9.
62. Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. Blood. 2004;104:626-33.
63. Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. Blood. 2004;104:634-41.
64. Shipp MA, Abeloff MD, Antman KH, et al. International consensus conference on high-dose therapy with hematopoietic stem-cell transplantation in aggressive non-Hodgkin's lymphomas: report of the jury. Ann Oncol. 1999;10:13-9.
65. Hahn T, Wolff SN, Czuczman M, et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem-cell transplantation in the therapy of diffuse large-cell B-cell non-Hodgkin's lymphoma: an evidence-based review. Biol Blood Marrow Transplant. 2001; 7:308-31.
66. Lister TA. Who should receive myeloablative therapy for lymphoma? N Engl J Med. 2004;350:1277-8.
67. Gosney MA. Clinical assessment of elderly people with cancer. Lancet Oncol. 2005;6:790-7.
68. Magrath IT. Small non-cleaved cell lymphomas (Burkitt and Burkitt-like lymphomas). En: Magrath IT, ed. The non-Hodgkin's lymphomas. 2.a ed. Londres: Arnold; 1997. p. 781-813.
69. Sandlund JT, Magrath IT. Lymphoblastic lymphoma. En: Magrath IT, ed. The non-Hodgkin's lymphomas. 2.ª ed. Londres: Arnold; 1997. p. 813-28.
70. Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. J Clin Oncol. 2003;21:3918-27.
71. Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy vs. rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2002;20:2453-63.
72. Hagenbeek A, Lewington V. Report of a European consensus workshop to develop recommendations for the optimal use of (90)Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin) in lymphoma. Ann Oncol. 2005;16:786-92.
73. McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. J Clin Oncol. 1998;16:2825-33.
74. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 1995;333:1540-5.
75. Velásquez WS, Cabanillas F, Salvador P, et al. Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP). Blood. 1988;71:117-22.
76. Velásquez WS, McLaughlin P, Tucker S, et al. ESHAP: an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. J Clin Oncol. 1994;12:1169-76.
77. Hickish T, Roldán A, Cunningham D, et al. EPIC: an effective low toxicity regimen for relapsing lymphoma. Br J Cancer. 1993;68:599-604.
78. Moskowitz CH, Bertino JR, Glassman JR, et al. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide: a highly effective cytoreduction and peripheral-blood progenitor-cell mobilization regimen for transplant-eligible patients with non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 1999;17:3776-85.
79. Rodríguez-Monge EJ, Cabanillas F. Long-term follow-up of platinum-based lymphoma salvage regimens. The MD Anderson Cancer Center experience. Hematol Oncol Clin North Am. 1997;11:937-47.
80. Ferrucci PF, Zucca E. Primary gastric lymphoma pathogenesis and treatment: what has changed over the past 10 years? Br J Haematol. 2007;136:521-38.
81. Batchelor T, Loeffler JS. Primary CNS lymphoma. J Clin Oncol. 2006;24:1281-8.
82. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. Blood. 2005;105:3768-85.
83. Trautinger F, Knobler R, Willemze R, et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome. Eur J Cancer. 2006;42:1014-30.
84. Engels EA, Goedert JJ. HIV/acquired immunodeficiency syndrome and cancer: past, present, and future. J Natl Cancer Inst. 2005;97:407-9.
85. Lim ST, Levine AM. Recent advances in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-related lymphoma. CA Cancer J Clin. 2005; 55:229-41.
86. Navarro WH, Kaplan LD. AIDS-related lymphoproliferative disease. Blood. 2006;107:13-20.
87. Diamond C, Taylor TH, Aboumrad T, Anton-Culver H. Changes in acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy. Cancer. 2006;106:128-35.

Linfoma de Hodgkin

Antonio Rueda Domínguez, David Olmos Hidalgo y José Miguel Jurado García

INTRODUCCIÓN

Uno de los hitos más importantes en el tratamiento del cáncer ha sido la mejoría en la supervivencia que los pacientes con linfoma de Hodgkin (LH) han experimentado en los últimos 50 años. La historia del tratamiento del LH ejemplifica los principios generales del desarrollo de estrategias terapéuticas curativas para las neoplasias malignas en general. Entre ellos se incluyen la importancia de la estadificación para definir la extensión anatómica de la enfermedad, los principios del tratamiento combinado con quimioterapia (QT) y radioterapia (RT), el tratamiento adaptado al pronóstico de cada paciente, y, más recientemente, el reconocimiento de los efectos secundarios tardíos del tratamiento y el desarrollo de estrategias para su prevención.

Aunque inicialmente la enfermedad fue descrita como un proceso inflamatorio y, por ello, se denominó enfermedad de Hodgkin, actualmente está claramente demostrado que se trata de un linfoma maligno, por lo que en la clasificación de las neoplasias malignas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se denomina como linfoma de Hodgkin. El LH presenta características clínicas, biológicas, patológicas e inmunológicas diferentes del grupo heterogéneo de los linfomas no Hodgkin (LNH); asimismo, su pronóstico y tratamiento es diferente.

El tratamiento del LH ha evolucionado en los últimos 50-60 años. Desde 1950 hasta la mitad de la década de los 60, la RT fue el único tratamiento curativo para los estadios iniciales de esta enfermedad. En la segunda mitad de los años 60, la QT con el régimen MOPP (mostaza nitrogenada, vincristina, procarbazina y prednisona) obtuvo las primeras curaciones de pacientes con estadios avanzados. Desde 1970-1993 se utilizó la laparotomía de estadificación (laparotomía de Kaplan) para identificar a los pacientes con estadios iniciales que más se iban a beneficiar de tratamiento exclusivo con RT (estadios I y II patológicos); sin embargo, durante la década de los 80 se mejoró la estadificación clínica y el conocimiento de los factores pronósticos del LH, con lo que se consiguió abandonar el uso de la laparotomía de estadificación en 1993. Los últimos hitos en el tratamiento del LH fueron la demostración, a finales de los 80 y principios de los 90, de que el régimen de QT ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina) era más eficaz y menos tóxico que el esquema MOPP en todos los estadios de la enfermedad, y el desarrollo de la terapia adaptada al riesgo de cada paciente (teniendo en cuenta exclusivamente factores pronósticos clínicos) durante los últimos años del siglo XX.

La juventud de los pacientes diagnosticados de LH y la curación de la mayoría de ellos con la utilización de tratamientos agresivos ha conllevado la aparición de efectos tóxicos tardíos graves secundarios al tratamiento administrado, sobre todo segundas neoplasias y cardiopatía isquémica, que aparecen más de 10 años después del tratamiento primario. Por ello, los retos de la investigación actual del tratamiento del LH son dos: primero, conseguir la curación de los pacientes de bajo riesgo utilizando terapias eficaces con bajo potencial de inducción de efectos tardíos graves y,

segundo, conseguir nuevos tratamientos que puedan conseguir la curación del los pacientes que fallan a los tratamientos actuales.

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

El LH es una enfermedad relativamente infrecuente que se observa principalmente en personas jóvenes. La incidencia de LH en varios países y regiones de Europa durante el periodo 1993-1997 fue de 2,5 casos/100.000 habitantes en varones y 2,1 casos en mujeres[1]. En el mismo periodo y lugar, el riesgo de padecer un LH desde el nacimiento hasta los 74 años, suponiendo que no intervienen otras causas de muerte, es del 0,21% en varones y del 0,16% en mujeres[1]. Extrapolando estos datos a la población española, esto significa que cada año se producen unos 1.000 casos nuevos. En EE.UU. la tasa de mortalidad por LH en el periodo 2000-2003 fue de 0,5/100.000 personas/año y la supervivencia relativa a los 5 años fue del 84,2%[2]. En España fallecieron 216 personas por LH como causa primaria en 2002, aunque la cifra real puede ser algo superior[3].

El LH puede diagnosticarse a cualquier edad, pero es más común en dos grupos de edades: de 15-40 años (con mayor frecuencia entre 25-30) y de 55 años en adelante. Sin embargo, algunos investigadores han observado que la mayor parte de los casos en personas mayores de 55 años pueden ser debidos a un diagnóstico erróneo de un LNH[4]. Lo que sí está claro, en relación con la distribución del LH en las distintas edades, es que en los países occidentales es muy infrecuente la enfermedad en niños o ancianos, de manera que sólo el 5% de los casos tiene lugar en personas menores de 15 años y alrededor del 5% en mayores de 70 años.

No existe una clara asociación de factores familiares y socioeconómicos con la aparición de la enfermedad[5]; sin embargo, parece que en adolescentes y adultos jóvenes la incidencia del subtipo esclerosis nodular está relacionada, en países occidentales, con un mayor nivel socioeconómico. Esta relación no se ha encontrado con otros tipos histológicos, hasta el punto de que el subtipo celularidad mixta se ha diagnosticado más frecuentemente en jóvenes de niveles socioeconómicos más bajos.

La heterogeneidad encontrada en incidencia, subtipos histológicos, distribución geográfica y por edad dificulta el estudio de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de un LH. Se han estudiado múltiples factores de riesgo (Tabla 1), pero sólo dos han mostrado una suficiente consistencia en los estudios epidemiológicos que hacen pensar que contribuyen en el origen de la mayoría de los casos: la infección por el virus de Epstein-Barr (VEB) y cierta susceptibilidad genética familiar.

La susceptibilidad genética desempeña un papel importante en el origen del LH. Es bien conocido que los familiares de primer grado de un paciente con LH tienen un riesgo de padecer la enfermedad tres veces superior al de la población normal. Este riesgo es superior para gemelos idénticos, familiares jóvenes y hermanos (particularmente para los hermanos del mismo sexo), mientras que es menor para los padres y los familiares mayores del enfermo[5].

Recientemente se ha demostrado, en estudios con gemelos monocigóticos, que esta predisposición familiar puede estar ligada a la herencia de un determinado patrón funcional de los linfocitos T reguladores. Cozen, et al.[6] estudiaron la susceptibilidad genética a padecer un LH según la respuesta inmune celular (Th1 o Th2) dominante en 60 pacientes con LH, en los 60 hermanos gemelos de aquéllos (no afectados por la enfermedad) y en 60 controles sanos no relacionados. Se trató de un estudio caso-control en el que se analizaron los niveles de las interleucinas predominantes (IL-6, IL-8, IL-10, IL-12) y los polimorfismos del promotor de los genes que codifican a las interleucinas 6, 10 y 12. Los niveles de IL-8 se encontraron significativamente más elevados en los pacientes y en sus hermanos que en los controles, mientras que los niveles de IL-12 fueron significativamente inferiores en los casos y hermanos que en los controles. En cuanto a los polimorfismos de los genes promotores, los casos y sus hermanos presentaban más frecuentemente un genotipo asociado con altos niveles de IL-6 y bajos niveles de IL-12 en relación con los controles. Se concluyó que una pre-

Tabla 1. Factores de riesgo para el desarrollo de LH

Factor	Fuerza de la asociación	Consistencia de la asociación	Comentarios
VEB en las células de Reed-Sternberg	Fuerte	Consistente	Celularidad mixta; varones; niños y ancianos; países en desarrollo
Historia familiar de LH	Moderada - Fuerte	Consistente	
Características demográficas	Moderada - Fuerte	Consistente	Varones; adultos en países desarrollados; niños en condiciones económicas desfavorables
Ambiente social en la infancia	Moderada	Consistente	Ambientes que favorecen la infección temprana por el VEB en la infancia y la tardía en adultos jóvenes
Historia de mononucleosis infecciosa	Moderada	Consistente	Adultos jóvenes
Historia familiar de otras enfermedades hematopoyéticas	Moderada - débil	Consistente	
Síndromes de inmunodeficiencia	Débil - moderada	Poco consistente	
Genotipos HLA	Débil	Poco consistente	
Ocupación	Débil	Inconsistente	Posible asociación con trabajadores de la madera y exposición a herbicidas
Enfermedades autoinmunes	Débil	Inconsistente	
Tabaquismo	Débil	Inconsistente	Puede estar restringido a casos VEB+

Modificado de Mueller, et al.[5]

disposición genética hacia el predominio de la respuesta inmune Th2 (aumento de las citocinas proinflamatorias IL-6 e IL-8) sobre la respuesta Th1 (disminución de IL-12) conlleva una mayor susceptibilidad a padecer un LH.

A pesar de la innegable predisposición familiar que existe para padecer un LH, los casos de LH hereditario son muy raros y sólo suponen el 4,5% de todos los casos. Los estudios de estas familias han sugerido una transmisión autonómica recesiva que en el 60% de los casos sería debido a un gen de predisposición ligado al HLA y el 40% debido a otros factores[7].

Los pacientes con historia de mononucleosis infecciosa, causada por el VEB, tienen un riesgo relativo para el desarrollo de LH entre 2,5-4 veces superior al de la población normal. Este riesgo es mayor durante las primeras 2 décadas después del episodio de mononucleosis infecciosa y si el episodio ocurrió después de los 15 años. Un estudio reciente estableció que el tipo de LH asociado a la mononucleosis infecciosa es el asociado con el VEB, no así el no asociado, mientras que el periodo mediano de incubación se estimó en 4,1 años[8].

Las pruebas a favor de la implicación del VEB en la etiología del LH provienen del hallazgo del aumento de los títulos de anticuerpos IgG e IgA contra el antígeno de la cápside viral y contra el antígeno precoz del VEB en pacientes con LH en relación con controles y, sobre todo, de análisis patológicos celulares que han encontrado que las células de Reed-Sternberg de los pacientes con LH pueden contener ARN precoz de VEB (EBER), proteína latente de membrana y el antígeno nuclear del VEB. Se ha demostrado que los pacientes que acaban desarrollando el LH ya presentaban un

perfil de anticuerpos contra el VEB años antes del diagnóstico. Además, se ha encontrado que los genomas del VEB son monoclonales, lo que significa que las células de Reed-Sternberg se infectaron antes de la transformación maligna[9].

El hallazgo del virus dentro de las células tumorales clasifica los LH en dos grupos desde el punto de vista etiológico: VEB+ y VEB–. La proporción de casos VEB+ difiere según la región geográfica, el subtipo histológico y la edad, con prevalencias globales que oscilan entre el 20-100%. Por lo general, los casos VEB+ son menos frecuentes en Europa y Norteamérica (en torno al 30% de los casos) que en África, Asia y Centro-Sudamérica (más del 80% de los casos); se asocian con mayor frecuencia al subtipo celularidad mixta y son más frecuentes en niños y en ancianos[9].

En más de la mitad de los casos de LH diagnosticados en Europa y Norteamérica no se han encontrado rastros del genoma del VEB utilizando técnicas tan sensibles y específicas como la hibridación *in situ* con fluorescencia, lo que hace improbable la hipótesis de la etiopatogenia del VEB en todos los casos de LH y sugiere que la explicación más probable es que el VEB sólo produce LH en un subgrupo de pacientes. Por ello se ha investigado el papel de otros agentes infecciosos en la etiología del LH.

La incidencia de LH está aumentada en pacientes infectados por VIH. El aumento del riesgo de padecer un LH en un paciente VIH+ se estima entre tres a 10 veces superior al de la población normal. El 90% de los LH en pacientes VIH son VEB+, se diagnostican frecuentemente con el subtipo depleción linfocítica y se presentan con estadios avanzados en la mayoría de los casos.

Estudios mediante inmunohistoquímica, reacción en cadena de la polimerasa e hibridación *in situ* han demostrado la presencia del virus del sarampión en más de la mitad de las biopsias tumorales de LH estudiadas, incluyendo pacientes VEB+ y VEB–[10]. Sin embargo, de momento cualquier contribución de este virus a la patogenia del LH es meramente especulativa. Otros virus estudiados (citomegalovirus, virus varicela zoster, virus JC o los herpesvirus humanos 6, 7 y 8) tampoco parecen tener un papel patogénico en la génesis del LH.

Quizá sea posible poner en relación la causa infecciosa del LH y la predisposición genética. Dado que la exposición al VEB (o a otro agente infeccioso desconocido) es casi ubicua, los individuos con predisposición genética podrían presentar una reacción inmunológica diferente frente al agente infeccioso, que aumentara la posibilidad de inducir un tumor linfático.

PATOLOGÍA

El LH se diferencia de la mayoría de las neoplasias malignas en su especial composición celular, de forma que en la masa tumoral las células neoplásicas son minoritarias, estando el componente mayoritario constituido por células inflamatorias. Característicamente, las células malignas conforman entre el 0,1-5% de la celularidad total, mientras que el componente no neoplásico más importante está constituido por linfocitos, histiocitos, eosinófilos y células plasmáticas. El paradigma del diagnóstico del LH son las células gigantes atípicas: las células de Hodgkin y las células de Reed-Sternberg.

Con los avances en el conocimiento de las lesiones moleculares subyacentes al desarrollo de los procesos linfoproliferativos y la disposición de amplios paneles de anticuerpos monoclonales que funcionan en tejidos procesados rutinariamente, se han podido definir mejor los diferentes procesos linfoproliferativos, y entre ellos el LH. La nueva clasificación de la OMS[11] de los tumores hematopoyéticos divide al LH en dos grandes categorías que tienen similitudes histológicas, como la presencia del componente inflamatorio y la escasez de las células neoplásicas en la masa tumoral. Precisamente, la diferencia más importante entre las antiguas clasificaciones de LH y la propuesta por la OMS es que en ésta se reconocen dos formas diferentes de LH: el LH clásico y el LH de predominio linfocítico nodular (LHPLN), conocido también como paragranuloma nodular. El LH clásico engloba a los tipos esclerosis nodular (LHEN), celularidad mixta (LHCM), LH clásico rico en linfocitos (LHRL) y depleción linfocítica (LHDL) (Tabla 2). En la actualidad sabemos que el predominio de

Tabla 2. Clasificación de la OMS del LH

LH de predominio linfocítico nodular (LHPLN)
LH clásico:
– LH clásico que engloba a los tipos de esclerosis nodular (LHEN)
– LH de celularidad mixta (LHCM)
– LH clásico rico en linfocitos (LHRL)
– LH y depleción linfocítica (LHDL)

linfocitos en el componente no neoplásico no es suficiente para clasificar un caso como LHPLN. Existen casos con morfología e inmunofenotipo de LH clásico que contienen un predominio de linfocitos T en el infiltrado acompañante, y estos casos en la actualidad se clasifican como LHRL[12].

Linfoma de Hodgkin clásico

El LH clásico es una proliferación monoclonal de células de Hodgkin y de Reed-Sternberg (H/RS) de tipo clásico. El reconocimiento de estas células define al LH clásico. Las células H/RS clásicas son células binucleadas o multinucleadas con nucleolos grandes, eosinófilos que semejan inclusiones virales. El infiltrado contiene linfocitos, histiocitos, eosinófilos, neutrófilos, células plasmáticas, fibroblastos y fibras de colágeno.

Histología

En el LH clásico tipo esclerosis nodular es el más frecuentemente diagnosticado, y representa el 60% de los casos. Presenta un patrón histológico parcialmente nodular debido a la presencia de bandas fibrosas junto a áreas difusas. La célula característica es la variante lacunar de la célula de Reed-Sternberg. Estas células tienen un núcleo multilobulado, con nucleolos pequeños y abundante citoplasma pálido que se retrae en el tejido fijado en formol y produce un espacio vacío (laguna). Las células lacunares suelen ser abundantes, se observan también células de H/RS, pero éstas suelen ser escasas. Es frecuente la presencia de necrosis, siendo más numerosas las células neoplásicas alrededor de los focos necróticos.

El LHEN se ha dividido en dos grados (I y II), tomando como base el número y la atipia de las células neoplásicas en los nódulos. Una variante es el LHEN sincitial, caracterizada porque de forma focal se observan agregados de células neoplásicas que ocupan un campo entero de 40 aumentos. Los grados II de LHEN se superponen al LHEN sincitial.

En el LH de celularidad mixta es el segundo tipo más frecuente, representando el 20-25% de los casos. Presenta un infiltrado inflamatorio difuso con muy escasa presencia de bandas colágenas, y las células neoplásicas son del tipo H/RS clásico. Tanto el LHCM como el LHEN pueden afectar focalmente a las áreas interfoliculares.

En 1995, Ashton-Key, et al.[13] describen un grupo de casos de LH que se parecían al LHPLN debido al predominio de linfocitos pequeños en el infiltrado, pero en los que las células neoplásicas eran de tipo H/RS clásico o lacunar, y propusieron para este grupo el nombre de LH rico en linfocitos. Esta variante es poco frecuente y supone un 5-7% de todos los casos. Estos casos deben diferenciarse del LHPLN, para lo cual es necesario el estudio inmunofenotípico.

En el LH tipo depleción linfocítica las células neoplásicas son numerosas y de aspecto sarcomatoso, siendo el infiltrado no neoplásico muy escaso. En la actualidad su diagnóstico es muy infrecuente (1% de los casos) y se presenta, casi exclusivamente, en pacientes VIH+.

Inmunofenotipo

Las células neoplásicas del LH clásico expresan en la mayoría de los casos CD-30 y CD-15, siendo negativas para CD-45. Las células de H/RS son CD-15+ en el 75-80% de los casos, siendo en algunos casos la tinción focal y, a veces, sólo se observa en células neoplásicas aisladas, por lo que la negatividad para CD-15 no descarta el diagnóstico de LH. Las células de H/RS de todos los tipos de LH clásico expresan fuertemente el antígeno CD-30, pero no es un antígeno específico

de LH, ya que también lo expresan las células neoplásicas de algunos LNH y los linfocitos transformados de algunas enfermedades linfoproliferativas benignas como la mononucleosis infecciosa. Los linfocitos no neoplásicos del LH clásico son predominantemente CD-3+.

En un número pequeño de casos de LH clásico se observa en las células de H/RS expresión débil de diferentes antígenos de la línea linfoide B, como CD-20 y CD-79a. Sin embargo, con frecuencia las células H/RS sí expresan otros antígenos asociados a la estirpe B como *pax-5, mum-1, CD-138* y *bcl-6*. Otro de los hallazgos inmunofenotípicos característicos del LH clásico es la disminución en la intensidad de la expresión de factores de transcripción de los genes de las inmunoglobulinas tales como *oct-2* y *bob-1*.

En el 30-50% de los casos de LH clásico las células neoplásicas expresan la proteína latente de membrana (LMP-1) codificada por el VEB, detectándose, además, en esos mismos casos expresión de EBER en la mayoría de las células neoplásicas mediante técnica de hibridación *in situ*.

El diagnóstico de LH se realiza mediante el estudio morfológico rutinario, no siendo el estudio inmunofenotípico en los casos típicos absolutamente necesario, aunque forma parte de la práctica diagnóstica habitual. La ausencia de expresión conjunta de CD-30 y CD-15 o la expresión de CD-20 intensa obliga a reconsiderar el diagnóstico de un LHPLN o de un LNH B rico en células T. La expresión genuina de antígenos de estirpe T en la célula de H/RS es absolutamente inusual (menos del 1% de los casos).

Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular

Es una neoplasia de células B monoclonales de comportamiento clínico indolente. Supone menos del 5% de todos los linfomas de Hodgkin.

Histología

El LHPLN se define por tener un patrón de crecimiento nodular que ocupa, al menos, el 30% del ganglio afecto con o sin áreas difusas; morfológicamente puede confundirse con la linfadenitis reactiva. A pequeño aumento se observa un borramiento de la arquitectura ganglionar, detectándose la presencia de nódulos mal definidos que a gran aumento aparecen constituidos mayoritariamente por linfocitos pequeños y acumulaciones de histiocitos benignos. La variante de la célula de H/RS que lo caracteriza se suele concentrar en el centro de los nódulos y se caracteriza por poseer un núcleo vesicular polilobulado con nucleolos pequeños generalmente periféricos sin halo perinuclear. Estas células se denominan células L-H o células en «palomita de maíz»[14]. El fondo inflamatorio está constituido predominantemente por linfocitos B acompañados de cúmulos de histiocitos, mientras que las células plasmáticas, los eosinófilos y los neutrófilos generalmente no están presentes en el infiltrado, así como tampoco las células de H/RS de tipo clásico.

Inmunofenotipo

El LHPLN tiene un inmunofenotipo característico. A diferencia de las células de H/RS, las células L-H expresan CD-45 y antígenos de estirpe B, de forma que son CD-20 y CD-79a+. La expresión débil de CD-30 se observa en una proporción variable de casos, y siempre son CD-15–. La expresión fuerte de *oct-2* y *bob-1* es útil para diferenciar el LHPLN del LH clásico. Los nódulos están constituidos mayoritariamente por linfocitos no neoplásicos CD-20+ y se acompañan de frecuentes células T CD-57+ que típicamente rodean a las células L-H formando rosetas. Las áreas internodulares están predominantemente constituidas por células T. No se asocia al VEB y, por lo tanto, no se detecta expresión de LMP-1 ni de EBER.

BIOLOGÍA DEL LINFOMA DE HODGKIN

Biología del linfoma de Hodgkin clásico

El LH clásico es una neoplasia peculiar en la que la célula maligna de H/RS representa entre el

0,1-5% de la población celular tumoral, estando el resto constituido por células estromales reactivas (linfocitos, eosinófilos, basófilos, células plasmáticas, fibroblastos, etc.). Las relaciones que se establecen entre las células de H/RS y la celularidad acompañante intervienen en la progresión de esta neoplasia.

La etiología del LH, al igual que la de la mayoría de las neoplasias, sigue siendo desconocida; sin embargo, sí conocemos detalles importantes del origen de la célula maligna y de los mecanismos que contribuyen a la supervivencia de la célula H/RS y al desarrollo posterior de una neoplasia linfoide clínicamente evidente. El origen y posterior progresión del LH clásico puede dividirse artificialmente en cuatro etapas biológicas que se solapan en el tiempo[15]:

- Origen de la célula tumoral maligna en el centro germinal ganglionar.
- Escape del programa de apoptosis y aparición de señales autónomas de supervivencia celular.
- Evasión de la vigilancia inmunológica.
- Reclutamiento e intercambio de señales con el estroma tumoral inflamatorio.

Origen de la célula tumoral maligna en el centro germinal ganglionar

En 1994, Küppers, et al. demostraron que la célula H/RS presenta un reordenamiento clonal en el gen de las inmunoglobulinas, por lo que se origina, en la gran mayoría de los casos, a partir de un linfocito B[16]. Existen casos en los que se ha demostrado un origen T para las células de H/RS, pero se estima que pueden representar menos del 1% de todos los linfomas de Hodgkin.

La célula H/RS es un linfocito B que ha conseguido reordenar específicamente el gen de las inmunoglobulinas (receptor B), pero que es incapaz de expresar esa inmunoglobulina específica en su membrana y, por lo tanto, no puede desarrollar la función biológica más importante de los linfocitos B. Por lo tanto, se trata de un linfocito B que se altera a nivel del centro germinal o inmediatamente después de salir del centro germinal (posgerminal). Estos linfocitos incapaces de desarrollar una correcta selección antigénica deberían ser seleccionados negativamente en el centro germinal y sufrir apoptosis mediada por estimulación del receptor Fas.

La incapacidad de la célula de H/RS para expresar inmunoglobulinas (Ig) de membrana es debida a una abolición del programa de transcripción del gen de la inmunoglobulina que se reordenó correctamente. Entre los mecanismos causantes de este efecto biológico destacan[15]:

- Mutaciones en la región promotora del gen de las Ig que impiden la unión de factores transcripcionales.
- Mutaciones en genes responsables de la síntesis de factores transcripcionales para el gen de las Ig *(bob-1, oct-2, pu1)*.

Escape del programa de apoptosis y aparición de señales autónomas de supervivencia celular

Una vez originada, la célula H/RS debería activar sus mecanismos de muerte celular programada para preservar el proceso fisiológico de selección antigénica que se produce en el centro germinal ganglionar. Sin embargo, la célula maligna es capaz de evitar la apoptosis y proliferar. Para conseguirlo es necesaria la presencia de señales de supervivencia autocrinas o paracrinas que activen la transcripción de genes que inhiban la apoptosis y estimulen la supervivencia y proliferación celular.

Una de las características moleculares más llamativas de la célula H/RS es la activación constitutiva del factor transcripcional nuclear κ B (NFκB). La presencia constitutiva de NFκB en el núcleo origina la activación de genes que evitan la apoptosis y favorecen la supervivencia celular. Los mecanismos que activan NFκB en la célula de H/RS son varios, pero entre los más importantes hay que destacar: unión de los receptores CD40 y CD30 de la célula H/RS a sus ligandos, presencia de las proteínas LMP-1 y LMP-2 del VEB y mutaciones en los genes que controlan la activación nuclear de NFκB.

Por otra parte, la célula H/RS produce IL-13, que actúa como factor de crecimiento autocrino a través de la activación de las proteínas de señalización y activación de la transducción (STAT 3 y 6), lo cual favorece la síntesis de la proteína antiapoptótica Bcl-xL.

Evasión de la vigilancia inmunológica

Los ganglios linfáticos afectados por el LH clásico se encuentran infiltrados por una población celular reactiva compuesta por linfocitos Th2, fibroblastos, células plasmáticas, eosinófilos e histiocitos. Las características del infiltrado inflamatorio varían según el subtipo histológico, pero siempre se caracteriza por una muy escasa presencia de linfocitos T citotóxicos (CD8+) y células *natural killer*; además, cuando estas células están presentes nunca se encuentran en la inmediata vecindad de las células malignas.

La célula de H/RS desarrolla varios mecanismos para evitar la vigilancia inmunológica. Entre ellos destaca la presencia en su membrana de marcadores celulares no característicos de las células B: CD15, CD30, perforina, TARC, etc. Este mecanismo de mimetización de otros tipos celulares puede conllevar que la célula H/RS no sea reconocida como un linfocito B anómalo y escape del sistema inmune.

Sin embargo, la característica inmunológica más importante en los pacientes con LH es el predominio de la función de los linfocitos Th2 sobre los Th1. La célula H/RS produce citocinas que atraen y estimulan a los linfocitos Th2; éstos no sólo colaboran en la supervivencia de la célula maligna a través de la estimulación del receptor CD40 de la membrana de la célula H/RS, sino que además secretan citocinas inmunosupresoras (entre las que destaca la IL-10) y favorecen la inflamación y la fibrosis local.

Una de las características clínicas más llamativas del LH es la presencia de cierto grado de inmunosupresión T que facilita la aparición de infecciones oportunistas y que persiste aunque la enfermedad se haya curado. Este hecho, junto con algunos hechos epidemiológicos, ha llevado a algunos investigadores a buscar características constitucionales en los pacientes con LH que expliquen esta inmunosupresión persistente que, además, puede colaborar en la génesis de la enfermedad.

Reclutamiento e intercambio de señales con el estroma tumoral inflamatorio

El reclutamiento por parte la célula maligna de un importante infiltrado celular inflamatorio no sólo colabora en la supervivencia de la célula H/RS, sino que es el mecanismo biológico responsable de la manifestación clínica de la enfermedad (adenomegalias, fiebre, sudoración, pérdida de peso, prurito).

La célula H/RS es capaz de secretar citocinas y sustancias quimiotáxicas[17]. Las más importantes se muestran en la tabla 3. Las células reactivas del infiltrado tumoral producen citocinas inmunosupresoras y sustancias quimiotáxicas que, a su vez, atraen a más células[18]. Pero la función más importante de estas células consiste en asegurar la supervivencia y la proliferación de la célula H/RS estimulando vías de señalización intracelular que colaboran en la activación constitutiva de NFκB. En esta función colaboran los linfocitos T estimulando el receptor CD40, los eosinófilos a través del receptor CD30 y los fibroblastos que producen SCF *(stem cell factor)* que actúa como factor de crecimiento e inhibidor de la apoptosis estimulando receptores *c-kit* presentes en la membrana plasmática de la célula maligna.

Biología del linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular

Las células L&H (linfocíticas e histiocíticas) expresan múltiples marcadores de linfocitos B, lo que sugiere que se originan a partir de un linfocito B en desarrollo. Esta hipótesis ha sido probada al detectar reordenamientos clonales del gen de las inmunoglobulinas en las células L&H; además, todos los casos analizados presentan mutaciones somáticas en la región variable (gen *V*) del gen de las inmunoglobulinas. En muchos casos se han

Tabla 3. Citocinas y sustancias quimiotácticas producidas por la célula H/RS		
	Receptor	**Célula diana**
Citocinas		
IL-10, TGF β	IL-10R, TGFβR	Linfocitos T
IL-5	IL-5R	Eosinófilos
IL-13	IL-13R	Célula H/RS
VEGF	VEGFR	Células endoteliales
Sustancias quimiotáxicas		
TARC	CCR4	Linfocitos Th2
MDC	CCR4	Linfocitos Th2
IP-10	CXCR3	Linfocitos Th1
CCL28	CCR3	Eosinófilos, células plasmáticas
CCL28	CCCR10	Células plasmáticas
	Ligando	**Origen del ligando**
Receptores de la familia TNFR		
CD30	CD30L	Linfocitos T
CD40	CD40L	Linfocitos T
RANK	RANKL	Célula H/RS
OPG	RANKL	Célula H/RS

Modificado de Re, et al.[18]

detectado variaciones intraclonales en el gen *V,* lo que sugiere que la célula L&H se origina durante el proceso de expansión clonal de los linfocitos B en el centro germinal ganglionar[19].

Poco se conoce acerca del proceso de transformación maligna de las células L&H. Una proporción significativa de casos presentan translocaciones cromosómicas que afectan al gen *bcl-6,* y también se han descrito hipermutaciones somáticas aberrantes en varios protooncogenes *(pax-5, c-myc, pim-1),* frecuentemente mutados en el linfoma difuso de células grandes B, pero no en otros LNH B.

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

Se cree que el LH se origina en un ganglio linfático aislado desde donde progresa a otros ganglios linfáticos adyacentes antes de diseminarse a ganglios no adyacentes y órganos extraganglionares. Este hecho es particularmente cierto para pacientes jóvenes afectos del subtipo esclerosis nodular o predominio linfocítico.

Aunque ya no se utiliza la estadificación quirúrgica del LH, los resultados de estudios antiguos en los que se realizó estadificación quirúrgica nos aportan una información relevante para el tratamiento actual del LH, ya que el conocimiento de la forma de diseminación más probable de la enfermedad puede ayudarnos en la interpretación de los resultados de la estadificación clínica. Estos estudios demostraron que el patrón de diseminación depende del subtipo histológico, tal y como describieron Mauch, et al.[20] en un estudio de 719 pacientes con LH estadificados quirúrgicamente. Por ejemplo, la mayoría de los pacientes con LHPLN se presentan con afectación de una única área ganglionar, habitualmente en la parte alta del cuello, mientras que la mayoría de los pacientes con LHEN que se presentan con adenopatías cervicales tienen también afectación del mediastino. La presencia de síntomas B y afectación hepática es más frecuente en los subtipos celularidad mixta y depleción linfocítica.

La evaluación de la extensión y distribución de la enfermedad tiene importantes implicaciones terapéuticas. En muchos casos la intensidad de la

QT y la decisión de irradiar o no, dependerán del estadio clínico. En el caso de un paciente diagnosticado de LHEN con afectación cervical y unas adenopatías de tamaño dudoso a nivel retroperitoneal, es útil conocer que es poco frecuente tener LHEN en el cuello y en la región abdominal baja sin que exista afectación mediastínica y/o de la región celíaca o esplénica. De igual modo, para pacientes que presentan pequeños nódulos pulmonares en la TC torácica es importante saber que la afectación pulmonar por LH es muy poco probable si no existe afectación de los ganglios mediastínicos hiliares homolaterales.

Síntomas y forma de presentación

La forma de presentación más frecuente del LH consiste en la aparición, en un adulto joven, de una adenopatía en el cuello o en la fosa supraclavicular, axila, o, menos frecuentemente, en la región inguinofemoral. Otra forma de presentación es la aparición en una radiografía de una masa mediastínica, ya que aproximadamente el 60% de los pacientes tienen afectación del mediastino. El crecimiento progresivo de la masa mediastínica puede dar lugar a síntomas por compresión (dolor torácico, tos, dificultad respiratoria) o puede asociarse a derrame pleural o pericárdico (habitualmente no contienen células malignas). La aparición de síndrome de vena cava superior es poco frecuente en pacientes con LH.

Los síntomas derivados del crecimiento de la enfermedad a nivel abdominal son poco frecuentes en el diagnóstico inicial; sin embargo, puede objetivarse esplenomegalia, uropatía obstructiva, dolor abdominal o una masa abdominal palpable. La frecuencia de afectación de las localizaciones más importantes en el momento del diagnóstico se muestra en la tabla 4[21].

A menudo la enfermedad debuta con la aparición de síntomas generales: fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso, astenia y prurito. La presencia de uno o varios síntomas B (fiebre persistente de más de 38 °C, sudoración nocturna profusa o pérdida de más del 10% del peso en los últimos 6 meses) ocurre en el 25-30% de los casos en el momento del diagnóstico y suele asociarse con otros factores pronósticos negativos. La fiebre asociada al LH suele aparecer por la tarde y, aunque inicialmente desaparece espontáneamente, suele hacerse más intensa y progresiva con el paso del tiempo. En ocasiones la fiebre aparece en episodios de varios días de duración, cede espontáneamente y reaparece varias semanas después, repitiéndose varias veces esta secuencia hasta que la fiebre se hace continua (fiebre de Pel-Ebstein). El prurito grave puede ser un síntoma de la enfermedad que llega a afectar al 85% de los pacientes en algún momento de su evolución, y que, ocasionalmente, precede en meses a la aparición de las adenopatías. El dolor intenso en las adenopatías pocos minutos después de la ingesta de alcohol (signo de Oster) es un síntoma muy característico pero poco frecuente.

Los síndromes paraneoplásicos son muy poco frecuentes en el LH[22]. Pueden aparecer manifestaciones endocrinológicas (hipocalcemia), cutáneas (ictiosis, urticaria, eritema nodoso, eritema pigmentario), renales (glomerulopatía de cambios mínimos), neurológicos (encefalitis límbica, degeneración cerebelar subaguda, mielopatía necrótica subaguda, neuropatía motora subaguda) o hematológicos (anemia hemolítica inmune, trombocitopenia inmune y neutropenia autoinmune).

Estudio diagnóstico y de estadificación

El diagnóstico de LH debe establecerse tras una biopsia ganglionar adecuada (de un ganglio completo) y examinada siguiendo criterios morfológicos e inmunohistoquímicos adecuados. En determinadas circunstancias, una biopsia con aguja gruesa o una biopsia de una localización extraganglionar pueden ser suficientes si el diagnóstico patológico es inequívoco.

En ocasiones, en el estudio patológico el LH puede confundirse con una linfadenitis reactiva (mononucleosis infecciosa, transformación progresiva de los centros germinales) o con un LNH (linfoma B rico en células T, linfoma anaplásico CD-30+, linfoma esclerosante del mediastino). Por ello, cuando la presentación clínica del LH no sea

Tabla 4. Frecuencia de afectación de las localizaciones más características de la enfermedad en el momento del diagnóstico (pacientes estadificados quirúrgicamente[21])

Localización	Porcentaje de afectación (%)
Adenopatías cervicales/supraclaviculares	50-70
Adenopatías axilares	25-35
Mediastino	50-60
Adenopatía hiliares	15-35
Bazo	30-35
Hígado	2-6
Adenopatías paraaórticas	30-40
Adenopatías ilíacas	15-20
Adenopatías mesentéricas	1-4
Adenopatías inguinales	8-15
Médula ósea	1-4
Otras localizaciones no ganglionares (pulmón, hueso, etc.)	10-12

Tabla 5. Estudios recomendados para la evaluación inicial del LH

Obligatorios para una correcta estadificación
Histología e inmunofenotipo
Historia clínica y exploración física
Hemograma completo y velocidad de sedimentación globular
Bioquímica estándar: función renal y hepática, LDH, fosfatasa alcalina, calcio y albúmina
Serología de VIH, VEB, hepatitis B y hepatitis C
Radiografía de tórax
TC de cuello, tórax, abdomen y pelvis
Biopsia y aspirado de médula ósea, si existe indicación (véase texto)
Recomendados para la evaluación de la enfermedad
PET o PET-TC
β_2-microglobulina
Recomendados para la evaluación de la toxicidad del tratamiento
Ecocardiograma o ventriculografía isotópica
Estudio de función pulmonar con difusión de CO
Determinación de la función tiroidea y gonadal: TSH, LH, FSH, espermiograma y criopreservación de semen
Estudio de adaptación psicosocial

típica debe considerarse la posibilidad de que un hemopatólogo experto revise la biopsia, o incluso repetir la biopsia.

La evaluación del paciente debe iniciarse con una buena historia clínica y una exploración física dirigida. La historia clínica nos permitirá conocer los antecedentes patológicos, el estado actual de salud del paciente, algunos factores pronósticos, y nos ayudará a estimar el riesgo de presentar efectos tóxicos tardíos (fumadores, mujeres jóvenes). La exploración física debe ir dirigida al examen de todas las regiones ganglionares periféricas, documentando la distribución, número y tamaño de todos los ganglios sospechosos de estar afectados. Debe examinarse cuidadosamente el anillo de Waldeyer y el abdomen, con especial atención al tamaño en centímetros por debajo del reborde costal (en la línea media clavicular) del hígado y del bazo.

Los estudios radiológicos y analíticos recomendados en el diagnóstico y estadificación del LH se muestran en la tabla 5. Los estudios radiológicos deben incluir una radiografía anteroposterior y lateral de tórax y una TC de cuello, tórax, abdomen y pelvis. La función de la gammagrafía con Ga^{67} es la evaluación de la respuesta al tratamiento más que la definición del estadio inicial; desafortunadamente, la gammagrafía con Ga^{67} no es muy sensible en la detección de enfermedad de pequeño volumen en el abdomen, motivo por la

Tabla 6. Clasificación por estadios de Ann Arbor/Cotswolds

Estadio I
Afectación de una única región ganglionar o una única estructura linfoide (bazo, timo, anillo de Waldeyer) (I)
Afectación de una única y «limitada» localización extralinfática (I-E)
Estadio II
Afectación de dos o más regiones ganglionares al mismo lado del diafragma (II)
Afectación limitada y por contigüidad (a partir de una zona ganglionar afecta) de una localización extralinfática y de una o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma (II-E)
Debe indicarse el número de localizaciones ganglionares con un dígito en subíndice: II4; II3...
Estadio III
Afectación de regiones linfáticas a ambos lados del diafragma (III), que pueden acompañarse de afectación extralinfática localizada (III-E)
Se distingue:
Estadio III-1
Afectación esplénica o de ganglios hiliares hepáticos o esplénicos, celíacos o portales
Estadio III-2
Afectación de ganglios paraaórticos, ilíacos o mesentéricos
Estadio IV
Afectación diseminada de uno o más órganos extralinfáticos, asociada o no a enfermedad en los ganglios linfáticos
Debe indicarse en subíndice las iniciales de los órganos afectos (M: médula ósea; H: hígado; L: pulmón; O: hueso; P: pleura; D: piel)
Criterio «masa abultada (*bulky*)»
Añadir la letra X
Cualquier masa ganglionar ≥ 10 cm, medible por exploración física o medios de imagen
En mediastino (Rx simple de tórax): el diámetro máximo de la masa es ≥ 1/3 del diámetro del tórax medido a la altura de D5-D6
Síntomas
A: asintomático
B: fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso > 10% del peso corporal en los 6 meses previos

que ha sido reemplazada por la tomografía por emisión de positrones (PET) en el estudio de extensión del LH.

La PET es más sensible que la gammagrafía con Ga^{67} y, cuando se compara con la TC, cambia el estadio de aproximadamente el 25% de los pacientes. Sin embargo, no todos los cambios de estadio derivados de la utilización de PET conllevan cambios en el tratamiento, y no hay que olvidar que hasta un 33% de las lesiones detectadas por PET en la estadificación del LH pueden ser falsos positivos si se obtienen biopsias de dichas lesiones[23]. Lo ideal sería disponer de la fusión de las imágenes de PET y TC (PET-TC) para mejorar la fiabilidad de los resultados; sin embargo, no hay que olvidar que el tratamiento actual del LH basado en la estadificación convencional con TC obtiene excelentes resultados y, por lo tanto, las modificaciones del tratamiento basadas en los resultados discordantes de PET deben ser valorados cuidadosamente.

El riesgo de invasión de la médula ósea en los pacientes con LH no es muy elevado, sobre todo en los pacientes con estadios iniciales. Por este motivo sólo se recomienda la realización de aspirado y biopsia de médula ósea en los pacientes que debutan con estadios avanzados (III y IV), presentan síntomas B o citopenias en el hemograma.

El primer gran paso práctico para establecer un sistema de estadificación para el LH fue acordado en la conferencia de Ann Arbor de 1974. Este sistema separaba cuatro estadios en pacientes estudiados con linfografía y laparotomía con esplenectomía. La utilización sistemática de la TC y su eficacia para valorar la extensión de la enfermedad evitando la linfografía y la laparotomía, junto al reconocimiento de la importancia de las masas voluminosas, hizo necesaria la actualización del sistema de Ann Arbor, que se realizó en la reunión de Cotswolds en 1988[24]. En sus conclusiones se mantienen cuatro estadios, pero se realizaron algunos cambios importantes en la valoración de la afectación de los diversos órganos. El sistema de estadificación de Ann Arbor modificado en Cotswolds sigue estando vigente en la actualidad (Tabla 6), aunque próximamente deberá ser modificado teniendo en cuenta la aportación de PET-TC en la estadificación y en la evaluación de la respuesta al tratamiento.

FACTORES PRONÓSTICOS Y AGRUPACIÓN PRONÓSTICA

Los pacientes con LH han sido históricamente divididos en dos o tres grupos pronósticos que condicionaban el tratamiento posterior. Los pacientes con estadios avanzados (estadios IIIB y IV) eran tratados con esquemas de QT de más de 6 meses de duración con o sin RT complementaria posterior; mientras tanto, los pacientes con estadios iniciales se dividían en dos grupos: el grupo más favorable, que era tratado exclusivamente con RT (habitualmente de campo extendido), y el grupo menos favorable, que era tratado con una combinación de QT (< 6 meses de duración) y RT.

En la actualidad casi todos los pacientes reciben QT como parte de su tratamiento. Esto ha originado que un número importante de factores pronósticos, que se tenían en cuenta cuando el paciente era tratado exclusivamente con RT (p. ej. el subtipo histológico), hayan perdido su influencia pronóstica. En este momento los pacientes con LH se clasifican en uno de los tres siguientes grupos pronósticos:

- Estadios iniciales favorables o de buen pronóstico. Se incluyen en este grupo todos los pacientes con estadios I y II que no presentan ninguno de los factores pronósticos desfavorables que se muestran en la tabla 7[25]. Para este grupo la probabilidad de curación con la primera línea de tratamiento se encuentra cercana al 95%, y las líneas de investigación futura se centran en la búsqueda de tratamientos con menos toxicidad tardía. Los factores utilizados por la *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) están validados en varios estudios aleatorizados.
- Estadios iniciales desfavorables o de mal pronóstico. Pertenecen a este grupo los pacientes con estadios I y II que presentan, al menos, uno de los factores pronósticos que se muestran en la tabla 7. La probabilidad de curación con la primera línea de tratamiento se cifra en torno al 85%, por lo que la investigación se centra tanto en la mejora de la eficacia del tratamiento como en la disminución de los efectos secundarios.
- Estadios avanzados. En este grupo se incluyen todos los pacientes con estadios III y IV. Es el grupo más heterogéneo porque incluye a pacientes con posibilidades de curación cercanas al 90% y otros que tienen una probabilidad de curarse no superior al 50-60%. Para definir mejor el pronóstico de los pacientes incluidos en este grupo, en 1998 se publicó un estudio de colaboración internacional que analizó a 5.141 pacientes tratados con esquemas de QT que contenían adriamicina[26]. En el análisis multivariado encontraron siete factores con influencia pronóstica independiente (Tabla 8). Los pacientes con tres o más factores pronósticos negativos tienen una supervivencia libre de progresión (SLP) a los 5 años menor del 60%.

Tabla 7. Definición de estadios iniciales desfavorables según diferentes grupos cooperativos*[25]

EORTC
Afectación mediastínica masiva Edad ≥ 50 años Presencia de síntomas B y velocidad de sedimentación > 30 mm Velocidad de sedimentación > 50 mm Cuatro o más áreas ganglionares afectadas
GHSG
Afectación mediastínica masiva Enfermedad extranodal Presencia de síntomas B y velocidad de sedimentación > 30 mm Velocidad de sedimentación > 50 mm Tres o más áreas ganglionares afectadas
NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*)
Afectación mediastínica masiva Cualquier masa > 10 cm Síntomas B Velocidad de sedimentación > 50 mm Cuatro o más áreas ganglionares afectadas
NCI-C (*National Cancer Institute of Canada*)
Edad > 40 años Velocidad de sedimentación > 50 mm Cuatro o más áreas ganglionares afectadas

*Se considera como estadio I-II desfavorable si el paciente presenta, al menos, uno de los factores enumerados.

Tabla 8. Factores pronósticos del *International Prognostic Factor Project* (IPFP) para pacientes con estadios avanzados[26]

Factores pronósticos			
Albúmina sérica < 4 g/dl Hemoglobina < 10,5 g/dl Sexo varón Edad ≥ 45 años Estadio IV Leucocitos ≥ 15 × 109/l Linfocitos < 600 × 109/l o < 8%			
Índice pronóstico			
Número de factores	**% pacientes**	**% SLP* a 5 años**	**% SG† a 5 años**
0	7	84	89
1	22	77	90
2	29	67	81
3	23	60	78
4	12	51	61
≥ 5	7	42	56

*SLP.
†SG.

Los investigadores centran su esfuerzo actual en la búsqueda de factores pronósticos biológicos directamente relacionados con la actividad tumoral; sin embargo, ningún factor pronóstico biológico ha demostrado una robustez clínica suficiente para que pueda ser utilizado en la práctica clínica asistencial.

BASES DEL TRATAMIENTO DEL LINFOMA DE HODGKIN

Principios y evolución del tratamiento con radioterapia

En 1950, Peters fue la primera en demostrar que la RT era una modalidad terapéutica curativa para los estadios iniciales del LH. Ella comunicó una supervivencia a 10 años del 79% en pacientes con estadios I tratados con altas dosis de irradiación fraccionada sobre el área ganglionar afectada. En 1956 se instaló el primer acelerador nuclear en la Universidad de Stanford, lo que permitió a Kaplan desarrollar el concepto de RT sobre campos extendidos en el tratamiento del LH, y demostrar a partir de 1962 una dramática mejora del pronóstico de los pacientes con estadios II y algunos estadios III, administrando 40 Gy sobre campos extendidos (la definición de los campos extendidos de irradiación se encuentran en la tabla 9 y en la figura 1).

En las últimas 2 décadas el tratamiento con RT ha evolucionado dramáticamente. La demostración de la superioridad de tratamiento combinado sobre la irradiación exclusiva en todos los estadios y el conocimiento de los efectos tóxicos tardíos graves provocados por la RT han llevado a modificar los campos, las técnicas y la dosis de la RT. En la actualidad se utiliza la irradiación de campo afectado (Tabla 10 y Fig. 1), se han reducido las dosis (20-30 Gy para los pacientes en remisión completa tras QT) y se ha mejorado la técnica introduciendo la irradiación con conformación tridimensional para evitar la irradiación innecesaria de tejidos sanos[27].

En un momento histórico en el que la QT forma parte del tratamiento de todos los estadios del LH, el futuro de la RT en el LH pasa por mejorar el balance eficacia/toxicidad utilizando los avances tecnológicos disponibles, tanto en las técnicas de imagen como en las futuras técnicas de irra-

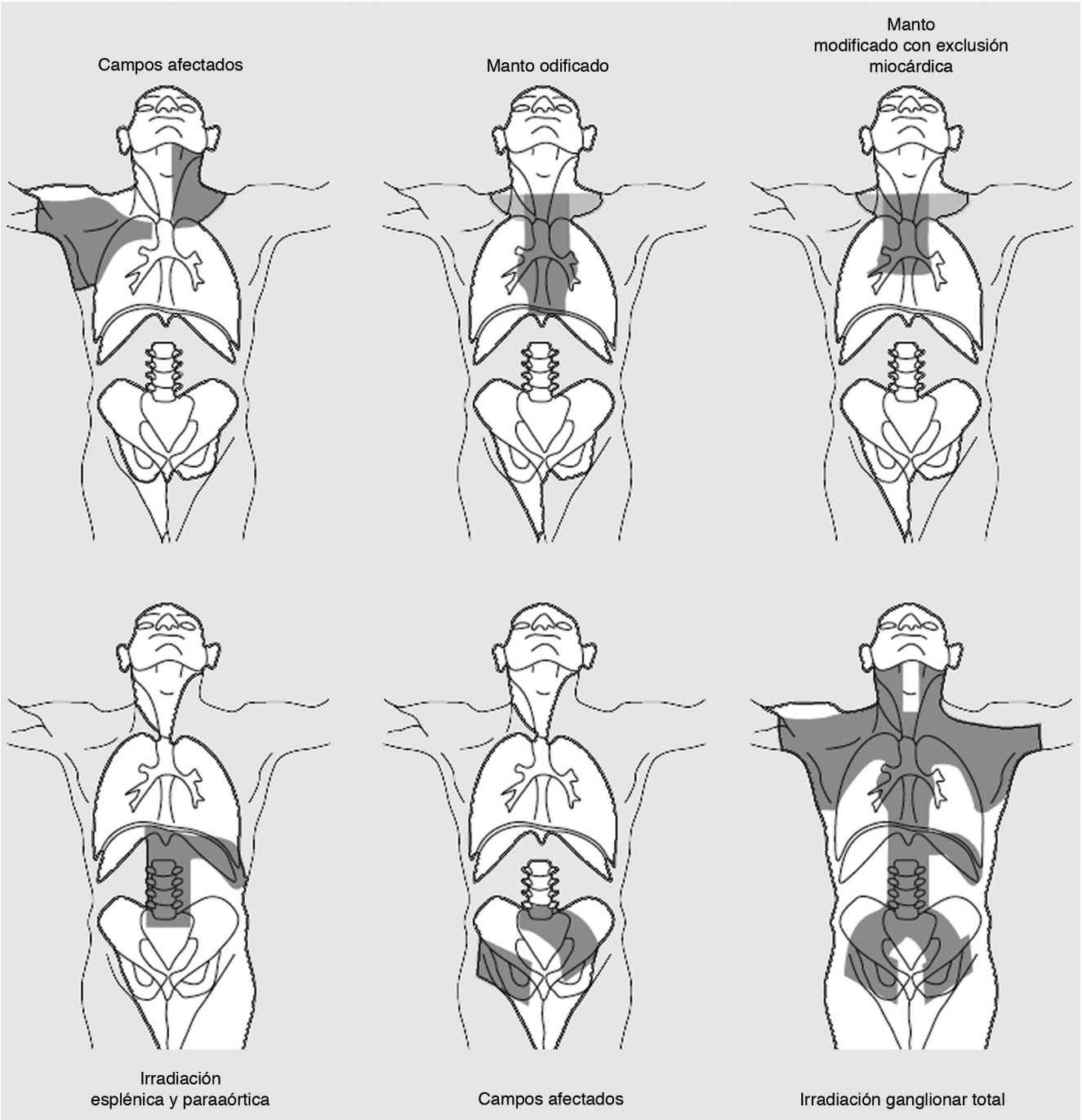


Figura 1. Diferentes campos de irradiación.

diación[28]. Dos conceptos se están explorando en la actualidad. En primer lugar, la irradiación adaptada a la respuesta, en la que sólo se administraría RT complementaria en las áreas ganglionares que persistan PET+ tras el tratamiento quimioterápico y, en segundo lugar, la irradiación de ganglio afectado en la que no se irradiaría toda un área ganglionar, sino sólo el volumen tumoral del ganglio o ganglios afectados, teniendo en cuenta su tamaño antes y después de la QT.

Tabla 9. Definición de los campos de RT extendida
Manto
Irradiación de todas las áreas ganglionares supradiafragmáticas, incluyendo las siguientes: cervical bilateral, supraclavicular, ambas axilas, mediastino, hilios pulmonares bilaterales. Se excluye el anillo de Waldeyer. Todas las áreas se tratan en continuidad
Manto modificado
Modificación de la clásica irradiación en manto excluyendo ambas axilas
Y invertida
Irradiación de todas las áreas ganglionares infradiafragmáticas, incluyendo las siguientes: paraaórticas, ilíacas bilaterales, inguinofemorales bilaterales. El bazo puede o no ser incluido
Irradiación subnodal total
Incluye el campo en manto, el bazo y los ganglios linfáticos paraaórticos. Durante muchos años fue el tratamiento estándar de los estadios I y II supradiafragmáticos
Irradiación nodal total
Incluye la irradiación de los campos en manto e Y invertida, puede incluir o no el anillo de Waldeyer. Se utilizó exclusivamente en programas de acondicionamiento pretrasplante de médula ósea

Principios y evolución del tratamiento con quimioterapia

El desarrollo de los programas de QT contra el LH es una historia de éxito. Después del descubrimiento del poder citotóxico de la mostaza nitrogenada, otros fármacos demostraron eficacia en el tratamiento del LH: clorambucil, ciclofosfamida, vincristina, procarbazina y vinblastina. Estos fármacos obtenían unas tasas de respuestas objetivas (RO) entre el 50-60%, con una tasa de respuestas completas (RC) del 10-30%. Sin embargo, con un intervalo variable, todos los casos progresaban y no se observaron curaciones de la enfermedad.

La introducción de la poliQT fue un hito en el tratamiento del LH y en la oncología moderna. En 1967, DeVita, et al. comunicaron que una combinación de cuatro fármacos (MOPP: mostaza nitrogenada, vincristina, procarbazina y prednisona), curaba aproximadamente al 50% de los pacientes con estadios avanzados[29]. Las diferencias entre los controles históricos y los pacientes tratados con MOPP fueron tan dramáticas que no fue necesario realizar ensayos clínicos controlados para validar estos resultados.

A pesar de los buenos resultados iniciales obtenidos con MOPP, muchos grupos han investigado esquemas alternativos de QT con el objetivo de mejorar la eficacia y reducir los efectos secundarios (Tabla 11)[30].

Esquemas de primera generación

Desde la descripción del MOPP por DeVita, et al. muchos grupos reprodujeron los mismos resultados, confirmando que no se alcanzaba la RC en el 15-30% de los casos y que recaían el 20-30%. Por ser un prototipo de combinación de agentes alquilantes con efectos leucemógenos y gonadotóxicos, se diseñaron variantes con sustitución o adición de fármacos para mejorar la toxicidad y la eficacia, sin conseguirlo. Hoy día apenas se utilizan, pero muchos de sus fármacos se incorporaron a las siguientes generaciones.

Esquemas de segunda generación

En 1975, Bonadonna introdujo el régimen ABVD, que con el tiempo demostró ser más eficaz que MOPP en todos los estadios de la enfermedad, y, lo más importante, consiguió una importante reducción de la toxicidad tardía. ABVD tiene un potencial mínimo para inducir segundas neoplasias (leucemias o neoplasias sólidas) y no produce esterilidad. Hoy día se considera el estándar de oro con el que debe compararse cualquier esquema que se considere más eficaz y/o menos tóxico.

Sus principales inconvenientes son el riesgo de producir toxicidad pulmonar por bleomicina y la cardiotoxicidad, potenciadas cuando se combina con RT mediastínica. Sin embargo, cuando se ad-

ministran sólo seis ciclos de ABVD y no se combina con RT mediastínica, el riesgo de toxicidad pulmonar grave es menor del 1% y la cardiotoxicidad es un evento excepcional en los primeros 10 años de seguimiento[31].

Las variantes de ABVD, que se desarrollaron para disminuir la toxicidad cardiopulmonar, pierden eficacia en la enfermedad avanzada y en la enfermedad temprana de mal pronóstico, y es interesante recordar que la supresión de la bleomicina, cuando se detecta toxicidad pulmonar moderada, no compromete los resultados.

Esquemas de tercera generación

Su diseño se basó en el modelo matemático de Goldie y Coldman, que postula que las células tumorales sufren mutaciones espontáneas con desarrollo de resistencia a la QT, y predice que los resultados mejorarían aplicando simultáneamente todos los fármacos disponibles, y como esto no era clínicamente posible se diseñaron ciclos alternantes sin resistencia cruzada (MOPP-ABVD) o regímenes híbridos, como el ideado por Klimo y Connors, con parte del MOPP y parte del ABVD administrado dentro del mismo ciclo (MOPP/ABV). Estos regímenes no aumentan la eficacia con respecto a ABVD y, además, presentan más toxicidad aguda (hematológica, infecciosa, pulmonar) y tardía (leucemias y síndromes mielodisplásicos)[32].

Otros regímenes híbridos, como el ChlVPP/EVA, incorporan etopósido con resultados parecidos a los regímenes de cuarta generación y, aunque es muy utilizado en el Reino Unido, su uso no se ha generalizado.

Esquemas de cuarta generación

Los esquemas de cuarta generación se fundamentan en distintas estrategias: escalada de dosis de los citostáticos más efectivos, administración más rápida, con aumento de la intensidad de dosis, introducción del etopósido en primera línea y administración semanal de protocolos compactados y cortos.

Tabla 10. Guía para el diseño de la irradiación sobre campos afectados (IFRT, *involved field radiation therapy*)

La irradiación de campo afectado consiste en el tratamiento de un área ganglionar completa, no de un solo ganglio afectado
Las principales áreas ganglionares para irradiación de campo afectado son: cuello unilateral, mediastino (incluyendo ambos hilios pulmonares), axila (incluyendo los ganglios supraclaviculares e infraclaviculares), bazo, paraaórticas e inguinales (incluyendo los ganglios ilíacos y femorales)
Los campos incluyen los volúmenes de enfermedad existentes antes de la QT con dos excepciones: los diámetros transversales de las masas mediastínicas y retroperitoneales (en estos casos se utilizan los volúmenes residuales después de la QT)
Los ganglios linfáticos supraclaviculares se consideran parte de la región cervical. Cuando están afectados exclusivamente se irradia sólo el área supraclavicular y la parte baja del área cervical (hasta el borde superior de la laringe) para evitar la irradiación de las glándulas salivares
Los campos se diseñan sobre una unidad de simulación 2D. Es obligatorio disponer de un TC de simulación para las áreas axilar, paraaórtica y mediastino
La información radiológica (TC y/o PET) de los volúmenes de enfermedad pre y pos-QT deben estar disponibles en el momento de planificar el tratamiento

El esquema Stanford V se caracteriza por un curso abreviado de 8-12 semanas de duración total (depende del estadio de la enfermedad), administrando semanalmente de forma alternante fármacos mielotóxicos y no mielotóxicos, reduciendo las dosis acumuladas de agentes alquilantes, adriamicina y bleomicina, e incorporando etopósido para mejorar la respuesta. Al finalizar las semanas de tratamiento prácticamente todos los pacientes reciben RT sobre las adenopatías residuales y cualquier adenopatía mayor de 5 cm al diagnóstico, por lo que se trata de un tratamiento combinado. Los estudios fase II publicados con este esquema ofrecen resultados espectaculares de eficacia con baja toxicidad; sin embargo, en el único estudio fase III publicado los resultados de eficacia fueron inferiores a ABVD.

Tabla 11. Esquemas de QT de primera línea para el LH

Primera generación

MOPP (*ciclo/28 días*)

Mecloretamina	6 mg/m² ev., días 1 y 8
Vincristina	1,4 mg/m² ev., días 1 y 8
Procarbazina	100 mg/m² v.o., días 1-14
Prednisona	40 mg/m² v.o., días 1-14

COPP (*ciclo/28 días*)

Ciclofosfamida	650 mg/m² ev., días 1 y 8
Vincristina	1,4 mg/m² ev., días 1 y 8
Procarbazina	100 mg/m² v.o., días 1-14
Prednisona	40 mg/m² v.o., días 1-14

CVPP (*ciclo/28 días*)

Ciclofosfamida	650 mg/m² ev., días 1 y 8
Vinblastina	6 mg/m² ev., días 1 y 8
Procarbazina	100 mg/m² v.o., días 1-14
Prednisona	40 mg/m² v.o., días 1-14

Segunda generación

ABVD (*ciclo/28 días*)

Adriamicina	25 mg/m² ev., días 1 y 15
Bleomicina	10 mg/m² ev., días 1 y 15
Vinblastina	6 mg/m² ev., días 1 y 15
Dacarbazina	375 mg/m² ev., días 1 y 15

Tercera generación

MOPP-ABVD (*ciclo/28 días*)

Un ciclo de MOPP seguido de un ciclo de ABVD

COPP-ABVD (*ciclo/28 días*)

Un ciclo de COPP seguido de un ciclo de ABVD

MOPP/ABV (*ciclo/28 días*)

Mecloretamina	6 mg/m² ev., día 1
Vincristina	1,4 mg/m² (máx 2 mg) ev., día 1
Procarbazina	100 mg/m² v.o., días 1-7
Prednisona	40 mg/m² v.o., días 1-14
Adriamicina	35 mg/m² ev., día 8
Bleomicina	10 mg/m² ev., día 8
Vinblastina	6 mg/m² ev., día 8

ChlVPP/EVA (*ciclo/28 días*)

Clorambucil	6 mg/m² (máx 10 mg) v.o., días 1-7
Vinblastina	6 mg/m² (máx 10 mg) ev., días 1
Procarbazina	100 mg/m² (máx 150 mg) v.o., días 1-7
Prednisona	50 mg v.o., días 1-7
Etopósido	200 mg/m² ev., día 8
Vincristina	1,4 mg/m² (máx 2 mg) ev., día 8
Adriamicina	50 mg/m² ev., día 8

Cuarta generación

STANFORD V (*duración 12 semanas*)

Adriamicina	25 mg/m² ev., días 1, 15, 29, 43, 57 y 71
Vinblastina	6 mg/m² ev., días 1, 15, 29, 43, 57 y 71
Mecloretamina	6 mg/m² ev., días 1, 29 y 57
Vincristina	1,4 mg/m² (máx 2 mg) ev., días 8, 22, 36, 50, 64 y 78
Bleomicina	5 mg/m² ev., días 8, 22, 36, 50, 64 y 78
Etopósido	60 mg/m² ev., días 15, 16, 43, 44, 71 y 72
Prednisona	40 mg/m² v.o., diaria 12 semanas

BEACOPP estándar (*ciclos/21 días*)

Bleomicina	10 mg/m² ev., día 8
Etopósido	100 mg/m² ev., días 1-3
Adriamicina	25 mg/m² ev., día 1
Ciclofosfamida	650 mg/m² ev., día 1
Vincristina	1,4 mg/m² (máx 2 mg) ev., día 8
Procarbazina	100 mg/m² v.o., días 1-7
Prednisona	40 mg/m² v.o., días 1-14

BEACOPP escalado (*ciclos/21 días*)

Bleomicina	10 mg/m² ev., día 8
Etopósido	200 mg/m² ev., días 1-3
Adriamicina	35 mg/m² ev., día 1
Ciclofosfamida	1.200 mg/m² ev., día 1
Vincristina	1,4 mg/m² (máx 2 mg) ev., día 8
Procarbazina	100 mg/m² v.o., días 1-7
Prednisona	40 mg/m² v.o., días 1-14
G-CSF	desde el día 8

BEACOPP-14 (*ciclo/14 días*)

Igual que BEACOPP estándar (prednisona días 1-7)

G-CSF	desde el día 8-13

VEBEP (*ciclo/21 días*)

Etopósido	120 mg/m² ev., días 1 y 2
Epirubicina	40 mg/m² ev., días 1 y 2
Bleomicina	10 mg/m² ev., día 1
Ciclofosfamida	500 mg/m² ev., días 1 y 2
Prednisona	50 mg v.o., día 1-7

El esquema BEACOPP-escalado, diseñado por el grupo alemán *German Hodgkin's Study Group* (GHSG), se basa en la administración de QT intensiva (cada 3 semanas en lugar de cada 4), incrementando la dosis de ciclofosfamida (192%), adriamicina (140%) y etopósido (200%), y con la ayuda de factor de crecimiento de colonias de granulocitos (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*). Este esquema ha demostrado mayor supervivencia que COPP/ABVD en pacientes menores de 60 años con enfermedad avanzada[33], pero aún no disponemos de los resultados de la comparación directa con ABVD (estudios en marcha). BEACOPP-escalado produce alta toxicidad hematológica (infecciones y transfusiones de hematíes y plaquetas) y se acompaña de una elevada proporción de esterilidad (80%) y riesgo de leucemias agudas secundarias (2,5% a 5 años) que contrapesan su eficacia y pueden limitar su beneficio en la supervivencia a largo plazo.

Recientemente se ha ensayado la variante BEACOPP-14, sin aumento de dosis con respecto al estándar pero administrado cada 14 días con apoyo de G-CSF. Este esquema parece que mantiene la eficacia de BEACOPP-escalado con menor toxicidad hematológica.

Principios y evolución del tratamiento combinado con quimioterapia y radioterapia

Durante la década de los 70 los investigadores observaron que los pacientes con LH en estadios iniciales tratados exclusivamente con RT de campo extendido presentaban una tasa de recidivas de entre el 30-50% según el pronóstico de cada paciente. Ya entonces era conocida la eficacia de la QT en el tratamiento de los estadios avanzados, por lo que la respuesta lógica fue la de combinar ambos tratamientos con la intención de reducir el número de recaídas. Los primeros protocolos de tratamiento combinado incluían la administración de tres-seis ciclos de QT de primera generación, seguida de una irradiación de campo extendido. Con la nueva terapia se consiguió reducir a menos de la mitad la tasa de recidivas, pero se empezó a observar un número cada vez mayor de efectos secundarios tardíos graves (leucemias, tumores sólidos y cardiopatías) que hipotecaron la mejora de la supervivencia que se preveía con la administración de un tratamiento que reducía el número de recidivas[34,35].

Durante la década de los 90 se empezaron a corregir los errores del pasado y se iniciaron protocolos de tratamiento combinado cuyo objetivo era doble: mejorar la eficacia del tratamiento previo y disminuir la toxicidad de los mismos. Como veremos más adelante, los objetivos se han cumplido en gran medida, y para ello se han seguido los siguientes principios en el desarrollo de los tratamientos combinados actuales:

- Mejorar la supervivencia específica del LH con el tratamiento de primera línea es muy difícil debido a la eficacia de los tratamientos de rescate.
- La acumulación de varios tratamientos aumenta el riesgo de padecer toxicidad tardía potencialmente mortal.
- Por este motivo, el objetivo primario del clínico debe ser obtener la curación de la enfermedad con un tratamiento de primera línea cuyo riesgo de inducir toxicidad tardía grave sea mínimo.
- Deben diseñarse estrategias que permitan reducir al máximo la extensión de la irradiación necesaria en cada paciente y, a ser posible, la dosis.
- Dentro del tratamiento combinado se debe utilizar el esquema de QT más eficaz con menor contenido en agentes alquilantes, administrando el número mínimo de ciclos necesarios para mantener la eficacia.
- No se debe administrar RT a un paciente en RC tras un tratamiento completo de QT, si no existe evidencia de que aumente la supervivencia global (SG).

TRATAMIETO DEL LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO

Estadios iniciales de buen pronóstico

El tratamiento clásico de los pacientes con estadios iniciales de buen pronóstico fue la irradiación subnodal total, que conseguía obtener buenos re-

sultados en pacientes estadificados quirúrgicamente (SLP y SG a 5 años del 85 y 95%, respectivamente). La dosis de RT estándar consiste en la administración de 40 Gy a las áreas afectadas y 30 Gy a las áreas ganglionares no afectadas[36]. Algunos investigadores estudiaron el papel de campos de RT menos extensos (campo en manto e incluso irradiación exclusiva de campos afectados)[37]. Los resultados evidenciaron que el tratamiento era menos eficaz para el control inicial de la enfermedad (tasas de recidivas cercanas al 50%), pero la SG no varió dada la alta eficacia de la QT de rescate en estos pacientes.

A pesar de la mayor eficacia de la RT de campo extendido, el conocimiento de que hasta un 10-15% de estos pacientes fallecían, debido a segundas neoplasias o eventos cardíacos, 15-20 años después del tratamiento[38], hizo que se investigara el papel de la QT como tratamiento inicial con el objetivo de reducir la extensión de la RT.

Muchos estudios han demostrado que la combinación de QT y RT obtiene mejores resultados que la RT exclusiva[34]. Sin embargo, la evidencia de que un tratamiento combinado que reducía dramáticamente la extensión de la RT y la duración de la QT, manteniendo un excelente nivel de eficacia, llegó con los resultados del estudio H8F de la EORTC. Este estudio comparó la irradiación subnodal total (brazo estándar) con la combinación de tres ciclos de MOPP/ABV seguidos de irradiación sobre campos afectados al diagnóstico. La SLP a 4 años fue superior para el tratamiento combinado (99 *vs* 77%; $p < 0,001$) y la SG está cerca de alcanzar la significación estadística con sólo 4 años de seguimiento (99 *vs* 96%; $p = 0,067$)[39]. Otro estudio aleatorizado realizado en Milán demostró que la administración de cuatro ciclos de ABVD seguido de irradiación de campo afectado obtenía los mismos resultados a 12 años que la misma QT seguida de irradiación subnodal total (SLP del 94%)[40].

Con la intención de reducir la agresividad del tratamiento para los pacientes de buen pronóstico, el GHSG inició el ensayo HD-10, que comparó la administración de dos frente a cuatro ciclos de ABVD seguido de RT sobre campos afectados (20 Gy *vs* 30 Gy). Se incluyeron 1.131 pacientes desde 1998-2002; en un análisis interino con un seguimiento mediano de 2 años, los resultados fueron iguales en las cuatro ramas de tratamiento (SLP y SG del 97 y 99%, respectivamente)[41].

Tabla 12. Tratamientos de primera línea recomendados para el LH clásico

Estadios iniciales de buen pronóstico
ABVD en 2-3 ciclos seguidos de RT de campos afectados (30 Gy) ABVD en 4-6 ciclos (en casos seleccionados)
Estadios iniciales de mal pronóstico
ABVD en 4 ciclos seguidos de RT de campos afectados (30 Gy) ABVD en 6 ciclos
Estadios avanzados
IPFP < 4: ABVD en 6-8 ciclos IPFP > 4: ABVD en 6-8 ciclos o BEACOPP escalado en 8 ciclos

Según estos resultados, se considera que el tratamiento estándar actual de los pacientes con estadios iniciales de buen pronóstico consiste en la administración de dos-tres ciclos de ABVD, seguidos de irradiación sobre las áreas ganglionares afectadas (30 Gy) (Tabla 12). En la actualidad se está investigando el papel de la RT sobre ganglios afectados y la irradiación adaptada a la respuesta (valorada mediante PET) en los pacientes en remisión completa tras tres-cuatro ciclos de ABVD.

Estadios iniciales de mal pronóstico

Desde la década de los 80 se considera que la combinación de QT y RT es el tratamiento estándar de los pacientes con LH en estadios I y II con factores pronósticos desfavorables. El primer esquema de QT que se utilizó en los programas de tratamiento combinado del LH en estadios I y II fue lógicamente el esquema MOPP. La combinación de MOPP o esquemas similares con RT extendida demostró en varios ensayos aleatorizados que mejoraba la SLP con respecto a RT extendida. En 1982, la EORTC comenzó un estudio aleatori-

Tabla 13. Ensayos diseñados para definir el mejor tratamiento combinado en pacientes con LH estadios I y II con factores pronósticos desfavorables

Ensayo	Esquemas	Pacientes	SLP (años)	SG (años)
EORTC H_6U	3 ABVD-RT_{EF}-3 ABVD 3 MOPP-RT_{EF}-3 MOPP	316	88% (10) 77% (10) p < 0,01	87% (10) 87% (10) p = NS
EORTC H_7U	6 EBVP II + RT_{IF} 6 MOPP/ABV + RT_{IF}	316	68% (6) 90% (6) p < 0,0001	82% (6) 89% (6) p = NS
EORTC H_8U	4 MOPP/ABV + RT_{EF} 4 MOPP/ABV + RT_{IF} 6 MOPP/ABV + RT_{IF}	995	92% (4) 92% (4) 88% (4) p = NS	93% (4) 94% (4) 90% (4) p = NS
GHSG HD8	4 COPP/ABVD + RT_{EF} 4 COPP/ABVD + RT_{IF}	1.204	85% (5) 84% (5) p = NS	90% (5) 92% (5) p = NS
Milán	4 ABVD + RT_{EF}	140	93% (12) 94% (12) p = NS	96% (12) 94% (12) p = NS
Italiano	4 ABVD + RT_{IF} 4 EVE + RT_{IF}	183	86% (4) 63% (4) p < 0,02	92% (4) 92% (4) p = NS
H90-NM	3 ABVD + RTEF 3 EBVM + RTEF	386	91% (10) 80% (10) p < 0,002	90% (10) 90% (10) p = NS

RT_{EF}: RT sobre campo extendido.
RT_{IF}: RT sobre campo afecto.

zado (H_6U) que comparaba la administración de seis ciclos de ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina) frente a seis de MOPP (en ambas ramas se administraba RT en campo manto entre el 3.º-4.º ciclos) en 316 pacientes con LH inicial desfavorable. Aunque a 10 años la supervivencia fue igual en ambas ramas, la supervivencia libre de fallo fue del 88% con ABVD y del 77% con MOPP (p < 0,01)[42].

Resultados similares a los obtenidos con ABVD en el estudio H_6U han sido comunicados por el GHSG (ensayo HD8) con el esquema alternante COPP/ABVD[43], y por la EORTC con el esquema híbrido MOPP/ABV en su ensayo H_8U[44]. Aunque estos esquemas no han sido directamente comparados con ABVD en estos estadios, un estudio recientemente publicado ha demostrado que ABVD es igual de efectivo y menos tóxico (menos segundas neoplasias, infecciones y menor toxicidad pulmonar) que el esquema híbrido MOPP/ABV en pacientes con estadios III y IV[32]. Este hecho, unido a la ausencia de toxicidad gonadal, hace que ABVD sea el esquema considerado estándar y el patrón con el que los demás regímenes deben compararse.

Con la intención de disminuir la toxicidad inducida por ABVD, en los últimos 15 años diferentes investigadores han intentado desarrollar esquemas de QT igual de eficaces pero menos tóxicos. Todos estos intentos han fracasado en el subgrupo de pacientes con estadios iniciales de mal pronóstico (Tabla 13)[25]. Estos datos aconsejan no utilizar esquemas de QT menos agresivos que ABVD en estos pacientes.

El ensayo H_8U de la EORTC se diseñó para valorar la duración óptima de la QT y la extensión

de la RT en 995 pacientes con LH en estadios I-II desfavorables[44]. Se compararon tres esquemas de tratamiento: cuatro ciclos de MOPP/ABV seguidos de RT subnodal total, cuatro ciclos de MOPP/ABV seguidos de RT sobre campo afecto y seis ciclos de MOPP/ABV seguidos de RT sobre campo afecto. La SLP a 4 años fue del 88, 92 y 92%, respectivamente, sin que se observaran diferencias estadísticamente significativas (Tabla 13). En el ensayo aleatorizado realizado por el grupo de Milán[40], la administración de cuatro ciclos de ABVD seguido de RT de campo afecto consiguió una SLP del 88% a 12 años en pacientes con enfermedad desfavorable. Los resultados de estos dos estudios han llevado a considerar que cuatro ciclos es la duración estándar del tratamiento quimioterápico en estos pacientes.

Tres ensayos aleatorizados han valorado la utilización, tras la QT, de RT de campo afecto frente a RT de campo extendido en pacientes con LH en estadios iniciales de pronóstico desfavorable (Tabla 13). El ensayo HD8 del GHSG[43] aleatorizó a 1.204 pacientes a recibir RT de campo afecto frente a RT de campo extendido tras cuatro ciclos de QT con el esquema alternante COPP/ABVD; con una mediana de seguimiento de 54 meses no se han apreciado diferencias en la SG o SLP a 5 años entre las dos ramas de tratamiento; obviamente, la toxicidad aguda fue significativamente inferior en el grupo que recibió RT de campo afecto.

El ensayo H_8U de la EORTC[44] comparó, en 995 pacientes, la administración de RT de campo afecto frente a RT de campo extendido tras la administración de cuatro ciclos de QT MOPP/ABV. La SG y SLP a 4 años fue similar en todos los brazos del estudio (Tabla 13).

La utilización del tratamiento combinado no sólo permite reducir la extensión de la RT sino también la dosis a administrar. La dosis de RT administrada en los ensayos que se muestran en la tabla 13 son de 30-36 Gy a las áreas que alcanzan remisión completa tras la QT y de 36-40 Gy a las áreas con adenopatías mayores de 5 cm o que sólo alcanzan remisión parcial con la QT.

En la actualidad estamos pendientes de conocer los resultados definitivos de dos estudios (uno de la EORTC y otro del GHSG) que valoran la administración de 30 Gy frente a 20 Gy a campo afecto tras cuatro ciclos de QT. Los resultados preliminares, con un seguimiento mediano menor de 2 años, del estudio HD11 del GHSG. En este ensayo, la supervivencia libre de fallo es de 90% a 2 años en ambas ramas de tratamiento (20 *vs* 30 Gy); sin embargo, llama la atención que para su siguiente ensayo el GHSG ha elegido 30 Gy como brazo control[25]. Ante esta decisión del grupo alemán parece prudente no administrar dosis inferiores a 30 Gy hasta que dispongamos de los resultados maduros de los dos ensayos comentados.

En cuanto a la secuencia QT-RT, no existe ningún ensayo comparativo que haya investigado acerca de cuál es la mejor secuencia en el tratamiento combinado. Los protocolos diseñados inicialmente administraban tres ciclos de QT seguidos de la RT y tres nuevos ciclos de QT (secuencia en sándwich); sin embargo, en todos los ensayos publicados en los últimos años se administran primero todos los ciclos de QT y posteriormente la RT.

Este segundo abordaje tiene la teórica ventaja de permitir aprovechar al máximo el efecto citorreductor de la QT para diseñar campos de RT menos extensos, adaptados a la enfermedad residual pos-QT. El volumen tumoral inicial siempre es superior al que queda después de un tratamiento completo con QT; esta disminución de volumen es muy importante en los pacientes con enfermedad masiva mediastínica, en los que el parénquima pulmonar a irradiar se reduce significativamente, permitiendo evitar riesgos de neumonitis actínicas graves.

Tratamiento exclusivo con quimioterapia ABVD de los pacientes con linfoma de Hodgkin en estadios iniciales

El aumento de la supervivencia específica y la juventud de los pacientes diagnosticados de LH nos ha permitido observar otras enfermedades graves que ocurren con una frecuencia superior a la observada en subgrupos de población de similar edad. El 46% de los pacientes fallecen por causas no debidas directamente al linfoma, principalmente segundas neoplasias, eventos cardio-

vasculares y otras toxicidades secundarias al tratamiento recibido[45]. Esta cifra es aún más llamativa en pacientes afectos de LH en estadios iniciales. Recientemente, Ng, et al.[38] han comunicado que la toxicidad tardía es la principal causa de mortalidad para los pacientes menores de 50 años diagnosticados en estadios I -II.

La RT es la responsable de las dos causas principales de mortalidad tardía: segundas neoplasias sólidas y cardiopatía isquémica. Parece lógico pensar que la mejor forma de evitar los efectos tardíos de la RT es evitar su administración. Esto sólo sería posible si dispusiéramos de terapias alternativas de similar eficacia a las que incluyen RT como parte del tratamiento y que, además, no indujeran efectos tóxicos tardíos graves o potencialmente mortales. La QT con el esquema ABVD es el tratamiento estándar del LH en estadios avanzados; por otra parte, ABVD no produce esterilidad y su potencial para inducir segundas neoplasias sólidas o hematológicas es mínimo[46]. Estos hechos apoyan el estudio de este esquema en pacientes con enfermedad en estadios iniciales.

En 1997 se publicó el primer artículo que evaluaba el tratamiento exclusivo con QT ABVD en 23 pacientes adultos con LH en estadios I y II. Los prometedores resultados preliminares de aquel estudio se han confirmado con un seguimiento mayor (mediana de 7 años) en 95 pacientes[47]. Los pacientes con estadios iniciales desfavorables según los criterios de la EORTC alcanzaron una SLP a 7 años del 82% (SG: 93%); resultados que no difieren significativamente de los comunicados en los ensayos de tratamiento combinado cuyo seguimiento es superior a 5 años (Tabla 13). Para los pacientes con estadios iniciales de buen pronóstico los resultados fueron del 91 y 100%, respectivamente.

En diciembre de 2001, Straus, et al.[48] presentaron los resultados de un pequeño ensayo que comparó la administración de seis ciclos de ABVD frente a la misma QT seguida de RT extendida en 152 pacientes con estadios IA-IIIA. La SLP a 5 años (81 *vs* 86%) y la SG (92 *vs* 97%) no fueron significativamente diferentes entre los dos grupos.

Recientemente, se han conocido los resultados de otro ensayo aleatorizado que ha comparado la administración exclusiva de cuatro-seis ciclos de ABVD frente a tratamiento clásico en 405 pacientes con estadios iniciales de buen y mal pronóstico. El tratamiento clásico consistió en RT subnodal total en pacientes de buen pronóstico y de dos ciclos de QT ABVD seguido de irradiación subnodal total en los pacientes con factores pronósticos desfavorables. La SLP a 5 años fue significativamente inferior (87 *vs* 93%; $p < 0,006$) en el brazo tratado con QT exclusiva, aunque no hubo diferencias en la SG (96 *vs* 94%)[49].

Estos datos apuntan a que el tratamiento con QT ABVD es eficaz en estos pacientes, no compromete la supervivencia, y puede ser el único tratamiento necesario en el 85-90% de los pacientes. Por este motivo, algunos autores consideran que el tratamiento exclusivo con ABVD es una opción terapéutica válida, sobre todo para evitar la irradiación mamaria en mujeres menores de 30 años y la irradiación coronaria en todos los casos sin enfermedad masiva en el mediastino[50].

Estadios avanzados

A partir de 1967 el tratamiento estándar de los estadios avanzados del LH consistió en la administración de seis-12 ciclos de QT MOPP (u otro esquema de primera generación). Durante los años 80 se realizaron varios ensayos clínicos en EE.UU. que compararon MOPP, MOPP seguido de ABVD (en varias secuencias diferentes) y ABVD. En todos estos estudios se demostró que la administración de seis-ocho ciclos de ABVD era el tratamiento más eficaz y menos tóxico[30,31]. El último ensayo norteamericano publicado comparó ABVD con el régimen híbrido MOPP/ABV, obteniendo una tasa similar de respuestas completas (76 y 80%) y SLP a 5 años (65%)[32]. Sin embargo, el régimen híbrido presentó más toxicidad aguda (a nivel pulmonar y hematológico) y causó más leucemias y síndromes mielodisplásicos. En este estudio, ABVD no produjo más toxicidad cardíaca que MOPP/ABV y no causó leucemias agudas ni síndromes mielodisplásicos. Los resultados de estos estudios fueron consistentes y permitieron concluir que la administración de seis-ocho ciclos de ABVD es el tratamiento con mejor perfil de eficacia y toxicidad para los estadios avanzados.

En los últimos años se han realizado ensayos clínicos con esquemas de cuarta generación. Un estudio italiano ha comparado la administración de ABVD, Stanford V y un esquema de QT con múltiples fármacos (MOPPEBVCAD) en 355 pacientes reclutados entre 1996-2000. Los resultados fueron superiores con ABVD y MOPPEBVCAD que con Stanford V (SLP a 5 años: 78 *vs* 81 *vs* 54%; $p < 0,01$)[51]. Otro estudio, realizado por el grupo de linfomas del Reino Unido, comparó la administración de ABVD con un esquema alternante (ChlVPP-PABlOE) y con un esquema híbrido con etopósido (ChlVPP-EVA) en más de 800 pacientes, sin encontrar diferencias significativas, con una mediana de seguimiento de 52 meses. En este estudio los pacientes tratados con ABVD alcanzaron una SLP y SG a 3 años del 75 y 90%, respectivamente[52].

En 2003 se publicaron los resultados del ensayo HD9 del GHSG, que comparó en 1.201 pacientes la administración de ocho ciclos de tres regímenes de QT: COPP/ABVD, BEACOPP estándar y BEACOPP escalado. En los tres brazos de tratamiento más de dos tercios de los pacientes recibieron RT complementaria. En este estudio se observó que los pacientes tratados con BEACOPP escalado tenían una mejor SG a 5 años (91%) que los pacientes tratados con COPP/ABVD (83%)[33]. A pesar de no existir ninguna comparación previa entre ABVD y COPP/ABVD, el GHSG concluyó que BEACOPP escalado era el nuevo tratamiento estándar para los pacientes con estadios avanzados.

Es cierto que ningún esquema de QT ha obtenido los resultados de BEACOPP escalado, pero antes de trasladarlo a la práctica clínica habitual hay que tener en cuenta los siguientes datos, derivados de los estudios de GHSG:

- La principal ventaja de la administración de BEACOPP escalado se obtiene en los pacientes con enfermedad avanzada de mal pronóstico (cuatro o más factores del IPFP).
- Los pacientes mayores de 60 años no toleran BEACOPP escalado. Su administración en este grupo de edad puede comprometer la supervivencia.
- Los siguientes estudios del GHSG en pacientes con enfermedad avanzada se basan en una «desescalación» de BEACOPP escalado. Aunque los resultados de estos estudios son preliminares, parece que el esquema BEACOPP-14 (sin RT complementaria) obtiene resultados similares a BEACOPP escalado pero con una toxicidad inferior.

El papel de la irradiación complementaria en los pacientes con estadios avanzados es muy limitada. Un metaanálisis[35] de estudios de los años 80 y tres ensayos aleatorizados modernos han demostrado que en los pacientes que alcanzan una remisión completa tras seis ciclos de QT que contenga adriamicina, la administración de RT no aumenta la eficacia del tratamiento y puede comprometer la supervivencia a partir de los primeros 10 años de seguimiento. La RT complementaria sí estaría indicada en los pacientes con enfermedad masiva en mediastino y en aquellos que obtienen una remisión parcial con la QT[53,54]. En la actualidad se está investigando la posibilidad de irradiar exclusivamente a los pacientes con masas residuales PET+ tras la QT.

Tratamiento de los pacientes refractarios o en recaída

El 10-15% de los pacientes con estadios iniciales y el 30-35% de los pacientes con estadios avanzados van a requerir un tratamiento de segunda línea. La probabilidad de éxito del tratamiento de rescate va a depender de dos factores fundamentales: el tratamiento previo recibido y los factores pronósticos presentes en el momento de la recaída.

En cuanto al tratamiento previo, los pacientes que recaen tras un tratamiento exclusivo con RT son los que presentan mejor pronóstico[55], aunque

Tabla 14. Criterios para la elección del tratamiento de rescate del LH

RT de campo extendido
Recaídas localizadas
Tratamiento previo con QT
Factores de buen pronóstico
No síntomas B
Estudio de extensión exhaustivo
QAD + TAPH
Refractarios y recaídas tempranas
Menores de 60 años
Tratamiento combinado previo
Recaídas diseminadas
Factores de mal pronóstico
QT de segunda línea ± RT campo afectados
Recaídas tras RT exclusiva
Recaídas tardías
Mayores de 60 años
Contraindicación a QAD + TAPH

Tabla 15. Esquemas más utilizados de QT de rescate

DHAP (cada 3 semanas)
Dexametasona 40 mg ev. o v.o., días 1-4
Cisplatino 100 mg/m^2 en infusión continua ev. de 24 h, día 1
Citarabina 2 g/m^2/12 h ev. en 3 h, día 2
DEXA-BEAM (siguiente ciclo cuando exista recuperación hematológica)
Dexametasona 8 mg/8 h v.o., días 1-10
Carmustina 60 mg/m^2 ev., día 2
Etopósido 250 mg/m^2 ev., días 4-7
Citarabina 100 mg/m^2/8 h ev., días 4-7
Melfalán 20 mg/m^2 ev., día 3
Mini-BEAM (cada 4-6 semanas)
Carmustina 60 mg/m^2 ev., día 1
Etopósido 75 mg/m^2/12 h ev., días 2-5
Citarabina 100 mg/m^2/12 h ev., días 2-5
Melfalán 30 mg/m^2 ev., día 6
ICE (cada 2-3 semanas)
Ifosfamida/mesna 5 g/m^2 en infusión ev. de 24 h, día 2
Carboplatino AUC 5 ev. (máx 800 mg), día 2
Etopósido 100 mg/m^2 ev., días 1-3
GPD (cada 3 semanas)
Gemcitabina 1.000 mg/m^2 ev., días 1 y 8
Cisplatino 75 mg/m^2 ev., día 1
Dexametasona 40 mg/m^2 v.o., días 1-4
GVD (cada 3 semanas)
Gemcitabina 1.000 mg/m^2 ev., días 1 y 8
Vinorelbina 15 mg/m^2 ev., días 1 y 8
Caelyx® 10 mg/m^2 ev., días 1 y 8

recientemente se ha comunicado que los pacientes con estadios iniciales que recaen tras tratamiento exclusivo con ABVD también tienen un excelente pronóstico[56]; más del 75% de estos dos grupos pueden ser curados con el tratamiento de segunda línea. Lógicamente, los pacientes que recaen tras tratamiento combinado tienen peor pronóstico, sobre todo los que recaen tras más de cuatro ciclos de QT y RT de campo extendido[57].

El factor pronóstico más importante es el momento de la recaída. Los pacientes que recaen durante el tratamiento primario o en los 3 meses siguientes tienen peor pronóstico, con una probabilidad de curación inferior al 30%, y son considerados pacientes primariamente refractarios. El pronóstico es algo mejor cuando la recaída se produce entre 3-12 meses después del tratamiento primario (recaídas tempranas), mientras que los pacientes que recaen más de 12 meses después tienen el mejor pronóstico, ya que más del 50-60% pueden ser curados (recaídas tardías).

El resto de los factores pronósticos a tener en cuenta para elegir el tratamiento de rescate son: edad, estadio inicial, estadio en el momento de la recaída, cifra de hemoglobina, síntomas B y comorbilidades[55].

Tres son los tratamientos más utilizados para el rescate de los pacientes con LH: RT de campo extendido, QT de segunda línea y QT de segunda línea seguida de QT a altas dosis (QAD) y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (QAD + TAPH) (Tabla 14).

La RT tiene un papel marginal en el tratamiento de los pacientes recidivados; sin embargo, puede ser eficaz en pacientes seleccionados con recidivas localizadas y que no han recibido previamente RT de campo extendido[56].

Los esquemas de QT de segunda línea más utilizados hoy en la actualidad se muestran en la tabla 15[58]. Pueden ser el tratamiento de elección en recidivas tardías o en pacientes no candidatos a QAD. Habitualmente se asocia RT sobre campo afectado si la localización de la recidiva no había sido previamente irradiada.

Varios estudios fase II han sugerido que la QAD + TAPH con el esquema BEAM (BCNU, etopósido, arabinósido de citosina y melfalán) es el tratamiento más eficaz para los pacientes en recaída; sin embargo, sólo se han realizado dos pequeños estudios fase III[59,60]. En ambos la SLP de los pacientes trasplantados fue mejor que en el brazo control (55 *vs* 34% a 3 años), pero no se observaron diferencias en la SG debido a la eficacia de la QAD para rescatar en tercera línea a los pacientes que progresaban tras recibir el tratamiento control. En la actualidad la QAD + TAPH es el tratamiento de rescate preferido en la mayoría de los pacientes, pero dada su toxicidad aguda y crónica no se recomienda en pacientes con recaídas de muy buen pronóstico y en mayores de 60 años.

TRATAMIENTO DEL LINFOMA DE HODGKIN DE PREDOMINIO LINFOCÍTICO NODULAR[61]

Suele presentarse como una adenopatía periférica de larga evolución, por encima o debajo del diafragma, en pacientes con historia de linfadenopatías previas con biopsias que revelaron hiperplasia folicular reactiva o transformación progresiva de los centros germinales. Por razones desconocidas afecta predominantemente a los varones, con una *ratio* de 3:1-4:1, y es muy rara la afectación inicial de los ganglios mediastínicos, hiliares o retroperitoneales y del bazo. La mayoría de los pacientes se presentan en estadios I-II y, en casi todos los estudios, sólo un 20% de los casos debutan como estadios III-IV.

EL LHPLH es una enfermedad indolente con un pronóstico muy favorable que se ha demostrado en estudios en los que no se ha realizado ningún tratamiento tras la biopsia diagnóstica. En una serie de 51 pacientes la supervivencia actuarial fue del 80% a 10 años, y sólo uno de 31 pacientes que no recibió tratamiento falleció por el linfoma. A pesar de estos datos, dado el pequeño número de pacientes, la opción de no tratar debe reservarse exclusivamente para casos muy seleccionados o que no puedan tolerar el tratamiento habitual.

En los estudios publicados, los pacientes con estadios iniciales han sido tratados con diferentes modalidades de tratamiento: irradiación subnodal total, irradiación en campo manto, RT sobre campo afectado y tratamiento combinado con QT-RT. En todos los casos la tasa de respuestas es excelente y no parece haber diferencias entre los diversos tratamientos. Si tenemos en cuenta que se producen recaídas tardías con todas las modalidades terapéuticas y que sólo el 30% de los pacientes que fallecen a largo plazo lo hacen por el linfoma, parece que el tratamiento menos agresivo es el más recomendable. En general, se considera que el tratamiento más apropiado es la irradiación sobre el campo afectado, utilizando dosis de 30-36 Gy (30 Gy son suficientes si toda la enfermedad macroscópica fue resecada).

La evolución de los pacientes que se diagnostican en estadios III-IV es similar a la del LH clásico, por lo que se recomienda el mismo tratamiento. La relación eficacia-toxicidad hace que ABVD sea el esquema de tratamiento más recomendable.

Los pacientes con LHPLN tienden a recaer de forma tardía independientemente del tratamiento utilizado. Todas las recaídas deben ser biopsiadas, dado que el riesgo de transformación histológica (a LNH o a LH clásico) es elevado. El tratamiento de la recaída dependerá de la histología. Las recidivas localizadas no transformadas pueden volver a tratarse con irradiación sobre los campos afectados.

Dos estudios han comunicado una importante actividad (tasa de respuesta cercana al 100%) de rituximab en pacientes con LHPLN, aunque la mediana de duración de la respuesta no ha sido muy prolongada (10 y 20 meses).

TOXICIDAD TARDÍA

Numerosos estudios han demostrado que los supervivientes de un LH sufren un exceso de mortalidad tardía no causada por el linfoma. En pacientes tratados entre 1960-1990, a los 15

años del tratamiento primario, el riesgo de morir por el linfoma era menos de la mitad de riesgo global de muerte[45].

Segundas neoplasias

Es bien conocido que el riesgo de padecer una segunda neoplasia está elevado entre los supervivientes de un LH. El riesgo de padecer un tumor sólido se incrementa a partir de los 10 años de seguimiento y se mantiene, al menos, hasta 30 años después. Para un hombre diagnosticado con 30 años, el riesgo acumulado a 30 años de padecer una segunda neoplasia sólida es de un 15-20%, un 10% mayor que el esperado para la población general de su misma edad y sexo. Esta cifra es aún mayor para una mujer diagnosticada a los 30 años (riesgo acumulado de segunda neoplasia sólida a 30 años de 25%), un 15% más que el de la población general. Este riesgo es aún mayor para mujeres más jóvenes; por ejemplo, una mujer que reciba a los 20 años irradiación mediastínica (20-40 Gy) tendrá un riesgo a 30 años de padecer un cáncer de mama del 15%[46].

Globalmente, los cánceres de mama, pulmón y colon suponen más de la mitad de los casos de segundas neoplasias, siendo el cáncer de pulmón la principal causa de muerte por segunda neoplasia. El riesgo de cáncer de pulmón está elevado entre los que reciben irradiación torácica (aumento de seis veces con respecto a la población general) o QT con los esquemas MOPP y derivados (aumento de cuatro veces). En estos pacientes el hábito tabáquico es especialmente perjudicial, aumentando en 20 veces el riesgo de padecer cáncer de pulmón[46].

Además, el riesgo de padecer una leucemia mieloide aguda tras recibir seis ciclos de QT con alto contenido en alquilantes (MOPP y derivados) o en etopósido (BEACOPP escalado) se encuentra entre el 1-3%, y ocurre en los primeros 10 años tras el tratamiento. Este riesgo es aún mayor si el paciente recibió RT de campo extendido.

Es de esperar que los cambios que se han producido en el tratamiento del LH en los últimos 15 años disminuyan la incidencia de segundas neoplasias, pero hay que tener en cuenta que algunos pacientes con LH presentan alteraciones biológicas constitucionales que pueden favorecer este aumento de riesgo[62]. Por ello, el esfuerzo futuro no sólo debe ir encaminado al desarrollo de protocolos de tratamiento menos tóxicos, sino también a la identificación de los pacientes especialmente susceptibles.

Toxicidad cardiovascular

La morbilidad y mortalidad por causas cardíacas es una complicación tardía bien conocida en los pacientes con LH. La adriamicina produce radicales libres que son directamente tóxicos para el miocardio, y la RT produce un variado rango de alteraciones cardiovasculares que incluyen: arteriosclerosis, miocardiopatía y daño valvular.

La mortalidad tardía por causa cardiovascular está significativamente elevada en los supervivientes de LH que han recibido irradiación mediastínica[45]. Estos pacientes tienen un riesgo de mortalidad por causas cardiovasculares dos o tres veces superior a la de la población normal. El riesgo está relacionado con la dosis que ha recibido el corazón y, aunque ciertas modificaciones técnicas han disminuido el riesgo de miocardiopatía, el riesgo de coronariopatía persiste estable.

Algunos estudios han documentado la incidencia de morbilidad cardiovascular clínicamente relevante pero no fatal. Por ejemplo, la incidencia acumulada de infarto de miocardio o revascularizaciones cardíacas es del 2-6% 10 años después de la irradiación, y aumenta al 15-20% a los 20 años. Este riesgo supone un aumento entre 1,7-3 veces el de la población normal[63].

Muchos estudios han encontrado que la existencia de factores de riesgo cardiovasculares (hipercolesterolemia, hipertensión arterial, tabaquismo) se asocia con un aumento en el riesgo de aparición de toxicidades cardiovasculares radioinducidas. En estos pacientes, la presencia de estos factores aumenta el riesgo relativo de isquemia cardíaca 2,38 veces con respecto a la población general con los mismos factores de riesgo. Esto indica que los factores clásicos de riesgo cardiovascular son más perjudiciales para la salud de los supervivientes de LH que para los miembros de la población general.

Calidad de vida

Algunos pacientes refieren un importante deterioro en la calidad de vida relacionada con su estado de salud después de la finalización del tratamiento. Los supervivientes del LH experimentan más astenia, dificultad respiratoria, disfunciones sexuales y alteración de la salud en general que la población normal y los supervivientes de leucemias y cáncer testicular.

En particular, es muy característica la persistencia de astenia años después de la finalización del tratamiento. El origen de la astenia no está claro, y aunque la anemia y el hipotiroidismo son efectos conocidos del tratamiento, no suelen explicar el cansancio experimentado por algunos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cancer Incidence in Five Continents. Vol VIII. Lyon: IARC Scientific Publications (nº 155); 2002.
2. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) SEER*Stat Database: National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch, released April 2006, based on the November 2005 SEER data submission.
3. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte. 2002: defunciones por causas (lista detallada), sexo y edad. www.ine.es.
4. Hjalgrim H, et al. Incidence of Hodgkin's disease in Nordic countries. Lancet. 2001;358:297-8.
5. Mueller NE, Grufferman S, Chang ET. The epidemiology of Hodgkin lymphoma. En: Hoppe RT, Mauch PT, Armitage JO, Dielh V, Weiss LM, eds. Hodgkin Lymphoma. 2.ª ed. Filadelfia: Lippincot Williams & Wilkins; 2007. 466 p.
6. Cozen W, et al. Genetic susceptibility to Hodgkin's lymphoma. Blood. 2004;104:126[abstract 431].
7. Kerzin-Storrar L, et al. Incidence of familial Hodgkin's disease. Br J Cancer. 1983;47:707-12.
8. Halgrim H, et al. Characteristics of Hodgkin's lymphoma after infectious mononucleosis. N Engl J Med. 2003;394:1324-32.
9. Ghandi MK, Tellan JT, Khanna R. Epstein-Barr virus-associated Hodgkin's lymphoma. Br J Haematol. 2004;125:267-81.
10. Benharroch D, et al. Measles virus: evidence of an association with Hodgkin's disease. Br J Cancer. 2004;91:572-9.
11. Harris NL, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoyetic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting – Aerlie House, Virginia, November 1997. J Clin Oncol. 1999;17:3835-49.
12. Bellas Menéndez C. Diagnóstico anatomopatológico del linfoma de Hodgkin. En: Canales MA, Provencio M, eds. Linfoma de Hodgkin: aproximación diagnóstica y terapéutica. Madrid: Aula Médica; 2006. 175 p.
13. Ashton-Key M, et al. Follicular Hodgkin's disease. Am J Surg Pathol. 1995;19:1294-9.
14. Burns BF, Colby TV, Dorfman RF. Differential diagnostic features of nodular L & H Hodgkin disease, including progressive transformation of germinal centers. Am J Surg Pathol. 1984;8:253-61.
15. Thomas RK, et al. Hodgkin's lymphoma-molecular biology of Hodgkin and Reed-Sternberg cells. Lancet Oncol. 2004;5:11-8.
16. Küppers R, et al. Hodgkin disease: Hodgkin and Reed-Sternberg cells picked from histological sections show clonal immunoglobulin gene rearrangements and appear to be derived from B cells at various stages of development. Proc Natl Acad Sci USA. 1994; 91:10962-6.
17. Maggio E, et al. Chemokines, cytokines and their receptors in Hodgkin's lymphoma cells lines and tissues. Ann Oncol. 2002;13 Suppl 1:52-6.
18. Re D, Küppers R, Diehl V, et al. Molecular pathogenesis of Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2005;23:6379-86.
19. Marafioti T, et al. Origin of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's disease from a clonal expansion of highly mutated germinal-center B cells. N Engl J Med. 1997;337:453-8.
20. Mauch PM, et al. Patterns of presentation of Hodgkin's Disease. Cancer. 1993;71:2062-8.
21. Hodgson DC, Gospodarowicz MK. Clinical evaluation and staging of Hodgkin lymphoma. En: Hoppe RT, Mauch PT, Armitage JO, Dielh V, Weiss LM, eds. Hodgkin lymphoma. 2.ª ed. Filadelfia: Lippincot Williams & Wilkins; 2007. 466 p.
22. Bierman PJ, Cavalli F, Armitage JO. Unusual syndromes in Hodgkin lymphoma. En: Hoppe RT, Mauch PT, Armitage JO, Dielh V, Weiss LM, eds. Hodgkin lymphoma. 2.ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. 466 p.
23. Naumann R, et al. Substantial impact of FDG-PET imaging on the therapy decision in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. Br J Cancer. 2004;90:620-5.
24. Lister TA, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. J Clin Oncol. 1989;7:1630-6.
25. Rueda Domínguez A, Olmos Hidalgo D, Viciana Garrido R. Tratamiento del linfoma de Hodgkin clásico en estadios precoces con factores pronósticos desfavorables. En: Canales MA, Provencio M, eds. Linfoma de Hodgkin: aproximación diagnóstica y terapéutica. Madrid: Aula Médica; 2006. 175 p.
26. Hasenclever D, Dile V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International prognostic factors project on advanced Hodgkin's disease. N Engl J Med. 1998;339:1506-14.
27. Yahalom J, Hoppe RT, Mauch PM. Principles and techniques of radiation therapy for Hodgkin lymphoma. En: Hoppe RT, Mauch PT, Armitage JO, Dielh V, Weiss LM, eds. Hodgkin lymphoma. 2.ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. 466 p.
28. Girinsky T, Ghalibafian M. Radiotherapy of Hodgkin lymphoma: indications, new fields, and techniques. Semin Radiat Oncol. 2007; 17:206-22.
29. DeVita VT, et al. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. Ann Intern Med. 1970;73:881-5.
30. Hough RE, Hancock BW. Principles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. En: Hoppe RT, Mauch PT, Armitage JO, Dielh V, Weiss LM, eds. Hodgkin lymphoma. 2.ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. 466 p.
31. Canellos GP, Niedzwiecki D. Long-term follow-up of Hodgkin's disease trial. N Engl J Med. 2002;346:1417-8.
32. Duggan DB, et al. Randomised comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: report of an intergroup trial. J Clin Oncol. 2003;21:607-14.
33. Diehl V, et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. N Engl J Med. 2003;348:2386-95.
34. Specht L, et al. Influence of more extensive radiotherapy and adjuvant chemotherapy on long-term outcome of early-stage Hodgkin's disease: a meta-analysis of 23 randomized trials involving 3888 patients. J Clin Oncol. 1998;16:830-43.
35. Loeffler M, et al. Meta-analysis of chemotherapy vs. combined modality treatment trials in Hodgkin's disease. J Clin Oncol. 1998; 16:818-29.
36. Duhmke E, et al. Low-dose radiation is sufficient for the non-involved extended-field treatment in favorable early-stage Hodgkin's disease: long-term results of a randomized trial of radiotherapy alone. J Clin Oncol. 2001;19:2905-14.
37. Wirth A, et al. Mantle irradiation alone for clinical stage I-II Hodgkin's disease: long-term follow-up and analysis of prognostic factors in 261 patients. J Clin Oncol. 1999;17:230-40.
38. Ng AK, et al. Long-term survival and competing causes of death in patients with early-stage Hodgkin's disease treated at age 50 or younger. J Clin Oncol. 2002;20:2102-8.
39. Meerwaldt JH, et al. Three cycles of MOPP/ABV hybrid and involved-field irradiation is more effective than subnodal total irradiation in favourable supradiaphragmatic clinical stage I-II Hodgkin lymphoma: preliminary results of the EORTC-GELA H8-F randomized trial (#20931) in 543 patients. Leuk Lymphoma. 2001; 42: 12.

40. Bonadonna G, et al. ABVD plus subtotal nodal vs. involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: long-term results. J Clin Oncol. 2004;22:2835-41.
41. Eich H, et al. Comparison of 30 Gy vs. 20 Gy involved field radiotherapy after two vs. four cycles of ABVD in early stage Hodgkin's lymphoma: interim analysis of the German Hodgkin Study Group Trial HD10. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;63 Suppl 1.
42. Carde P, et al. Clinical staging vs. laparotomy and combined modality with MOPP vs. ABVD in early-stage Hodgkin's disease: the H6 twin randomized trials from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group. J Clin Oncol. 1993;11:2258-72.
43. Engert A, et al. Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavorable Hodgkin's lymphoma: results of the HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. J Clin Oncol. 2003;21:3601-8.
44. Cosset JM, et al. MOPP/ABV hybrid and irradiation in unfavorable supradiaphragmatic clinical stages I-II Hodgkin's lymphoma: preliminary results of the EORTC-GELA H8-U randomized trial in 995 patients. Leukemia & Lymphoma. 2001;42 Suppl 2:12.
45. Ng AK, Mauch PM, Hoppe RT. Life expectancy in Hodgkin lymphoma. En: Hoppe RT, Mauch PT, Armitage JO, Dielh V, Weiss LM, eds. Hodgkin lymphoma. 2.ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. 466 p.
46. Van Leeuwen FE, Swerdlow AJ, Travis LB. Second cancers after treatment of Hodgkin lymphoma. En: Hoppe RT, Mauch PT, Armitage JO, Dielh V, Weiss LM, eds. Hodgkin lymphoma. 2.ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. 466 p.
47. Rueda A, et al. Treatment of stage I and II Hodgkin's lymphoma with ABVD chemotherapy: results after 7 years of a prospective study. Ann Oncol. 2004;15:1798-804.
48. Straus DJ, et al. Results of a prospective randomized trial of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine (ABVD) followed by radiotherapy vs. ABVD alone for stage I, II and IIIA non-bulky Hodgkin's disease. Blood. 2004;104:3483-9.
49. Meyer RM, et al. Randomized comparison of ABVD chemotherapy with a strategy that includes radiation therapy in patients with limited-stage Hodgkin's lymphoma: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol. 2005;23:4634-42.
50. Canellos GP. Chemotherapy alone for early Hodgkin's lymphoma: an emerging option. J Clin Oncol. 2005;23:4574-6.
51. Gobbi PG, et al. ABVD vs. modified Stanford V vs. MOPPEBVCAD with optional and limited radiotherapy in intermediated and advanced stage Hodgkin's lymphoma: final results of a multicenter randomized trial by the Intergruppo Italiano Linfomi. J Clin Oncol. 2005;23:9198-207.
52. Johnson PW, et al. Comparison of ABVD and alternating or hybrid multidrug regimens for the treatment of advanced Hodgkin's lymphoma: results of the United Kingdom Lymphoma Group LY09 Trial (ISRCTN97144519). J Clin Oncol. 2005;23:9208-18.
53. Ferme C, et al. Comparison of chemotherapy to radiotherapy as consolidation of complete or good partial response after six cycles of chemotherapy for patients with advanced Hodgkin's disease: results of the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte H89 trial. Blood. 2000;95:2246-52.
54. Aleman BM, et al. Involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2003;348:2396-406.
55. Josting A, et al. New prognostic score based on treatment outcome of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma registered in the database of the German Hodgkin Lymphoma Study Group. J Clin Oncol. 2002;20:221-30.
56. Rueda A, et al. Treatment for relapse in stage I/II Hodgkin's disease after initial single-modality treatment. Clin Lymphoma & Myeloma. 2006;6:389-92.
57. Sieniawski M, et al. Outcome of patients experiencing progression or relapse after primary treatment with two cycles of chemotherapy and radiotherapy for early-stage favorable Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2007;25:2000-5.
58. Canellos GP, Josting A. Management of recurrent Hodgkin lymphoma. En: Hoppe RT, Mauch PT, Armitage JO, Dielh V, Weiss LM, eds. Hodgkin lymphoma. 2.ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. 466 p.
59. Linch DC, et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. Lancet. 1993;341:1051-4.
60. Schmitz N, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous bone-marrow transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. Lancet. 2002;359:2065-71.
61. Tsai HK, Mauch PM. Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. Semin Radiat Oncol. 2007;17:184-9.
62. M'Kacher R, et al. Telomere shortening and associated chromosomal instability in peripheral blood lymphocytes of patients with Hodgkin's lymphoma prior to any treatment are predictive of second cancers. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007;68:465-71.
63. Hancock SL. Cardiovascular late effects after treatment of Hodgkin lymphoma. En: Hoppe RT, Mauch PT, Armitage JO, Dielh V, Weiss LM, eds. Hodgkin lymphoma. 2.ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. 466 p.

Mieloma múltiple

Francisco Ramón García Arroyo, Laura Salgado Boquete y Manuel Constenla Figueiras

INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia originada por la proliferación anómala de un clon de células plasmáticas productoras de una inmunoglobulina (Ig). Se incluye dentro del grupo de las denominadas discrasias de células plasmáticas, también llamadas gammapatías monoclonales o disproteinemias. Las discrasias de células plasmáticas representan un amplio espectro de entidades con un comportamiento clínico dispar que se recogen en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) bajo el epígrafe de neoplasias de células plasmáticas (Tabla 1).

Estas neoplasias se caracterizan por la proliferación anómala de un clon de linfocitos B secretores o células plasmáticas productoras de Ig o fragmentos de las mismas en cantidades elevadas, originando la presencia en suero u orina del denominado componente monoclonal (componente M) o paraproteína. Las manifestaciones clínicas dependerán tanto de la proliferación anómala de las células plasmáticas neoplásicas como del depósito en distintos órganos o tejidos del componente monoclonal.

El comportamiento clínico de las neoplasias de células plasmáticas puede ser muy variable, ya que se incluyen bajo este epígrafe entidades de comportamiento benigno como la GMSI o maligno como el MM que será pormenorizadamente analizado en este capítulo.

EPIDEMIOLOGÍA

El MM constituye la segunda neoplasia hematológica más frecuente tras los linfomas, representando aproximadamente el 10% de las neoplasias sanguíneas y el 1% de todos los diagnósticos de cáncer[1].

Se ha observado que se trata de una enfermedad relacionada con la edad, oscilando la mediana de edad al diagnóstico entre los 65-70 años. Aproximadamente un 85% de los casos se diagnostican en pacientes mayores de 55 años. En cuanto al sexo se ha observado una mayor frecuencia en hombres.

Parece existir también una influencia racial. La incidencia clásica reflejada en la literatura para población caucasiana es de 4-5 casos/100.000 habitantes/año, mientras que en la población negra americana la incidencia clásica comunicada es de 8-10 casos/100.000 habitantes/año.

Según los datos del Libro Blanco del Mieloma Múltiple en España 2004, la incidencia anual estimada de MM en España fue de 1.564 casos nuevos. Las tasas de incidencia ajustadas por población mundial o europea fueron de 3,54 casos/100.000 hombres y 2,54 casos/100.000 mujeres.

Las tasas de mortalidad ajustadas por edad en 2001 fueron de 3,23/100.000 entre los varones y 2,3/100.000 en las mujeres. Se ha observado un incremento en la mortalidad en los últimos años, lo cual podría atribuirse a la incorporación de nuevas tecnologías más sensibles para el diagnóstico de esta entidad, al envejecimiento de la población o a cambios en la práctica médica hacia los ancianos caracterizada por un mayor esfuerzo diagnóstico en este grupo etario, lo que pondría de manifiesto la necesidad de estimar tasas de mortalidad ajustadas por edad.

Tabla 1. Neoplasias de células plasmáticas. Clasificación de la OMS

Neoplasias de células plasmáticas	Variantes
Gammapatía monoclonal de significado incierto	
Mieloma de células plasmáticas (MM)	Indolente, *smoldering*, no secretor Leucemia de células plasmáticas
Mieloma osteoesclerótico	
Plasmocitomas	Plasmocitoma óseo solitario Plasmocitoma extraesquelético
Enfermedades por depósito de Ig	Amiloidosis primaria Enfermmedad por depósito de cadenas ligeras
Enfermedades de cadenas pesadas (ECP)	ECP α ECP γ ECP μ

Las tasas de incidencia y mortalidad en nuestro país son más bajas que en otros países de nuestro entorno. Esta observación se ha atribuido a factores metodológicos en la clasificación de esta neoplasia, así como a factores medioambientales como la menor industrialización o factores raciales íntimamente ligados a los fenómenos migratorios.

ETIOLOGÍA. FACTORES AMBIENTALES

La etiología del MM es todavía en la actualidad poco conocida. Aunque la causa última se desconoce, existe evidencia que asocia el MM a la exposición a algunos agentes ambientales que podrían estar implicados en su desarrollo:

– Exposición a radiaciones ionizantes.
– Exposición a sustancias químicas.
– Estimulación antigénica crónica.

La exposición a radiaciones ionizantes constituye el factor ambiental conocido que se asocia a un mayor incremento en el riesgo de desarrollo de MM[2], pudiendo llegar a ser la incidencia en los individuos expuestos hasta 15 veces superior a la población control. Estudios observacionales han descrito una incidencia cinco veces superior de MM entre los supervivientes a bombas atómicas expuestos a una dosis de radiación superior a 50 rd[3] respecto a los controles. También se ha observado un mayor riesgo en los radiólogos expuestos a pequeñas exposiciones durante un periodo prolongado de tiempo o en los trabajadores de la industria nuclear.

Se ha asociado también el MM a la exposición a sustancias químicas[2]. Aunque esta relación no está bien definida, se ha observado una mayor incidencia asociada a exposiciones ocupacionales relacionadas con la agricultura, refinerías, la industria del metal, plástico, madera o corcho, probablemente debido al contacto con sustancias químicas[4]. Los productos implicados han sido los hidrocarburos aromáticos, los derivados químicos del petróleo, el benceno[5], los herbicidas e insecticidas (que justificarían una mayor incidencia entre los granjeros), metales como el níquel y otros compuestos como la silicona[6]. También se ha relacionado con el consumo continuado de laxantes, por lo que se ha descrito que el aceite mineral utilizado con este fin podría favorecer el desarrollo de la enfermedad[7].

Otra teoría es la de la estimulación antigénica crónica de las células plasmáticas que podría actuar como factor desencadenante[8]. Esta teoría fundamenta un modelo de patogenia en dos pasos: en un primer estadio se originaría por una estimulación antigénica crónica de un clon anómalo de células plasmáticas (GMSI), y posteriormente se produciría la transformación maligna de ese

clon hiperestimulado en MM. Se cree que muchas proteínas M (componente monoclonal) podrían ser anticuerpos dirigidos frente a antígenos específicos (antígenos microbianos, de células rojas, neurales, factores reumatoides, lipoproteínas o factores de coagulación). Por lo tanto, la estimulación antigénica crónica existente en las enfermedades inflamatorias crónicas, infecciones de repetición o enfermedades autoinmunes podría predisponer al desarrollo de MM o GMSI. Como ejemplo, un estudio de casos y controles[9] sugiere que mujeres con prótesis mamaria de silicona tienen mayor incidencia de MM[10]. Se ha asociado también el desarrollo de GMSI con trastornos de deficiencia de células T y SIDA. Sin embargo, otros estudios epidemiológicos no han podido concluir que exista relación con enfermedades infecciosas o autoinmunes, salvo con la infección por virus herpes humano tipo 8 (VHH-8).

Aunque es controvertido, existe evidencia de que el VHH-8 podría estar involucrado en la patogenia del MM. Los datos a favor de esta teoría se derivan de los informes iniciales que evidenciaron VHH-8 en las células dendríticas de la médula ósea de la mayoría de los pacientes con mieloma. Sin embargo, estudios posteriores no han podido confirmarlo al no encontrar VHH-8 en células de MM o células dendríticas de varias fuentes (médula ósea o movilización de células madre de sangre periférica) y tampoco han encontrado anticuerpos anti-VHH-8.

Se ha descrito asociación familiar, por lo que también podrían existir factores genéticos predisponentes[11]. El papel de factores genéticos es incierto, aunque existen publicaciones en la literatura de asociación en gemelos idénticos y dos o más familiares de primer grado. La incidencia de la asociación familiar es de 3 casos/1.000 pacientes con MM. Parece existir también mayor riesgo en individuos HLA-Cw2.

PATOGENIA

La patogenia del MM es compleja y se postula que en el proceso de transformación de una célula precursora en un clon maligno de células mielomatosas es necesaria la concurrencia de múltiples eventos.

Aunque inicialmente se creía que la célula neoplásica del MM se originaba a partir de una célula plasmática, en la actualidad la evidencia hace pensar que el clon de células malignas deriva de la transformación neoplásica de una célula B en fase tardía de diferenciación. Esta célula adquiere capacidad de diferenciación y división, originándose un clon de células plasmáticas que se expande secretando un Ig monoclonal. Aunque la célula mielomatosa parece derivar del centro germinal del ganglio linfático, posteriormente migraría a la médula ósea, interaccionando allí con el denominado microambiente constituido por las células estromales de la médula ósea y proteínas de la matriz extracelular. La interacción de la célula neoplásica con el microambiente parece ser crucial en la patogenia de esta entidad, ya que podría ser responsable de promover la proliferación y perpetuación de las células mielomatosas a través de citocinas, moléculas de adhesión y factores coactivadores y de la inmortalidad de estas células mediante mecanismo de inhibición de la apoptosis.

En la patogenia del MM parecen estar implicados múltiples genes que controlan el crecimiento celular, la proliferación y la apoptosis. La génesis de la neoplasia parece estar en los cambios genéticos que ocurren durante la fase tardía de diferenciación de las células B. Las modernas técnicas moleculares han evidenciado la existencia de anomalías cromosómicas en la mayoría de los pacientes con MM (translocaciones, deleciones o ganancias de material genético). En más de un 90% de las líneas celulares del MM se ha objetivado una de las cinco translocaciones primarias recurrentes denominadas translocaciones IgH[12]. Se trata de translocaciones que tienen como resultado una mayor activación del gen de las cadenas pesadas de las Ig (*locus* 14q32), lo que se traduce en una mayor expresión de las mismas. Los *locus* implicados en estas translocaciones son 4p16, 6p21, 11q13, 16q23 y 20q1. Representan a genes relevantes en la patogenia como el receptor 3 del factor de crecimiento fibroblástico (4p), el factor 4 regulador de IFN (6p), ciclina D1 y otros factores

de crecimiento (11q), o el factor de transcripción de C-MAF (16q). La translocación t(11; 14) (q13; q32) es la más frecuente entre los pacientes de MM, observándose en más del 90% de los mielomas IgM; además, se ha identificado como factor de buen pronóstico en pacientes tratados con quimioterapia (QT) a altas dosis[13]. La translocación t(4; 14) se encuentra en un 25% de las líneas celulares y en un 15% de pacientes con MM, y se trata de una translocación del gen del receptor tirosina cinasa *FGFR3* a la región/*locus* IgH; se ha demostrado que es un factor de mal pronóstico en pacientes tratados con QT convencional o autotrasplante[14].

Durante la evolución de la enfermedad y la progresión a estadios avanzados tienen lugar una serie de cambios genéticos denominados secundarios que contribuirían a la desregulación del ciclo celular. Las anomalías genéticas secundarias más frecuentemente observadas en el MM son las siguientes:

- Anomalías en el cromosoma 13: constituyen un factor de mal pronóstico[15]. La deleción del cromosoma 13 es frecuente, estimándose una frecuencia de entre el 30-55%[16]. Parece ser responsable de la sobreexpresión de genes del ciclo celular y de un incremento en la neovascularización de la médula ósea, lo que apoya el racional de la utilización de estrategias de tratamiento antiangiogénico. En general, las alteraciones del cromosoma 13 son predictoras de mal pronóstico y mala respuesta a trasplante[17].
- La deleción en 17p13 (*locus* p53) se observa en un 10% de los pacientes con MM. Se asocia a mal pronóstico, relacionándose con mayores tasas de progresión y una menor supervivencia tras trasplante o QT convencional[18].
- El 50% de los MM se asocian a múltiples trisomías que afectan a los cromosomas 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 y 21. Se ha observado que los tumores con hiperdiploidía se asocian a un mejor pronóstico que aquellos mielomas en los que no se demuestra esta alteración[19].
- Se observan mutaciones en N-ras, K-ras en el 10-40% de MM al diagnóstico, y con mayor frecuencia en estadios avanzados. Las mutaciones del K-ras se objetivan con mayor frecuencia en pacientes con t(11;14)(q13;32) que con otras translocaciones IgH primarias. Son un factor predictor negativo para supervivencia[20].
- En aproximadamente un 3% de las líneas celulares de MM se observa también una translocación IgH secundaria que afecta al oncogén *myc* (8q24).

Una de las consecuencias de estas alteraciones genéticas es la desregulación del ciclo celular, que se traduce en niveles elevados de ciclinas D1, D2 o D3, factores que estimulan el crecimiento de las células mielomatosas[21]. Otra consecuencia es la alteración en la regulación de la apoptosis mediada por múltiples factores como IL-6[22] y Mcl-1, una proteína antiapoptótica de la familia de Bcl-2.

Otro factor clave en la patogenia del MM es el microambiente generado en la médula ósea, en el que intervienen las células estromales, citocinas y moléculas de adhesión, que sería el responsable de la perpetuación, crecimiento y expansión de las células mielomatosas mediante varios mecanismos. Se conoce que las células del mieloma se originan en los ganglios linfáticos y posteriormente adquieren moléculas en su superficie que son responsables de su adhesión a las células estromales de la médula ósea. Esta unión estimularía la producción de proteínas inflamatorias y citocinas implicadas en el crecimiento del mieloma. Algunas de estas moléculas son factores activadores de los osteoclastos como IL-6, IL-1, TNF, MIP-1 *(macrophage inflammatory protein 1),* HGF *(hepatocyte growth factor)* y PTHrP *(parathyroid hormone-related protein),* que estimulan la activación de los osteoclastos mediante RANKL *(receptor activator for nuclear factor* κ *B ligand)* y originan la destrucción ósea característica de esta entidad[23].

Otro mecanismo implicado es el conocido proceso de angiogénesis o neovascularización en la médula ósea, que ha demostrado correlacionarse con el pronóstico de la enfermedad[24]. La infección de las células estromales por VHH-8, como se ha comentado anteriormente, podría desempeñar también algún papel en la patogenia de esta neoplasia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas del MM son heterogéneas y se relacionan con distintos aspectos involucrados en su patogenia:

- La proliferación masiva de células plasmáticas en la médula ósea.
- La producción aumentada de Ig o cadenas ligeras (componente monoclonal).
- El depósito del componente monoclonal en los distintos órganos o tejidos.
- La disminución de las Ig normales.
- La producción de citocinas por parte de las células neoplásicas.

Se conoce que son múltiples los mecanismos implicados en cada una de las manifestaciones clínicas. La presentación clínica del MM puede ser variable: mientras algunos pacientes no presentan síntomas y se diagnostican incidentalmente por hallazgos de laboratorio, otros presentan un espectro variable de síntomas, siendo más frecuentes al diagnóstico las manifestaciones óseas, infecciosas, los síntomas neurológicos o las manifestaciones hemorrágicas.

Se detallan a continuación las manifestaciones clínicas más frecuentes del MM:

- Afectación ósea e hipercalcemia.
- Anemia.
- Infecciones/inmunodeficiencia.
- Insuficiencia renal.
- Síntomas neurológicos.
- Coagulopatía.
- Hiperviscosidad.
- Otras manifestaciones (infrecuentes).

Afectación ósea e hipercalcemia

Las manifestaciones óseas son uno de los síntomas más frecuentes en los pacientes con MM. Aproximadamente un 60-70% de los pacientes presentan dolor óseo en el momento del diagnóstico. Generalmente el dolor se localiza en el esqueleto axial (espalda y costillas) y suele desencadenarse por los movimientos, a diferencia del dolor por afectación carcinomatosa que suele empeorar durante la noche. El dolor óseo suele ser secundario a la presencia de lesiones líticas causadas por la proliferación de células tumorales en el hueso y la activación de múltiples mecanismos que culminan en una mayor actividad de los osteoclastos, provocando así osteoporosis y destrucción ósea. No es infrecuente la existencia de fracturas patológicas con traumatismos mínimos o inexistentes. En ocasiones las lesiones óseas localizadas pueden aumentar de tamaño hasta presentarse como masas tumorales palpables o plasmocitomas (tumores de células plasmáticas), generalmente a nivel del cráneo, esternón o clavícula. Aunque es infrecuente, en algunos pacientes (menos del 2%) pueden existir lesiones blásticas, en general asociadas al denominado síndrome de POEMS. Dado que son muy poco frecuentes en el MM, se debe dudar del diagnóstico en presencia de este tipo de lesiones óseas.

En cuanto a la fisiopatología de las lesiones líticas del MM se conoce que la resorción ósea está incrementada por dos mecanismos: la estimulación de la actividad de los osteoclastos y la inhibición de la actividad de los osteoblastos, ambos mediados por citocinas. Se ha observado que los osteoclastos reaccionan a la administración de unos factores activadores que son sintetizados por las células del mieloma, entre los cuales se encuentran: IL-1 β, linfotoxina, TNF, IL-3, IL-6, IL-7, factor estimulante de colonias de macrófagos, MIP-1, proteína activadora de fibroblastos, HGF, NFκβ, RANK ligando, osteopontina y DKK1. La elaboración de estos factores podría interrumpirse tras la administración de glucocorticoides e IFN α. Existe evidencia de que las interacciones que resultan del incremento de resorción ósea proporcionan un microambiente favorable, mediante la secreción de citocinas, para la proliferación y supervivencia de las células mielomatosas. Esta observación puede explicar que la inhibición de la resorción ósea mediante bifosfonatos pueda retrasar la progresión de la enfermedad.

Con respecto a los estudios de imagen, se recomienda la utilización de la radiografía simple para el diagnóstico de lesiones líticas, osteopenia o fracturas, presentes en el 80% de los pacientes al diagnóstico. La gammagrafía ósea con Tecnecio 99m es inferior a la radiología convencional para la detección de lesiones líticas, ya que detecta principalmente actividad osteoblástica. La TC y RM son útiles en

los pacientes con dolor óseo y radiografías simples normales. Además, la RM realizada al diagnóstico en pacientes estadio I (baja masa tumoral) puede tener valor pronóstico al predecir la probabilidad de progresión. La tomografía por emisión de positrones (PET) con FDG marcada podría detectar lesiones no evidentes por otros métodos de imagen; aunque la experiencia con esta técnica es todavía limitada, se conoce que tiene una no despreciable tasa de falsos positivos y negativos.

La hipercalcemia es una manifestación clínica frecuente en los pacientes con MM. Suele ser debida a la destrucción ósea masiva y está presente en 10-20% de los pacientes al diagnóstico, y hasta un 25% de los pacientes presentan esta manifestación en algún momento de la evolución de la enfermedad. Se puede agravar con la inmovilización, por incremento de la resorción ósea, y suele desencadenar o empeorar una insuficiencia renal preexistente. Generalmente se asocia a un mal pronóstico, y representa una urgencia oncológica que requiere tratamiento inmediato.

Anemia

La anemia es otra de las manifestaciones más frecuentes en el MM. Está presente al diagnóstico en el 73% de los pacientes y en el 97% en algún momento durante el curso de la enfermedad. Suele presentarse como una anemia normocítica y normocrómica, y generalmente se debe al desplazamiento medular, aunque también podrían estar implicados otros factores como la insuficiencia renal, la insuficiente producción de EPO o la mala respuesta a ésta y el efecto que podrían tener las citocinas en la supresión de la eritropoyesis. Aunque con menor frecuencia, puede existir también macrocitosis y anemia megaloblástica en relación con déficit de vitamina B_{12} o ácido fólico.

Infecciones/inmunodeficiencia

En el 25% de los pacientes la manifestación clínica inicial la constituyen las infecciones recidivantes. Hasta un 75% de los pacientes padecen alguna infección grave durante algún momento de la evolución de la enfermedad. Generalmente se diagnostican infecciones bacterianas como neumonía y pielonefritis, siendo los agentes patógenos más frecuentes *Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*. Los factores que predisponen a la adquisición de infecciones en los pacientes con MM están en relación con alteraciones de la inmunidad humoral y celular. Se observa en estos pacientes hipogammaglobulinemia por menor producción y mayor destrucción de Ig normales en relación con la supresión de la función de las células B por niveles elevados de Ig monoclonales, TGF β y disfunción de las células T. Existe también una insuficiente respuesta a anticuerpos, especialmente frente a los antígenos polisacáridos presentes en las paredes bacterianas, un déficit en la migración granulocitaria y alteración en la producción del complemento. Además, pueden tener un papel relevante algunos fármacos utilizados para el tratamiento del mieloma, como los glucocorticoides y otros agentes con capacidad inmunosupresora.

Afectación renal

La insuficiencia renal está presente en un 25-30% de los pacientes al diagnóstico y en al menos el 50% de los pacientes en algún momento de su evolución. Las dos causas principales de la afectación renal son la denominada nefropatía del mieloma (riñón del mieloma) y la hipercalcemia. La nefropatía del mieloma se origina por depósito de cadenas ligeras en los túbulos distal y colector del riñón, siendo las cadenas ligeras λ las más nefrotóxicas. La hipercalcemia e hipercalciuria originan una diuresis osmótica, con depleción de volumen y azoemia prerrenal. Otras causas de afectación renal son la enfermedad por depósito de cadenas ligeras, la amiloidosis AL (amiloidosis primaria) y la utilización de fármacos como los AINE, agentes quimioterápicos nefrotóxicos, el contraste radiológico o los bifosfonatos.

Afectación neurológica

La mayoría de las manifestaciones neurológicas en los pacientes con MM se originan por efecto masa, pudiendo comprimir las masas tumorales la médula espinal o las raíces nerviosas. No es infrecuente la existencia de una polineuropatía por depósito de sustancia amiloide en vasos paraneurales o *vasa vasorum.*

De un modo académico, puede clasificarse la afectación neurológica según la localización a nivel del sistema nervioso central (SNC) o periférico (SNP).

Afectación del sistema nervioso central

- Compresión medular: las posibles causas son plasmocitomas o colapsos vertebrales. Puede ocurrir hasta en un 5% de los pacientes.
- Plasmocitomas intracerebrales o meníngeos: son poco frecuentes. Generalmente son secundarios a la extensión o crecimiento de lesiones mielomatosas en el cráneo.
- La afectación meníngea es poco frecuente. Puede presentarse en pacientes con enfermedad en fases avanzadas.
- Encefalopatía: es muy infrecuente. El mecanismo no está claro, aunque se postula que pueda estar en probable relación con la hiperviscosidad o la uremia.

Afectación del sistema nervioso periférico

- Radiculopatía: es la complicación neurológica más frecuente en el MM. Suele localizarse con mayor frecuencia en área torácica o lumbosacra. Puede estar ocasionada por la compresión de una raíz nerviosa por un plasmocitoma o un colapso vertebral.
- Neuropatía periférica: es una hallazgo poco frecuente en el MM, y cuando ocurre suele relacionarse con amiloidosis, salvo en el mieloma osteoesclerótico, en el cual se observa en un 75-100% de los pacientes. La patogenia es poco conocida, y se postula que probablemente estén implicados varios mecanismos como el depósito de sustancia amiloide en los vasos paraneurales o fenómenos paraneoplásicos.

Coagulopatía

En los pacientes con MM pueden existir alteraciones de la coagulación que contribuyen al sangrado originando manifestaciones hemorrágicas (diátesis hemorrágica). Los factores implicados en este fenómeno son los siguientes:

- Niveles elevados de paraproteína que interfieren con la cascada de la coagulación.
- Anticuerpos contra factores de coagulación que pueden originar un síndrome similar a la deficiencia adquirida de factor VIII.
- Trombosis capilar asociada a hiperviscosidad.
- Disfunción plaquetaria debida al revestimiento de plaquetas por anticuerpos.

Puede existir también un estado de hipercoagulabilidad relacionado con deficiencia adquirida de proteína C, proteína S o anticoagulante lúdico, favoreciendo las complicaciones tromboembólicas. El tratamiento del mieloma puede contribuir también al estado de hipercoagulabilidad; como ejemplo se conoce que la talidomida se asocia a un elevado riesgo de trombosis, especialmente cuando se asocia a dexametasona o a otros citostáticos.

Síndrome de hiperviscosidad

El componente monoclonal puede causar hiperviscosidad sanguínea y compromiso circulatorio. Las Ig pueden autoagregarse contribuyendo a agravar este fenómeno. Las manifestaciones clínicas suelen asociarse a compromiso circulatorio a nivel del SNC, pulmonar o renal. Pueden asociarse también complicaciones hemorrágicas. En ocasiones puede ser necesaria la plasmaféresis para controlar las manifestaciones clínicas y evitar un daño orgánico irreversible.

Otras manifestaciones poco frecuentes

- Infiltración de órganos: la hepatomegalia (4%), esplenomegalia (1%) y linfadenopatía (1%) son poco frecuentes.
- Síndrome de POEMS: desorden multisistémico generalmente asociado al MM osteoesclerótico. Parece ser el resultado de la activación de citocinas proinflamatorias, aunque se postula que podría existir asociación con el VHH-8. Se caracteriza por las siguientes manifestaciones clínicas:
  - P: polineuropatía (neuropatía inflamatoria crónica desmielinizante).
  - O: organomegalia.
  - E: endocrinopatía.
  - M: componente monoclonal.
  - S: alteraciones cutáneas (hiperpigmentación, engrosamiento, hipertricosis).

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

Diagnóstico

El diagnóstico de MM suele retrasarse con frecuencia, ya que en la mayoría de los pacientes la enfermedad se presenta con manifestaciones clínicas que no son específicas. La sospecha diagnóstica suele derivar de alguno de los siguientes signos o síntomas:

- Dolor óseo o lesiones líticas descubiertas de forma incidental en una radiografía simple.
- Incremento en la concentración de proteínas totales y/o la presencia de una proteína monoclonal en sangre u orina.
- Signos o síntomas sistémicos que sugieren enfermedad neoplásica, como la anemia de causa desconocida.
- Hipercalcemia sintomática o como hallazgo incidental.
- Insuficiencia renal aguda.

Clásicamente, el diagnóstico del MM se ha basado en los criterios de la OMS[25], que se describen a continuación:

- Criterios mayores.
  - Presencia de células plasmáticas en MO > 30%.
  - Plasmocitoma diagnosticado mediante biopsia.
  - Presencia de una proteína monoclonal en suero o en orina (componente M):
    - IgG > 3,5 g/dl.
    - IgA > 2 g/dl.
    - Proteinuria de Bence-Jones > 1 g/24 h.
- Criterios menores.
  - Plasmocitosis en MO 10-30%.
  - Proteína monoclonal, aunque en menores concentraciones de las indicadas en los criterios mayores.
  - Presencia de lesiones líticas.
  - Reducción de las Ig no implicadas por debajo del 50% de cifras normales: IgG < 600 mg/dl, IgA < 100 mg/dl, IgM < 50 mg/dl.

Requisitos para el diagnóstico de MM:

- 1 criterio mayor + 1 criterio menor.
- 3 criterios menores incluyendo los dos primeros (criterio mayor y criterio menor).
- Estos criterios deben manifestarse en un paciente sintomático con enfermedad progresiva.

En 1992 el grupo de la Clínica Mayo publicó, a partir de su experiencia, los siguientes criterios diagnósticos de MM[26]:

- Presencia de al menos un 10% de células plasmáticas anómalas en MO o diagnóstico histológico de plasmocitoma.
- Al menos una de las siguientes alteraciones:
  - Proteína monoclonal sérica (generalmente > 3 g/dl).
  - Proteína monoclonal en orina.
  - Lesiones osteolíticas.
- Deben excluirse: enfermedades del tejido conectivo, infecciones crónicas, carcinoma, linfoma y leucemia.

El Grupo de Trabajo Internacional de Mieloma ha simplificado los antiguos criterios diagnósticos, requiriéndose en la actualidad la siguiente tríada para el diagnóstico del MM[27]:

- Presencia de una proteína monoclonal en suero y/o en orina.
- Presencia de un clon de células plasmáticas en médula ósea o plasmocitoma.
- Presencia de alteración orgánica o tisular relacionada con la proliferación de células plas-

máticas: hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia o lesiones óseas líticas.

Las principales diferencias con los criterios clásicos son las siguientes:

– No se especifica una concentración determinada de proteína monoclonal en suero y/o en orina.
– No se especifica porcentaje de afectación en la médula ósea, ya que un 5% de los pacientes pueden tener una infiltración medular inferior al 10%, y se ha comprobado, mediante RM y PET, que la afectación de la misma puede ser focal en lugar de difusa.
– Se aceptan como criterio diagnóstico otras alteraciones, además de la afectación ósea, derivadas de la proliferación de células plasmáticas.

Evaluación del paciente con sospecha de mieloma múltiple

Ante la sospecha clínica de MM debe realizarse una exploración sistemática del paciente y ciertas determinaciones o exploraciones complementarias con el fin de establecer tanto el diagnóstico como la estadificación y los factores pronósticos que condicionarán la actitud terapéutica.

– Historia clínica: anamnesis orientada a búsqueda de síntomas específicos.
– Exploración física: palpación ósea, búsqueda de tumefacciones (plasmocitomas), organomegalias o linfadenopatía (poco frecuentes).
– Hemograma y frotis de sangre periférica:
  • Búsqueda de anemia u otras citopenias.
  • Un 2% de pacientes pueden tener leucemia de células plasmáticas con más de 2.000 cel/µl. Es más frecuente en los mielomas IgD e IgE.
– Bioquímica, incluyendo determinaciones de: creatinina, albúmina, calcio, LDH, proteína C reactiva y β_2-microglobulina:
  • Puede existir insuficiencia renal, hipercalcemia.
  • β_2-microglobulina, proteína C reactiva (medida indirecta de los niveles de IL-6) y LDH tienen un importante valor pronóstico.
  • La fosfatasa alcalina suele ser normal a pesar de la afectación ósea extensa.
– Electroforesis de proteínas séricas con cuantificación e inmunofijación de Ig y cadenas ligeras; deberá obtenerse, además, un análisis de orina con determinación de excreción de proteínas en orina de 24 h y electroforesis e inmunofijación:
  • Las células del MM generalmente producen una Ig monoclonal con un isotipo constante, por lo que la electroforesis es útil en la detección y caracterización de picos monoclonales. El 70% de los MM son de subtipo IgG, el 20% son IgA, y el 5-10% se caracterizan por la proliferación monoclonal de cadenas ligeras (MM de cadenas ligeras). Un pequeño porcentaje de MM (inferior al 1%) se caracteriza por la proliferación monoclonal de IgD, IgE o IgM. Es frecuente observar una disminución sérica de las Ig no afectadas.
  • Algunos pacientes presentan únicamente excreción aumentada de cadenas ligeras en orina con producción normal de Ig.
  • Es necesario evaluar correctamente la orina, ya que puede existir liberación de cadenas ligeras en orina. La tira reactiva de orina sólo detecta albúmina y no detecta las cadenas ligeras. Éstas se detectan con ácido sulfosalicílico o electroforesis e inmunofijación de orina de 24 h.
– Determinación de la viscosidad sérica si existen síntomas de hiperviscosidad o la concentración de la proteína M es elevada (> 5 g/dl).
– Serie ósea:
  • Orientada a la búsqueda de lesiones líticas o de osteopenia (más frecuente al inicio de la enfermedad). Puede ser útil la densitometría al diagnóstico.
  • En ocasiones podría ser necesaria la realización de otros estudios de imagen como la RM (ante clínica sugestiva de compresión medular o para la evaluación de plasmocitomas solitarios).
  • La gammagrafía ósea no suele ser útil al diagnóstico, ya que las lesiones óseas suelen tener actividad osteolítica y no osteoblástica (salvo una fractura reciente). No se recomienda como estudio inicial al diagnóstico.

– Biopsia y aspirado de médula ósea:
  - La biopsia y el aspirado de la médula ósea son imprescindibles en el paciente con sospecha de MM. La médula ósea de los pacientes con MM generalmente contiene más de un 10% de células plasmáticas, aunque el rango puede variar desde menos de un 5% hasta casi el 100%. El grado de infiltración de la misma es variable. Dado que la afectación suele ser con frecuencia focal, algunos pacientes requieren muestreo en varias localizaciones con el fin de establecer el diagnóstico.
  - La morfología de las células plasmáticas o examen histológico (grado de Bartl) puede tener valor pronóstico: grado I sugiere enfermedad de curso más indolente y grado III representa enfermedad plasmablástica con un curso clínico más agresivo.
  - La tinción de inmunoperoxidasa en el citoplasma de las células plasmáticas de la médula ósea puede ser útil para el diagnóstico. La detección de cadenas κ o λ, y no ambas, confirma el carácter monoclonal de la proliferación. Este hallazgo es útil para el diagnóstico diferencial con otras entidades en las cuales las células muestran reactividad para ambas cadenas ligeras, como la plasmocitosis reactiva de las enfermedades autoinmunes, el cáncer metastásico, la enfermedad hepática crónica, SIDA o las infecciones crónicas.
  - Citogenética (cariotipo y translocaciones cromosómicas): tiene importantes implicaciones, proporcionando información pronóstica y de respuesta al tratamiento. Debe realizarse cariotipo de las células plasmáticas y si es posible FISH con el fin de detectar alteraciones con importante valor pronóstico como las translocaciones t(4;14), t(14;16) o 17p–. Los estudios citogenéticos convencionales son dificultosos por la baja actividad proliferativa de las células plasmáticas, por lo que estos estudios muestran cariotipos anormales en sólo un 30-40% de los pacientes al diagnóstico. La técnica de FISH ha mejorado la capacidad de detección de las alteraciones genéticas. Con frecuencia las alteraciones citogenéticas son cariotipos complejos con múltiples alteraciones numéricas o estructurales.
  - Citometría de flujo (inmunofenotipado de las células plasmáticas): las células mielomatosas suelen ser positivas para CD38, CD56 y CD138 y suelen ser negativas para CD19 (antígeno pan-B). El 15-20% de los pacientes presentan positividad para CD20; además, estos pacientes suelen tener también la translocación t(11;14) y células plasmáticas maduras pequeñas con morfología linfoplasmacítica. En la leucemia de células plasmáticas el CD56 suele ser negativo.
  - *Plasma cell labelling index:* es una técnica de doble inmunofluorescencia que identifica las células plasmáticas que sintetizan ADN y es útil para el diagnóstico diferencial de benignidad o malignidad (diagnóstico diferencial con GMSI y mieloma quiescente). Tiene también un importante valor como factor pronóstico ya que los pacientes con más de 1% de células en fase S en médula ósea tienen peor pronóstico[28]. Un valor elevado en pacientes con enfermedad aparentemente en fase estable puede predecir un corto tiempo hasta la progresión y muerte. Es un factor independiente para la supervivencia en los pacientes con MM sintomático antes o después del tratamiento.

Estadificación

Los estudios realizados en los años 60 y principios de la década de los 70 identificaron una serie de parámetros clínicos y de laboratorio que podían servir como predictores independientes de supervivencia. Estos factores eran: nivel de hemoglobina, calcio sérico, creatinina sérica y la extensión de las lesiones óseas. Posteriormente, en 1975, Durie y Salmon introdujeron un sistema de estadificación basado en la aplicación de parámetros clínicos capaces de predecir la masa tumoral[29]: nivel y tipo de proteína monoclonal, hemoglobina, calcemia y número de lesiones óseas. La creatinina sérica se utilizaba para definir subgru-

Tabla 2. Sistema de estadificación de Durie y Salmon

Estadio	Descripción
I	Baja masa tumoral ($< 0,6 \times 10^{12}$ cel/m^2) Se requieren todos los siguientes factores: • Hb > 10 g/dl • IgG sérica < 5 g/dl • IgA sérica < 3 g/dl • Calcio sérico normal • Excreción proteína monoclonal en orina < 4 g/d • No lesiones óseas líticas generalizadas
II	Masa tumoral intermedia No cumple criterios del estadio I o III
III	Elevada masa tumoral ($1,2 \times 10^{12}$ cel/m^2) Se requiere al menos uno de los siguientes criterios: • Hb < 8,5 g/dl • IgG sérica > 7 g/dl • IgA sérica > 5 g/dl • Calcio sérico > 12 mg/dl • Excreción proteína monoclonal en orina > 12 g/d • Lesiones óseas líticas generalizadas
Subestadio A B	 Creatinina sérica < 2 mg/dl Creatinina sérica > 2 mg/dl

pos de mayor o menor riesgo en cada uno de los tres estadios tumorales definidos por los anteriores factores (Tabla 2).

Este sistema de estadificación se incorporó en la práctica clínica de manera generalizada. Uno de los problemas de este sistema era que uno de los parámetros utilizados, el número de lesiones líticas en la serie ósea, era dependiente del observador, por lo que posteriormente, e intentando introducir un método de estadificación más objetivo, se comenzaron a estudiar otros sistemas. Además, aunque se demostró su valor pronóstico en pacientes tratados con QT convencional, su capacidad para predecir el pronóstico tras la QT a altas dosis era más limitada.

En la década de los 80 surgieron los estudios que revelaban el valor de la β_2-microglobulina (B2M) como el factor pronóstico de supervivencia más fiable[30]. La B2M es una proteína que tiene homología con la región constante de las Ig y representa la cadena ligera de los antígenos del complejo principal de histocompatibilidad de clase I que se encuentra en la superficie de todas las células. Dado que su excreción es renal, la concentración de este parámetro se eleva cuando existe insuficiencia renal. En el MM los niveles de B2M reflejan tanto la masa tumoral como la función renal, y probablemente también otros factores como la función inmune. Se ha descrito que niveles de B2M superiores a 2,5 mg/l se asocian a peor pronóstico tras QT convencional o a altas dosis.

Posteriormente, se han estudiado otros factores pronósticos como la proteína C reactiva, la albúmina y la actividad proliferativa de las células plasmáticas en médula ósea medida a través del *plasma cell labelling index* o la citometría de flujo (células en fase S). Se observó que la combinación de estos factores con la B2M proporcionaba una mejor estratificación pronóstica, y de forma subsiguiente se han buscado nuevos sistemas de estadificación de fácil aplicación clínica.

En 2005, el Grupo de Trabajo Internacional de Mieloma publica un nuevo sistema de estadificación, el Sistema de Estadificación Internacional (SEI)[31], que clasifica a los pacientes en tres grupos pronósticos según los niveles de albúmina y B2M. Este sistema se elaboró a partir de los datos de 10.750 pacientes con MM sintomático sin tratamiento previo procedentes de 17 instituciones de Europa, Asia y Norteamérica. Ha sido validado, demostrando su efectividad en pacientes de cualquier grupo de edad (> o < 65 años), en las distintas zonas geográficas y en pacientes con tratamiento convencional o autotrasplante. Se eligió combinar los niveles de B2M con los de albúmina sérica teniendo en cuenta la capacidad de ambos en la predicción pronóstica en varios estudios y su sencilla y económica determinación en la práctica clínica habitual. Clasifica a los pacientes en tres estadios:

– Estadio I: B2M < 3,5 mg/l y albúmina ≥ 3,5 g/dl. Supervivencia mediana 62 meses.
– Estadio II: no estadio I ni III. Supervivencia mediana 44 meses.

– Estadio III: B2M ≥ 5,5 mg/l. Supervivencia mediana 29 meses.

La ventaja de este sistema frente al tradicional de Durie y Salmon radica en la utilización de dos variables objetivas y su simplicidad, por lo que en los últimos años ha desplazado al anterior en la práctica clínica.

El Grupo de Trabajo Internacional de Mieloma *(International Myeloma Working Group)* tiene como uno de sus objetivos desarrollar un segundo sistema de estadificación utilizando datos citogenéticos, genética molecular, proteómica y análisis de la fase S.

El SEI no distingue GMSI y MM quiescente del MM y, por lo tanto, no tiene valor conocido en éstos. Tampoco es un indicador fiable de la masa tumoral.

FACTORES PRONÓSTICOS

La importancia de definir factores pronósticos en el MM radica en varios aspectos. En primer lugar, permite predecir la esperanza de vida tras el diagnóstico, y, por lo tanto, plantear la estrategia terapéutica más adecuada para cada paciente; además, es útil desde el punto de vista científico y académico ya que permite definir subgrupos de pacientes y facilita la interpretación y comparación de los resultados obtenidos en los ensayos clínicos, permitiendo así evaluar más correctamente nuevos fármacos o estrategias terapéuticas.

Clásicamente, se conoce que la masa tumoral es un importante factor pronóstico, ya que, de hecho, los sistemas clásicos de estadificación se basan en su medición para establecer los diferentes subgrupos y estimar así una supervivencia mediana. Son marcadores indirectos de la masa tumoral los niveles de LDH sérica[32] y B2M[33]. Este último marcador, la B2M, se ha incorporado al nuevo sistema de estadificación internacional, dada su buena correlación con el volumen tumoral, habiendo demostrado valor pronóstico en análisis de naturaleza multivariante. Se ha demostrado también que niveles bajos de B2M pueden identificar subgrupos de pacientes con mejor pronóstico clasificados como de alto riesgo mediante estudios genéticos (FISH)[34]. La utilización de este factor pronóstico de forma independiente debe hacerse con precaución, especialmente en ausencia de otros indicadores de mal pronóstico o en presencia de insuficiencia renal.

Otro factor pronóstico clásico es el índice proliferativo de las células plasmáticas neoplásicas. Además de su importante valor pronóstico, es útil para el diagnóstico diferencial con MM quiescente y GMSI. En pacientes con MM sintomático es un factor pronóstico independiente de mala supervivencia[35], previo al tratamiento y tras el mismo.

Con respecto a la proporción de células plasmáticas circulantes existe controversia. Se ha demostrado que la presencia de células plasmáticas circulantes es un predictor de supervivencia. La determinación del número de células plasmáticas circulantes por citometría de flujo (CD38+/CD45–) ha demostrado en un estudio ser un factor pronóstico independiente para la supervivencia de los niveles de albúmina y B2M[36] (número de células plasmáticas por 50.000 células mononucleadas ≤ 10: supervivencia mediana 59 meses; > 10: supervivencia mediana 37 meses). Según este estudio se ha propuesto un nuevo sistema de estadificación que añade a los factores del SEI (albúmina y B2M) el número de células plasmáticas circulantes[37]. Sin embargo, el porcentaje de células plasmáticas en médula ósea parece ser un reflejo de la masa tumoral, pero no está claro que sea un factor pronóstico independiente de supervivencia.

Además de los factores previamente mencionados, se conoce que las alteraciones genéticas subyacentes constituyen el principal determinante pronóstico en los pacientes con MM. Recordando la patogenia, se ha observado que existe en un importante porcentaje de pacientes la recurrencia de determinadas translocaciones denominadas primarias que afectan al gen de las cadenas pesadas de las Ig localizado en 14q32. Los genes implicados en estas translocaciones incluyen a la familia de ciclinas D1, D2 y D3, MAF y FGFR3 (factor receptor de crecimiento fibroblástico 3). En el resto de los casos en los que no se observan estas translocaciones primarias se han observado hiperploidías que tienen como resultado un incremento en el número de cromoso-

mas. Posteriormente, en el proceso de patogenia se produce inestabilidad cariotípica, que con frecuencia incluye deleciones o monosomías en el cromosoma 13q14 o 17p13 (p53) o amplificaciones en los cromosomas 1 u 8 *(myc)*. Pueden ocurrir también mutaciones somáticas activadoras de genes como *p53, FGFR3, N-ras* y *K-ras,* así como translocaciones secundarias.

Se han descrito dentro de todos estos eventos genéticos alteraciones que constituyen factores pronósticos favorables o desfavorables[38]:

Alteraciones genéticas primarias

– Asociadas a bajo riesgo:
  - Las translocaciones t(11; 14) y t(6;14) se asocian a un pronóstico neutral respecto a la supervivencia en pacientes tratados con QT a altas dosis y otros regímenes agresivos utilizados en el tratamiento del MM. Se ha asociado la translocación t(11; 14)(q13;q32) con MM oligosecretores o de cadenas ligeras, morfología linfoplasmocítica y expresión de CD20.
  - La hiperdiploidía constituye un factor pronóstico favorable. Varios estudios han demostrado que estos pacientes poseen tasas superiores de supervivencia global (SG) y libre de enfermedad (SLE) tras tratamientos basados en melfalán a altas dosis, probablemente en relación con la obtención de remisiones prolongadas tras el tratamiento.
– Asociadas a alto riesgo:
  - La translocación t(4;14) constituye un factor pronóstico desfavorable. Al menos cinco grandes estudios han confirmado este hallazgo incluyendo a más de 1.500 pacientes tratados con QT convencional, autotrasplante o talidomida. Un importante porcentaje de estos pacientes presentan también deleción del cromosoma 13 e hipodiploidía.
  - Las translocaciones t(14;16) y t(14;20) que afectan a factores de transcripción de la familia MAF se asocian a menor supervivencia en pacientes tratados con QT convencional o autotrasplante. También suelen asociarse a deleción del cromosoma 13 e hipodiploidía.

Alteraciones genéticas secundarias

– La inactivación de p53 (17p13) se ha asociado a mal pronóstico al demostrarse una menor supervivencia en pacientes tratados con QT convencional o a altas dosis. Se considera un evento predictor de progresión, observándose con frecuencia cuando existe afectación del sistema nervioso central o en la leucemia de células plasmáticas.
– La deleción del cromosoma 13 constituye también un factor pronóstico desfavorable, ya que se asocia a menor supervivencia y peor respuesta al tratamiento independientemente de la terapia recibida y del método de detección utilizado.
– La amplificación del cromosoma 1 se considera un evento genético de progresión y confiere mal pronóstico.

A modo de resumen, se describe en la tabla 3 una clasificación pronóstica incluyendo los factores previamente descritos.

TRATAMIENTO

Indicación de tratamiento

La mayoría de los pacientes con un MM en el momento del diagnóstico presentan síntomas de la enfermedad y requieren tratamiento oncológico. Sin embargo, no todos los enfermos que cumplen los criterios para el diagnóstico de esta enfermedad precisan ser tratados. En concreto, el tratamiento no está indicado, en principio, en el MM quiescente (definido por una proteína monoclonal ≥ 3 g/dl o ≥ 10% de células plasmáticas en la médula ósea, pero sin lesiones líticas, anemia o hipercalcemia) y en el mieloma asintomático estadio I, dado que algunos de estos pacientes pueden permanecer con enfermedad estable largos periodos[39,40]. Se rea-

Tabla 3. Clasificación pronóstica según las alteraciones genéticas

Alto riesgo	Bajo riesgo*
Presencia de cualquiera de los siguientes factores: t(4;14) detectada por FISH t(14;16) o t(14;20) detectadas por FISH Deleción 17q13 detectada por FISH Deleción 13 o aneuploidía por análisis de metafase *Plasma cell labelling index* > 3,0	Ausencia de factores de alto riesgo y presencia de cualquiera de los siguientes: Hiperdiploidía t(11;14) detectada por FISH t(6;14) detectada por FISH

*Los pacientes sólo deben considerarse de bajo riesgo si los factores genéticos se acompañan de B2M < 5,5 mg/l, LDH < 250 y/o *Plasma cell labelling index* < 1,0.

lizaron ensayos clínicos con talidomida y bifosfonatos con la intención de retrasar la progresión, pero con un coste en toxicidad en pacientes antes asintomáticos (Fig. 1).

El desarrollo de anemia manifiesta, hipercalcemia, insuficiencia renal, lesiones líticas óseas o plasmocitomas extramedulares indican la necesidad de iniciar tratamiento si no hay otra explicación factible. En caso de duda sobre si es necesario iniciar QT, la postura en la actualidad más razonable es reevaluar al paciente en 2 meses y retrasar el inicio del tratamiento oncológico hasta que la progresión sea evidente.

Tratamiento y los factores de alto riesgo

En una aproximación inicial se debería valorar la presencia de una serie de factores de alto riesgo que comprometen el pronóstico y la utilidad de la QT: la deleción del cromosoma 13, t(4;14) o t(14;16) o 17p–, o un *plasma cell labelling index* mayor o igual al 3%, o la presentación de células de mieloma circulantes con alteraciones citogenéticas[41]. La deleción de 13q se considera la variable independiente más importante asociada a mal pronóstico[42]. En estos pacientes debería considerarse nuevas estrategias terapéuticas, o algunos enfermos seleccionados podrían ser candidatos a un doble trasplante autogénico (tándem) o a un trasplante autogénico seguido por un trasplante alogénico no mieloablativo[43]. La pregunta es si se requiere la valoración de FISH y citogenética en todos los enfermos con MM, y hasta qué punto esta estrategia con sus posibles cambios en el tratamiento impactará en la supervivencia.

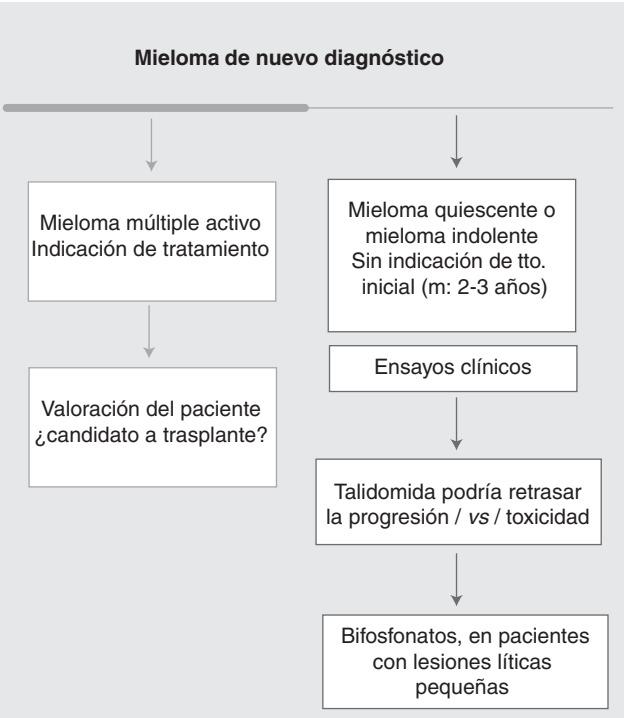


Figura 1. Mieloma de nuevo diagnóstico. Indicación de tratamiento.

Valoración del trasplante

Ante un enfermo con un MM sintomático, una primera pregunta a plantearse es si es o no candidato a un autotrasplante.

La elección del tratamiento inicial para el MM depende de si el paciente es candidato para el trasplante autogénico de progenitores hematopoyéticos. Las células progenitoras de la sangre periférica es

Tabla 4. Mecanismos de acción de la talidomida

Talidomida
Inicialmente se ensayó en el tratamiento del mieloma múltiple teniendo en cuenta sus efectos antiangiogénicos
Otras acciones que contribuyen a su eficacia: – Inhibición de la producción del TNF-α – Alteración de la expresión de moléculas de adhesión – Estimulación de la actividad de células T citotóxicas – Modulación de la actividad NK – Efectos proapoptóticos y antiproliferativos directos sobre las células del mieloma múltiple

mejor recogerlas antes de que el paciente se exponga a la QT con agentes alquilantes. Los esquemas que incluyen melfalán deben evitarse, ya que se relacionan con detrimento del compartimiento de células progenitoras, así como con un aumento del riesgo de mielodisplasia después del trasplante[44].

De igual forma, la radioterapia local debería restringirse a pacientes con dolor importante, compresión medular y con un proceso bien localizado que no responda a la QT, a dosis de 20-30 Gy. Se debería prescindir de la radioterapia con campos extensos, ya que podría reducir la reserva medular y comprometer el tratamiento futuro.

Hasta el momento, ni la QT ni el trasplante autogénico consiguen la curación del MM. Sin embargo, cuando se compara con la QT sola, el tratamiento de intensificación apoyado con trasplante autogénico parece prolongar la supervivencia libre de progresión (SLP) y, según algunos ensayos, la SG en pacientes con mieloma no tratados previamente. El trasplante alogénico, con capacidad para conseguir remisiones moleculares, potencialmente puede obtener curaciones, pero a costa de un aumento importante de la mortalidad relacionada con el tratamiento.

Tratamiento de inducción y trasplante

La mayoría de los autores recomiendan como tratamiento inicial o de inducción la utilización de fármacos que no dañen las células progenitoras hematopoyéticas, como los esquemas con talidomida y dexametasona o dexametasona en monoterapia, durante 3-4 meses, con la finalidad de reducir el número de células tumorales en la médula ósea y la sangre periférica.

En 1999 se introdujo la talidomida en la terapéutica del MM, la cual abrió una línea completamente nueva de tratamientos para esta enfermedad. La talidomida actúa inhibiendo la angiogenésis, sobre el estroma medular, pero presenta también otros mecanismos de acción, propiedades inmunomoduladoras, incluso por acción directa sobre el crecimiento y la supervivencia de las células mielomatosas (Tabla 4). Inicialmente fue utilizada en pacientes con MM refractario o en recaída, pero también ha demostrado eficacia en enfermos de nuevo diagnóstico.

Algunos estudios, al principio no comparativos, sugerían que podía ser efectiva, sola o en combinación con dexametasona, en pacientes sin tratamiento previo[45,46]. Se ha postulado un efecto sinérgico inductor de la apoptosis con la combinación.

La Clínica Mayo realizó un ensayo fase II en 50 pacientes de nuevo diagnóstico con talidomida (dosis inicial 200 mg/d) y dexametasona, en alternativa al esquema VAD (vincristina, adriamicina y dexametasona), como tratamiento de inducción pretrasplante[47]. Tras cuatro ciclos, se consiguieron respuestas mayores y menores en el 64 y 28%, respectivamente; de los 50 pacientes, en 31 se recogieron células progenitoras de forma exitosa. Los efectos secundarios más frecuentes fueron la trombosis venosa profunda, el estreñimiento y el exantema, y en menor gravedad, neuropatía periférica, astenia y somnolencia. En 21 pacientes no se realizó un autotrasplante debido a la edad, enfermedades concomitantes o por negativa del enfermo. En otro estudio no aleatorio[45] con 40 pacientes, de talidomida con incremento de dosis según tolerancia hasta un máximo de 400 mg/d y dexametasona, la tasa global de respuestas de la combinación alcanzaba el 72%, y en seis pacientes se produjeron eventos tromboembólicos.

Un estudio fase III del ECOG[48] comparó el tratamiento talidomida (200 mg/d) y dexametasona (40 mg, días 1-4, 9-12, 17-20, cada mes) con dexametasona sólo como tratamiento de inducción en

207 pacientes sin tratamiento anterior, todos sintomáticos, con una mediana de edad de 65 años (38-83). Las tasas de respuesta global fueron del 63% para la combinación frente al 41% para la dexametasona (p = 0,0017). La toxicidad era mayor para la rama que incluía la talidomida, en cuanto a neuropatía, exantema, bradicardia, y con un 17% de trombosis venosa profunda frente a sólo un 3% en el brazo de dexametasona. Se han alcanzado diferencias significativas en el tiempo hasta la progresión al tratamiento.

Un análisis retrospectivo[49], caso-control, con 200 pacientes de dos estudios, contrastó talidomida más dexametasona con el esquema en infusión VAD previo a la recolección de células progenitoras de la sangre periférica. Sus conclusiones fueron que el esquema talidomida más dexametasona obtenía una tasa de respuesta global significativamente más alta que VAD (76 *vs* 52%), la trombosis venosa profunda era más frecuente en el régimen con talidomida (15 *vs* 2%), la neutropenia fue más frecuente para VAD (12 *vs* 0%). En el 91% de los pacientes de ambos brazos se consiguió la movilización y recolección de células progenitoras. La combinación de talidomida y dexametasona debe considerarse una alternativa efectiva al VAD.

Recientemente, se ha presentado en el Congreso de la *American Society of Hematology* (ASH) 2006 otro estudio fase III (MM-003)[50], con 470 pacientes de nuevo diagnóstico, que compara talidomida más dexametasona con dexametasona y placebo. El ensayo demostraba diferencias significativas en respuestas globales (69,4 *vs* 51,1%), respuestas completas (RC) (43,8 *vs* 15,8%) y tiempo hasta la progresión (97,7 *vs* 28,3 semanas).

Algunos autores no comparten la opinión de evitar los fármacos alquilantes en el tratamiento de inducción previo a la recolección de las células progenitoras de la sangre periférica. Así, también se comparan retrospectivamente protocolos más clásicos como CVAMP (ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina y metilprednisolona), con otros que incluyen nuevos fármacos, ciclofosfamida, talidomida y dexametasona[51].

También se ha ensayado la lenalidomida (CC-5013), un análogo de la talidomida con distinto perfil de toxicidad, más dexametasona (Rev/Dex) en primera línea de inducción. En un estudio fase II[52] con 34 pacientes, 91% alcanzaron una respuesta objetiva, y 38% una RC o cercana a la completa. Tanto el *Southwest Oncology Group* (SWOG) como el *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) están realizando ensayos fase III con esta combinación. De igual forma, se están realizando estudios en la inducción con bortezomib. Analizaremos este innovador fármaco más adelante dentro de los tratamientos tras la progresión.

Trasplante autogénico

El MM es actualmente la indicación más frecuente de trasplante autogénico en EE.UU., unos 5.000 realizados/año (CIBMTR, *Center for International Blood and Marrow Transplant Research*).

Hoy en día, en la práctica clínica habitual en enfermos menores de 65 años, el tratamiento de elección tras la inducción es la QT con altas dosis y trasplante autogénico de progenitores hematopoyéticos. Con ello se consigue un 20-40% de remisiones completas, con una SLP de 2,5-4 años y una SG entre 4-5 años.

Se prefieren las células progenitoras hematopoyéticas de la sangre periférica a las de la médula ósea para el trasplante debido a que el injerto es más rápido y la contaminación con células tumorales es menor. El número absoluto de células CD34+/kg de peso es el método más práctico, en cuanto a cantidad suficiente, para determinar la validez del producto de células progenitoras recolectadas.

Una tendencia común es recolectar células progenitoras hematopoyéticas para dos trasplantes. Un primer trasplante autogénico se realiza con la mitad de lo recogido, y la otra mitad queda criopreservada. Se valorará un segundo trasplante (tándem) para aquellos pacientes que no alcanzan la RC o casi completa con el primero. En los que consiguen la RC, las células progenitoras se mantienen criopreservadas para un posible trasplante en la recaída.

El purgado de las células tumorales es un tema de debate. Conceptualmente, parece obvio que el producto de células progenitoras autogénico puede contener células progenitoras mielomatosas.

Esta observación sugeriría que el purgado de estas células previo a la infusión podría ser beneficioso. Sin embargo, los datos en la práctica clínica no sostienen tan claramente este concepto[53]. Se han utilizado métodos de selección positiva (CD34+ selección celular) o selección negativa (combinación de anticuerpos monoclonales contra las células neoplásicas). En conjunto, los trabajos no han demostrado diferencias significativas en la mediana de SG o la supervivencia libre de enfermedad (SLE) entre los que recibían productos CD34+ seleccionados y los de progenitores sin selección.

La mayoría de los centros excluyen del trasplante autogénico a los pacientes de más de 70 años; sin embargo, los avances en los cuidados de apoyo en la neutropenia y trombopenia harían posible plantearse el procedimiento en mayores de 70 años seleccionados, sin otras enfermedades concomitantes.

En general, actualmente se utiliza como QT de intensificación melfalán a dosis de 200 mg/m^2. La mayoría de los ensayos clínicos con autotrasplante, en los criterios de inclusión, exigían pacientes con creatinina inferior a 2 mg/dl. Las dosis de QT intensiva deberían emplearse con precaución con cifras superiores de creatinina a este valor, y convendría reducir el melfalán a 140 mg/m^2.

Como una estrategia para intentar mejorar los resultados del autotrasplante se incrementaron las dosis de melfalán, pero tanto el aumento de la cuantía, por encima de 200 mg/m^2, como la inclusión de la irradiación corporal total no mejoraron los resultados. También se han valorado esquemas de intensificación con la combinación de melfalán y busulfán con cifras atrayentes de remisiones completas; el problema ha sido una mayor incidencia de enfermedad venooclusiva hepática. En la actualidad se realizan ensayos con busulfán endovenoso que podría tener una menor incidencia de esta complicación.

En la era previa a la introducción de los nuevos fármacos (talidomida, lenalidomida y bortezomib), la QT de intensificación seguida por trasplante autogénico de células progenitoras parecía prolongar la SLE y la SG en pacientes previamente no tratados. Un estudio comparativo y tres aleatorizados han demostrado beneficios en la supervivencia a favor del autotrasplante de aproximadamente 12 meses[54-58].

El ensayo de más largo seguimiento es el IFM 90 del Intergrupo Francés de Mieloma, que compara altas dosis de QT con apoyo de trasplante autogénico con QT convencional en 200 pacientes en primera línea[55,57]. Se obtuvo una mayor tasa de respuestas objetivas (81 *vs* 57%) y de RC (22 *vs* 5%). Mejoría de las cifras de SLE a los 7 años (16 *vs* 8%) y de SG (43 *vs* 25%). La mediana de la SG fue 13 meses más larga en pacientes con trasplante (57 *vs* 44 meses).

Sin embargo, cuatro ensayos aleatorizados han fracasado en demostrar beneficio significativo en la SG con trasplante autogénico frente a la QT convencional[59-62]. Un metaanálisis[63] de tres ensayos con largo seguimiento sólo ha demostrado un beneficio mínimo en términos de SG.

En cualquier caso, se trata de un planteamiento no cerrado, con controversia, influenciado por la inevitable selección de los pacientes y la elección del esquema de intensificación, con debate, de si simple o doble[64,65], si realizado de forma temprana o tardía, incluso tras progresión, que podría anular las diferencias en la SG[66]. En la tabla 5 se resumen los ensayos antes referidos.

El grupo de Arkansas, en su programa *Total Therapy I,* fue pionero en la indicación del doble autotrasplante (tándem) tras la QT de inducción; sus resultados fueron superiores a sus controles históricos. En la *Total Therapy II* se incorporó la talidomida en la aproximación con doble trasplante. El actual protocolo, *Total Therapy III,* incluye también el bortezomib en el esquema de inducción y en la consolidación tras el trasplante. En una revisión de los 891 pacientes incluidos como primera línea en los programas *Total Therapy,* la SLE y SG obtenida a 10 años fue del 18 y 23%, respectivamente; 12% de los pacientes tenían supervivencias que superaban los 15 años[67].

En un ensayo de 668 pacientes de nuevo diagnóstico con doble trasplante[68], se asignaba de forma aleatoria a recibir o no talidomida durante todo el periodo de tratamiento. Con una mediana de seguimiento de 42 meses, la tasa de remisiones completas para el brazo con talidomida era del 62 frente al 43% en el grupo control. La SLE estimada a 5 años era del 56 y 44%, respectivamente. La mediana de la supervivencia después de la recaída fue de 1,1 años para la rama con talidomida y más

Tabla 5. Estudios aleatorizados de trasplante en mieloma

Ensayo/grupo	Comparación	N.º pacientes	Resultados	Signo	Referencia
IFM 90	QT convencional *vs* TAMO	200	Diferencias en SLE y SG	+	Attal, et al.[55,57], 1996
Medical Research Council 7	QT convencional *vs* TAMO	401	Diferencias en SLP y SG	+	Child, et al.[56], 2003
PETHEMA	QT convencional *vs* TAMO	216	No diferencias en SLP o SG	–	Blade, et al.[61], 2005
Myélome Autogreffe 91	QT convencional *vs* TAMO	190	No diferencias en SLE o SG	–	Fermand, et al.[60], 2005
IMMSG	Dosis intermedias de melfalán	194	Diferencias significativas	+	Palumbo, et al.[58], 2004
HOVON	QT convencional *vs* TAMO	261	No diferencias en SG	–	Segeren, et al.[59], 2003
Intergroup S9321	QT convencional *vs* TAMO *vs* T. alogénico	549	Diferencias en SLP, no en SG	±	Barlogie, et al.[62], 2006
Myélome Autogreffe	TAMO temprano *vs* tardío	185	Diferencias en SLE, no en SG	±	Fermand, et al.[66], 1998
IFM 94	Único *vs* doble TAMO	399	Diferencias en SLE y SG*	+	Attal, et al.[64], 2003
MAG	Único *vs* doble TAMO	227	No diferencias en SG†	–	Fermand, et al.[65], 2005

*El beneficio del segundo trasplante se circunscribe a los pacientes con menos de «una muy buena RP» con el primer autotrasplante.
†Diferencias estadísticamente significativas para la SG, en un análisis de subgrupos, sólo para los pacientes con doble trasplante y sin selección positiva CD34+.
QT: quimioterapia; TAMO: trasplante autogénico de médula ósea; SLE: supervivencia libre de enfermedad; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión.

prolongada para el grupo control, 2,7 años. De este modo, la SG a los 5 años era muy parecida en los dos grupos de tratamiento (aproximadamente del 65%). Este estudio es de complicada generalización dada la particularidad de los esquemas utilizados, y la inclusión como estándar de la consolidación tras el trasplante, que no es comúnmente utilizada en el tratamiento del mieloma.

Según lo expuesto, un elemento que además añade incertidumbre hoy en día es la inclusión de los nuevos fármacos en la inducción, e incluso en el tratamiento de mantenimiento, tema que repercutirá y hará replantearse los ensayos actuales que incluyen el trasplante. En la figura 2 se muestran los ensayos fase III actuales del grupo PETHEMA, donde se incluyen estas nuevas directrices.

Trasplante alogénico

El trasplante alogénico convencional o ablativo de donante emparentado puede curar a una pequeña proporción de enfermos, pero su aplicación se ha visto reducida por la edad frecuentemente avanzada de éstos, las perspectivas limitadas de tener un donante compatible y, sobre todo, la elevada mortalidad asociada al procedimiento, que hace que, a pesar de una menor incidencia de recaídas, sus resultados sean parecidos a los del trasplante autogénico[69].

En la actualidad se están realizando ensayos con nuevas modalidades de trasplante menos tóxicas, como los denominados minialotrasplantes o de intensidad reducida que, conservando su po-

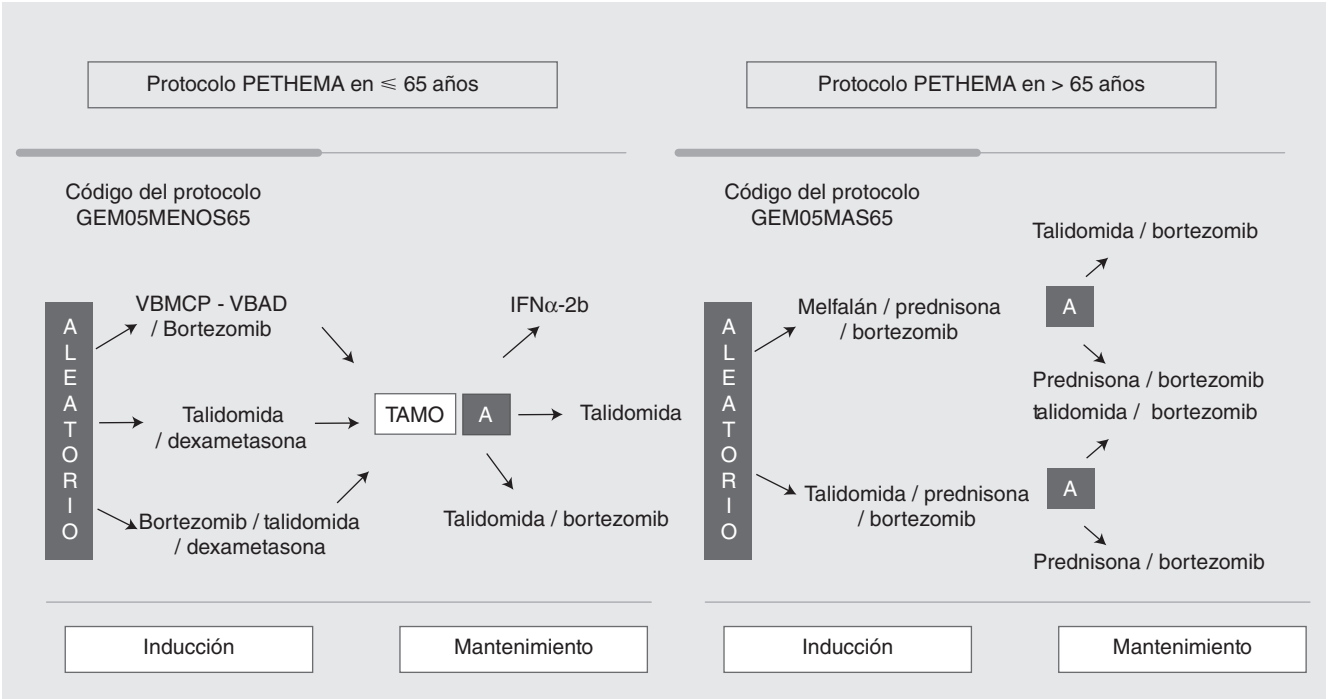


Figura 2. Ensayos clínicos grupo PETHEMA en mayores y menores de 65 años.

tencial efecto injerto contra tumor, permitirían su indicación a enfermos mayores. Sin embargo, se ha observado una incidencia importante de recaídas y de enfermedad de injerto contra huésped crónica[70]. La corriente más actual es realizar el minialotrasplante como un tratamiento de consolidación tras un autotrasplante[71].

Valoración de la respuesta

La valoración de la respuesta al tratamiento en el MM ha sido un tema de controversia; no prevalecía un acuerdo universal para la definición de la RC. Junto a los criterios clásicos de remisión clínica del grupo SWOG, se han desarrollado nuevos preceptos de respuesta, *plateau,* recaída y progresión para los pacientes con MM tratados con altas dosis de QT y trasplante; estos criterios han sido desarrollados por el *Myeloma Subcommittee of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation,* el *Myeloma Working Committee of the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry* y el *International Bone Marrow Transplant Registry*[72] (Tabla 6):

- RC: se requiere la ausencia de la proteína monoclonal original en el suero y en la orina por inmunofijación, y la valoración de la biopsia de médula ósea con menos o igual del 5% de células plasmáticas.
- Respuesta casi completa (nCR, *near complete response*): no se evidencia la proteína monoclonal en la electroforesis sérica rutinaria, pero sí es detectable por inmunofijación. Tiene esta diferencia implicaciones pronósticas en la SG y en la libre de eventos. Para los pacientes con RC tras el trasplante, la SG y libre de eventos a 5 años eran de 72 y 35%, respectivamente; para aquellos con respuesta casi completa las supervivencias fueron significativamente más bajas, del 48 y 21%, respectivamente[73].
- Remisión molecular completa: en situación de RC (en la electroforesis sérica y en la inmunofijación y sin identificarse células de mieloma en la médula ósea), la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase*

Tabla 6. Criterios de respuesta en MM

Criterios de respuesta recomendados por el SWOG y Bladé (EBMT)				
Criterios	**Remisión clínica (SWOG)**	**RC**	**RP**	**RM**
Reducción proteínas suero electroforesis (SPEP)	≥ 75%	100%	≥ 50%	≥ 25%
Inmunofijación (IF) (suero/orina)	—	Negativa	—	—
Reducción proteínas orina electroforesis (UPEP)	≥ 90%	100%	≥ 90%	≥ 50%
Médula ósea	—	< 5% células plasmáticas	≥ 50% reducción en células plasmáticas	> 25% reducción en células plasmáticas
Enfermedad ósea	Estable	Estable	Estable	Estable
Calcio	Normal	Normal	Normal	Normal

RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; RM: respuesta menor.

chain reaction) se ha utilizado para establecer la presencia de una remisión molecular o enfermedad mínima residual, con implicaciones pronósticas.

– Muy buena respuesta parcial (RP): se define cuando se reduce la proteína monoclonal por encima o igual del 90%, con menos o igual del 5% de células plasmáticas en la médula ósea.

Tratamiento de mantenimiento

La fase *plateau* se ha definido como la consecución de una proteína-M (monoclonal) estable en el suero y la orina (en general, de al menos 4-6 meses) y sin demostración de progresión del MM. No hay evidencia para sustentar que continuar con la QT sea beneficioso tras alcanzar la fase *plateau;* por el contrario, el proseguir con la QT podría aumentar las resistencias y los casos de leucemias agudas y síndromes mielodisplásicos secundarios.

Interferón α

La diana del IFN α parece ser el receptor de la IL-6, factor de crecimiento de células mielomatosas.

Se ha valorado su indicación tras el trasplante autogénico. En un estudio aleatorizado[74] de 84 pacientes, el IFN prolongaba la SLP (46 *vs* 27 meses en el grupo control). En cuanto a la SG, las diferencias fueron inicialmente significativas con una mediana de seguimiento de 52 meses, pero perdieron la significación estadística con un seguimiento más prolongado (77 meses).

Los resultados del ensayo *US Intergroup Trial S9321*[62] no demostraron beneficio con el tratamiento de mantenimiento con IFN para los pacientes que alcanzaron una reducción tumoral mayor o igual al 75%.

Es hoy en día controvertido el beneficio del tratamiento de mantenimiento con IFN, tanto tras el trasplante autogénico como siguiendo a la QT convencional. Las diferencias de resultados en los estudios comparativos son pequeñas y, sin embargo, los efectos secundarios asociados a IFN son frecuentes.

Prednisona

Un estudio aleatorio de 125 pacientes con tratamiento de inducción tipo VAD[75] demostró diferencias significativas en SLP (14 *vs* 5 meses) y SG (37 *vs* 26 meses) a favor del mantenimiento con 50 mg de prednisona días alternos.

Vacunación con células dendríticas

Se han realizado ensayos clínicos de vacunación como tratamiento de mantenimiento después del autotrasplante. En un estudio con 28 pacientes que presentaban enfermedad residual tras la QT de altas dosis con apoyo de progenitores hematopoyéticos de la sangre periférica, se obtuvieron ocho respuestas clínicas, con seis remisiones completas[76], sin prácticamente efectos secundarios. Actualmente se sigue considerando un procedimiento experimental[77].

Talidomida

El papel de la talidomida en el mantenimiento está siendo evaluado por diferentes grupos; los resultados preliminares son favorables, al menos en SLE[78]. Su principal problema es el cumplimiento terapéutico debido a la toxicidad e intolerancia. La tendencia apunta hacia la reducción de dosis en el mantenimiento, a 100 mg/d, o incluso 50 mg/d.

En diversos protocolos se está evaluando el efecto de la talidomida sola o asociada a otros agentes como corticoides o bortezomib, aunque aún no hay resultados a largo plazo sobre la SG. La combinación de distintos agentes actuando sobre diferentes mecanismos es una opción atrayente para intentar prolongar la duración de las respuestas.

Los análogos de la talidomida, como la lenalidomida, son otra opción a investigar en el mantenimiento, a la búsqueda de menos efectos secundarios.

Tratamiento en pacientes no candidatos al trasplante

Tradicionalmente, la QT con agentes alquilantes ha sido el tratamiento preferido para los pacientes con MM sintomático que, debido a la edad, estado general o enfermedades concomitantes, no eran considerados candidatos para el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas periféricas. Aproximadamente, la mitad de los pacientes con MM son mayores de 70 años en el momento del diagnóstico, es decir, no son candidatos al trasplante autogénico.

La administración por vía oral de melfalán y prednisona ocasiona una respuesta objetiva en el 50-60% de los pacientes, y consigue una mediana de supervivencia de 2-3 años, y durante mucho tiempo ha sido el tratamiento considerado estándar en la primera línea[79]. Se ha indicado en pauta de 7 días, en ciclos que se repiten cada 6 semanas (melfalán 0,15 mg/kg v.o., 8-10 mg/d, y prednisona 20 mg v.o. 3/d), o de 4 días, cada 4-6 semanas según tolerancia hematológica (melfalán 0,25 mg/kg v.o., 9 mg/m^2/d, y prednisona 20 mg v.o. 3/d). El melfalán por vía oral debe ser administrado en ayunas, ya que los alimentos reducen su absorción. Se deben realizar controles hematológicos cada 3 semanas y ajustar las dosis según citopenias, con atención también a las cifras de creatinina superiores a 2 mg/dl, que podrían requerir reducción de dosis, al menos inicialmente, en un 25%.

La ciclofosfamida se ha comparado con melfalán sin observarse diferencias significativas. Podría poseer algunas ventajas al tener menos efectos tóxicos sobre las células progenitoras hematopoyéticas que melfalán[80].

Un número importante de ensayos aleatorizados han comparado melfalán y prednisona con varios regímenes de poliQT. En estos estudios las remisiones completas fueron poco frecuentes y no se observaron mejorías significativas en la SG.

En los últimos años, varios fármacos han demostrado una actividad importante en pacientes con enfermedad recidivada o refractaria; éstos incluyen agentes antiangiogénicos e inmunomoduladores como la talidomida, la lenalidomida y el inhibidor del proteosoma, bortezomib. Adoptados por la primera línea de tratamiento, algunos ensayos aleatorizados realizados por investigadores franceses e italianos han demostrado que la combinación de melfalán y prednisona con talidomida mejora la tasa de respuestas, la SLP y la SG comparado con melfalán y prednisona.

En un estudio fase II del *Italian Multiple Myeloma Study Group*[81], de 49 pacientes mayores de 60 años sin tratamiento previo, se administraban seis ciclos mensuales del esquema MPT (melfalán y prednisona más talidomida), con melfalán (4 mg/m^2/d v.o., 7 d/mes), prednisona (40 mg/m^2/d v.o., 7 d/mes) y

talidomida (100 mg/d v.o.). La tasa de respuestas globales tras seis ciclos era del 84%, con un 18% de RC. En cuanto a la toxicidad destacaba la alta incidencia de tromboembolismo (20%), por lo que se requirió una modificación del protocolo para la inclusión de profilaxis anticoagulante con enoxaparina 40 mg/d subcutánea durante los primeros cuatro ciclos de tratamiento.

El estudio fase III, que fue dirigido por el grupo *Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto* (GIMENA)[82], demostró la superioridad de melfalán y prednisona más talidomida comparado con melfalán y prednisona. El ensayo aleatorio incluyó a 255 pacientes de nuevo diagnóstico. Con una mediana de seguimiento de 15-18 meses, se obtuvieron diferencias significativas a favor de MPT en respuestas globales (76 *vs* 48%), RC y casi completas (28 *vs* 7%) y SLE a 2 años (54 *vs* 27%). La SG a 3 años no era estadísticamente significativa (80 *vs* 64%). La talidomida tuvo que discontinuarse en el 33% de los pacientes por efectos secundarios.

El grupo francés *Intergroupe Francophone du Myélome* (IFM), en el estudio IFM 99-06[83], un ensayo aleatorizado con tres ramas, ratificó la superioridad del esquema MPT sobre el tratamiento previo estándar melfalán y prednisona (MP), 12 ciclos, o una combinación de QTs (vincristina/adriamicina/dexametasona [VAD]) seguido por melfalán y trasplante (MEL 100) en el tratamiento de pacientes de 65-75 años con MM no tratados previamente. Se incluyeron en el ensayo 447 pacientes. En el análisis final, la mediana de la SG en el brazo con talidomida (MPT) era de 53,6 meses, comparado con 32,2 (MP) y 38,6 meses (MEL 100). La talidomida resultó bien tolerada por la mayoría de los pacientes, el esquema MPT se asoció con más trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar, así como mayor riesgo de neuropatía periférica, neutropenia y estreñimiento.

Teniendo en cuenta la diferencia en SG del ensayo del IFM (21 meses), parece razonable recomendar el régimen MPT, con talidomida (indicación de 12 ciclos sin tratamiento de mantenimiento), a los pacientes entre 65-75 años no candidatos a trasplante autogénico, en lugar del esquema MP. No estaba definido si estos resultados con MPT serían adaptables a los enfermos mayores de 75 años[40], pero en el Congreso de la ASCO 2007 (abstract 441S, 8001) se presentaron por Hulin los resultados del ensayo fase III del grupo IFM, que demostraron un aumento de la SLP para la combinación MPT frente a MP en mayores de 75 años.

Con un nivel inferior de evidencia, en un ensayo fase I/II, se ha valorado bortezomib en combinación con melfalán y prednisona (VMP)[84] en 60 pacientes con MM no previamente tratados y, al menos, 65 años de edad (la mitad fueron > 75 años). La tasa de respuestas a VMP fue del 89%, incluyendo un 32% de remisiones completas con inmunofijación negativa. La SG a 16 meses era del 90%. Las principales toxicidades fueron la hematológica, la gastrointestinal y la neuropatía periférica, y se volvieron más evidentes durante los primeros ciclos en pacientes mayores de 75 años. Estos resultados son superiores a los controles históricos propios, pero se precisará, para su confirmación, de los ensayos fase III comparativos que ya están en marcha.

Tratamiento en la recidiva

Prácticamente todos los pacientes con MM que sobreviven en la presentación de la enfermedad y reciben tratamiento de primera línea, a lo largo del proceso, progresarán y requerirán una nueva línea de tratamiento. Si la recaída ocurría tras más de 6 meses desde que se alcanzaba una fase *plateau,* clásicamente se podía indicar el mismo esquema quimioterápico inicial. La mayoría de los enfermos responden de nuevo, pero la duración y la calidad de la respuesta son inferiores con cada nuevo régimen.

La elección del tratamiento en la recidiva está en gran medida condicionado por el tratamiento recibido en la inducción, así se podrá valorar la indicación del trasplante autogénico si no fue previamente realizado y el paciente cumple criterios para ser candidato.

Los esquemas de poli-QT, tipo M2, vincristina, carmustina, melfalán, ciclofosfamida y prednisona (VBMCP) son cada vez menos utilizados en la primera línea dado que aportan muy poco beneficio, al menos en SG respecto al clásico melfalán y pre-

dnisona, y podrían ser valorados en enfermos con tratamiento inicial con dexametasona sola.

La QT en infusión tipo VAD ha demostrado actividad en pacientes inicialmente refractarios a los agentes alquilantes o tras recidiva refractaria a éstos. Su principal inconveniente reside en la necesidad de un catéter venoso central para la administración de vincristina y adriamicina en infusión continua, con los problemas subsiguientes de sepsis y trombosis, añadidos a los efectos secundarios de las altas dosis de esteroides. La utilización del esquema VAD ha disminuido en buena medida desde la incorporación de las nuevas opciones de tratamiento: talidomida, lenalidomida y bortezomib.

La talidomida, según hemos mencionado en apartados anteriores, se ha venido incorporando progresivamente a la primera línea de tratamiento. Numerosos ensayos clínicos han confirmado la actividad de este medicamento en la recaída o el mieloma refractario. Globalmente, entre el 25 y el 30% de los pacientes responden a la talidomida en monoterapia, con una mediana de duración de la respuesta de 12-14 meses. La mayoría de los estudios administran dosis de 100-200 mg/d, con reducción de dosis según toxicidad, hasta 50 mg/d. La dosis ideal, una vez la enfermedad está estable, es la menor posible para mantener la efectividad. La talidomida es más eficaz cuando se asocia a dexametasona, existiendo un efecto sinérgico, incrementando entre el 15-30% las tasas de respuesta. La principal ventaja es que los pacientes que previamente habían mostrado resistencia a la talidomida o a la dexametasona de forma aislada presentaron respuesta a la asociación, lo que confirmaría, además de la acción sinérgica, el papel de la talidomida como inductor de la sensibilidad a corticoides y el sorteo de mecanismos de resistencia[85].

La talidomida también se ha asociado con diversos tipos de QT de rescate (DT-PACE o DECP-T o VAD) en pacientes con MM refractarios o en recidiva. En un intento de buscar la mayor respuesta sobre diferentes mecanismos de la patogenia del mieloma, la talidomida se ha ensayado con bortezomib, con o sin QT, y dexametasona.

Se han desarrollado derivados de la talidomida, denominados «análogos de la talidomida o IMiD», cuya acción se basa en un efecto inmunomodulador. La ventaja de estos análogos es que tienen menos efectos secundarios en referencia a la neuropatía, la somnolencia o el estreñimiento. Entre los IMiD destaca el CC-5013, denominado lenalidomida (Revlimid), que ha demostrado eficacia tanto en pacientes refractarios como de nuevo diagnóstico. La dosis recomendada es 25 mg/d, días 1-21, en ciclos/28 días. La toxicidad principal es la mielosupresión, que es predecible y reversible, y que permite un ajuste de las dosis. No provoca somnolencia, ni estreñimiento y sólo ocasionalmente neuropatía[80,85].

La asociación de lenalidomida con dexametasona ha evidenciado una mayor eficacia. Los resultados de un estudio comparativo, en 705 pacientes con MM refractario, de lenalidomida y dexametasona frente a dexametasona, obtuvo una tasa de respuesta del 61% (remisiones completas 26%) en la rama con lenalidomida, frente a 25% (remisiones completas 4%) para dexametasona sola[86]. Dado el mayor riesgo de eventos tromboembólicos, se recomienda la anticoagulación profiláctica.

En el Congreso de ASCO 2007 (Rajkumar, LBA8025, E4A03) se presentaron los resultados de un ensayo fase III del grupo ECOG, que compara lenalidomida con dosis altas y bajas de dexametasona, demostrando ventajas para las dosis bajas con diferencias en cuanto a la supervivencia por sus efectos secundarios menos frecuentes, fundamentalmente infecciones y eventos tromboembólicos.

Otro análogo menos desarrollado es el CC-4047, denominado Actimid. Se han realizado estudios en mieloma refractario, en monoterapia y con dexametasona. Su principal toxicidad fue la neutropenia; también se comunicaron casos de trombosis venosa profunda[85].

Bortezomib

Bortezomib (PS-341, Velcade) es el primer inhibidor del proteosoma utilizado en ensayos clínicos. La vía proteosoma-ubiquitina es un sistema intracelular esencial que degrada gran número de proteínas celulares reguladoras del ciclo, apoptosis, transcripción, adhesión celular, angiogénesis y de

la presentación de antígenos. El inhibidor del proteosoma, bortezomib, inhibe el crecimiento, induce apoptosis, y revierte la resistencia a fármacos en células humanas de mieloma *in vitro,* y demostró actividad en modelos murinos *in vivo.* Constituye una nueva estrategia terapéutica en cáncer.

Teniendo en cuenta los resultados de los ensayos clínicos, fue aprobado por la *US Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products* (EMEA) para pacientes con MM en recaída o refractarios, inicialmente, tras dos líneas previas de tratamiento, y en la actualidad en segunda línea[87].

Bortezomib se valoró en el ensayo clínico fase II SUMMIT[88], de 202 pacientes (193 evaluables para respuesta) con MM en recaída o refractario. Se administraba bortezomib a dosis de 1,3 mg/m^2 ev. los días 1, 4, 8 y 11, en ciclos de 21 días hasta un máximo de ocho ciclos. Aquellos pacientes que presentaran progresión (tras dos ciclos) o enfermedad estable (tras cuatro ciclos) podían recibir dexametasona. La mediana del número de líneas de tratamiento previo fue de 6 (2-15); 91% de los enfermos tenían enfermedad refractaria al último tratamiento recibido. Según los criterios de la *European Group for Bone and Marrow Transplatation* (EBMT), la tasa de respuestas globales fue del 35%, con 4% de RC (inmunofijación negativa), 6% de respuestas casi completas (inmunofijación positiva), y 18% de RP. Entre los pacientes que recibieron dexametasona añadida, 18% presentaron RP o menor. La mediana de la SG fue de 17 meses[88-90]. La mediana del tiempo hasta la progresión para todos los pacientes era de 7 meses. En el contexto de estos enfermos muy pretratados, la duración de la respuesta y la SG en este ensayo se aproximaba al doble de la esperada para una población similar. Los efectos secundarios más frecuentes fueron gastrointestinales (náuseas y diarrea), trombocitopenia grado III (28%), neuropatía periférica grado III (12%) y neutropenia grado III (11%).

En el estudio de fase II, CREST[91], los pacientes con recaída después de una línea de tratamiento se aleatorizaban a recibir bortezomib a una dosis de 1,3 mg/m^2 frente a 1,0 mg/m^2. Se siguieron los criterios de la EBMT para la valoración de la respuesta. La tasa de respuesta global fue del 50% para la dosis alta frente al 33%. Con un seguimiento de 26 meses, la mediana de la SG para el grupo tratado con 1,0 mg/m^2 era de 26,7 meses, pero no se había alcanzado para los que recibieron 1,3 mg/m^2. La toxicidad fue menor en el brazo con las dosis más bajas.

Bortezomib puede utilizarse en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min según algunos casos incluidos en los ensayos SUMMIT y CREST.

El tratamiento con bortezomib se ha asociado con elevaciones de la fosfatasa alcalina específica ósea y la osteocalcina; se ha propuesto que este fármaco tiene efecto sobre la activación osteoblástica[92].

El ensayo APEX, fase III[93], llevado a cabo en América, Europa e Israel, compara bortezomib con altas dosis de dexametasona en 669 pacientes con MM en recaída o refractario. Los enfermos que habían recaído después de una a tres líneas de tratamiento, se aleatorizaban a dos esquemas: 1) dexametasona 40 mg/5 semanas, v.o., días 1-4, 9-12 y 17-20, cuatro ciclos, seguido por 40 mg/28 días, días 1-4, en cinco ciclos más, comparado con: 2) bortezomib 1,3 mg/m^2/3 semanas, ev., los días 1, 4, 8 y 11, ocho ciclos, seguido por 1,3 mg/m^2/5 semanas, días 1, 8, 15 y 22, en tres ciclos más.

Los pacientes con bortezomib, con una mediana de seguimiento de 8,3 meses, tenían un aumento significativo de la tasa de respuesta global (38 *vs* 18%), RC (6 *vs* 0,6%), mediana de tiempo hasta la progresión de la enfermedad (6,2 *vs* 3,5 meses) y la SG (estimada a 1 año, 80 *vs* 66%). Los efectos secundarios: síntomas gastrointestinales, astenia, neuropatía periférica, mielosupresión, eran más frecuentes con bortezomib; casi un tercio de los enfermos discontinuaron el tratamiento por toxicidad.

A destacar con bortezomib que la respuesta es independiente del tratamiento previo utilizado, la rapidez con la que se produce la respuesta y su eficacia en plasmocitomas a diferencia de la talidomida.

Trióxido de arsénico

El trióxido de arsénico (ATO, Trisenox), aprobado para el tratamiento de la leucemia aguda promielocítica, es también activo en el MM. Presenta

como mecanismo de acción una serie de efectos tanto directos como indirectos. Así, inhibe directamente el crecimiento de las células mielomatosas en el laboratorio, induce apoptosis en líneas celulares de mieloma resistentes a QT y en células plasmáticas. De forma indirecta, aumenta la muerte de células de mieloma por el sistema inmune, inhibe la secreción de IL-6 (un factor de crecimiento del mieloma) y reprime la angiogénesis, inhibiendo la producción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, *vascular endotelial growth factor*).

Las respuestas en monoterapia son relativamente bajas y poco duraderas. El ácido ascórbico (vitamina C) incrementa la actividad del trióxido de arsénico; esto se debe a la reducción del glutatión, modificando la vía metabólica que inactiva el arsénico.

Se administra por infusión endovenosa en un tiempo de 1-4 h, según esquemas diferentes a los de la leucemia aguda promielocítica, y se ha combinado, además del ácido ascórbico, con melfalán y dexametasona.

En general, es un fármaco bien tolerado y su toxicidad es manejable y reversible. Sus efectos secundarios más frecuentes son la retención hídrica, con descompensaciones electrolíticas que afectan al potasio y magnesio, leucopenia, hipotensión, alteraciones electrocardiográficas (prolongación del intervalo QT), astenia e infrecuentemente dolor abdominal, diarrea, neuropatía y encefalopatía.

Los resultados de la asociación de trióxido de arsénico con ácido ascórbico y melfalán se han publicado recientemente[94]. Se trata de un ensayo fase II de 65 pacientes con MM que presentaban progresión tras más de dos regímenes previos. La tasa de respuestas globales fue del 48% (3% completas, 23% parciales y 22% menores). La mediana del tiempo hasta la respuesta era de 1,5 meses. La mediana del tiempo hasta la progresión fue de 7 meses, con una mediana de duración de la respuesta de 12 meses. La mediana de supervivencia alcanzada en este grupo de pacientes muy pretratados fue de 19 meses. De los 22 pacientes con niveles elevados de creatinina sérica al inicio del esquema trióxido de arsénico con ácido ascórbico y melfalán, 18 mejoraron la función renal a lo largo del tratamiento. Los autores apuntan que el protocolo de trióxido de arsénico con ácido ascórbico y melfalán es una nueva opción terapéutica para los pacientes con MM en recaída o refractarios.

La combinación con ácido ascórbico y dexametasona (TAD) también parece eficaz. En un estudio fase II[95] de 20 pacientes se obtuvo un 40% de respuestas, la mediana de duración de la respuesta fue de 5 meses y la mediana de SG 11 meses. Resultados en apariencia inferiores al esquema con trióxido de arsénico con ácido ascórbico y melfalán, pero de difícil interpretación dado el tamaño muestral y los grupos de pacientes incluidos, no comparativos.

En la actualidad se están realizando ensayos que combinan trióxido de arsénico con talidomida y bortezomib.

Nuevas estrategias

Cada vez es más evidente que la nueva generación de fármacos antitumorales será más específica que el tratamiento del que disponemos hoy en día. Es posible que estos nuevos medicamentos puedan ser inefectivos por sí solos, pero muy eficaces en combinación. La asociación de dos o más compuestos se basará, no en fórmulas empíricas, sino en el conocimiento profundo de sus mecanismos de acción complementarios.

Aparte de los «nuevos fármacos» en el MM ya comentados más extensamente (talidomida, lenalidomida, bortezomib, trióxido de arsénico) y sus ensayos en distintas combinaciones, se están realizando estudios preclínicos y clínicos con una amplia variedad de compuestos, como se puede consultar en la página web del *US National Institutes of Health, ClinicalTrials.gov*. En la tabla 7 recogemos información de algunos de los ensayos clínicos en marcha que nos parecen más interesantes.

Tratamiento de apoyo y de las complicaciones del mieloma múltiple: el tratamiento con bifosfonatos

Los bifosfonatos, particularmente pamidronato y ácido zoledrónico, han demostrado que reducen el riesgo de complicaciones esqueléticas en

Tabla 7. Nuevas estrategias. Ensayos clínicos en MM en recaída o refractario

Ensayo clínico Fase/inicio	Fármacos Mecanismo de acción	Observaciones Objetivos
II Diciembre 2004	Rituximab + ciclofosfamida Ac monoclonal anti-CD20	Supervivencia a 1 año, respuesta y tolerancia
I/II Diciembre 2005	Flavopiridol Detención división celular	*Bolus* seguido de infusión Efectos secundarios y dosis
I Marzo 2004	Bortezomib + flavopiridol	Estudio de sinergismo de la combinación
II Abril 2006	Sorafenib (BAY 43-9006) antiangiogénico, inhibidor enzimático	Valoración de las respuestas globales y completas
I/II Enero 2006	Tipifarnib + bortezomib inhibidor enzimático	Efectos secundarios y dosis
II Noviembre 2006	Bevacizumab + lenalidomida + dexametasona antiangiogénico, Ac monoclonal	Valoración de las respuestas, tiempo hasta la progresión, toxicidad
II Enero 2007	VEGF Trap antiangiogénico	Respuesta y tolerancia
I Noviembre 2005	Vorinostat (SAHA) + bortezomib + dexametasona inhibidor enzimático	Efectos secundarios y dosis
I Diciembre 2005	Samarium 153 + bortezomib radioisótopo + radiosensibilidad	Efectos secundarios y dosis
I Abril 2006	Globulina antitimocítica y sirolimus	Efectos secundarios y dosis
I Marzo 2005	BB-10901 (huN901-DM1) Ac monoclonal	Efectos secundarios y dosis
I/II Enero 2007	hLL1 (anti-CD74 humanizado)	Respuesta y tolerancia
Inhibidores de la señal de Ras/Raf - Inhibidores de la farnesil transferasa		
Inhibición de P38 MAPK - SCIO-469		
Inhibidores CDK (*cyclin-dependent kinase*) - Seliciclib		
Imatinib mesilato		

pacientes con MM, y también resultan efectivos en la paliación del dolor óseo. En una revisión Cochrane en 2005, se incluyeron 11 ensayos con 1.113 pacientes analizados en los grupos de bifosfonatos y 1.070 en los grupos control. y en la mejoría del dolor (OR: 0,59; p = 0,0005), pero con datos clínicamente heterogéneos para el campo del dolor. En términos absolutos se debían tratar 10 pacientes con MM para prevenir una fractura vertebral. No se demostraba un efecto significativo sobre la mortalidad.

Su administración debe ser valorada y sopesada con los efectos secundarios potenciales. Sin lugar a dudas, los efectos secundarios de los

bifosfonatos, su conocimiento y sus posibilidades de tratamiento, influirán en gran medida en sus expectativas de futuro. Especialmente, la cada vez más frecuentemente comunicada[96-98] osteonecrosis de mandíbula deberá ser mejor estudiada para recomendar pautas de administración seguras en pacientes con MM que podrían requerir tratamientos prolongados con estos fármacos. En junio de 2007 la ASCO ha actualizado su guía clínica de tratamiento con bifosfonatos en el MM, introduciendo nuevas recomendaciones (www.asco.org/guidelines/bisphosmyeloma).

BIBLIOGRAFÍA

1. Libro Blanco del Mieloma Múltiple en España 2004. Pendiente de publicación.
2. Riedel DA, Pottern LM. The epidemiology of multiple myeloma. Hematol Oncol Clin North Am. 1992;6:225-47.
3. Ichimaru M, Ishimaru T, Mikami M, et al. Multiple myeloma among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki 1950-76: relationship to radiation dose absorbed by marrow. J Natl Cancer Inst. 1982;69:323-8.
4. Lunderberg I, Milatou-Smith R. Mortality and cancer incidence among Swedish Saint industry workers with long-term exposure to organic solvents. Scand J Work Environ Health. 1998;24:270-5.
5. Bergsagel DE, Wong O, Bergsagel PL, et al. Benzene and multiple myeloma appraisal of the scientific evidence. Blood. 1999;94:1174-82.
6. Salmon SE, Kyle RA. Silicone gels, induction of plasma cell tumors and genetic susceptibility in mice: a call for epidemiologic investigation of women with silicone breast implants. J Nat Cancer Inst. 1994;86:1040-1.
7. Doody MM, Linet MS, Glass AG, et al. Risks of non-Hodgkin's lymphoma, multiple myeloma and leukaemia associated with common medications. Epidemiology. 1996;7:131-9.
8. Linet MS, Harlow SD, McLaughlin JK. A case control study of multiple myeloma in whites: chronic antigenic stimulation, occupation and drug use. Cancer Res. 1987;47:2978-81.
9. Honrad RJ, Kricka LJ, Goodman J, et al. Brief report: myeloma associated paraprotein directed against the HIV-1 p24 antigen in an HIV-1 seropositive patient. N Engl J Med. 1993;328:1817-9.
10. Sjak-Shie NN, Voscio RA, Berenson JR. The role of human herpesvirus-8 in the pathogenesis of multiple myeloma. Hematol Oncol Clin North Am. 1999;13:1159-67.
11. Grosbois B, Jego P, Attal M, et al. Familial multiple myeloma: report of fifteen families. Br J Haematol. 1999;105:768-70.
12. Kuehl WM, Bergsagel PL. Multiple myeloma evolving genetic events and host interactions. Nat Rev Cancer. 2002;2:175-87.
13. Moreau P, Facon T, Leleu X, et al. Recurrent 14q32 translocations determine the prognosis of multiple myeloma, specially in patients receiving intensive chemotherapy. Blood. 2002;100:1579-83.
14. Chang H, Sloan S, Li D, et al. The t(4;14) is associated with poor prognosis in myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation. Br J Haematol. 2004;125:64-8.
15. Fassas AB, Spencer T, Sawyer J, et al. Both hypodiploidy and delection of chromosome 13 independently confer poor prognosis in multiple myeloma. Br J Haematol. 2002;118:1041-7.
16. Shaughnessy J, Tian E, Sawyer J, et al. High incidence of chromosome 13 delection in multiple myeloma detected by multiprobe interphase FISH. Blood. 2000;96:1505-11.
17. Desikan R, Barlogie B, Swayer J, et al. Results of high dose therapy for 1000 patients with multiple myeloma: durable complete remissions and superior survival in the absence of chromosome 13 abnormalities. Blood. 2000;95:4008-10.
18. Fonseca R, Blood E, Rue M, et al. Clinical and biologic implications of recurrent aberrations in myeloma. Blood. 2003;101:4569-75.
19. Smajda NV, Bastard C, Brigaudeau C, et al. Hypodiploidy is a major prognostic factor in multiple myeloma. Blood. 2001;98: 2229-38.
20. Liu P, Leong T, Quam L, et al. Activating mutations of N-ras and K-ras in multiple myeloma show different clinical associations: analysis of the Eastern cooperative Oncology Group Phase III Trial. Blood. 1996;88:2699-706.
21. Bersagel PL, Kuehl WM, Zhan F, et al. Cyclin D dysregulation: an early and unifying pathogenic event in multiple myeloma. Blood. 2005;106:296-303.
22. Klein B, Zhang XG, Lu ZY, et al. Interleukin-6 in human multiple myeloma. Blood. 1995;85:863-72.
23. Roodman GD. Pathogenesis of myeloma bone disease. Blood Cells Mol Dis. 2004;32:290-2.
24. Rajkumar SV, Mesa RA, Fonseca R, et al. Bone marrow angiogenesis in 400 patients with monoclonal gammapathy of undetermined significance, multiple myeloma and primary amyloidosis. Clin Cancer Res. 2002;8:2210-6.
25. Gragan TM, Van Camp B, Kyle RA. Plasma cell neoplasms. En: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al. World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 2001. p. 142.
26. Kyle RA. Diagnostic criteria of multiple myeloma. Hematol Oncol Clin North Am. 1992;6(2):347-58.
27. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammapathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. Br J Haematol. 2003;121:749-57.
28. Witzig TE, Gonchoroff NJ, Katzmann JA, et al. Peripheral blood B cell labelling indices are a measure of disease activity in patients with monoclonal gammapathies. J Clin Oncol. 1988;6:1041-6.
29. Durie BG, Salmon SE, Moon TE. Pretreatment tumor mass, cell kinetics and prognosis in multiple myeloma. Blood. 1980;5(3):364-72.
30. Garewal H, Durie BG, Kyle RA, et al. Serum β_2-microglobulin in the initial staging and subsequent monitoring of monoclonal plasma cell disorders. J Clin Oncol. 1984;2:51-7.
31. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system form multiple myeloma. J Clin Oncol. 2005;23:3412-20.
32. Barlogie B, Smallwood L, Smith T, et al. High serum levels of lactic dehydrogenase identify a high grade lymphoma-like myeloma. Ann Intern Med. 1989;110:521-5.
33. Alexanian R, Barlogie B, Fritsche H. β_2-microglobulin in multiple myeloma. Am J Hematol. 1985;20:345-51.
34. Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, et al. A comprehensive analysis of cytogenetic abnormalities in myeloma: results of the FISH analysis of 100 patients enrolled in the IFM99 trials. Blood. 2005; 106:622.
35. Gripe PR, Lust JA, O'Fallon WM. Plasma cell labelling index and β_2-microglobulin predict survival independent of the thymidine kinase and C-reactive protein in multiple myeloma. Blood. 1993; 81:3382-7.
36. Nowakowski GS, Witzig TE, Dingli D, et al. Circulating plasma cells detected by flow cytometry as a predictor of survival in 302 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Blood. 2005; 106:2276-9.
37. Dingli D, Nowakoski GS, Dispenzieri A, et al. Flow cytometric detection of circulating myeloma cells before transplantation in patients with multiple myeloma: a simple risk stratification system. Blood. 2006;107:3384-8.
38. Stewart AK, Bersagel PL, Greipp PR, et al. A practical guide to defining high-risk myeloma for clinical trials, patients counselling and choice of therapy. Leukemia. 2007;21:529-34.
39. He Y, Wheatley K, Clark O, et al. Early vs. deferred treatment for early stage multiple myeloma. Cochrane Database Syst Rev. 2003; CD004023.
40. Kyle RA, Rajkumar SV. Chemotherapy in multiple myeloma. UpToDate. 2006;14.2.
41. Dingli D, Nowakowski GS, Dispenzieri A, et al. Flow cytometric detection of circulating myeloma cells before transplantation in patients with multiple myeloma: a simple risk stratification system. Blood. 2006;107:3384-8.
42. Zojer N, Konigsberg R, Ackermann J, et al. Deletion of 13q14 remains an independent adverse prognostic variable in multiple myeloma despite its frequent detection by interphase fluorescence *in situ* hybridization. Blood. 2000;95:1925-30.

43. Garban F, Attal M, Michallet M, et al. Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-04 trial) in high-risk *de novo* multiple myeloma. Blood. 2006;107:3474-80.
44. Govindarajan R, Jagannath S, Flick JT, et al. Preceding standard therapy is the likely cause of MDS after autotransplants for multiple myeloma. Br J Haematol. 1996;95:349-53.
45. Weber D, Rankin K, Gavino M, et al. Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. J Clin Oncol. 2003;21:16.
46. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Weber D. Treatment of plasma cell dyscrasias with thalidomide and its derivatives. J Clin Oncol. 2003;21:4444-54.
47. Rajkumar SV, Hayman S, Gertz MA, et al. Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma. J Clin Oncol. 2002;20:4319-23.
48. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, et al. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol. 2006;24:431-6.
49. Cavo M, Zamagni E, Tosi P, et al. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. Blood. 2005;106:35-9.
50. Rajkumar SV. J Clin Oncol 2006;24 (185):7517 and data presented at the American Society of Hematology ASH 48th Annual Meeting and Exposition in, Orlando, 2006.
51. Wu P, Davies FE, Horton C, et al. The combination of cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone is an effective alternative to cyclophosphamide-vincristine-doxorubicin-methylprednisolone as induction chemotherapy prior to autologous transplantation for multiple myeloma: a case-matched analysis. Leukemia & Lymphoma. 2006;47:2335-8.
52. Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ, et al. Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma. Blood. 2005;106:4050-3.
53. Galimberti S, Morabito F, Guerrini F, et al. Peripheral blood stem cell contamination evaluated by a highly sensitive molecular method fails to predict outcome of autotransplanted multiple myeloma patients. Br J Haematol. 2003;120:405-12.
54. Barlogie B, Jagannath S, Vesole DH, et al. Superiority of tandem autologous transplantation over standard therapy for previously untreated multiple myeloma. Blood. 1997;89:789-93.
55. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. N Engl J Med. 1996;335:91-7.
56. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem cell rescue for multiple myeloma. N Engl J Med. 2003;348:1875-83.
57. Attal M, Harousseau JL. Randomized trial experience of the Intergroupe Francophone du Myélome. Semin Hematol. 2001;38:226-30.
58. Palumbo A, Bringhen S, Petrucci MT, et al. Intermediate-dose melphalan improves survival of myeloma patients aged 50 to 70: results of a randomized controlled trial. Blood. 2004;104: 3052-7.
59. Segeren CM, Sonneveld P, Van der Holt B, et al. Overall and event-free survival are not improved by the use of myeloablative therapy following intensified chemotherapy in previously untreated patients with multiple myeloma: a prospective randomized phase 3 study. Blood. 2003;101:2144-51.
60. Fermand JP, Katsahian S, Divine M, et al. High-dose therapy and autologous blood stem cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: long-term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe. J Clin Oncol. 2005;23:9227-33.
61. Blade J, Rosinol L, Sureda A, et al. High-dose therapy intensification compared with continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy: long-term results from a prospective randomized trial from the Spanish cooperative group PETHEMA. Blood. 2005;106:3755-9.
62. Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, et al. Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321. J Clin Oncol. 2006;24:929-36.
63. Levy V, Katsahian S, Fermand JP, et al. A meta-analysis on data from 575 patients with multiple myeloma randomly assigned to either high-dose therapy or conventional therapy. Medicine (Baltimore). 2005;84:250-7.
64. Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. Single vs. double autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med. 2003;349:2495-502.
65. Fermand JP. High dose therapy supported with autologous blood stem cell transplantation multiple myeloma: long-term follow-up of the prospective studies of the MAG group. Haematologica. 2005; 90:40[abstract PL8.05].
66. Fermand JP, Ravaud P, Chevret S, et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem-cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized trial. Blood. 1998;92:3131-6.
67. Hari P, Pasquini MC, Vesole DH. New questions about transplantation in multiple myeloma. Oncology. 2006;20(10):1230-50.
68. Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, et al. Thalidomide and hematopoietic: cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med. 2006;354:1021-30.
69. Bensinger WI, Maloney D, Storb R. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma. Semin Hematol.2001;38: 243-9.
70. Kröger N, Sayer HG, Schwerdtfeger R, et al. Unrelated stem-cell transplantation in multiple myeloma after a reduced-intensity conditioning with pretransplantation antithymocite globuline is highly effective with low transplantation-related mortality. Blood. 2002;100:3919-24.
71. Maloney DG, Molina AJ, Sahebi F, et al. Allografting with non myeloablative conditioning following cytoreductive autograft for the treatment of patients with multiple myeloma. Blood. 2003; 102:3447-54.
72. Bladé J, Samson D, Reece D, et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant. Br J Haematol. 1998;102:1115-23.
73. Lahuerta JJ, Martínez-López J, Serna JD, et al. Remission status defined by immunofixation vs. electrophoresis after autologous transplantation has a major impact on the outcome of multiple myeloma patients. Br J Haematol. 2000;109:438-46.
74. Cunningham D, Powles R, Malpas J, et al. A randomized trial of maintenance IFN following high-dose chemotherapy in multiple myeloma: long-term follow-up results. Br J Haematol. 1998;102: 495- 502.
75. Berenson JR, Crowley JJ, Grogan TM, et al. Maintenance therapy with alternate-day prednisone improves survival in multiple myeloma patients. Blood. 2002;99:3163-8.
76. Lacy MQ, Geyer S, Wettstein P, et al. Post-autologous transplantation consolidation of multiple myeloma with idiotype-pulsed antigen presenting (dendritic) cells (APC8020) is associated with a trend to longer time to progression (TTP). Blood. 2002;100:433[abstract].
77. Harrison SJ, Cook G. Immunotherapy in multiple myeloma: possibility or probability? Br J Haematol. 2005;130:344-62.
78. Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, et al. Maintenance treatment with thalidomide after autologous transplantation for myeloma: first analysis of a prospective randomized study of the Intergroupe Francophone du Myélome (IFM 99 02). Blood. 2004;104: 155[abstract].
79. Boccadoro M, Marmont F, Tribalto M, et al. Multiple myeloma: VMCP/VBAP alternating combination chemotherapy is not superior to melphalan and prednisone even in high-risk patients. J Clin Oncol. 1991;9:444-8.
80. Morgan GJ, Krishnan B, Jenner M, Davies FE. Advances in oral therapy for multiple myeloma. Lancet Oncol. 2006;7:316-25.
81. Palumbo A, Bertola A, Musto P, et al. Oral melphalan, prednisone, and thalidomide for newly diagnosed patients with myeloma. Cancer. 2005;104:1428-33.
82. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. Lancet. 2006;367:825-31.
83. Facon T, Mary JY, Hulin C, et al. Major superiority of melphalan-prednisone (MP) + thalidomide (THAL) over MP and autologous stem cell transplantation in the treatment of newly diagnosed elderly patients with multiple myeloma. Blood. 2005;106: 230 [abstract].
84. Mateos MV, Hernández JM, Hernández MT, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with mul-

tiple myeloma: results of a multicenter phase 1/2 study. Blood. 2006;108:2165-72.
85. Alegre A, Aguado B. Resultados clínicos con talidomida y análogos (IMiD: Revlimid y otros) en el mieloma múltiple. Haematologica (ed. española). 2005;90:201-12.
86. Weber DM. A multicenter, randomized, paralleled-group, double blind placebo controlled study of lenalidomide plus dexamethasone vs. dexamethasone alone in previously treated subjects with multiple myeloma. X International Myeloma Workshop Sydney. Haematologica. 2005;Suppl 1:155.
87. San Miguel J, Bladé J, Boccadoro M, et al. A practical update on the use of bortezomib in the management of multiple myeloma. The Oncologist. 2006;11:51-61.
88. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. N Engl J Med. 2003; 348:2609-17.
89. Richardson P, Barlogie B, Berenson J, et al. Survival, duration of response, and time to progression with bortezomib in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: an update with additional follow-up. Hematol J. 2004;5 Suppl 2:103.
90. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. Extended follow-up of a phase II trial in relapsed, refractory multiple myeloma: final time-to-event results from the SUMMIT trial. Cancer. 2006;106: 1316-9.
91. Jagannath S, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. Br J Haematol. 2004;127:165-72.
92. Heider U, Kaiser M, Müller C, et al. Bortezomib increases osteoblast activity in myeloma patients irrespective of response to treatment. Eur J Haematol. 2006;77:233-8.
93. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med. 2005;352:2487-98.
94. Berenson JR, Boccia R, Siegel D, et al. Efficacy and safety of melphalan, arsenic trioxide and ascorbic acid combination therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a prospective, multicentre, phase II, single-arm study. Br J Haematol. 2006;135:174-83.
95. Wu KL, Beksac M, Droogenbroeck JV, et al. Phase II multicenter study of arsenic trioxide, ascorbic acid and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Haematologica. 2006;91:1722-3.
96. Calvo-Villas JM, Tapia Torres M, Govantes Rodríguez J, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma during and after treatment with zoledronic acid. Med Clin (Barc). 2006; 127:576-9.
97. Dimopoulos MA, Kastritis E, Anagnostopoulos A, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. Haematologica. 2006;91:968-71.
98. Varela Ferreiro S, Palacios Ozores P, Salgado Boquete L, et al. Diez casos de osteonecrosis mandibular asociada a bifosfonatos. Oncología. 2007;30(4):129-37.

Síndromes linfoproliferativos crónicos

Pere Gascón Vilaplana

INTRODUCCIÓN

Los síndromes linfoproliferativos crónicos forman un conjunto heterogéneo de entidades clínicas cuyo común denominador es la proliferación neoplásica de linfocitos en un momento determinado de su proceso de maduración[1-4]. A este conjunto de enfermedades se les reconoce como tales en la clasificación europea-americana de neoplasias linfoides (REAL) y en la de la WHO *(World Health Organization)*. Así, por lo tanto, existirán distintas entidades en función del estadio particular de arresto en la diferenciación linfocitaria. Estas distintas enfermedades caracterizadas por una proliferación linfocítica maligna irán acompañadas de cuadros clínicos y biológicos muy específicos con sus consiguientes pautas de tratamiento.

Dentro de este grupo se incluyen: 1) leucemia linfocítica crónica (LLC) de célula B y de célula T; 2) leucemia prolinfocítica (LPL) de células B y T; 3) tricoleucemia; 4) leucemia de linfocitos granulares (LLG); 5) síndrome leucemia/linfoma de origen B (fase leucémica de linfomas no Hodgkin [LNH] de estirpe B): linfoma folicular (LF), linfoma de células del manto (MCL), linfoma linfoplasmático, linfoma esplénico marginal; 6) enfermedad linfoproliferativa postrasplante, y 7) síndrome leucemia/linfoma de origen T: síndrome de Sézary y leucemia-linfoma T del adulto.

Antes de dar paso a la descripción de las respectivas entidades clínicas, será importante analizar, aunque sea de una manera sucinta, la biología del desarrollo de los linfocitos B y T para poder entender de una manera conceptual el hecho neoplásico.

DESARROLLO DE LAS CÉLULAS B

Se conoce que los linfocitos se desarrollan a partir de un progenitor linfocítico común. La maduración de las células B ocurre en su mayor parte en la médula ósea (Fig. 1), mientras que las T maduran en el timo. Aunque el proceso y las señales de maduración son distintos para ambos tipos celulares, comparten eventos genéticos similares para generar anticuerpos específicos o receptores de membrana. Las reorganizaciones moleculares son esenciales para el desarrollo del vasto repertorio inmune del organismo, a la vez que facilita marcadores de clonalidad moleculares que son usados para el diagnóstico de neoplasias linfoides[1].

La maduración de las células B consta de dos fases: una temprana (independiente de antígeno) y otra tardía (dependiente de antígeno). El desarrollo inicial viene marcado por el agrupamiento de genes de las cadenas pesadas y ligeras de las inmunoglobulinas, un proceso que inmunológicamente se le denomina recombinación V(D)J. El reagrupamiento de la cadena pesada de la inmunoglobulina es el primer cambio que sucede en la célula precursora B seguido del de la cadena ligera. Por lo general, es el gen de la cadena ligera κ quien precede en su reagrupamiento al de la λ.

Una vez se ha completado el reagrupamiento de las cadenas ligeras, la molécula completa de la inmunoglobulina se expresa en la superficie celular y ya se puede identificar como una célula B madura. Estas células bien diferenciadas expresan bien inmunoglobulina M (IgM) o IgD en su superficie, siendo su expresión de vital importancia para su supervivencia[5].

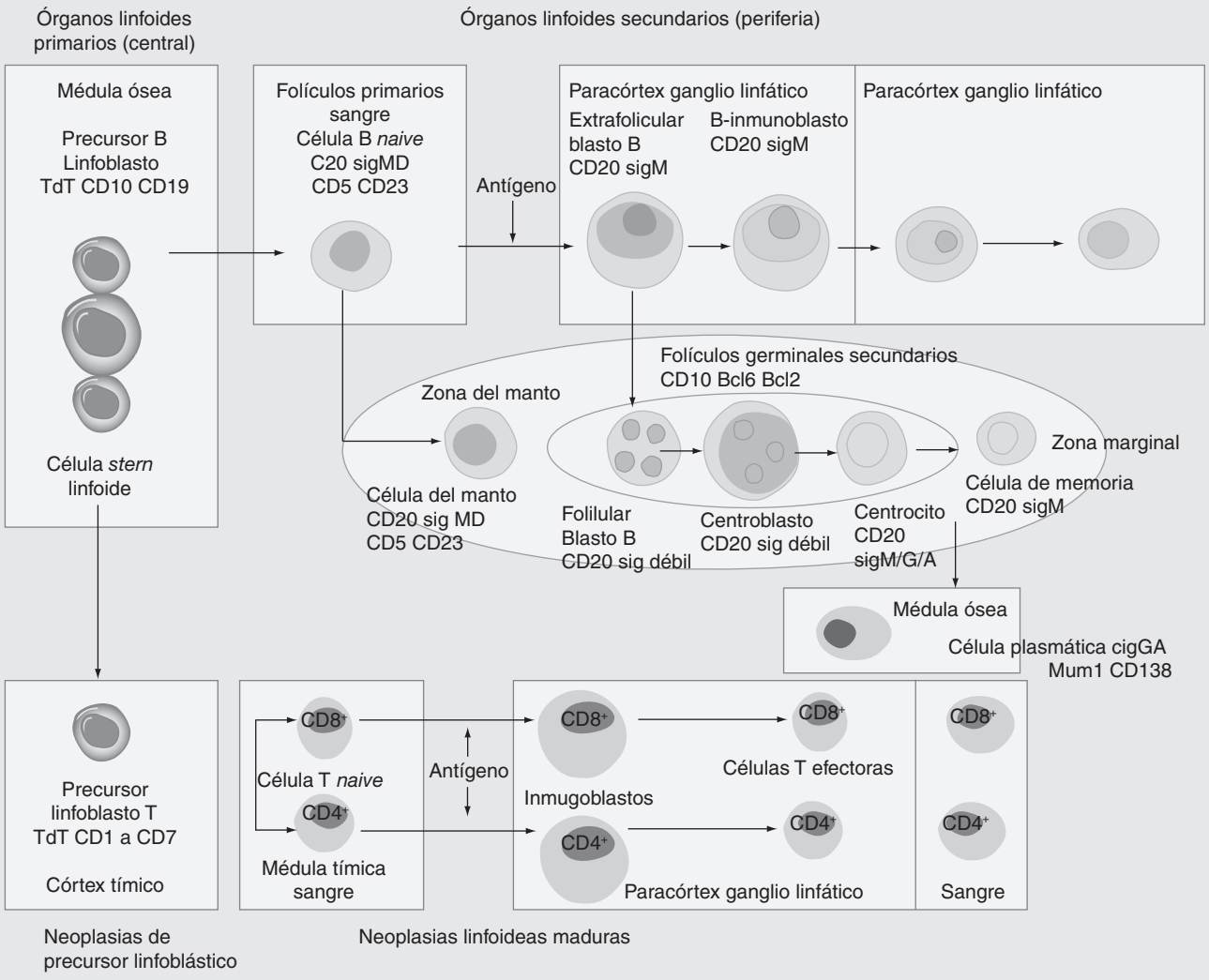


Figura 1. Esquema postulado de la diferenciación de los linfocitos B y de los linfocitos T. Cada estadio de diferenciación ocurre en una localización anatómica específica de un órgano linfoide y viene caracterizada por un fenotipo particular. Existen dos fases del proceso de diferenciación celular linfocítico. Una denominada antígeno independiente que ocurre en órganos linfoides primarios (médula ósea y timo), y otra denominada antígeno dependiente, que ocurre en los órganos linfoides secundarios (ganglios linfáticos, bazo) y en el tejido linfoide asociado a mucosa (MALT). CD: *cluster* de diferenciación; sIg: inmunoglobulina de superficie; cIg: inmunoglobulina de citoplasma; TdT: desoxinucleotidil transferasa terminal.

La expresión de ciertas proteínas de membrana nos permite poseer marcadores para definir los estadios iniciales del desarrollo de la célula B. Así, el CD10 (CALLA, antígeno de la leucemia linfoblástica aguda) y el CD19 se expresan en células B inmaduras (precursores pro-B y B). La transferasa desoxinucleotidil terminal (TdT), una polimerasa ADN importante para la elongación de la cadena de nucleótidos durante el reagrupamiento genético, también se expresa en las etapas iniciales de la ontogenia de los linfocitos B. La expresión de CD20 acontece cuando se reagrupan las

cadenas ligeras y se expresa la inmunoglobulina en la superficie celular y desaparece la expresión de CD10 y de TdT[6].

El desarrollo del estadio tardío (antígeno dependiente) del desarrollo del linfocito B empieza cuando una célula B *naive* reconoce un antígeno con su anticuerpo unido a la membrana. Estas células B se concentran en los centros germinales de varios órganos linfoides e inician un proceso de división y varios tipos de modificaciones genéticas.

Cuando un antígeno de afinidad adecuada se une al receptor de linfocitos B (inmunoglobulina de superficie), la célula penetra en el centro germinal de los folículos linfoides, donde entra rápidamente en proliferación ya como un centroblasto, y sus genes *V* sufren hipermutaciones somáticas. Este proceso induce mutaciones en los segmentos de los genes reorganizados de las cadenas pesadas (VHDJH) y de las ligeras (VLJL) que codifican el lugar de unión del receptor[1,2]. A través de esta serie de mutaciones, los descendientes de estos linfocitos B, llamados centrocitos, adquieren propiedades nuevas. Así, aquellas células que poseen una afinidad aumentada por el antígeno proliferarán en presencia de éste, mientras que los centrocitos, que poseen receptores que no se unen al antígeno, o si lo hacen, lo hacen a autoantígenos, causan, por lo general, su eliminación. Tanto las vías de la estimulación como las de la selección se localizan en los centros germinales y necesitan la colaboración de linfocitos T[6]. Estos hechos también pueden suceder en las zonas marginales alrededor de los folículos y sin el requerimiento de los linfocitos T[7-10]. En este caso es en respuesta a carbohidratos de bacterias encapsuladas o a virus. Éste es un hecho biológicamente importante, ya que lleva al desarrollo de células plasmáticas o células B de memoria. La activación de un receptor de membrana de las células B por señales externas origina una cadena de señales de transducción entre las que destacan los miembros de la familia tirosina cinasa Src, Syk y Lyn[11]. Por lo que se refiere a los linfocitos T, la proteína 70 asociada a la cadena zeta (ZAP-70) es quizás una de las moléculas más relevantes con una actividad muy parecida[12].

DESARROLLO DE LAS CÉLULAS T

El desarrollo y maduración de las células T ocurre en el timo. En este órgano, las células T precursoras interaccionan con el estroma tímico induciendo su maduración y posterior selección en células T maduras. Las etapas de la diferenciación celular son muy parecidas a las experimentadas por los linfocitos B. Los genes de los cuatro receptores T (TCT): α, β, γ y δ forman heterodímeros en la superficie del linfocito maduro pero nunca se expresan conjuntamente. Así pues, un linfocito T expresará en su membrana o el receptor α o el β o el δ, pero nunca dos de ellos en la misma célula. Una vez el TCR se expresa, la célula sufre una selección positiva y negativa. La selección positiva requiere que un TCR reconozca a una molécula del complejo de histocompatibilidad (MHC) y la selección negativa asegura que la unión entre TCR y MHC no es de alta afinidad, lo que implicaría una clona autorreactiva[13]. Además del TCR, se expresan otras moléculas en los linfocitos T maduros: las proteínas CD3, CD4 y CD8. La coexpresión de TCR y de CD3 se considera el marcador definitivo de un linfocito T maduro. Existen dos correceptores junto al complejo TCR-CD3, el CD4 y el CD8, que identifican al linfocito facilitador y linfocito citotóxico/supresor, respectivamente. Además, prácticamente todas las células T expresan CD5, un marcador importante, ya que se expresa tanto en un subgrupo de linfocitos B normales como en malignos, hecho que ocurre en la LLC y en el MCL. Una ausencia de CD5 en linfocitos circulantes con alguna característica de células T es un marcador de células NK, aunque también podría ser un marcador de linfoproliferación, ya que muchas neoplasias de fenotipo de célula T madura carecen de expresión de CD5.

La transformación de los linfocitos B o T en los llamados síndromes linfoproliferativos está muy bien caracterizada en la de los linfocitos B. Se han observado mutaciones somáticas que indican que su origen es en el centro germinal o posgerminal. Este hecho sugiere que es en estos centros donde se inicia la transformación, al sufrir los linfocitos toda una serie de eventos modificadores del ADN, incluyendo cambio de clase *(class switching)* e hi-

permutación somática. Un fallo en estos procesos puede ocasionar translocaciones aberrantes, como sería el caso de una translocación de un oncogén a la región de cambio de la inmunoglobulina o de una mutación puntual en oncogenes, con la consiguiente activación incontrolada[13].

LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA

Definición

La LLC es una enfermedad caracterizada por una acumulación constante de linfocitos B, CD5+, en sangre periférica, médula ósea y ganglios linfáticos. Por lo general, presenta una linfocitosis de más de $5 \times 10^9\ l^{-1}$, aunque en una gran proporción de casos puede presentarse únicamente en un paciente asintomático con adenopatías[1,3,4].

Epidemiología y etiopatogenia

Es la leucemia más común en el mundo occidental, representando alrededor de un 30% de todas las leucemias, con una incidencia de entre 2-6 casos/100.000 habitantes[4]. La incidencia aumenta con la edad, alcanzando un 12,8/100.000 habitantes a los 65 años de edad. Suele aparecer en la sexta década de la vida, con un ligero predominio masculino (1,5-2:1). Aunque su aparición antes de los 50 años tan sólo ocurre en menos de un 10%, últimamente se está viendo un ligero aumento de este porcentaje, probablemente por la gran proliferación de análisis clínicos en la población normal, detectándose hoy en día más casos en estadio muy precoz que hace años, cuando éstos no se detectaban hasta la aparición de los primeros síntomas o manifestaciones[4].

Factores de riesgo. Etiopatogenia

No se ha establecido ningún factor de riesgo en el medio ambiente como con otras leucemias. Así, ni las radiaciones ionizantes ni los productos químicos se han asociado a la aparición de la enfermedad. Aunque se desconoce su origen patogénico, se han observado ciertas asociaciones: 1) casos de LLC en una misma familia y distinta distribución racial sugeriría factores genéticos en su etiología. La LLC es muy rara en Corea y China[14], y prácticamente ausente en Japón. La baja tasa de LLC entre la población japonesa se mantiene cuando ésta emigra, lo que excluiría un factor modificador ambiental a su predisposición genética. En su contra existen casos de pacientes gemelos univitelinos que claramente demuestran una naturaleza adquirida y no genética de la enfermedad, y 2) una gran incidencia de LLC en pacientes con inmunodeficiencia y con enfermedades autoinmunes sugeriría una base de desequilibrio inmunológico en el origen de la enfermedad. Una estimulación continuada y crónica por un determinado antígeno podría ser parte del origen del factor desequilibrante del sistema inmunológico.

Diagnóstico

Para el diagnóstico de LLC se siguen los criterios del Instituto Nacional del Cáncer-Grupo de trabajo (NCI-WG):

- Linfocitosis superior a $5 \times 10^9\ l^{-1}$ compuesta por linfocitos pequeños y maduros en sangre periférica durante más de 1 mes.
- Inmunofenotipo por citometría de flujo caracterizado por:
  - Coexpresión de CD19 y CD5 conjuntamente con CD23.
  - Baja expresión de inmunoglobulina en la superficie celular (sIg) y, por consiguiente, ausencia o expresión baja de CD79b.
  - Restricción de cadenas ligeras (κ o λ).

Estas características en el fenotipo han sido la base del sistema de «puntuación en LLC» hasta muy recientemente. Como no es extraño encontrar pacientes con una relativa linfocitosis ($< 5 \times 10^9\ l^{-1}$), se recomendaba obtener una biopsia de médula ósea para confirmar la enfermedad. Esta práctica ha sido ya abandonada y sólo se requiere practicarla para aquellos pacientes en los que queramos confirmar una respuesta completa (RC)[1,3].

Biología de la leucemia linfocítica crónica

La LLC era considerada hasta muy poco una enfermedad relativamente homogénea compuesta por células B inmaduras, inmunocompetentes y con una capacidad mínima de autorrenovación linfoproliferativa que se iban acumulando por una pérdida de los mecanismos apoptóticos naturales (el 95% son de origen B, aunque un pequeño grupo lo son de células T)[15,16]. Esta visión clásica de una proliferación linfocitaria aberrante se ha visto alterada por los importantes conocimientos moleculares de la última década (Tabla 1). Hoy en día se considera a la LLC como una enfermedad compuesta por dos entidades clínicas relacionadas; las dos originándose de linfocitos B maduros estimulados por antígeno que o evitan su muerte celular a través de distintas señales externas o mueren por apoptosis, en cuyo caso para ser sustituidos por células precursoras B proliferantes.

La población monoclonal de células B que constituye la LLC expresa CD19, CD5 y CD23, fundamentalmente, aunque también expresa, aunque en una densidad muy reducida, IgM, IgD y CD79b. Un hecho que en ocasiones puede causar confusión a la hora del diagnóstico es el de las características patológicas de los ganglios linfáticos de la LLC, ya que son los de un linfoma linfocítico de célula pequeña[17-19].

Durante la pasada década ha quedado establecido que la LLC es una entidad muy diversa, y su heterogeneidad refleja las diferencias en la expresión de CD38 y de ZAP-70[20-28], en las distintas mutaciones de los genes *V*[29-34], y a distintos perfiles genéticos asociados a mutaciones en la inmunoglobulina o a células B de memoria. De toda esta complejidad se puede identificar un grupo de pacientes con un curso clínico agresivo y fatal, aquellos con clones con pocas o ninguna mutación en el gen *V* o con muchas células B que expresen CD38+ o ZAP-70+, y otro grupo de pacientes con un curso lento e indolente caracterizados por mutaciones de genes *V* o con pocas células B expresando los marcadores CD38+ o ZAP-70+ (Fig. 2). No existe un 100% de correlación entre la presencia de células CD38+ y la de mutaciones en los genes *V*[20,21,34-36].

Tabla 1. Características clínicas de la leucemia linfocítica crónica

Síntomas y signos
Entre un 30-50% de los pacientes no presentan ningún síntoma o signo de enfermedad en el momento del diagnóstico
Astenia (el síntoma más frecuente, con o sin anemia)
Organomegalia (adenopatía, esplenomegalia, hepatomegalia)
Fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso
Datos de laboratorio
Linfocitosis absoluta (> 500/µl)
Población monoclonal de linfocitos (de cadenas ligeras κ o λ)
Hipogammaglobulinemia (en un 60% de los pacientes)
Médula ósea (aspirado: > 30% linfocitos; biopsia: infiltración de linfocitos con un patrón nodular, intesrticial o difuso)
Complicaciones
Infecciones comunes (la causa más común de morbilidad y de mortalidad)
Sistema inmune disfuncional (p. ej. síndrome de Evan's, anemia hemolítica, anemia y trombocitopenia autoinmunes, pénfigo paraneoplásico, aplasia pura de células rojas)
Neoplasia secundaria
Transformación a una neoplasia hematológica de alto grado: síndrome de Richter's con linfoma de células grandes, transformación prolinfocítica)

En los linfocitos T y células NK *(natural killer)* la proteína intracelular ZP-70 tiene un papel muy relevante al promover las señales de activación iniciadas por el receptor de superficie al unirse a un antígeno. Esta proteína apenas se detecta en linfocitos B normales, pero se puede detectar en linfocitos B de pacientes con LLC, en cuyo caso actuaría como mediador de la activación de la cascada de señales de transducción[12]. En estudios de perfiles genéticos se ha observado como las células de LLC sin mutaciones expresan más ZAP-70 ARNm que las células mutadas.

Tal y como ya se ha mencionado anteriormente con respecto a la etiología de la LLC, se

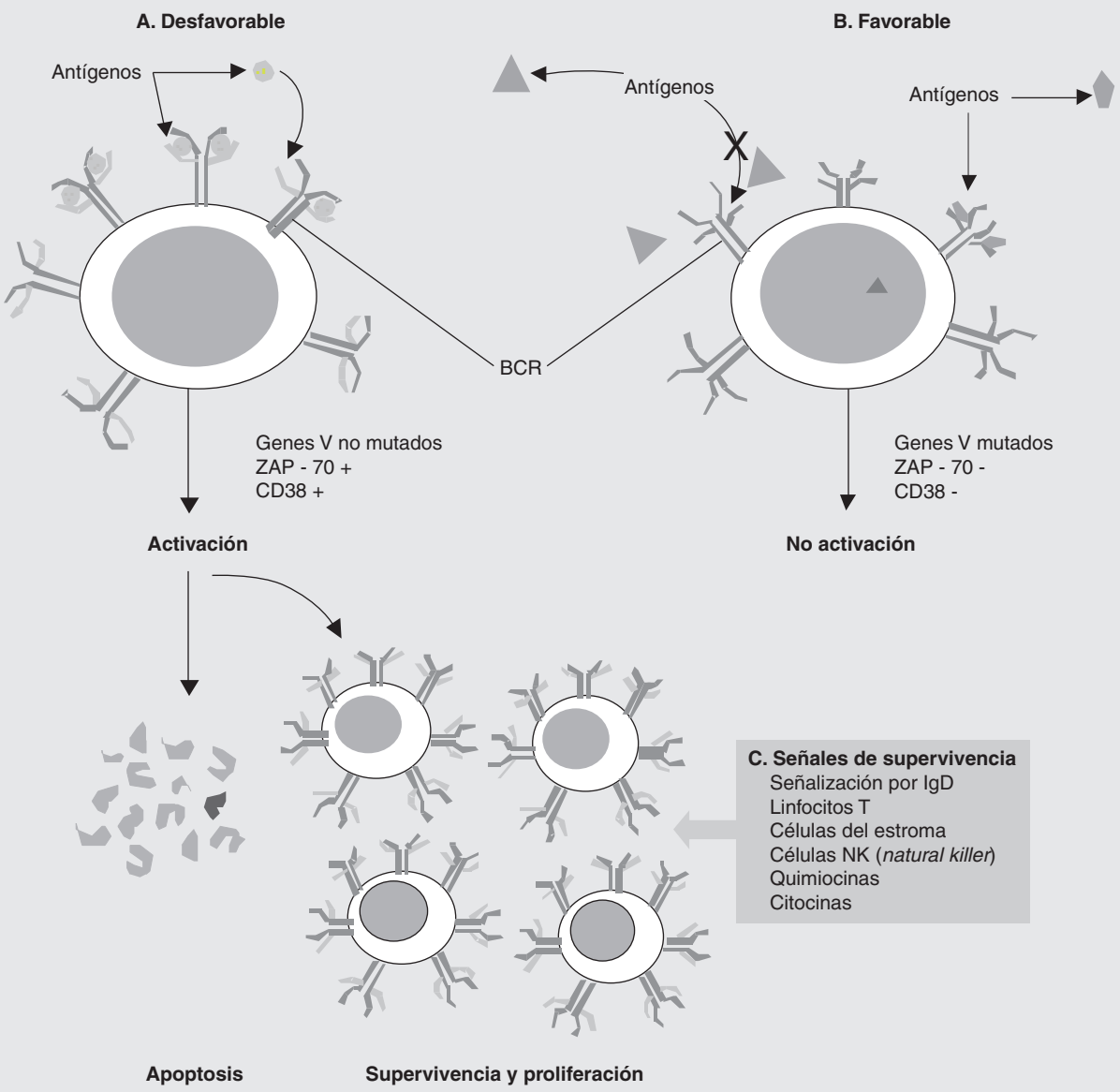


Figura 2. Papel inductor de la estimulación antigénica y de las señales accesorias del microambiente de la LLC. A: los pacientes con LLC con pronóstico desfavorable son aquellos cuyos linfocitos B son estimulados por la unión de un autoantígeno (self antigen) al receptor B del linfocito. B: por el contrario, aquellos pacientes con marcadores de buen pronóstico son aquellos que son incapaces de activar la apoptosis, supervivencia o proliferación celulares debido a un déficit de unión al antígeno por causa de cambios en la conformación de los receptores B del linfocito. Esta discapacidad celular es causada por mutaciones del gen V. El antígeno (triángulo) no puede acoplarse por su tamaño o forma al receptor, una condición conocida como «ignorancia clonal», o porque existe una deficiencia en la señalización del propio receptor. La falta de estimulación del receptor puede ser un factor asociado a una LLC de curso clínico menos agresivo *(adaptado de Chiorazzi N. N Engl J Med. 2005;352:804)*.

cree que una estimulación antigénica continuada conjuntamente con señales externas provenientes de interacciones con células accesorias y citocinas sería un factor promotor e inductor de la proliferación de las células B de LLC, y ejercería con ello un efecto antiapoptótico. A través de estudios genéticos se acepta hoy en día que debe existir tan sólo un número limitado de antígenos que promueven la división de las células leucémicas, aumentando la posibilidad de engendrar más mutaciones en el ADN de las células. ¿Conocemos estos antígenos activadores? Aunque se desconocen, sí existe la posibilidad de que se trate de virus latentes o bacterias comunes que, de manera repetitiva y continua, activan determinados clones de linfocitos B a través de sus receptores. Así, una hipótesis vería el origen de la LLC, ya de manera directa o indirecta, como el resultado de infecciones crónicas y persistentes cuyos antígenos activan de manera constante los receptores de los linfocitos B, de la misma manera que el *Helicobacter pylori* ocasiona los linfomas gástricos[37].

Otro punto de vista vería en los antígenos del medio ambiente o en los autoantígenos a los verdaderos activadores de la expansión clonal. Se conoce que las células de LLC, muy frecuentemente, presentan receptores polirreactivos, con capacidad de unirse a múltiples antígenos, incluyendo autoantígenos, lo que permitiría la estimulación tanto de autoantígenos como de antígenos microbiales[38-41]. Éste es un mecanismo muy posible si hablamos de células LLC no mutadas y quizá de alguna mutada, ya que se ha observado que muchos genes *V* mutados y algunos no mutados de inmunoglobulinas codifican receptores polirreactivos. Este mecanismo de estimulación inmune estaría de acuerdo con la hipótesis de la autoinmunización como base del origen de la LLC.

Para hacer más plausible esta serie de hipótesis, podría darse el caso de que, una vez una señal constitutiva de bajo nivel está actuando permanentemente sobre el receptor B en linfocitos B normales, posiblemente para mantener la respuesta (memoria inmunológica) y el repertorio de los linfocitos B[42,43], debe de poder existir un mecanismo independiente de antígeno que active el receptor merced a una nueva lesión genética.

Activación del receptor por el antígeno

Los linfocitos de la LLC pueden variar, entre pacientes, en su capacidad de transducir señales al núcleo tras la unión antígeno-receptor B. Esta eficiencia en la transmisión se da en alrededor de un 50% de linfocitos de LLC[44-47], y se daría principalmente en aquellos linfocitos no mutados. Se considera que aquellas células que no responden a la unión antígeno-receptor permanecen «congeladas» en un estadio en el cual incluso linfocitos B normales no responderían al estímulo antigénico[48]. Otra consideración sería que estas células están en un estado de anergia después de haber ya sido estimulados por el antígeno[49]. Sea como sea, parece que, si consideramos el número de células que constituyen la clona leucémica, que en muchos pacientes oscila alrededor de entre 10^{11}-10^{12}, sería lógico que tan sólo una fracción de las células de esta clona llegasen a contactar con el antígeno, en particular conociendo que las células leucémicas se encuentran en determinadas zonas anatómicas del organismo. Un caso único lo protagoniza la respuesta al estímulo mediada por la inmunoglobulina IgD de la superficie de la membrana, ya que esta estimulación se convierte en sostenida y continuada en la mayoría de los casos. Una vez se ha iniciado la cascada de transducción de señales por el receptor, el linfocito B progresa, ya sea a través del ciclo celular, o muere por apoptosis. Un solapamiento *cross-linking* de IgM en la superficie del linfocito de LLC puede causar[50] o prevenir[51] la apoptosis, mientras que, si es de IgD, invariablemente previene la apoptosis[50,52], y por ello se considera una señal de supervivencia (Fig. 2).

Activación por señales del medio ambiente

Señales inducidas por el contacto directo entre células o mediado por factores solubles pueden posiblemente propagar el crecimiento de las células leucémicas de la LLC (Fig. 2). Otras interacciones, bien con células del estroma[53] o interacciones con las moléculas CD38 o con CD31 (su ligando natural), se ha observado *in vitro* que rescatan a

las células leucémicas de la apoptosis[54]. El mismo efecto se ha observado para células que expresan el ligando CD40[55], y para la interleucina 4 (IL-4), para el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y para el factor derivado del estroma (SDF-1)[56-58]. Por tratarse de un proceso leucémico, es lógico que el balance de estas señales pro y antiapoptóticas se resuelva a favor de estas últimas, o señales de supervivencia. Ello conlleva la sobreexpresión de genes de supervivencia como *bcl-2,* survivina y *MCL1* en las células de la LLC[59,60]. Ciertos estudios indican que el proceso de rescate antiapoptótico se desarrolla fundamentalmente en los seudofolículos del ganglio linfático y en la médula ósea[53,61].

Contrario a lo que se creía recientemente, las células de la LLC presentan una gran actividad proliferativa, calculándose que cada día se originan entre 10^9-10^{10} nuevas células leucémicas[62]. Esta sorprendente y hasta hace poco desconocida tasa de división celular explicaría la aparición dentro del curso de la enfermedad de nuevas variantes clonales. Esto implicaría que ni el número de linfocitos ni el tamaño de los ganglios son parámetros clínicos que nos permitan predecir el curso clínico de la enfermedad; sí lo sería la tasa de crecimiento de estos linfocitos. Estos hechos explicarían por qué los telómeros que cubren y protegen los extremos de los cromosomas, aunque se acortan en cada división, sean mucho más cortos en linfocitos de pacientes con LLC de pobre pronóstico[63].

Clínica de la leucemia linfocítica crónica

La clínica de la LLC es muy variada, y así existen enfermos que pueden vivir muchos años sin ningún tipo de tratamiento e incluso pueden llegar a morir por causas distintas a su enfermedad hematológica y, por otra parte, existen un grupo de pacientes que sufren un curso agresivo, con un desenlace fatal y rápido de su enfermedad. Esta heterogeneidad clínica llevó a la necesidad de crear un sistema de estadiaje para poder predecir el pronóstico de cada paciente en el momento del diagnóstico[1-4]. Es lo que se conoce por clasificaciones-estadios de Rai y de Binet. Si bien estas dos clasificaciones son comúnmente utilizadas por los clínicos por su valor predictivo, tan sólo lo son para enfermedades bien desarrolladas. No son útiles en pacientes con enfermedad incipiente.

En general, se puede considerar a la LLC como una enfermedad de curso crónico cuya clínica viene condicionada por la infiltración acumulativa de linfocitos neoplásicos en la médula ósea (citopenias) y ganglios linfáticos (adenopatías), fundamentalmente.

Signos y síntomas

La LLC es diagnosticada frecuentemente en un paciente completamente asintomático, siendo la linfocitosis un hallazgo causal en el curso de un análisis de sangre rutinario. En otras ocasiones la presentación de la enfermedad se debe a la infiltración de los linfocitos malignos en la médula ósea, causando diversos grados de citopenias en función del grado de infiltración, dando lugar a la aparición de anemia que causará cansancio y astenia en los pacientes. En casos avanzados puede presentarse trombocitopenia, cuya aparición está asociada a un acortamiento de la vida del paciente. Una infiltración de los linfocitos de LLC en los ganglios linfáticos y/o bazo e hígado cursará con adenopatías y hepatoesplenomegalia[1-4]. Esta presentación será diagnosticada con gran frecuencia como un linfoma linfocítico de célula pequeña (SLL). En ocasiones se asocia con síntomas propios de un linfoma, como fiebre, sudoraciones profundas por la noche, astenia y pérdida de peso. A pesar de esta presentación, el individuo cursará una evolución idéntica a la LLC. En ocasiones, la primera manifestación puede ser la aparición de infecciones repetidas y a veces graves sin encontrar una buena justificación, hasta descubrir en el paciente un estado de hipogammaglobulinemia (presente en un 60% de pacientes) como consecuencia de su monoclonalidad. También se observa no infrecuentemente la aparición de una anemia autoinmune (10-25% casos), también trombocitopenia autoinmune (en un 2% casos). Por el con-

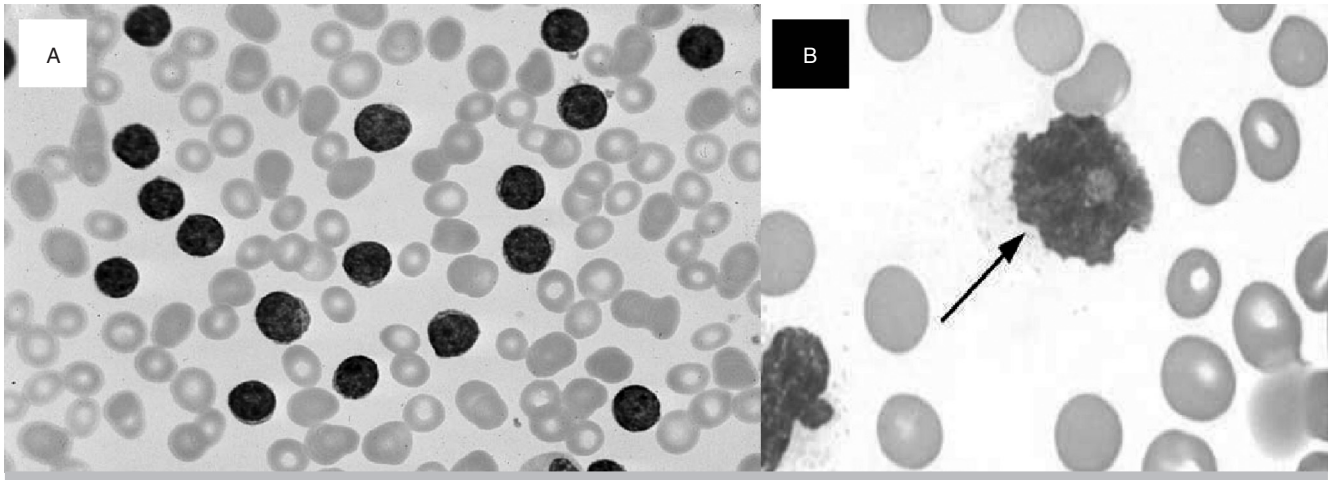


Figura 3. A: **morfología de los linfocitos de la LLC.** B: **sombras nucleares de Gumprecht o *smudge cells*.**

trario, la presencia de anticuerpos contra neutrófilos o contra precursores eritropoyéticos causando anemia pura de células rojas (PRCA) es un hallazgo muy raro. Un hecho diferencial con las leucemias mielógenas es que una linfocitosis, por elevada que sea, no conlleva fenómenos de leucoestasis *per se,* y no se asocia a un pronóstico más grave.

En un 3% de los pacientes con LLC se produce una transformación a un linfoma de alto grado, el llamado síndrome de Richter, por lo general a LNH difuso de células B grandes u ocasionalmente a un síndrome linfoproliferativo que se asemeja a un linfoma de Hodgkin (Tabla 1).

Morfología

El análisis morfológico de la sangre periférica de un paciente afecto de LLC muestra una acumulación de linfocitos pequeños, homogéneos, de aspecto maduro por su cromatina (Fig. 3 A) y caracterizados por una fragilidad muy peculiar de sus membranas celulares, lo que ocasiona con gran frecuencia la ruptura de ésta durante la presión mecánica de la preparación del frotis sanguíneo, dando lugar al conocido efecto denominado «sombras nucleares de Gumprecht» o *smudge cells* (células difuminadas, borrosas) (Fig. 3 B).

Inmunofenotipo

Ante la presencia de una linfocitosis persistente de origen desconocido se debe determinar su fenotipo para confirmar o descartar una LLC. Los linfocitos neoplásicos que constituyen la expansión clonal expresan marcadores de linfocitos B maduros como el CD19, bajos niveles de CD20, y, en particular, niveles elevados de CD5 conjuntamente con CD23. Este hecho ayuda a diferenciarla de otras enfermedades asociadas a fenotipo CD5, como sería el caso del MCL. Los linfocitos de la LLC típicamente expresan bajos niveles de Ig en la superficie de la membrana celular (más frecuente IgM ± IgD, y en una menor proporción IgG o IgA)[17,18]. Todos los linfocitos B leucémicos son monoclonales, reflejado por su restricción de cadenas ligeras, ya que o expresan κ o λ (Tabla 2). Es de interés comentar el hecho de que las células de la LLC no expresan FMC7, al contrario de la LPL, que sí expresa este marcador en la mayoría de los casos (Tabla 3).

Alteraciones citogenéticas

Se calcula que alrededor de la mitad de los pacientes afectos de LLC presentan alteraciones citogenéticas en el transcurso de su enfermedad, detec-

Tabla 2. Inmunofenotipo en leucemia crónica de células B

Enfermedad	sIg	CD5	CD23	FMC7	CD22	CD79b	CD10
LLC	Débil	++	++	±	Débil/-	Débil/-	-
B-LPL	Fuerte	±	±	++	+	++	--
TCL	Fuerte	-	-	++	++	+	-
LEMLV	Fuerte	±	±	++	++	++	++
LF	Fuerte	-	-	++	++	++	±
MCL	Fuerte	++	±++	++	++		

LLC: leucemia linfocítica crónica; B-LPL: leucemia prolinfocítica de células B; TCL: tricoleucemia; LEMLV: linfoma esplénico marginal de linfocitos vellosos; LF: linfoma folicular; MCL: linfoma de células del manto.

Tabla 3. Pruebas de laboratorio para distinguir la LLC de otras enfermedades

Enfermedad	Inmunofenotipo	FISH y otros aspectos
LLC	CD5+, CD19+, CD23+, CD20+ débil, sIg+ débil, FMC7–, CD79b débil/ –	Del (13q14), del (11q22.3), del(17p13.1), o del (6q21). Trisomía 12q13 o normal
MCL	CD5+, CD20+ brillante, sIg+ brillante, CD23–, cyclin D1+	t(11;14)(q13;q32)
LPL	CD5±, FMC7+, sIg+ brillante	t(11;14)(q13;q32), del(17p13.1). Linfocitosis periférica elevada
TCL	CD5–, CD11c+ brillante, CD25+, CD103+, HML-1+, B-ly7+	Ningún patrón de citología anormal consistente. Leucopenia periférica con monocitopenia
TCL-V	Igual que la TCL excepto CD25–	Ningún patrón de citología anormal consistente. Linfocitosis; los linfocitos presentan proyecciones, pueden observarse monocitos
LEMLV (*SLVL*)	CD5– (algunos +), CD11c+ (50% casos), CD25+ (25% casos); sin embargo, en caso de CD25+, se asocia a CD11c/103–	Del(13q14), trisomía 3. Esplenomegalia frecuente. Frotis de sangre periférica muestra células con proyecciones
LLCFC (*FCC*)	CD5–, CD10+, CD20+	t(14;18)(q32;q21). Frotis de sangre periférica muestra linfocitos con poco citoplasma y núcleos con hendidura (*buttock cells*), la médula ósea presenta infiltrados linfoides paratrabeculares

LLC: leucemia linfocítica crónica; B-LPL: leucemia prolinfocítica de células B; TCL: tricoleucemia; TCL-V: variante de la tricoleucemia; LEMLV: linfoma esplénico marginal de linfocitos vellosos; LF: linfoma folicular; MCL: linfoma de células del manto; LLCFC: linfoma/leucemia de células folículo central.

tables mediante técnicas de alta resolución de bandas y/o hibridización *in situ* (Tabla 3). Los linfocitos de la LLC, al igual que los linfocitos maduros B normales, expresan el receptor de células B (BCR) en la superficie celular, que está codificado por los genes de la inmunoglobulina (Ig). Los análisis moleculares y de la secuencia de nucleótidos de estos genes, y muy en particular los de los genes variables del *locus* de la cadena pesada (IGHV), muestran en más de un 50% de los casos la presencia de mutaciones somáticas[29,32]. Estas mutaciones son la consecuencia del proceso fisiológico que sigue al contacto *in vivo* del antígeno, y ocurre en el microambiente especial de los folículos secundarios en los órganos linfoides. Además de las implicaciones patológicas de estos hechos, que sugieren,

Tabla 4. Evaluación de una linfocitosis

	Tipo celular	Maturación	T/B Subtipo	Activación	Adhesión
LLC	Monoclonal B	Densidad baja IgM ± IgD CD19+ CD20+ HLA-DR+ CD10-	CD5+	IL2R ± TfR ± Ki-67 ±	CD11c–
LPL	Monoclonal B	Densidad alta IgM + IgD CD19+ CD20+ CD10–	CD5–	–	CD11c–
Tricoleucemia	Monoclonal B	Densidad alta IgM IgG ± IgA ± CD19+ CD20+ CD10–	CD5–	IL2R+	CD11c+
Linfoma cutáneo de células T	Monoclonal T	CD3+ CD2+ CD5+ CD7–	CD4+ CD8–	IL2R– HLA-DR–	–
Leucemia/linfoma de células T del adulto asociado a HTLV-1	Monoclonal T	CD3+ CD2+ CD5+	CD4+ CD8–	IL2R+	–
Leucemia de linfocitos granulares con linfocitosis T-γ	Monoclonal T	CD3+ CD2+ CD5±	CD8+ CD4– CD57+	IL2R–	Receptor +

como se ha mencionado con anterioridad, un papel de la estimulación continua antigénica en la historia natural de esta leucemia[64,65], la presencia o ausencia de estas mutaciones somáticas en los genes *IGHV* comportan un valor pronóstico independiente para estos enfermos[33,66].

Al contrario de lo que ocurre con los linfomas, en que la presencia de translocaciones cromosómicas es muy común, éstas son rarísimas en LLC. Con excepción de la trisomía 12, no se observan lesiones citogenéticas en los estadios iniciales de la enfermedad, con lo cual no puede deducirse que sean factores inductores del proceso neoplásico; éstas pueden aparecer durante su desarrollo. La más común es la 13q14.3, cuya presencia alcanza hasta a un 50% de los pacientes en el transcurso de su enfermedad. La región eliminada se caracteriza por contener un gen no transcrito y dos micro-ARN. Estos últimos, localizados en 13q14, están eliminados o subregulados *(downregulated)* en la mayoría de casos de LLC. Las mutaciones asociadas con peor pronóstico son las caracterizadas por 11q22-23, 17p13 y 6q21. Es muy posible que el gen *p53* esté incluido en la deleción 17q13, y que el gen mutado ataxia-telangiectasia (ATM) participe en la deleción de 11q22-23[67-69]. Clínicamente, estos genes son muy importantes, ya que regulan la apoptosis y confieren resistencia a los agentes quimioterápicos.

Las alteraciones citogenéticas más comunes son las siguientes: 1) trisomía 12: presente en un 35-50% de los pacientes, constituye la alteración

numéricamente más frecuente en LLC. Los puntos de ruptura más comunes son p11, q13 y q22. Se han detectado también fenómenos de amplificación en las bandas q13-15. Curiosamente, estas alteraciones están ya presentes desde el inicio de la enfermedad, y no suelen aparecer más tarde, al contrario de la mayoría de las otras alteraciones citogenéticas, que aparecen en el transcurso de la enfermedad. La presencia de la trisomía 12 se ha asociado a formas atípicas de LLC caracterizadas por un gran número de linfocitos estimulados, adquiriendo un fenotipo plasmacitoide[70]. La trisomía 12 se asocia a un curso agresivo de la enfermedad, a una peor supervivencia libre de progresión y global[70]; 2) deleción 13q14: constituye la alteración estructural más frecuente de LLC, detectándose hasta en un 65-75% de los pacientes por técnicas de microsatélite, y de ellas un 30% presenta deleciones homocigóticas. Los pacientes que manifiestan esta alteración citogenética tienen un pronóstico parecido a los pacientes que presentan un cariotipo normal; 3) alteraciones del cromosoma 14 (14+): por lo general lo son por una ganancia de material genético en la región 14q32, que coincide con la localización del gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas como consecuencia de reordenamientos aberrantes. Un 5% de pacientes con LLC presentan la translocación t(11;14), implicada con el gen *bcl-1*, típica del MCL, y 4) deleciones del cromosoma 6: presentes en un 4-20% de los pacientes, afectan fundamentalmente al brazo largo del cromosoma 6, al igual que ocurre con otros síndromes linfoproliferativos. Tanto su valor pronóstico como su significado biológico no están bien delineados[71].

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial con otras linfocitosis (Tabla 4) y síndromes linfoproliferativos es necesario en el llamado tipo C de LLC, fundamentalmente con el MCL, en su llamada fase leucémica. En este caso y tal como ya se ha mencionado en el apartado del inmunofenotipo, el MCL es CD5+, pero no expresa CD23 y, en cambio, expresa frecuentemente la translocación t(11;14) en la que participa el gen de la ciclina D1. También es importante diferenciar la LLC con la B-PLL, que también puede expresar CD5, sólo que, en este caso, ésta se caracteriza por expresar FMC7. Otras entidades que podrían confundirse con LLC son la tricoleucemia (HCL), el LF en fase leucémica y el linfoma de la zona marginal (MZL), en particular el linfoma esplénico, cuyos linfocitos presentan vellosidades en su morfología (SPVL). Una determinación del fenotipo de todas estas entidades clínicas las descarta de la LLC por ser todas CD5– y presentar fenotipos muy característicos para cada una de ellas. Finalmente, LLC debe descartarse de una linfocitosis B monoclonal que, sorpresivamente, se ha observado en un 3,5% de la población normal sin linfocitosis. Éste es un hecho que depende de la edad del individuo. Así, está presente en un 7% de individuos mayores de 70 años y también es más frecuente su hallazgo en individuos parientes en primera línea de pacientes con LLC. Se ha denominado a esta nueva entidad linfocitosis B monoclonal (MBL). Por el momento, el significado clínico de esta observación permanece desconocido, si bien se podría tratar de un estadio pre-LLC, haciendo una analogía con la gammapatía monoclonal de origen desconocido (MGUS) con respecto al mieloma múltiple.

Estadiaje

Estadiaje clínico

Existen en la actualidad dos sistemas de estadiaje, el Rai[72] y el Bidet[73] (Tabla 5), utilizados para definir le extensión de la enfermedad y el pronóstico. También nos pueden ayudar en nuestras decisiones terapéuticas.

Sistema de Rai (1975), modificado

– Estadio 0: pacientes de bajo grado: sólo linfocitosis en sangre periférica y en la MO.

Tabla 5. Estadiaje de la leucemia linfocítica crónica

Estadio Rai	Estadio Rai modificado	Descripción	Estadio Binet	Descripción
0	Riesgo bajo	Sólo linfocitosis	A	2 o < 2 áreas linfoideas
1	Riesgo intermedio	Linfocitosis y linfadenopatía	B	3 o > 3 áreas linfoideas
2	Riesgo intermedio	Linfocitosis y esplenomegalia con/sin linfadenopatía	–	–
3	Riesgo alto	Linfocitosis y anemia (Hb < 11g/dl)	C	Anemia (Hb < 10g/dl) o trombocitopenia
4	Riesgo alto	Linfocitosis y trombocitopenia (plaquetas < 100 × 10^6/dl)	–	(plaquetas 100 × 10^6/dl)

– Estadios I y II: pacientes de grado intermedio: linfocitosis y linfadenopatías (estadio I), linfocitosis y/o hepatoesplenomegalia (estadio II).
– Estadios III y IV: pacientes de alto grado: linfocitosis, conjuntamente con anemia (Hb < 11 g/dl) (estadio III) y/o trombocitopenia (plaquetas < 100.000 mm^{-3}) (estadio IV).

Sistema de Binet (1981)

Este sistema se basa en el número de ganglios linfáticos afectados y en los valores de la hemoglobina y de las plaquetas.

– Estadio A: pacientes con Hb > 10 g/dl, plaquetas > 100.000 mm^{-3} y hasta dos sitios afectados.
– Estadio B: pacientes con Hb > 10 g/dl, plaquetas > 100.000 mm^{-3} y más de dos sitios afectados.
– Estadio C: pacientes con Hb < 10 g/dl, y/o plaquetas < 100.000 mm^{-3} independientemente del número de sitios afectados.

Pronóstico

El pronóstico individual de los pacientes afectos de LLC es extremadamente variable, aunque se puede considerar una media de supervivencia de entre 8-10 años[1,4]. No obstante, existen pacientes con un curso indolente de su enfermedad cuya expectativa de vida puede que incluso no se vea acortada por ella, y otros pacientes con un curso agresivo con una vida media de entre 2-3 años. Si añadimos a la variabilidad del curso clínico entre pacientes el hecho de que se trata de una enfermedad, hoy por hoy, sin un tratamiento que podamos considerarlo curativo, se comprenderá que el conocimiento de los factores pronóstico sea de capital importancia a la hora de decidir un curso de tratamiento.

Aunque los estadios clínicos tradicionales forman todavía las bases del pronóstico, la aparición reciente de un número de marcadores biológicos, algunos con pronóstico independiente, tales como: marcadores séricos, alteraciones citogenéticas, mutaciones *IgVH,* y expresión de CD38 y de ZAP-70 en las células leucémicas, aportan información nueva que, aunque no ha sido incorporada todavía en el quehacer diario por ser información todavía muy novedosa que requiere verificación y estandarización en ensayos clínicos prospectivos, no se puede ignorar en el momento de la decisión del tratamiento y en el de la información al paciente.

Factores clínicos de pronóstico tradicionales:

– Estadio 0, de poco riesgo de Rai y estadio A de Binet tienen un mejor pronóstico que el resto de estadios con una supervivencia media de 15 años. Estadio I o II de Rai, estadio de riesgo intermedio y estadio B de Binet tienen una supervivencia media de 5-7 años. Estadio III de Rai, estadio de alto riesgo y estadio C de Binet poseen una supervivencia media de entre 3-4 años[74].

– El tiempo de doblamiento de los linfocitos. Si éste es inferior a 6 meses implica progresión de la enfermedad[75].
– Patrón de infiltración de la médula ósea: si ésta es difusa se asocia a un pronóstico pobre[76].

A pesar de que estos criterios nos indican el grado de extensión de la enfermedad y la progresión de ésta durante el seguimiento clínico, no son parámetros que nos indiquen, de una manera consistente, la evolución que seguirá la enfermedad en el momento del diagnóstico. La utilización de parámetros biológicos nos acerca más a un pronóstico más certero. Algunos ya han demostrado poseer valor predictivo:

– Un porcentaje inferior a 10% de prolinfocitos en sangre periférica es indicativo de pronóstico pobre[3].
– Los niveles de β_2-microglobulina se correlaciona inversamente con la respuesta a la quimioterapia (QT) y a la supervivencia global (SG)[77].
– Niveles de CD23 en suero (sCD23) se correlacionan inversamente con un pobre pronóstico con respecto a la SG y a la progresión de la enfermedad en pacientes en estadio A de Binet[3].
– Niveles séricos de timidina cinasa (sTK) se correlacionan inversamente con la supervivencia[3].
– La expresión de p53 se correlaciona con transformación prolinfocítica[3].

Factores clínicos de pronóstico nuevos[1]:

– Mutaciones somáticas de los genes de IGHV: una similitud de igual o más del 98% de éstos con la secuencia de su línea germinal (casos sin mutación) les confiere un comportamiento agresivo y una vida media acortada para los pacientes que la presentan (8 *vs* 24 años) si se compara con los casos mutados (homología < 98%).
– Expresión de CD38 en la superficie celular de la LLC. Se le considera un marcador indirecto *(surrogate)* del estado mutacional. Su expresión se asocia a una vida acortada del paciente con LLC, a la vez que es un factor independiente. Falta todavía por dilucidar cuál es el porcentaje adecuado para poder separar a los pacientes con buen pronóstico de los de mal pronóstico. Así, existe un rango que oscila desde 30, 20, 7% e incluso inferior a esta cifra[78-80].
– Expresión intracelular de ZAP-70 en los linfocitos de LLC. Aunque en un principio se creyó que este marcador tan sólo hacía referencia a linfocitos T y NK, pronto se observó que también se expresa en algunas LLC, en cuyo caso presenta un valor pronóstico: la presencia de ZAP-70 en menos del 20% de las células leucémicas se asocia a un pronóstico pobre. Existen discrepancias en cuanto a la proporción adecuada (8-25%) que pueden ser debidas a la selección de pacientes por los distintos estudios como variables metodológicas[81-85].
– Alteraciones cromosómicas: aunque no existe una alteración única que caracterice a la LLC, algunas son más frecuentes que otras. La más común es la que afecta a deleciones del (17p) y que se correlaciona con una vida media acortada (32 meses); le siguen las deleciones del(11q) (79 meses). La trisomía 12 no afecta significativamente a la supervivencia si se la compara con una LLC con cariotipo normal (114 *vs* 111 meses). Las deleciones del cromosoma, del(13), como única alteración, presentan un pronóstico excelente (133 meses). La más común es la 13q14.3, cuya presencia alcanza hasta a un 50% de los pacientes en el transcurso de su enfermedad. Sin embargo, aquellos pacientes con del(11q) afectando a ATM, y en particular la del(17p), que afecta a p53, se caracterizan por no responder a la QT y tienen un curso muy cortado de su enfermedad (79 y 32 meses, respectivamente)[1,3].

Tratamiento

En el pasado era bastante frecuente que frente a un caso de LLC se le dijera al paciente que la actitud terapéutica sería la de *wait and see,* es decir, esperar y observar. No se ofrecía al paciente ningún tipo de tratamiento, ya que se consideraba una enfermedad indolente, y sólo se justificaba tratarla cuando ésta progresase. Además, se conoce, por estudios de la *Cancer and Acute Leukemia Group B* (CALGB) y el *French Cooperative Group,* que un tratamiento inmediato no prolonga la supervivencia en pacientes con estadio inicial tratados

con clorambucil[86]. Además, también conocemos que entre un tercio y la mitad de estos pacientes en estadios incipientes de la enfermedad no progresarán ni necesitarán ningún tipo de tratamiento. De ahí, la dificultad en la que se encontraba el médico hasta hace bien poco a la hora de aconsejar tratamiento a un paciente recién diagnosticado y perteneciente a esta categoría clínica. Por otra parte, desarrollar ensayos clínicos en esta población podría tardar años, casi toda una generación, antes de obtener datos significativos. De todas maneras, hoy en día y teniendo en cuenta los conocimientos actuales, no estaría justificado adoptar una actitud clínicamente contemplativa al disponer de nuevos marcadores de pronóstico y que de manera clara nos indican que alrededor de un 50% de pacientes que se encontraban en la categoría del *wait and see* presentan ya uno o dos marcadores de pronóstico pobre (estado mutacional de los genes *IgVH* y la expresión ZAP-70 o la de CD38), con lo que se puede justificar un tratamiento que podríamos denominar precoz[79,81] (Tabla 6 y figura 4).

La mejora reciente de nuestros tratamientos, gracias a la disponibilidad de nuevos fármacos y menos tóxicos, nos permite poder decir que un gran porcentaje de pacientes con LLC alcanzan una tasa de remisión completa de hasta el 60-70% en las series analizadas. Desafortunadamente, es previsible que la gran mayoría de estos pacientes recaiga en el curso del seguimiento clínico. El NCI-WG ha elaborado unos criterios de respuesta para la LLC con los que evaluar la eficacia de los tratamientos (Tabla 7).

Tabla 6. Tratamiento de la LLC

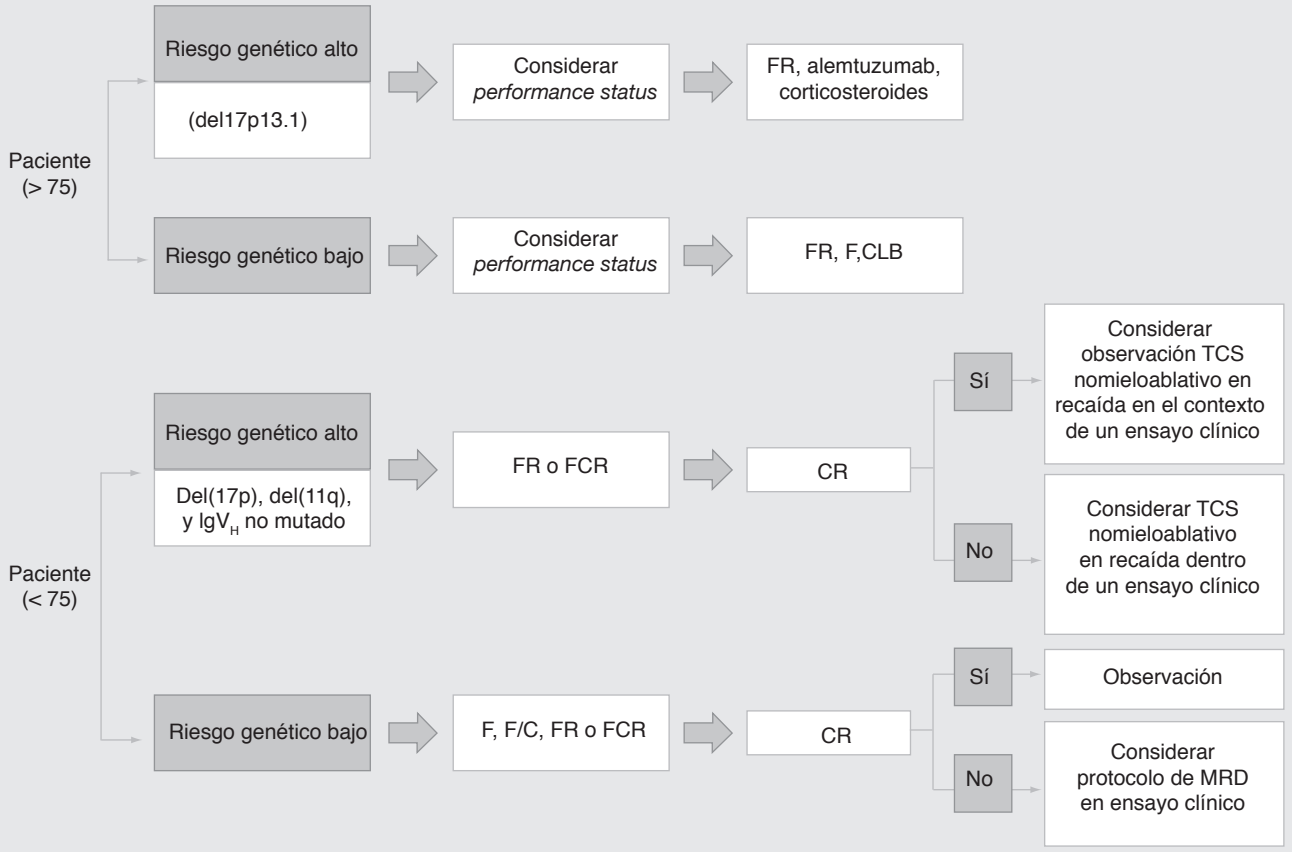
Pacientes asintomáticos con enfermedad de estadio bajo
Observación con exámenes físicos y de laboratorio rutinarios secuenciales
Pacientes sintomáticos cuyo tratamiento estaría justificado
Síntomas sistémicos: fatiga importante relacionada con la enfermedad, pérdida de peso, fiebre y sudoraciones nocturnas
Enfermedad voluminosa: esplenomegalia o linfadenopatías masivas o de progresión rápida
Características de proliferación alta: tiempo de doblamiento linfocitario (LDT) < 6 meses
Fracaso progresivo de médula ósea: anemia Hb < 11 gm/dl; o trombocitopenia con plaquetas < 100.000/µl
Fenómenos autoimmunes: refractarios a tratamiento con esteroides
Linfocitosis excesiva (justificación discutible): linfocitos > 300.000/µl

Tratamientos basados en monoterapia en primera línea

El tratamiento más frecuentemente utilizado como tratamiento de inicio en pacientes con LLC era un tratamiento basado en un agente alquilante o un tratamiento combinado teniendo por base un fármaco alquilante. De entre ellos era el clorambucil el agente de elección, por muchas razones: era fácil de administrar, oral, con una cierta flexibilidad de dosis y pautas. Su combinación con corticoides (prednisona) producía un ligero aumento de su actividad antitumoral. Usando este agente se obtenía alrededor de un 10% de RC, mientras que la tasa de respuesta global alcanzaba hasta la cifra de 50-60%, con una supervivencia media de entre 48-60 meses. Ciertos intentos de combinar otros agentes alquilantes con otros fármacos no demostraron una mejoría en la tasa de respuestas ni en la supervivencia que aquellas combinaciones que utilizaban el clorambucil como agente básico[86].

Análogos de las purinas

El fármaco de la familia de los análogos de las purinas con el que se tiene más experiencia es la fludarabina. En los primeros estudios, fase II, realizados en pacientes con LLC sin tratamiento previo, se demostró que la fludarabina inducía RC en un 20-30% de los pacientes, y su RC era de un 80%[87]. Un estudio aleatorizado, el *US Intergroup,* con 509 pacientes que se dividieron entre un brazo con fludarabina, otro con clorambucil y otro con la combinación de los dos agentes hubo de inte-



F: fludarabina; C: ciclofosfamida; R: rituximab; CLB: clorambucilo; MRD: enfermedad mínima residual; TCS: trasplante de células stem.

Figura 4. Algoritmo de tratamiento en LLC sintomática.

rrumpirse debido a la toxicidad inaceptable observada. La tasa de RC en el brazo de fludarabina era de un 20%, frente a un 4% en el de clorambucil ($p < 0,001$). Además, se observó una tasa de respuesta global (OR) del 63 frente al 37% al comparar el brazo de fludarabina y el de clorambucil, respectivamente. El tiempo medio de remisión del brazo con fludarabina fue de 25 meses, el doble que el observado para el clorambucil.

Dos estudios europeos, uno de Leporrier, et al.[88] y otro del *French Group,* que comparaban combinaciones con fludarabina como agente único con combinaciones con agente alquilante, en pacientes sin tratamiento previo, demostró mejores tasas de respuesta, tanto de RC como de OR, incluso con mejoría del tiempo a la remisión. Sin embargo, no se observó mejor tasa de supervivencia. Por todo ello, la fludarabina es considerada como el fármaco de elección en este grupo de pacientes. En un estudio reciente alemán que incluía a pacientes mayores de 65 años con estadios Binet B y C o A con síntomas aleatorizads entre clorambucil durante 12 meses frente a fludarabina (25 mg/m^2 días 1-5) en seis ciclos, se observó una tasa de RC mayor en el brazo con el análogo de la purina (11 *vs* 0%). También se observó una tendencia hacia una mejor supervivencia con fludarabina que no llegó a la significación estadística, posiblemente por el bajo número de pacientes evaluables. Habrá que esperar a que termine el estudio para analizar los parámetros de eficacia. La cladribina, otro análogo de las purinas, también ha demostrado actividad como agente único, aunque no se ha realizado ningún estudio que la comparase con fludarabina[88-96].

Tabla 7. Criterios de respuesta para la leucemia linfocítica crónica según NCI-WG

Parámetro	RC	RP
Linfocitos	≤ 4.000/µl	≥ 50% ↓
Ganglios linfáticos (hígado, bazo)	Enfermedad no palpable	≥ 50% ↓
Neutrófilos	≥ 1.500/µl	≥ 1.500/µl o ≥ 50% de mejora
Plaquetas	> 100.000/µl	> 100.000/µl o ≥ 50% de mejora
Hemoglobina	> 11 g/dl (sin transfundir)	> 11g/dl o ≥ 50% de mejora
Médula ósea	< 30% linfocitos, sin nódulos	NA
Sintomatología	Ninguna	Variable

RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial.

Anticuerpos monoclonales

– Rituximab. Este conocido anticuerpo monoclonal (AcMo), que se une al receptor CD20 y ha sido aprobado para su uso en LNH, no ha demostrado mucha actividad frente a LLC a la dosis estándar de 375mg/m^2/semana durante 4 semanas. Sin embargo, sí se ha observado una mayor eficacia si se aumentaba esta dosis o en esquemas de intensidad de dosis. El uso de rituximab en pacientes con una elevada β_2-microglogulina, un parámetro de pronóstico pobre, demostró en un estudio con 30 pacientes una tasa de respuesta del 70% (RC + RP). Rituximab, administrado en pacientes sintomáticos, sin tratamiento previo, con una dosis de inicio estándar de un total de cuatro ciclos semanales, seguido de un tratamiento de mantenimiento con la misma dosis semanal durante 4 semanas cada 6 meses durante 2 años en pacientes respondedores o con estabilización de su enfermedad, demostró, después de la inducción, una RC de 4% y una OR de 51%, y al término del tratamiento, de 9 y 58%, respectivamente. A pesar de estos resultados, no se utiliza rituximab en regímenes de mantenimiento[97-100].
– Alemtuzumab. Se trata de un AcMo quimérico que se une a CD52, un antígeno muy expresado por LLC-B y linfocitos B y T normales. Este AcMo ha sido aprobado en el tratamiento de LLC refractaria a fludarabina. La utilización de alemtuzumab a la dosis de 30 mg sc. 3/semana durante 18 semanas ha sido evaluada en un grupo de 38 pacientes previamente tratados, observándose una RC del 19%, con una RP de 68%, lo que da una OR del 87%. La administración subcutánea se mostró mucho más segura, eliminando los efectos secundarios observados en las fases iniciales de este agente cuando se administró por la vía endovenosa. Aunque no se han publicado resultados comparando, en primera línea, fludarabina frente a alemtuzumab, la actividad demostrada por el AcMo en fases II es muy similar al de fludarabina[101-103].

Tratamientos de combinación

Análogos de las purinas con agentes alquilantes

Existen estudios preclínicos y clínicos que muestran una sinergia con la combinación de análogos de las purinas y agentes alquilantes. Así, por ejemplo, la fludarabina (F) inhibe la reparación del daño causado al ADN por la ciclofosfamida (C), potenciando su efecto citotóxico. Dos estudios aleatorizados han investigado esta asociación. Un brazo con F de monoterapia frente a la combinación CF. El primer estudio realizado por el grupo alemán analizó a 207 pacientes de menos de 65 años con LLC estadios Binet B y C o A en progresión. La F se administró a la dosis estándar frente a F a 30 mg/m^2/día y C a una dosis de 250 mg/m^2/día,

ambas durante 3 días. El brazo de combinación produjo una tasa de respuestas superior al brazo de monoterapia (F): RC (21%) y OR (94%) frente a 9 y 85% para fludarabina. La supervivencia libre de enfermedad (SLE) no se había alcanzado para el brazo de CF, con un seguimiento de 28,2 meses, y era de 25,7 meses para fludarabina ($p < 0,006$). El otro estudio comparativo fue el realizado por el *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) norteamericano, que comparó fludarabina dosis estándar frente a fludarabina a 20 mg/m^2 en días 1-5, conjuntamente con ciclofosfamida 600 mg/m^2 día 1. El brazo con combinación (125 pacientes) produjo RC de 22,4% y OR de 70,4%, y una SLE estimada de 41 meses. Estos resultados contrastaban con los obtenidos por el brazo de monoterapia (121 pacientes), cuyas respuestas fueron RC del 6%, OR del 50% y una SLE de 18 meses[88-96].

Quimioinmunoterapia

Las propiedades de fludarabina y de rituximab se han explotado para conseguir una potenciación de sus efectos citotóxicos. Por una parte, rituximab reduce la expresión de Bcl-2, una proteína antiapoptótica, sensibilizando a las células leucémicas frente a la inducción de apoptosis de fludarabina. Por otra, fludarabina reduce la expresión, en linfocitos B, de proteínas resistentes a la acción del complemento, tales como la CD46, CD55 y la CD59. Este hecho hace que los linfocitos malignos sean más vulnerables a la citotoxicidad inducida por rituximab, que depende de la presencia de complemento. Con estos conocimientos biológicos no es extraño que se hayan desarrollado estudios combinando rituximab con agentes quimioterápicos, ya sea en enfermos sin previo tratamiento, *naive,* o ya previamente tratados. Se ha combinado fludarabina con rituximab ya de forma concurrente[97] o secuencial[97], fludarabina conjuntamente con ciclofosfamida y rituximab en pacientes no tratados[98] o en pacientes ya tratados[99] y pentostatina, ciclofosfamida y rituximab[100]. El porcentaje de RC y de OR varía entre 25-73%[98] en pacientes tratados frente a 70-95% en pacientes no tratados, respectivamente[101].

Tratamiento de la enfermedad refractaria

Desde el punto de vista conceptual es importante distinguir entre pacientes con recaída y pacientes refractarios, por dos razones: la primera y más importante es porque el pronóstico es muy distinto, y la segunda porque no están bien definidas las estrategias terapéuticas para los segundos. La definición de la enfermedad refractaria sería aquella que ya no responde a los análogos de las purinas o la presencia de progresión de la enfermedad dentro de los primeros 6 meses después de haber alcanzado RC o RP con tratamiento con análogos de las purinas. Este estadio de la enfermedad se asocia a la deleción del 17q así como a una disfunción de la vía del gen *p53,* necesaria para la inducción de la apoptosis. El énfasis en la falta de respuesta a las purinas se debe a que entre un 20-40% de pacientes refractarios a los agentes alquilantes son capaces de responder a los análogos de las purinas, mientras que lo contrario no sucede. Enfermedad refractaria también se aplica a los pacientes que recaen dentro de los 12 meses que siguen a un trasplante de médula ósea. El pronóstico en pacientes refractarios con LLC es muy pobre, calculándose su supervivencia media en unos pocos meses.

Alemtuzumab es un fármaco activo en casos de enfermedad refractaria, ya sea usado solo o en combinación con rituximab. Están descritos tratamientos combinando fludarabina a mitoxantrona y ciclofosfamida o anticuerpos monoclonales, en particular alemtuzumab. Sin embargo, aunque en algunos casos se observa actividad antitumoral, lo cierto es que las respuestas son cortas, entre 10-20 meses. Una alternativa actual, en pleno desarrollo clínico, es la del trasplante hematopoyético de células *stem.* Obviamente, siendo uno de los criterios de elegibilidad, el estar en RC descarta, obviamente, por definición a todos estos pacientes. Por el contrario, si se trata del trasplante de médula ósea no autólogo sino alogénico, el paciente se puede beneficiar del llamado efecto injerto contra leucemia y conseguir en algunos casos su curación. Aunque este tratamiento pueda parecer atractivo, lo cierto es que la gran mortalidad que acompaña a esta intervención, de un 20-41%, la hace poco más o menos que una alter-

nativa reservada a pacientes muy bien elegidos, en gran parte por la elevada edad de los pacientes a los que acompaña esta enfermedad. Tan sólo una minoría de pacientes serían candidatos a un trasplante alogénico y pudieran beneficiarse de él. Deberían ser aquellos que poseyeran: buen estado físico (buen *performance status* [PS]), edad relativamente joven (aunque no se ha puesto una edad límite), sin comorbilidades y poseer un donante HLA idéntico[104-109].

Enfermedad mínima residual

Éste es un término que define la presencia de cantidades mínimas de células leucémicas en un paciente que ha conseguido clínicamente la RC de acuerdo con las guías NCI-WG. Esta presencia puede detectarse por análisis de citometría de flujo en cuatro colores o en PCR-tiempo real, para detectar la región CDR3 de la reagrupación del gen de la Ig. Está por averiguar el significado clínico de esta detección en pacientes que, por lo demás, están en RC y de si será necesaria la completa erradicación de estas células leucémicas, residuales o no. Por todo ello, serán necesarios más estudios y un gran seguimiento clínico antes de adoptar de manera rutinaria el análisis de enfermedad mínima residual (MRD) después del tratamiento, dentro de las guías de la LLC[110,111].

Futuros tratamientos

En el futuro cabe esperar nuevas estrategias con las que combatir la enfermedad, estrategias basadas en los mecanismos de iniciación de ésta. Así, conociendo que las células de LLC necesitan células del estroma y de otros tejidos linfáticos para su activación, es probable que se adapten estrategias que prevengan estas interacciones; por ejemplo, la inhibición de las vías de señalización del receptor B, en particular la proteína ZAP-70. Otro enfoque podría dirigirse contra los receptores de antígeno estereotípico, presentes en alrededor de un 20% de pacientes con los marcadores de peor pronóstico. El día en que hayamos identificado los antígenos que se unen a estos receptores tendremos una excelente diana con la que atacar a la célula de LLC. Habrá que esperar los resultados de los ensayos clínicos en marcha, muchos de los cuales adoptan criterios de intervención en función de los nuevos marcadores biológicos para confeccionar algún tipo de guía terapéutica moderna basada en la evidencia actual.

Leucemia linfocítica crónica de células T

Esta variedad de la LLC representa menos de un 5% de todas las LLC del mundo occidental, si bien es la forma más prevalente en Asia. La mayoría de los pacientes presentan la forma prolinfocítica de la enfermedad, y puede ser en sus variantes: CD4+, CD8+ o NK. La forma más común de presentación es pancitopenia, con prominente esplenomegalia sin linfoadenopatías. Contrariamente a lo que sucede con la LLC-B, en el caso de la T, la enfermedad es agresiva, con una media de supervivencia inferior a 1 año. Las respuestas a los análogos a las purinas son en su gran mayoría transitorias. El fármaco alemtuzumab, un anticuerpo monoclonal contra CD52, ha obtenido una tasa de respuesta alta en LLC-T y en LPL T.

Leucemia prolinfocítica

La LPL es un síndrome linfoproliferativo, variante de la LLC, que se caracteriza por una elevada linfocitosis, con linfocitos de tamaño grande y atípicos (Fig. 5) y una gran esplenomegalia, que es rasgo muy característico de esta leucemia. Un 75% de los linfocitos son de origen B y un 25% de origen T. La edad de aparición es entre la sexta y séptima décadas de la vida, y presenta un ligero predominio del sexo masculino (2:1). Las manifestaciones clínicas más relevantes de esta leucemia son: astenia, pérdida de peso y, en algún caso, fiebre y sudoración importante. Debido a su importante esplenomegalia, uno de los primeros síntomas puede ser distensión abdominal. La presencia de adenopatías es infrecuente, y si se hallan, son mínimas.

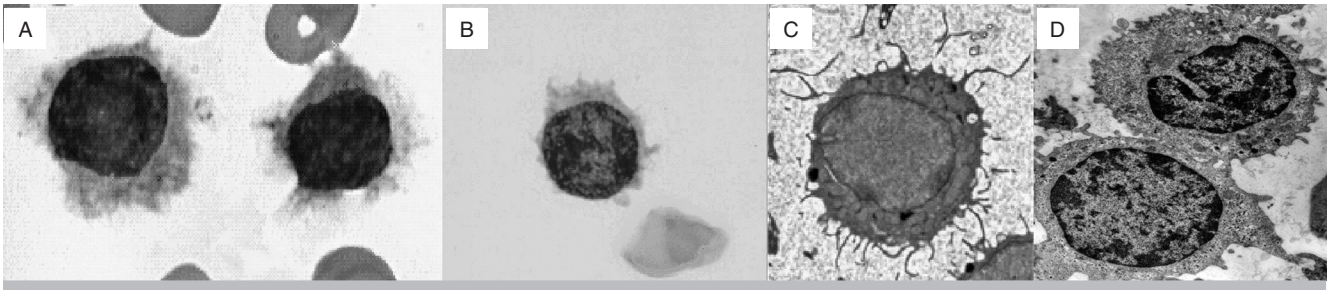


Figura 5. A y B: **morfología de los linfocitos de la tricoleucemia.** C y D: **linfocitos de la TCL al microscopio electrónico.**

En ocasiones puede existir un problema en el diagnóstico. ¿Se trata de un paciente con LLC que se ha transformado en LPL o es una LPL *de novo*? En este caso y por regla general podemos decir que cuando se identifican en el frotis de sangre periférica más de un 55% de prolinfocitos en un paciente de nuevo diagnóstico, casi con toda seguridad nos encontramos en un caso verdadero de LPL. Los linfocitos de una LPL-B son atípicos, grandes, con un prominente nucléolo, y presentan los siguientes antígenos en su membrana: FMC7+, CD22+, CD23–, expresión marcada en su superficie de IgM, y tan sólo una tercera parte de LPL son CD5+, lo que la diferenciaría de una LLC. En algunos casos los linfocitos pueden mostrar la translocación t(11;14), lo cual, añadido a las similitudes en el inmunofenotipo, puede causar dudas con el MCL en algunos casos.

Para el tratamiento de la LPL se utilizan hoy en día fludarabina y cladribina (2-CDA) ya que, aunque dan respuestas clínicas, éstas son menos sólidas que en el caso de la LLC. En ocasiones es necesario recurrir a la esplenectomía por una esplenomegalia masiva sintomática o por atenuar la gravedad de las citopenias, aunque para el control definitivo de la enfermedad siempre será necesaria la utilización de tratamientos sistémicos.

TRICOLEUCEMIA

Definición

Es una proliferación clonal de linfocitos B maduros con una morfología patognomónica, la de poseer proyecciones de su membrana celular, que asemejan a una célula con vellosidades que infiltran la pulpa roja del bazo y la médula ósea, causando la esplenomegalia y las citopenias periféricas tan características de la enfermedad[112].

Epidemiología y factores de riesgo

La tricoleucemia es un síndrome linfoproliferativo crónico poco frecuente cuya incidencia es parecida en Europa y en EE.UU., alcanzando unos tres casos por millón de población al año. La edad de presentación oscila alrededor de los 50-55 años, con una preponderancia del sexo masculino de 3-5:1. Es una forma de leucemia muy rara en Japón.

Se han postulado varios ambientes de riesgo, entre ellos la exposición a benceno, radiación y productos químicos utilizados en la agricultura. Son hipótesis por asociación, pero ninguna de ellas es convincente, por lo que la causa real de la enfermedad se desconoce. Se han descrito en la literatura 15 pacientes con historia familiar, lo que sugeriría una predisposición en ciertas familias o bien una exposición a un mismo agente causal[112].

Patofisiología

El linfocito B maligno es un linfocito de memoria B altamente activado, como ha sido demostrado por técnicas de *microarray.* Los eventos oncogénicos que llevan a la aparición de la clona proliferativa maligna son todavía desconoci-

dos. No existe un cariotipo característico, aunque se han observado alteraciones en el 5q. En una tercera parte de los casos se han observado mutaciones en p53 y Bcl-6. La ciclina D1 (PRAD-1) se encuentra muy sobreexpresada, no relacionada con la t(11;14). Las señales que causan la importante activación de los linfocitos de esta leucemia se han empezado a identificar y son de naturaleza dual: algunos se originan en el microambiente, como sería el caso de las citocinas, y otros de los eventos oncogénicos. Las señales que están de manera constitutiva activas son señales que incluyen ERK1/2 y el Rho GTPasa Rac y Cdc 42. ERK se ha visto que es un factor muy importante para la supervivencia de la célula leucémica, y Rho GTPasa para la formación de las rugosidades y proyecciones de la membrana.

La naturaleza activada de la célula confiere gran parte de las características de la leucemia. En este sentido, las integrinas celulares y receptores de adhesión determinan las características peculiares de anidamiento, *homing,* de las células leucémicas. Se establece una comunicación entre estas células y el microambiente mediante los receptores de adhesión, y entre estas células y otras células adyacentes a través de factores solubles y citocinas. Entre las citocinas más expresadas se encuentra el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) y el factor de necrosis tisular (TNF). El factor FGF, generado de manera autocrina, estimula a los linfocitos de la leucemia a secretar fibronectina, que es al menos, en parte, responsable de la fibrosis que con gran frecuencia presentan los pacientes con tricoleucemia y que es la causa de los aspirados secos. La invasión de la médula ósea por las células leucémicas daña la hematopoyesis, contribuyendo a la marcada pancitopenia que con frecuencia presentan los pacientes de esta enfermedad. Curiosamente, la sangre periférica de estos pacientes carece casi por completo de monocitos y de células dendríticas. También, se han observado alteraciones de la función de los linfocitos T. La combinación de defectos cuantitativos y cualitativos de las células inmunes confieren un estado de inmunodepresión característico de estos pacientes, que se agrava con los actuales tratamientos con derivados de nucleósidos.

Las células de la tricoleucemia infiltran el hígado y el bazo, reemplazando a las células endoteliales de estos órganos, lo que se traduce en un infiltrado de la pulpa roja del bazo y de los sinusoides hepáticos característico y patognomónico de la enfermedad.

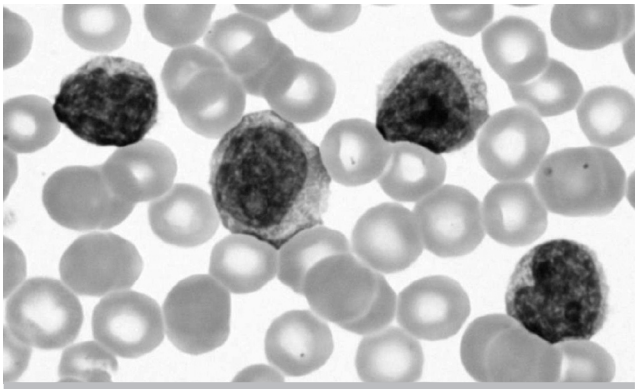


Figura 6. Morfología de los linfocitos de la LPL.

Clínica

La aparición de astenia, debilidad, pérdida de peso y disnea son las manifestaciones más comunes de la enfermedad. En el examen físico destaca una esplenomegalia que llega a ser masiva en muchos casos y que constituye una de las marcas de la enfermedad. En un 40% de los casos puede coexistir también hepatomegalia, pero en todo caso es discreta. La presencia de linfadenopatías es rara y, de detectarse, lo son a la TC en alrededor de un 15% de los casos.

La enfermedad cursa con pancitopenia, esplenomegalia, y muy frecuentemente con manifestaciones de sus citopenias: infección, hemorragia. No es extraño la aparición de infecciones oportunistas fruto del estado de inmunosupresión ya comentado con anterioridad en este capítulo[112].

Diagnóstico

Para alcanzar el diagnóstico definitivo en una tricoleucemia necesitaremos la asociación de va-

Tabla 8. Inmunofenotipo de las células de la tricoleucemia

Antígeno expresado	Comentarios
Fuerte inmunoglobulina de superficie restringida de cadena ligera (Ig)	Se expresan múltiples isotipos de cadenas pesadas (indica cambio de clase). El subtipo IgG3 es el más frecuente
CD19	Marcadores de células B maduras, pero no de diferenciamiento terminal
CD20	
CD40	
FMC7	Marcadores de activación
CD22	
CD25*	
CD72	
CD154	*Hairy cell* «restringidos» a la tricoleucemia (valor pronóstico)
CD11c	Marcador de células de memoria
CD103	Acoplamiento con el ligando Fas no induce apoptosis
CD27	
CD9	

*El fenotipo: CD25+, CD11c+, CD103+ y CD5– diferencia a la tricoleucemia de las enfermedades similares a la tricoleucemia y de las variantes de la leucemia linfocítica crónica.

rios hallazgos, entre los que destaca la combinación pancitopenia con esplenomegalia sin que exista ninguna enfermedad hepática asociada. La enfermedad se diagnostica frecuentemente por la morfología de sus linfocitos en sangre periférica que muestran proyecciones de su citoplasma en la membrana celular como si se tratase de vellosidades (Fig. 6), de ahí el nombre de tricoleucemia. El diagnóstico se completa con la tinción positiva de sus linfocitos a la fosfatasa ácida resistente al tartrato (TRAP) y, obviamente, con el inmunofenotipo que expresa positividad para la inmunoglobulina en la superficie celular y a CD19, CD20, CD22, CD11c, CD25 y CD103 (Tabla 8). En épocas pasadas, cuando no se disponía de anticuerpos monoclonales para realizar el inmunofenotipo celular, se utilizaba el microscopio electrónico para diagnosticar la tricoleucemia por ser extremadamente específico. Se observaba como los filamentos o proyecciones celulares están compuestos de microvellosidades. Tanto las proyecciones como el citoplasma de las células presentan vesículas pinocitóticas y abundantes mitocondrias, y en ocasiones mechas de retículo endoplasmático rugoso. En un 50% de los casos se observan complejos laminilla-ribosomas y de menos de un 1% a casi un 100% de todas las células en un determinado individuo. Existe un aspirado de médula ósea seco *(dry tap),* inaspirable, en el que no se obtiene ningún tipo de muestra, como si se tratase de una mielofibrosis, de ahí que se pueda confundir con esta entidad. También se puede confundir inicialmente con anemia aplásica y síndrome mielodisplásico. La biopsia de médula ósea muestra un infiltrado de células mononucleares con la apariencia de «huevo frito» debido a la formación cromática de un halo alrededor del núcleo, además de un aumento en fibrosis de reticulina y de colágeno. El diagnóstico correcto es importante, ya que tiene, por lo general, un buen pronóstico y responde a los tratamientos de manera excelente.

Tratamiento

La tricoleucemia es muy sensible tanto al interferón (IFN) α como a los análogos de los nucleósidos: cladribina y pentostatina. Los pacientes, por lo general, responden de manera excelente, con respuestas de larga duración. No hay ninguna directriz que aconseje iniciar una u otra, y como no existe la resistencia cruzada entre las dos, el empezar con una no condiciona las respuestas de la otra.

Cladribina

Es la clorodesoxiadenosina (CdA), un análogo de la purina (nucleósido), que produce remisiones

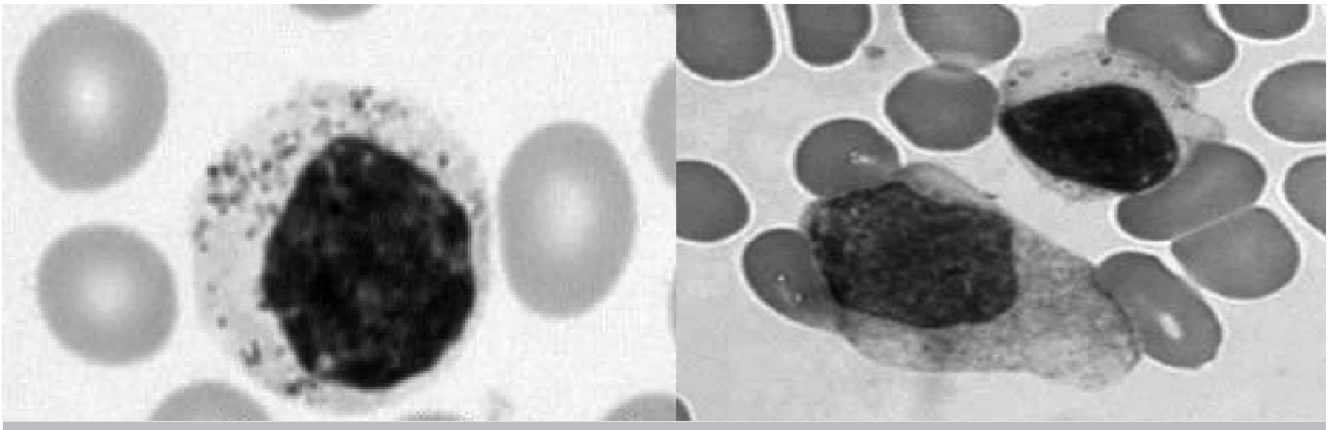


Figura 7. Morfología de la leucemia de linfocitos grandes y granulares (LGL).

más rápidas y completas que el IFN, de ahí que este agente ya prácticamente ha entrado en desuso. Los derivados nucleótidos de la CdA, de una manera selectiva, se acumulan en el interior de los linfocitos, donde ejercen una acción tóxica directa o se incorporan y dañan al ADN. Muchos médicos prefieren la cladribina inicialmente, por su corto tratamiento, porque la mayoría de pacientes entran en remisión después de una primera dosis de cladribina, y por su perfil de toxicidad favorable. La duración media de la respuesta con este fármaco puede alcanzar los 52 meses, con una tasa de recaídas muy baja para aquellos pacientes que alcanzan la RC. Se suele usar en infusión continua durante 7 días a la dosis de 3,6 mg/m^2/día[113].

Pentostatina

Muy parecida a la CdA, la pentostatina, o también denominada dCF o deoxicoformicina, posee el mismo mecanismo de acción que la CdA y sus respuestas son muy similares. La dosis más común es la de 4 mg/m^2/2 semanas ev. hasta alcanzar la remisión. No se debe administrar el fármaco en pacientes cuyo aclaramiento de creatinina esté por debajo de los 60 ml/min. Al igual que ocurría con la CdA, el mayor efecto tóxico es la mielotoxicidad. También causa fotosensibilidad importante, por lo que se aconseja a los pacientes bajo tratamiento que eviten exposiciones a la luz solar[112].

Otros tratamientos

Rituximab causa muy buenas respuestas en estos pacientes, ya que los linfocitos de la tricoleucemia presentan una densidad muy importante de CD20 en su membrana celular, lo que la hace una buena diana terapéutica. Su uso se debe reservar para pacientes refractarios a los análogos de los nucleósidos o que han recaído rápidamente después de haber sido tratados con ambos. La tasa de respuestas alcanza un 80%, con un 50% de remisiones completas. En el pasado, algunos pacientes eran tratados con esplenectomía y una gran mayoría con IFN α con excelentes respuestas. El IFN sólo está indicado en aquellos pacientes refractarios tanto a cladribina como a pentostatina y rituximab. Hoy en día estos tratamientos son ya cosas del pasado, y han sido suplantados por los nuevos tratamientos mucho más específicos[112].

LEUCEMIA DE LINFOCITOS GRANDES GRANULARES

Definición

La LLG es una expansión clonal, de linfocitos T citotóxicos (T-LLG), inducida por antígeno. Su principal manifestación es la de fallo de médula ósea. Las células leucémicas son grandes, con los característicos gránulos azurofílicos (Fig. 7), y su

inmunotipo es el de CD3+, CD8+, CD16+ y CD57+. Los linfocitos leucémicos infiltran a la médula ósea, hígado y bazo, lo que se traduce en distintos grados de citopenias y en organomegalia. Uno de los hechos característicos de esta entidad es la presencia de una neutropenia grave con o sin anemia[114].

Epidemiología y factores de riesgo

Se calcula que la T-LLG constituye un 4% de todos los síndromes linfoproliferativos. Sólo se tienen cifras de un estudio que encontró que la T-LLG es la más frecuente entre las neoplasias linfoides de células T, es unas tres veces más frecuente que la micosis fungoide/síndrome de Sézary, y dos veces más que el linfoma anaplásico de células grandes, que el linfoma linfoplasmático o que la leucotricosis. La T-LLG acostumbra a presentarse alrededor de la sexta década, y menos de un 10% de los casos ocurren antes de los 40 años. No hay diferencia entre sexos. La enfermedad parece tener una mayor prevalencia entre la población asiática. Así, en China, la T-LLG representa entre un 9-15% de todos los síndromes linfoproliferativos, más del doble que en las poblaciones del mundo occidental. No se conocen factores de riesgo asociados a T-LLG. Se ha postulado que la exposición al virus linfotrófico humano tipo 1 (HTLV-1, *human T cell leucemia-lymphoma virus-1*) puede ser un factor desencadenante, ya que se ha encontrado reactividad a Gag p24 y Env p21c en el suero de muchos pacientes con T-LLG, sin embargo, no hay historia clínica de haber padecido la infección, a menos que se trate de un virus con cierta homología al HTLV-1[114].

Patofisiología

Existe mucha evidencia en la literatura, sugestiva de que la T-LLG es consecuencia de una expansión clonal de linfocitos T citotóxicos activados por la presencia de un determinado antígeno *in vivo.* Muchos pacientes con T-LLG sufren también una segunda enfermedad, como la artritis reumatoidea, colitis ulcerosa, síndrome de Sjögren, *lupus* sistémico eritematoso, e incluso neoplasias, lo que resultaría en una exposición crónica a un mismo antígeno. El elevado número de linfocitos T puede deberse a dos mecanismos: uno por aumento de su proliferación y otro por disminución de su muerte celular. En el caso de la T-LLG, los linfocitos se encuentran en la fase G0/G1 del ciclo celular, por lo que se excluye el posible primer mecanismo. El segundo mecanismo se explicaría por la existencia en sus linfocitos de niveles altos de receptor Fas (FasR) y de Fas ligando (FasL), sin embargo son resistentes a la acción apoptótica mediada por Fas.

Mecanismo de las citopenias

La neutropenia crónica, que es una de las manifestaciones más comunes de la T-LLG, es mediada por FasL. La expresión de FasL en la membrana de las células leucémicas de forma constitutiva y su ruptura enzimática por acción de las metaloproteasas de matriz hace que se encuentren niveles elevados de FasL en la circulación de los pacientes con T-LLG. Se ha observado, por otra parte, que el suero de estos pacientes es capaz de inducir, *in vitro,* apoptosis en neutrófilos normales. También se ha observado que la corrección de la neutropenia por metotrexato se acompaña de una disminución de los niveles de FasL. El mecanismo de la anemia asociada a T-LLG es, por el contrario, debido a una destrucción directa de los progenitores eritropoyéticos por parte de las células leucémicas, causando la llamada PRCA. Se han postulado dos mecanismos para explicar el fenómeno: uno dependiente del grupo de histocompatibilidad humano (MHC) y otro independiente de él. Los eritrocitos, conforme maduran, van disminuyendo su expresión de moléculas HLA clase I, y los receptores de la familia de las inmunoglobulinas de las células NK (KIR) en las LGL se unen a las moléculas HLA clase 1, lo que causa, por lo general, su inactivación. Cuando la expresión de HLA clase 1 disminuye en los precursores eritropoyéticos, se induce la lisis de éstos. Su desaparición resulta en el cuadro clínico de aplasia pura de células rojas.

Clínica

La neutropenia grave es su manifestación más frecuente, y, como resultado, la aparición de infecciones graves y fiebre. Infecciones de tipo oportunista no son comunes. En un 20-30% de los pacientes se observa la aparición de signos B: fiebre, sudoración profusa nocturna y pérdida de peso. La aparición de una astenia profunda es también una manifestación de la enfermedad consecuencia de la aparición de la aplasia pura de células rojas. Menos común es la aparición de hipertensión pulmonar y de neuropatía. Organomegalia por infiltración de los linfocitos leucémicos es bastante común, con un 20-50% de los casos presentando inicialmente esplenomegalia y tan sólo un 10-20% hepatomegalia. La aparición de linfadenopatías es muy rara[114].

La leucemia T-LLG se asocia con bastante frecuencia con enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoidea, el síndrome de Sjögren, el *lupus* sistémico eritematoso, la colitis ulcerosa y la esclerodermia. El síndrome de Felty (neutropenia, artritis reumatoidea y esplenomegalia) puede llegar a confundirse con la T-LLG. La diferencia está en el carácter clonal de los linfocitos T de esta última. No se descarta que las dos entidades sean una continuación una de la otra, parte del mismo espectro patológico. Un dato bastante convincente en este sentido nos lo aportan los estudios del alelo HLA-DR4, cuya frecuencia es del 86% en el síndrome de Felty y del 90% en T-LLG con artritis reumatoidea. En el mismo sentido se podría hablar de su relación con síndromes de fracaso medular como la anemia aplásica (AA), la PRCA, los síndromes mielodisplásicos (MDS) y la hemoglobinuria nocturna paroxística (PNH). Todas estas entidades tienen un hecho en común. Todas ellas presentan neutropenia y todas ellas presentan una expansión de las células T inducida por un determinado antígeno. Existen, descritos en la literatura, nueve casos de AA ocurriendo conjuntamente con T-LLG, un paciente con PNH, 14 con MDS y 19 con PNH[114].

Diagnóstico

La leucemia T-LLG presenta linfocitosis, neutropenia y/o anemia. Una de las características de la LLC es la presencia de una linfocitosis por encima de los $5{,}0 \times 10^9$/l; en la T-LLG este grado de linfocitosis tan sólo se encuentra en un 50% de los pacientes. Los linfocitos son atípicos, presentando un tamaño grande, con un núcleo redondo u oval y un gran citoplasma azul pálido. Destaca la presencia de gránulos azurofílicos. Para llegar al diagnóstico se requiere la presencia de una linfocitosis (CD3+, CD8+, CD16+, CD56+, CD57++) persistente durante al menos 6 meses. Asimismo, aunque no necesaria para el diagnóstico, se aprecia una neutropenia sostenida (< 1.500 neutrófilos/µl) en un 80% de los casos y grave (< 500 neutrófilos/µl) en un 45% de los pacientes. La presencia de anemia también forma parte del perfil diagnóstico de la T-LLG, encontrándose Hb inferior a 11 g/dl en la mitad de los casos, y un 20% de los pacientes necesitan transfusiones para corregir su anemia grave. La presencia de trombocitopenia, aunque puede ocurrir, es muy rara.

El examen de la médula ósea, aspirado y biopsia puede ayudar mucho en el diagnóstico. La hipercelularidad está presente en la mayoría de los casos (56-78%). El diagnóstico de PRCA se obtiene al observar la ausencia de progenitores eritropoyéticos o un arresto en la maduración de la serie roja a nivel del pronormoblasto. La presencia de un infiltrado de linfocitos grandes y granulares sólo se observa en un tercio de los pacientes con T-LLG. La presencia de Granzime B en estos linfocitos posee la mayor especificidad diagnóstica, observándose agrupamientos de ocho células o más de estos linfocitos en más de un 50% de T-LLG y ninguno en biopsias de médula ósea con linfocitosis de tipo reactivo[114].

Existen muchas pruebas de laboratorio indicativas de T-LLG. Así, por ejemplo, los pacientes con la enfermedad presentan en un 50% hipergammaglobulinemia, que no es, por lo general, monoclonal, un 40% presentan niveles aumentados de anticuerpos antinucleares, del factor reumatológico (60%), de la β_2-microglobulinemia (72%), de anticuerpos antineutrófilos (50%), de anticuerpos antiplaquetas (25-60%) y de complejos inmunes circulantes (60%). De especial interés, por lo que se refiere a la etiopatogenia de la neutropenia, es la presencia de FasL en forma soluble que puede ser detectada en la gran mayoría de los pacientes.

Tratamiento

El tratamiento dependerá de la gravedad de la clínica. Por lo tanto, estará indicada una intervención terapéutica en aquellos casos en que el paciente presente infecciones recurrentes como consecuencia de una neutropenia grave y en los casos de anemia grave con necesidad de transfusiones constantes. En aquellas T-LLG asintomáticas se puede optar por una conducta simplemente observacional.

Fármacos inmunosupresores

Metotrexato a dosis de 10 mg/m^2/semana v.o. da un 50% de RC, y se pueden necesitar algunos meses de tratamiento hasta alcanzarla. De producirse una recaída será necesario administrar el fármaco de manera continuada. Ciclosporina puede conseguir también RC en un porcentaje algo menor. En este caso la respuesta depende de la expresión del haplotipo HLA-DR4 y es independiente del número de linfocitos infiltrando la médula ósea, del número de linfocitos T (T-LLG) circulando y de la presencia de mielodisplasia. Ciclofosfamida combinada con prednisona también puede dar buenas respuestas, hasta un 66% de respuesta global con una media de 32 meses de duración. La respuesta que se obtiene con ciclofosfamida para tratar la PRCA alcanza entre un 88-100%.

El tratamiento con globulina antitimocítica (ATG) debe reservarse para casos de resistencia a metotrexato y a ciclosporina.

Análogos de las purinas

Análogos de los nucleósidos como clorodesoxiadenosina, fludarabina y desoxicoformicina administrados en segunda línea han conseguido remisiones completas. Tienen el inconveniente de predisponer a los pacientes a infecciones oportunistas.

Cirugía

La esplenectomía no es tratamiento efectivo en este tipo de leucemia, e incluso puede elevar el número de T-LLG circulantes. En la única ocasión en que se podría pensar en la extirpación del bazo sería en aquellos casos de trombocitopenia inmune idiopática y en la anemia hemolítica.

En casos de enfermedad agresiva ésta se comporta como una leucemia de células NK, resistente a la mayoría de combinaciones quimioterápicas. Se tratará con regímenes de combinación con agentes quimioterápicos del tipo CHOP o etopósido-citarabina. A pesar de estos tratamientos agresivos, los pacientes no suelen sobrevivir más de 1 año. Lo aconsejable en estos casos, debido al pobre pronóstico, es incluir a los pacientes en protocolos experimentales[114].

LINFOMAS DE CÉLULAS B Y T

Una serie de LNH se incluyen dentro de la clasificación de síndromes linfoproliferativos; entre ellos se encuentran LF, MCL, linfoma linfoplasmático y linfoma esplénico marginal. Se han denominado también linfomas leucemizados porque, ya sean de estirpe B o T, pueden llegar a manifestar un cuadro leucémico. Este cuadro es mucho más frecuente en los llamados linfomas de bajo grado, aunque, raramente, se ha descrito en linfomas de alto grado de células grandes.

Linfoma folicular

Clínica

El LF forma parte de los denominados linfomas indolentes o de bajo grado, y es el más frecuente de todos ellos, constituyendo entre el 30-35% de todos los subtipos de linfomas LNH. Afecta principalmente a adultos mayores, con un ligero predominio del sexo femenino. Suele presentarse ya en estadios avanzados III y IV, afectando a todos los órganos linfoides: ganglios linfáticos, bazo,

médula ósea e incluso en sangre periférica. Su curso clínico, tal como ya se ha mencionado, es indolente. Puede progresar a un linfoma de alto grado de células grandes B en un 20-30% de los casos. Existen una serie de parámetros pronósticos que son los de todos los linfomas: edad, estado general (PS), estadio, afectación extraganglionar, infiltración medular, niveles de LDH y de β_2-microglobulinemia[115-123].

Biología

Es una neoplasia de las células B del folículo central y está compuesto por una mezcla de centroblastos y centrocitos, y mantiene, al menos en parte, una estructura folicular. Existe una graduación histológica (1, 2 y 3a) basada en el número de centroblastos al microscopio. Un caso extraordinario sería un LF formado exclusivamente de centroblastos (3b). La composición de las células del LF presentan normalmente sIg+ (IgM > IgG > IgA) y expresan un inmunofenotipo pan-B: CD10+, Bcl-2+, Bcl-6+, CD5–, CD23±, CD43–. Al microscopio aparecen redes de células dendríticas foliculares bien distribuidas por todo el folículo. Por lo general, son linfomas de lento crecimiento, con una supervivencia media alrededor de los 8 años. La supervivencia se correlaciona con la graduación histológica; así, grados I y II presentan una supervivencia de unos 7-8 años, que es inalterada por tratamientos quimioterápicos, y grados III, que presentan una vida mucho más acortada pero que, en cambio, puede mejorar con tratamientos basados en antraciclinas. En algunos estudios se ha encontrado una asociación entre la presencia de áreas difusas de infiltración linfocítica con un pronóstico pobre, y en la clasificación de LNH se le clasificaría ya como linfoma difuso de células B grandes.

El LF presenta una citogenética característica, la translocación t(14;18)(q32,q21), y reordenamientos del gen *bcl-2,* lo que se traduce en una sobreexpresión de la proteína antiapoptótica Bcl-2. Aunque hasta hace poco se pensaba que este evento era el causante del LF, se ha observado que un reducido número de pacientes con LF no presentan reordenamientos del gen *bcl-2,* ni expresan Bcl-2, y se ha detectado en sangre en algún control normal de forma ocasional el reordenamiento de este gen. Todo ello implicaría que las alteraciones del gen antiapoptosis *bcl-2* no es el único factor involucrado en la génesis del LF. Se han detectado alteraciones citogenéticas en el 3q27 y/o reordenamientos en el gen *bcl-6* en un 15% de pacientes, y mutaciones 5' en el gen *bcl-6* en un 40% de todos los pacientes con LF. Consistente con su origen a partir de un centro folicular de células B germinal, se observa en las células reordenamientos de las cadenas pesadas y ligeras de las inmunoglobulinas, con señales de sufrir mutaciones somáticas de manera extensa y continua[115-123].

Tratamiento

Históricamente, el tratamiento de este tipo de linfoma consistía en administrar monoterapia o combinación de agentes con buenas respuestas pero frecuentes recaídas. Después de la primera recaída, la tasa de respuestas y la supervivencia libre de relapso se reducían de forma notoria, lo que se traducía en una media de supervivencia de entre 4-5 años desde la primera recaída. Se han desarrollado ensayos clínicos comparando monoterapia frente a tratamiento de combinación (CVP, CHOP), seguidos de tratamiento de mantenimiento por la casi segura recaída del enfermo después de un tratamiento inicial. De todos los tratamientos de mantenimiento destaca el de rituximab, anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20. Hoy en día, la combinación rituximab y QT se está convirtiendo en el tratamiento estándar de inducción y de mantenimiento en primera línea y para aquellos pacientes en recaída o refractarios, afectos de LNH de tipo indolente, de bajo grado[124]. No existen datos concretos que nos indiquen cuándo hay que interrumpir el tratamiento de mantenimiento con rituximab. En algunos estudios se ha sugerido administrarlo cuando los niveles séricos desciendan por debajo de los 25 µg/ml (mínimo nivel considerado para obtener un efecto terapéutico); ello puede comportar administrarlo cada 2-3 y hasta 5 meses dependiendo del paciente[124].

Linfoma de células del manto

Clínica

El MCL tiene su origen en las células B del manto CD5+. Suele presentarse en la sexta década de la vida, y tiene un predominio en el varón. Su aparición es, por lo general, en estadios ya avanzados, III y IV. Afecta a los ganglios linfáticos, al anillo de Waldeyer, al bazo, a la médula ósea y a sitios extranodulares, en particular al tracto gastrointestinal. Presenta, por lo general, un curso agresivo, y una supervivencia media de entre 3-5 años.

Biología

Su morfología, cuando se expresa en sangre periférica, puede confundirse con la LLC, aunque en este caso el frotis sanguíneo no presenta las llamadas «sombras nucleares de Gumprecht» o *smudge cells* (borrosas), tan características de la LLC. El inmunofenotipo se caracteriza por la coexpresión de CD5 y los antígenos propios de estirpe B: CD19, CD20, CD21 y CD22, siendo negativo a la expresión de CD23 (positivo en el caso de la LLC) y CD10, con fuerte expresión de sIg y predominio de clonalidad de las cadenas ligeras κ.

Prácticamente, todos los pacientes presentan la translocación t(11;14)(q13;q32), que yuxtapone el oncogén *bcl-1/PRAD-1* con una secuencia promotora del gen de la IgH. Esta yuxtaposición ocasiona una desregulación del propio oncogén *(bcl-1),* que se traduce en una sobreexpresión de la ciclina D1. Esta ciclina participa en la progresión entre las fases G1 y S del ciclo celular, y por ello se cree que sería un factor patogénico de este linfoma.

Existen otras translocaciones descritas, como la 11q13 y la trisomía 12. Otras están asociadas a un curso más agresivo de la enfermedad, como la presencia de mutaciones/deleciones de genes supresores *p53* y *p21/p16,* en particular, así como la hiperfosforilización del gen del retinoblastoma[125-132].

Tratamiento

Contrariamente a lo que ocurre en otros linfomas, el tratamiento del MCL no es satisfactorio, ya que si bien se consiguen respuestas, éstas son de corta duración y la enfermedad puede ser considerada incurable. El tratamiento específico de un paciente puede consistir en observarlo o en administrarle un régimen agresivo de QT. El tratamiento Hiper-CVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina y dexametasona) ha dado buenos resultados. En primera línea se han obtenido hasta un 94% de respuestas, con un 38% de RC. La combinación de Hiper-CVAD y rituximab ha mejorado todavía más estos resultados, con un 89% de los pacientes obteniendo RC y un 90% de ellos manteniéndose sin progresión de la enfermedad a los 2 años. El tratamiento clásico con CHOP-R conseguía un 48% de RC, sin embargo la media de recaídas se establecía en los 16,6 meses. Otro régimen usado en el MCL es el denominado DA-EPOCH-R, que consigue un 93% de tasa de respuestas en primera línea. La utilización del trasplante autólogo de médula ósea (TAMO) no está del todo establecido. En el informe más extenso de esta enfermedad, llevado a cabo por la *Blood and Bone Marrow Transplant and Autologous Blood and Marrow Transplant Registries,* 195 pacientes recibieron TAMO, con un 93% de supervivencia y de SLE del 33% a los 5 años, respectivamente. Las respuestas al TAMO para pacientes en recaída o refractarios son muy pobres. A nivel ya más experimental y con tan sólo 18 pacientes, se realizó un estudio con trasplante no mieloablativo de médula ósea. De ellos, 17 obtuvieron una RC y sólo tres progresaron, con un seguimiento medio de 26 meses. La supervivencia libre de enfermedad a los 3 años fue de un 82%. Últimamente se ha utilizado bortezomib, un inhibidor del proteasoma, para tratar a pacientes refractarios. Se obtuvo un 52% de tasa de respuesta, con 5 RC y una duración media de la respuesta de 5,7 meses.

Linfoma linfoplasmocítico

Clínica

El linfoma linfoplasmocítico consiste en una proliferación difusa de linfocitos de tamaño pequeño, linfocitos plasmacitoides y células plasmá-

ticas que característicamente infiltran la médula ósea, ganglios linfáticos, el bazo y sangre periférica. Es un linfoma poco frecuente que aparece en adultos mayores. Un hecho muy distintivo de este linfoma es la presencia en suero de una paraproteína del tipo IgM, en la gran mayoría de pacientes, que puede o no causar un síndrome de hiperviscosidad (macroglobulinemia de Waldenström). Esta paraproteína puede tener propiedades de anticuerpo o actividad como crioglobulina. Presenta un curso indolente similar al de la LLC.

Biología

Las células de este linfoma presentan inmunoglobulinas en su superficie, y algunas también en el citoplasma, por lo general del tipo IgM, y no expresan IgD. Sus células expresan profusamente los antígenos de estirpe B (CD19, CD20, CD22, CD79a), y también expresan Bcl-2. En cambio, no expresan CD5, CD10, CD23, CD43±, Blc-6 y ciclina D1.

Citogenéticamente, el linfoma linfoplasmocítico puede expresar la translocación t(9;14)(p13;q32) y la reorganización del gen *PAX,* en cuyo caso se ha asociado a la ausencia de la característica paraproteína de estos linfomas. Una alta frecuencia (42%) de deleciones de 6q se ha detectado en una serie de 74 pacientes con macroglobulinemia de Waldenström, ninguno de los cuales presentaba la translocación t(9;14). Se han observado reorganizaciones de las cadenas ligeras y pesadas de la inmunoglobulina. Se cree que la etiopatogenia de este linfoma proviene de una estimulación de un linfocito B de sangre periférica para diferenciarlo a una célula plasmática, posiblemente el resultado de la primera exposición y respuesta a un antígeno o de un centro celular posgerminal que ha sufrido mutaciones somáticas pero no cambio en la cadena pesada.

Tratamiento

Por ser un linfoma poco frecuente no existen datos con significación clínica relevantes. Por ser un linfoma indolente se pueden aplicar por extrapolación los tratamientos del tipo LF. Se considera una enfermedad incurable.

Linfoma esplénico marginal

Clínica

Este linfoma ocurre en tan sólo 1-2% de las LLC halladas en el examen de la médula ósea, y en un 25% de los brazos (esplenectomías) procedentes de linfomas de bajo grado de células B. Los pacientes afectos de esta enfermedad presentan típicamente esplenomegalia con linfocitosis, por lo general, sin linfadenopatías periféricas. De manera muy característica, en ocasiones pueden presentar en sangre periférica un pequeño componente de paraproteína y, en particular, linfocitos malignos con vellosidades en su membrana, en cuyo caso el linfoma se denominará linfoma esplénico marginal de linfocitos vellosos. No suele presentar afectación extraganglionar. Su curso clínico es indolente y, de practicarse una esplenectomía, se puede producir una remisión clínica muy prolongada[133,134].

Biología

En el bazo, los linfocitos malignos vellosos de este linfoma de zona marginal ocupan tanto la zona del manto como la marginal de la pulpa blanca de este órgano. Tanto la pulpa roja como los ganglios hiliares esplénicos están afectados por estos linfocitos que expresan: IgM, IgD, Bcl-2 y los antígenos de células B (CD19, CD20 y CD22), y carecen de CD5, CD10, CD11c, CD25CD43, CD23, Bcl-6 y ciclina D1.

Estudios citogenéticos han demostrado varias alteraciones cromosómicas. Sin embargo, quizá la alteración más típica del linfoma esplénico marginal sea la pérdida del alelo 7q21-32 o translocaciones de esta región. Estas alteraciones se observan en un 40% de los casos. Por otra parte, alteraciones a nivel de 7q pueden inducir desre-

gulación del gen *CD46*. También se ha observado trisomía 3 en ganglios y en sitios extranodales. Este linfoma, a pesar de su nombre, no tiene ningún tipo de relación ni similitud con los llamados linfomas MALT, y la translocación t(11;18)(q21;q21), característica de éstos, nunca se ha observado en el linfoma esplénico de zona marginal. Existe una gran variabilidad de alteraciones genéticas moleculares. En algunos casos (30-50%) no presentan mutaciones en las regiones del gen de la inmunoglobulina VH, mientras que en otros casos (50-70%) presentan un alto grado de mutaciones somáticas con o sin selección de antígeno y con mutaciones en curso en otros[133-141].

Tratamiento

El tratamiento de elección para el linfoma esplénico de zona marginal es la esplenectomía.

Enfermedad linfoproliferativa postrasplante

Clínica

La llamada enfermedad linfoproliferativa postrasplante (PTLD) representa una manifestación de una proliferación descontrolada de linfocitos infectados de manera latente por el virus Epstein-Barr (VEB). Se observa en una proporción relativamente pequeña de pacientes trasplantados infectados por el virus VEB que manifiestan una inmunodeficiencia grave de linfocitos T debido a los regímenes inmunosupresores usados en el postrasplante[142].

La frecuencia de esta enfermedad dependerá del tipo de trasplante y del tipo de inmunosupresión escogida. La enfermedad ocurre en un 1-2% de pacientes con trasplante de riñón, en un 0,5-10% de receptores de trasplante de médula ósea, en un 2-15% de trasplantados de hígado, en un 2-15% de pacientes con trasplante de corazón, y entre un 10-20% de trasplantados de pulmón. La incidencia de esta enfermedad aumenta en pacientes postrasplante con infección primaria por VEB, en aquellos con infección por citomegalovirus y en receptores de trasplante de médula ósea con HLA no idéntico *(mismatched)* o con depleción de células T. Se ha observado una correlación entre la duración de la inmunosupresión y la clínica. La utilización de anticuerpos anti-CD3 (OKT3) solo o en combinación con otros fármacos se considera un factor de riesgo. La aparición es muy variable, puede ocurrir en los primeros 6 meses de tratamiento inmunosupresor postrasplante como puede diagnosticarse varios años después de éste. Los tejidos afectos con PTLD muestran expresión de las cinco proteínas latentes del virus VEB y los ARN codificando el virus. La enfermedad es la manifestación de una proliferación descontrolada de linfocitos B infectados por VEB sin una adecuada inmunidad de células T contra el virus.

Las manifestaciones de la enfermedad son diversas, desde síntomas característicos de una mononucleosis infecciosa a síntomas derivados de tumoraciones en el tracto gastrointestinal, hígado, pulmón u otros órganos. En niños el órgano más afectado es el abdomen (64%), y le sigue el tórax con un 50%. El órgano trasplantado es frecuentemente el órgano en que se origina la enfermedad, posiblemente debido a una acumulación de células inflamatorias así como de citocinas y quimiocinas que los linfocitos producen. Muchos pacientes muestran niveles elevados de VEB asociado a los linfocitos en plasma. El diagnóstico se hace mediante el análisis histopatológico del órgano dañado, que debe ser compatible con los hallazgos de una enfermedad linfoproliferativa conjuntamente con una serología propia de una infección por VEB[142].

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es reducir la inmunosupresión de linfocitos T, así como el número de células B infectadas por el virus. Si bien no hay un tratamiento estándar, se ha de procurar, si es posible, descontinuar el tratamiento inmunosupresor, o al menos, de no ser posible, por temor a perder el injerto, reducir las dosis de los fármacos

inmunosupresores para facilitar la recuperación de los linfocitos T. De presentarse tumoraciones en el tracto digestivo, se opta por su resección quirúrgica. La RT se utilizará en casos de afectación del cerebro. El tratamiento con rituximab (anti-CD20) ha resultado en remisiones completas. También se han encontrado remisiones utilizando dosis bajas de ciclofosfamida y de prednisona. También se ha utilizado con buenos resultados ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona. El uso de IFN α ha inducido remisiones completas, pero su uso podría aumentar el riesgo al rechazo del injerto. Inmunoterapia adoptiva, con infusión de linfocitos T reactivos a VEB de sujetos compatibles con HLA, se ha utilizado en ocasiones con buenos resultados. Aunque también se han utilizado antivirales (aciclovir y ganciclovir) de manera profiláctica con muestras de cierta efectividad, estos estudios se han realizado de forma incontrolada.

El pronóstico de esta enfermedad es difícil de establecer habida cuenta la gran variedad de situaciones y la falta de estudios controlados. Según lo publicado en la literatura, podemos decir que existe entre un 40-70% de mortalidad en receptores de trasplante de órganos sólidos. La utilización de anti-CD20 se ha asociado a un 50-65% de remisiones completas, con una supervivencia al año del 50%.

Síndrome de Sézary

Clínica

El síndrome de Sézary se caracteriza por eritrodermia, linfadenopatías y una proliferación neoplásica de linfocitos T. Se trataría de la forma eritrodérmica de la micosis fungoide, afectando fundamentalmente a la piel, con una eritrodermia infiltrativa, exfoliativa y con prurito, que puede llegar a ser muy grave. La eritrodermia puede causar pérdida de cabello, distrofia de las uñas y liquenificación de la piel. Al igual que ocurría en micosis fungoide, aquí también se pueden presentar linfadenopatías, en este caso participando el tejido linfoide cutáneo[143,144].

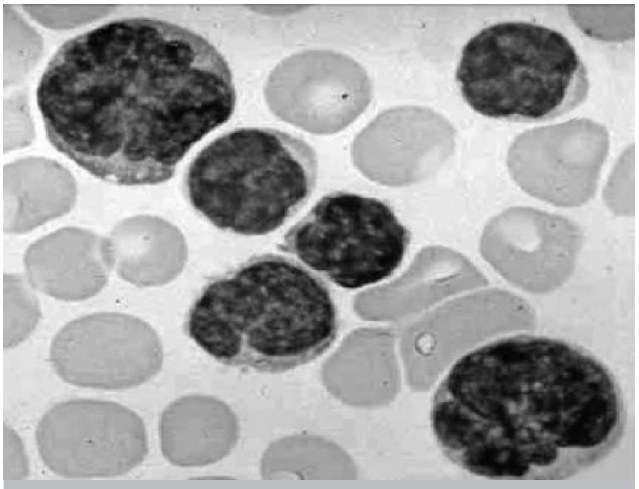


Figura 8. Morfología de los linfocitos en el síndrome de Sézary.

El diagnóstico de síndrome de Sézary se basa en el conjunto de su cuadro clínico, y en particular la histopatología, muy característica de sus lesiones cutáneas, en las que se observan los llamados microabscesos de Pautrier y epidermotropismo, así como la identificación de las células de Sézary en la piel y en la sangre periférica. Estas células son típicas del síndrome, y se caracterizan por ser grandes, con un gran núcleo de aspecto «carnoso» y de contorno cerebriforme (Fig. 8). Estas células presentan un porcentaje muy variable del total de los leucocitos de un caso a otro y se identifican por su fenotipo: CD2+, CD3+ CD7+, CD4+ y TdT–. La organización europea de tratamiento del cáncer (EORTC) define un criterio hematológico para el diagnóstico de síndrome de Sézary incluyendo una relación CD4:CD8 superior a 10 y la existencia de células T clonales. Hay dos criterios asociados a pronóstico: uno que considera el criterio de la EORTC, con una media de supervivencia de tan sólo 2 años, y otro, el de Russell-Jones y Whittaker, que contempla un 5% de células Sézary circulando en sangre periférica combinado con evidencia de una población de células T de origen clonal. Este criterio define una masa tumoral menor y se asocia a 45 meses de supervivencia media. Uno de los desafíos en el diagnóstico del síndrome de Sézary es que no todos los pacientes muestran las clásicas células grandes de núcleo cerebroide; algunos pacientes presentan células de tamaño mediano e incluso pequeño en comparación con las clásicas,

y pueden confundirse con linfocitos reactivos de la piel por un proceso inflamatorio. Por todo ello, se deben utilizar en la mayoría de ocasiones métodos sofisticados para alcanzar el diagnóstico. La presencia de una población de linfocitos T anormal puede demostrar fácilmente, ya sea por citogenética o por citometría de flujo, la pérdida del antígeno CD26 o demostrar la clonalidad del receptor de la célula T (TCR). Cualquier pérdida de algún elemento de los que definen el criterio del síndrome de Sézary debería hacer que cuestionásemos un posible diagnóstico. La presencia tanto en la piel como en sangre periférica de una población idéntica de linfocitos T clonal es una indicación de que se trata con la mayor probabilidad de un caso de leucemia cutánea de células T (CTCL)[143-151].

Tratamiento

El tratamiento del síndrome de Sézary sigue el de la micosis fungoide, y dependerá de su estadiaje, aunque no existe una clasificación consensuada. Tratamiento de primera línea en estadios iniciales IA, IB y IIA: tratamiento dirigido a la piel; IIB: RT/haz de electrones a toda la piel (TSEB); III: PUVA ± IFN α o fotoféresis extracorpórea ± IFN α o metotrexato; IVA: RT/TSEB o QT; IVB: RT o QT.

Terapia tópica

La mecloretamina es un tratamiento efectivo en estadios iniciales, con una tasa de respuestas del 51-80% (IA); 26-68% en IB; 61% en IIA; 22-60% en III. La curación es posible en casos IA. Otros agentes utilizados de forma tópica son carmustina (BCNU), corticoides, retinoides (bexarotene) y peldesine (BCX-34).

Fototerapia

La fototerapia utilizando PUVA (psoralén más rayos ultravioleta de longitud de onda A), la fotoquimioterapia y la UVA a dosis altas se han utilizado en este síndrome. Con PUVA se han conseguido tasas de respuesta de 79-88% en estadio IA y 52-59% en estadio IB, con una gran variedad en la duración de las respuestas. A pesar de que el tratamiento con PUVA es uno de los más efectivos para tratar esta condición en estadios iniciales, no existen datos que hagan pensar que su uso mejore la supervivencia de estos pacientes. Existe el temor de poder generar tumores cutáneos no melanoma con este tratamiento cuando el número de sesiones excede el de 200 o cuando se alcanza una dosis total acumulativa de 1.200 J/cm^2.

Inmunoterapia

La utilización de inmunoterapia para el tratamiento de micosis fungoide/síndrome de Sézary está justificada por la propia acción del IFN α en cuanto a aumento de las respuestas citotóxicas antitumorales de los linfocitos T e inducción de citocinas del tipo 1T facilitadoras.

La tasa de respuestas con este agente son del 45-74%, con un porcentaje de RC del 10-27%. Dosis altas parecen obtener mejores tasas de respuesta que dosis bajas, y estadios iniciales mejores que estadios avanzados.

Fotoféresis extracorpórea

El tratamiento por fotoféresis extracorpórea está aprobado en EE.UU. para su uso en leucemia cutánea de células T. Mejoría de la supervivencia se ha observado en algunos estudios, con una media de 30-100 meses. Dos estudios aleatorizados con cruzamiento de brazo han demostrado que el tratamiento por fotoféresis extracorpórea es equivalente al metotrexato oral, pero inferior a PUVA en estadios IB.

Tratamientos sistémicos

– Retinoides. La utilización de retinoides (etretinato, acitretin, isotretinoide) ha demostrado

una tasa de respuestas media del 58%, con RC en el orden del 19% y una duración que varía entre 3-13 meses. Últimamente se ha estudiado el agente bexarotere, que se une al receptor X retinoico. A la dosis de 300 mg/m^2/día, ha demostrado una eficacia del 54% en estadios iniciales y del 45% en estadios avanzados. Presenta efectos secundarios importantes como hiperlipemia e hipotiroidismo hipotalámico.

– Anticuerpos con o sin toxinas. La utilización de la toxina diftérica acoplada a la IL-2 (denileucina diftitox) en estadio IB ha demostrado una tasa de respuestas del 30% y de RC del 10%, con una duración media de la respuesta de 6,9 meses.

Varios anticuerpos monoclonales se han usado en el síndrome de Sézary: anti-CD4 quimérico humanizado y anti-CD52 humanizado (alemtuzumab, CAMPATH-1H). Los ensayos realizados con estos anticuerpos han dado unos resultados muy variables y de corta duración[145].

Radioterapia

– Radioterapia superficial. El tratamiento de placas cutáneas erosionadas, gruesas o tumores de la CTCL pueden ser tratados con esta modalidad terapéutica de manera exitosa con RT de ortovoltaje fraccionada. Tumores más grandes pueden tratarse con haces de electrones, variando la dosis de energía en función del tamaño y del grosor del tumor.

El TSEB aporta un alto índice de respuestas que se correlacionan con el estadio de la enfermedad. Así, se obtiene hasta un 96% de RC en estadios IA, IB y IIA; un 36% en IIB y un 60% en eritrodermia (III). La tasa de recaídas, desafortunadamente, es elevada. Se ha observado que con dosis más altas y de mayor energía se obtienen RC de mayor duración, con una SLE a los 5 años del 10-23%. El tratamiento con TSEB debe reservarse para aquellos pacientes que han recidivado después de una primera y segunda línea de tratamiento. La EORTC ha publicado sus recomendaciones con respecto al tratamiento de CTCL con TSEB.

Quimioterapia

Se ha utilizado monoterapia con metotrexato, análogos de las purinas, gemcitabina, doxorrubicina; sin embargo, la falta de estudios bien controlados hace muy difícil interpretar los resultados. Posiblemente, la monoterapia estaría indicada más en tratamiento paliativo por su menor toxicidad frente a la terapia combinatoria. Los estadios avanzados de la enfermedad requieren tratamiento sistémico con QT, aunque sus respuestas son de corta duración. Se ha observado una tasa de respuestas del 81% con varios regímenes de combinación de agentes quimioterápicos, con RC del 38% y una duración de 5-41 meses.

Leucemia/linfoma de origen T del adulto

Clínica

La leucemia/linfoma T del adulto representa una enfermedad única asociada al retrovirus C linfotrófico HTLV-1. Este retrovirus, al infectar a la célula introduce un segmento del provirus denominado px que induce la expresión de receptores de la IL-2 en la superficie celular. Este hecho facilita la proliferación y expansión maligna de los linfocitos T. La mayoría de las investigaciones sobre las propiedades oncogénicas de este virus se han centrado en el transcriptor viral Tax. Esta enfermedad es muy frecuente en Japón, Caribe, África central y en ciertos países de Sudamérica. Se calcula que viven en el mundo entre 10-20 millones de personas infectadas por este virus. En Europa se identifican casos aislados de inmigrantes procedentes de estas zonas del mundo[152].

Esta entidad suele presentarse de varias maneras: aguda, progresiva, crónica y linfomatosa. Esta última, por lo general, se presenta de manera difusa, afectando a órganos como bazo, hígado y médula ósea, al hueso manifestándose como lesiones líticas, hipercalcemia y la aparición en sangre periférica de células malignas. La afectación al cerebro es bastante frecuente en el caso de la presentación aguda, siendo la media de supervi-

vencia de entre 6 meses y 1 año, con menos de un 5% de supervivencia a los 5 años. La presentación progresiva *smoldering* se caracteriza por leucocitosis y afectación cutánea, y la forma crónica se manifiesta con leucocitosis (leucemia), linfadenopatías, pero sin hipercalcemia ni afectación cerebral. Las células ATL presentan una morfología muy característica, son grandes y con un núcleo multilobulado, en ocasiones de apariencia cerebroide. Su fenotipo se define por marcadores de células T: CD2, CD3, CD4 y CD5, conjuntamente con los marcadores de activación: receptor de la cadena α de la IL-2 CD25, HLA-DP, HLA-DQ y HLA-DR. Se han descrito algunas variantes como: CD4-CD8+ y CD4-CD8–. No se han identificado alteraciones cromosómicas específicas en este tipo de leucemia. Se han observado anormalidades en el cromosoma 6 y 14 y en trisomía 3 y 7. Hay que diferenciar ATL de CTCL. La leucocitosis en ATL puede ser muy elevada, de 50.000-100.000 células, o incluso mayor, que contrasta con los valores más bajos que normalmente acompañan a una CTCL. Obviamente, una serología positiva a HTLV-1 facilita su diagnóstico[152]. Los pacientes con esta enfermedad se hallan inmunosuprimidos de manera importante, por lo que no es de extrañar la aparición frecuente de infecciones oportunistas del tipo neumonía por *Pnemocystiis firoveci* o diseminación por *Strongyloides*.

Tratamiento

El tratamiento de la leucemia/linfoma de células T del adulto, en particular el de las formas aguda y linfomatosa, es muy decepcionante. Un estudio extenso entre más de 800 japoneses padeciendo esta enfermedad y tratados con varios regímenes quimioterapéuticos aportó una media de supervivencia de 6,2 y 10,2 meses, respectivamente. Los regímenes son los de un LNH o de una leucemia linfoblástica. En teoría, con los mejores regímenes se ha llegado a obtener hasta un 40% de RC.

La utilización de desoxicoformicina e irinotecan ha dado resultados muy decepcionantes, mientras que el trasplante alogénico de médula ósea ha resultado en estos pacientes muy beneficioso. El tratamiento con la llamada terapia antidiana, que utiliza anticuerpos monoclonales anti-Tac, ha obtenido RC y parciales nada despreciables.

También se ha probado la combinación azidotimidina (AZT) e IFN α, obteniéndose una tasa de respuestas alta. Últimamente se ha ensayado, de manera empírica, el uso de trióxido de arsénico (As_2O_3) en combinación con IFN α a dosis altas.

Las formas menos agresivas de esta enfermedad poseen un curso más indolente, y los pacientes refieren una historia con manifestaciones cutáneas. En estos casos quizá no sea adecuado tratar a estos pacientes, porque no parece que mejoremos la supervivencia y porque puede exacerbar su estado de inmunodeficiencia. Agentes como etopósido oral, anti-IL-2R, AZT o IFN α son posiblemente más eficaces que dosis altas de QT. Nuevos agentes y nuevas estrategias de tratamiento son necesarios para un óptimo tratamiento. El anticuerpo monoclonal anti-CD52 presenta un perfil terapéutico muy prometedor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chiorazzi N, Rai KR, Ferrarini M. Chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2005;352:804-15.
2. Ghia P, Caligaris-Cappio F. The origin of B cell chronic lymphocytic leukemia. Seminars in Oncology. 2006;150-6.
3. Ghia P, Ferreri AM, Caligaris-Cappio F. Chronic lymphocytic leukemia. Critical Reviews in Oncology Hematology. 2007. Epub ahead of print.
4. Rozman C, Montserrat E. Chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 1995;333:1052-7. Erratum. N Engl J Med. 1995;333:1515.
5. Densmore JJ, Williams ME. Lymphoproliferative diseases. En: Williams WE, Kahn MJ, eds. ASH-SAP. 2.ª ed. New Jersey: Blackwell Publishing; 2005. p. 236-8.
6. Kelsoe G. B cell diversification and differentiation in the periphery. J Exp Med. 1994;180:5-6.
7. De Vinuesa CG, Cook MC, Ball J, et al. Germinal centers without T cells. J Exp Med. 2000;191:485-94.
8. Monson NL, Foster SJ, Brezinschek HP, Brezinschek RI, Dorner T, Lipsky PE. The role of CD40-CD40 ligand (CD154) interactions in immunoglobulin light chain repertoire generation and somatic mutation. Clin Immunol. 2001;100:71-81.
9. Weller S, Faili A, García C, et al. CD40-CD40L independent Ig gene hypermutation suggests a second B cell diversification pathway in humans. Proc Natl Acad Sci USA. 2001;98:1166-70.
10. Toellner KM, Jenkinson WE, Taylor DR, et al. Low-level hypermutation in T cell independent germinal centers compared with high mutation rates associated with T cell-dependent germinal centers. J Exp Med. 2002;195:383-9.
11. Niiro H, Clark EA. Regulation of B cell fate by antigen-receptor signals. Nat Rev Immunol. 2002;2:945-56.
12. Chan AC, Iwashima M, Turck CW, Weiss A. ZAP-70: a 70 kD protein-tyrosine kinase that associates with the TCR zeta chain. Cell. 1992;71:649-62.
13. Starr TK, Jameson SC, Hogkist KA. Positive and negative selection of T cells. Annu Rev Immunol. 2003;139-48.
14. Boggs DR, Chen SC, Zhang ZN, Zhang A. Chronic lymphocytic leukemia in China. Am J Hematol. 1987;25:349-54.
15. Dameshek W. Chronic lymphocytic leukaemia – An accumulative disease of immunologically incompetent lymphocytes. Blood. 1967;29(Suppl):566-84.

16. Patel DV, Rai KR. Chronic lymphocytic leukemia. En: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, et al., eds. Hematology, principles and practice. 4.ª ed. Filadelfia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. 1437-54.
17. Matutes E, Owusu-Ankomah K, Morilla R, et al. The immunological profile of B cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnostic of CLL. Leukemia. 1994;8:1640-5.
18. Moreau EJ, Matutes E, A'Hern RP, et al. Improvement of the chronic lymphocytic leukemia scoring system with the monoclonal antibody SN8 (CD79b). Am J Clin Pathol. 1997;108:378-82.
19. Ternynck T, Dighiero G, Follezou J, Binet JL. Comparison of normal and CLL lymphocyte surface Ig determinants using peroxidase-labeled antibodies. I. Detection and quantitation of light chain determinants. Blood. 1974;43:789-95.
20. Zupo S, Isnardi L, Megna M, et al. CD38 expression distinguishes two groups of B cell chronic lymphocytic leukemias with different responses to anti-IgM antibodies and propensity to apoptosis. Blood. 1996;88:1365-74.
21. Damle RN, Wasil T, Fais F, et al. IgV gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. Blood. 1999;94:1840-7.
22. Ibrahim S, Keating M, Do KA, et al. CD38 expression as an important prognostic factor in B cell chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2001;98:181-6.
23. Jelinek DF, Tschumper RC, Geyer SM, et al. Analysis of clonal B cell CD38 and immunoglobulin variable region sequence status in relation to clinical outcome for B-chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol. 2001;115:854-61.
24. Crespo M, Bosch F, Villamor N, et al. ZAP-70 expression as a surrogate for immunoglobulin-variable-region mutations in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2003;348:1764-75.
25. Chen L, Widhopf G, Huynh L, et al. Expression of ZAP-70 is associated with increased B cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2002;100:4609-14.
26. Wiestner A, Rosenwald A, Barry TS, et al. ZAP-70 expression identifies a chronic lymphocytic leukemia subtype with unmutated immunoglobulin genes, inferior clinical outcome, and distinct gene expression profile. Blood. 2003;101:4944-51.
27. Orchard JA, Ibbotson RE, Davis Z, et al. ZAP-70 expression and prognosis in chronic lymphocytic leukaemia. Lancet. 2004;363:105-11.
28. Rassenti LZ, Huynh L, Toy TL, et al. ZAP-70 compared with immunoglobulin heavy-chain gene mutation status as a predictor of disease progression in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2004;351:893-901.
29. Schroeder HW Jr, Dighiero G. The pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia: analysis of the antibody repertoire. Immunol Today. 1994;15:288-94.
30. Hashimoto S, Dono M, Wakai M, et al. Somatic diversification and selection of immunoglobulin heavy and light chain variable region genes in IgG+ CD5+ chronic lymphocytic leukemia B cells. J Exp Med. 1995;181:1507-17.
31. Oscier DG, Thompsett A, Zhu D, Stevenson FK. Differential rates of somatic hypermutation in V(H) genes among subsets of chronic lymphocytic leukemia defined by chromosomal abnormalities. Blood. 1997;89:4153-60.
32. Fais F, Ghiotto F, Hashimoto S, et al. Chronic lymphocytic leukemia B cells express restricted sets of mutated and unmutated antigen receptors. J Clin Invest. 1998;102:1515-25.
33. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, Oscier DG, Stevenson FK. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. Blood. 1999;94:1848-54.
34. Krober A, Seiler T, Benner A, et al. V(H) mutation status, CD38 expression level, genomic aberrations, and survival in chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2002;100:1410-6.
35. Thunberg U, Johnson A, Roos G, et al. CD38 expression is a poor predictor for VH gene mutational status and prognosis in chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2001;97:1892-4.
36. Ghia P, Guida G, Stella S, et al. The pattern of CD38 expression defines a distinct subset of chronic lymphocytic leukaemia (CLL) patients at risk of disease progression. Blood. 2003;101:1262-9.
37. Cavalli F, Isaacson PG, Gascoyne RD, Zucca E. MALT lymphomas. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program). 2001;241-58.
38. Broker BM, Klajman A, Youinou P, et al. Chronic lymphocytic leukemic (CLL) cells secrete multispecific autoantibodies. J Autoimmun. 1988;1:469-81.
39. Sthoeger ZM, Wakai M, Tse DB, et al. Production of autoantibodies by CD5-expressing B lymphocytes from patients with chronic lymphocytic leukemia. J Exp Med. 1989;169:255-68.
40. Borche L, Lim A, Binet JL, Dighiero G. Evidence that chronic lymphocytic leukaemia B lymphocytes are frequently committed to production of natural autoantibodies. Blood. 1990;76:562-9.
41. Schwartz RS, Stollar BD. Heavy-chain directed B cell maturation: continuous clonal selection beginning at the pre-B cell stage. Immunol Today. 1994;15:27-32.
42. Casola S, Otipoby KL, Alimzhanov M, et al. B cell receptor signal strength determines B cell fate. Nat Immunol. 2004;5:317-27.
43. Monroe JG. Ligand-independent tonic signaling in B cell receptor function. Curr Opin Immunol. 2004;16:288-95.
44. Hivroz C, Grillot-Courvalin C, Brouet JC, Seligmann M. Heterogeneity of responsiveness of chronic lymphocytic leukemic B cells to B cell growth factor or interleukin 2. Eur J Immunol. 1986;16:1001-4.
45. Karray S, Merle-Beral H, Vázquez A, Gerard JP, Debre P, Galanaud P. Functional heterogeneity of B-CLL lymphocytes: dissociated responsiveness to growth factors and distinct requirements for a first activation signal. Blood. 1987;70:1105-10.
46. Michel F, Merle-Beral H, Legac E, Michel A, Debre P, Bismuth G. Defective calcium response in B-chronic lymphocytic leukaemia cells: alteration of early protein tyrosine phosphorylation and of the mechanism responsible for cell calcium influx. J Immunol. 1993;150:3624-33.
47. Lankester AC, Van Schijndel GM, Van der Schoot CE, Van Oers MH, Van Noesel CJ, Van Lier RA. Antigen receptor non-responsiveness in chronic lymphocytic leukaemia B cells. Blood. 1995; 86:1090-7.
48. Chiorazzi N, Ferrarini M. B cell chronic lymphocytic leukemia: lessons learned from studies of the B cell antigen receptor. Annu Rev Immunol. 2003;21:841-94.
49. Stevenson FK, Caligaris-Cappio F. Chronic lymphocytic leukemia: revelations from the B cell receptor. Blood. 2004;103:4389-95.
50. Zupo S, Cutrona G, Mangiola M, Ferrarini M. Role of surface IgM and IgD on survival of the cells from B cell chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2002;99:2277-8.
51. Bernal A, Pastore RD, Asgary Z, et al. Survival of leukemic B cells promoted by engagement of the antigen receptor. Blood. 2001;98:3050-7.
52. Zupo S, Massara R, Dono M, et al. Apoptosis or plasma cell differentiation of CD38-positive B-chronic lymphocytic leukemia cells induced by cross-linking of surface IgM or IgD. Blood. 2000;95:1199-206.
53. Panayiotidis P, Jones D, Ganeshaguru K, Foroni L, Hoffbrand AV. Human bone marrow stromal cells prevent apoptosis and support the survival of chronic lymphocytic leukaemia cells *in vitro*. Br J Haematol. 1996;92:97-103.
54. Deaglio S, Capobianco A, Bergui L, et al. CD38 is a signaling molecule in B cell chronic lymphocytic leukemia cells. Blood. 2003;102:2146-55.
55. Orsini E, Foa R. Cytokines and regulatory molecules in the pathogenesis and clinical course of B cell chronic lymphocytic leukemia. En: Cheson BD, ed. Chronic lymphoid leukemias. 2.ª ed. Nueva York: Marcel Dekker; 2001. p. 127-60.
56. Chen H, Treweeke AT, West DC, et al. *In vitro* and *in vivo* production of vascular endothelial growth factor by chronic lymphocytic leukemia cells. Blood. 2000;96:3181-7.
57. Lee YK, Bone ND, Strege AK, Shanafelt TD, Jelinek DF, Kay NE. VEGF receptor phosphorylation status and apoptosis is modulated by a green tea component, epigallocatechin-3-gallate (EGCG), in B cell chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2004;104:788-94.
58. Burger JA, Kipps TJ. Chemokine receptors and stromal cells in the homing and homeostasis of chronic lymphocytic leukaemia B cells. Leuk Lymphoma. 2002;43:461-6.
59. Granziero L, Ghia P, Circosta P, et al. Survivin is expressed on CD40 stimulation and interfaces proliferation and apoptosis in B cell chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2001;97:2777-83.
60. Pedersen IM, Kitada S, Leoni LM, et al. Protection of CLL B cells by a follicular dendritic cell line is dependent on induction of Mcl-1. Blood. 2002;100:1795-801.
61. Ghia P, Caligaris-Cappio F. The indispensable role of microenvironment in the natural history of low-grade B cell neoplasms. Adv Cancer Res. 2000;79:157-73.
62. Messmer B, Messmer D, Allen SL, et al. *In vivo* measurements document the dynamic cellular kinetics of chronic lymphocytic leukemia B cells. J Clin Invest. 2005;115(3):755-64.
63. Damle RN, Batliwalla FM, Ghiotto F, et al. Telomere length and telomerase activity delineate distinctive replicative features of the B CLL subgroups defined by immunoglobulin V gene mutations. Blood. 2004;103:375-82.

64. Messmer BT, Albesiano E, Efremov DG, et al. Multiple distinct sets of stereotyped antigen receptors indicate a role for antigen in promoting chronic lymphocytic leukemia. J Exp Med. 2004;200:510-25.
65. Ghia P, Stamatopoulos K, Belessi C, et al. Geographic patterns and pathogenic implications of IGHV gene usage in chronic lymphocytic leukemia: the lesson of the IGHV3-21 gene. Blood. 2005; 105:1678-85.
66. Damle RN, Wail T, Fais F, et al. IgV gene mutation status and CD38 expression as novel prognosis indicators in chronic lymphocytic leukemia. Blood. 1999;94:1840-7.
67. Stankovic T, Weber P, Steward G, et al. Inactivation of ataxia telangiectasia mutated gene in B cell chronic lymphocytic leukemia. Lancet. 1999;353:26-9.
68. Schaffner C, Stilgenbaur S, Rappold GA, et al. Somatic ATM mutations indicate a pathogenic role of ATM in B cell chronic lymphocytic leukemia. Blood. 1999;94:748-53.
69. Bullrich F, Rasio D, Kitada S, et al. ATM mutations in B cell chronic lymphocytic leukemia. Cancer Res. 1999;59:24-7.
70. Matutes E, Oscier D, García-Marco, J et al. Trisomy 12 defines a group of CLL with atypical morphology: correlation between cytogenetic, clinical and laboratory features in 544 patients. Br J Haematol. 1996;92:382-8.
71. Juliusson G, Oscier D, Fitchett M, et al. Prognostic subgroups in B cell chronic lymphocytic leukemia defined by specific chromosomal abnormalities. N Engl J Med. 1990;323:720-4.
72. Rai KR, Han T. Prognostic factors and clinical staging in chronic lymphocytic leukemia. Hematol Oncol Clin North Am. 1990; 4:447-56.
73. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. Cancer. 1981;48:198-206.
74. Cheson BD, Bennett JM, Grever M, et al. National Cancer Institute sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia revised guidelines for diagnostic and treatment. Blood. 1996;87:4990-7.
75. Vinolas N, Reverter JC, Urbano-Ispizua A, et al. Lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukemia: un update of its prognostic significance. Blood Cells. 1987;12:457-70.
76. Montserrat E, Villamor N, Reverter JC, et al. Bone marrow assessment in B cell chronic lymphocytic leukemia: aspirate or biopsy? A comparative study in 258 patients. Br J Haematol. 1996;93:111-6.
77. Keating MJ. Chronic lymphocytic leukemia. Semin Oncol. 1999; 79:107-14.
78. Zupo S, Isnardi L, Megna M, et al. CD38 expression distinguishes two groups of B cell chronic lymphocytic leukemias with different responses to anti-IgM antibodies and propensity to apoptosis. Blood. 1996;88:1365-74.
79. Ibrahim S, Keating M, Do KA, et al. CD38 expression as an important prognostic factor in B cell chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2001;98:181-6.
80. Jelinek DF, Tschumper RC, Geyer SM, et al. Analysis of clonal B cell CD38 and immunoglobulin variable region sequence status in relation to clinical outcome for B-chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol. 2001;115:854-61.
81. Crespo M, Bosch F, Villamor N, et al. ZAP-70 expression as a surrogate for immunoglobulin-variable-region mutations in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2003;348:1764-75.
82. Chen L, Widhopf G, Huynh L, et al. Expression of ZAP-70 is associated with increased B cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2002;100:4609-14.
83. Wiestner A, Rosenwald A, Barry TS, et al. ZAP-70 expression identifies a chronic lymphocytic leukemia subtype with unmutated immunoglobulin genes, inferior clinical outcome, and distinct gene expression profile. Blood. 2003;101:4944-51.
84. Orchard JA, Ibbotson RE, Davis Z, et al. ZAP-70 expression and prognosis in chronic lymphocytic leukaemia. Lancet. 2004;363:105-11.
85. Rassenti LZ, Huynh L, Toy TL, et al. ZAP-70 compared with immunoglobulin heavy-chain gene mutation status as a predictor of disease progression in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2004;351:893-901.
86. Dighiero G, Maloum K, Desablens B, et al. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 1998;338:1506-14.
87. Wierda WG, O'Brien SM. Initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. Semin Oncol. 2006;33:202-9.
88. Keating MJ, O'Brien S, Lerner S, et al. Long-term follow-up of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) receiving fludarabine regimens as initial therapy. Blood. 1998;92:1165-71.
89. O'Brien S, Kantarjian H, Beran M, et al. Results of fludarabine and prednisone therapy in 264 patients with chronic lymphocytic leukemia with multivariate analysis-derived prognostic model for response to treatment. Blood. 1993;82:1695-700.
90. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2000;343:1750-7.
91. Leporrier M, Chevret S, Cazin B, et al. Randomized comparison of fludarabine, CAP, and ChOP in 938 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia patients. Blood. 2001; 98:2319-25.
92. Robak R, Blonski JZ, Kasznicki M, et al. Cladribine with prednisone vs. chlorambucil with prednisone as first-line therapy in chronic lymphocytic leukemia: report of a prospective, randomized, multicenter trial. Blood. 2000;96:2723-9.
93. Yamauchi T, Nowak BJ, Keating MJ, Plunkett W. DNA repair initiated in chronic lymphocytic leukemia lymphocytes by 4-hydroperoxycyclophosphamide is inhibited by fludarabine and clofarabine. Clin Cancer Res. 2001;7:3580-9.
94. O'Brien SM, Kantarjian HM, Cortes J, et al. Results of the fludarabine and cyclophosphamide combination regimen in chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2001;19:1414-20.
95. Flinn IW, Byrd JC, Morrison C, et al. Fludarabine and cyclophosphamide with filgrastim support in patients with previously untreated indolent lymphoid malignancies. Blood. 2000;96:71-5.
96. Eichhorst BJ, Busch R, Hopfinger G, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide vs. fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2006;107:885-91.
97. Hainsworth JD, Litchy S, Barton JH, et al. Single-agent rituximab as first-line and maintenance treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. J Clin Oncol. 2003;21:1746-51.
98. Wierda W, O'Brien S, Wen S, et al. Chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2005; 23:4070-8.
99. Byrd JC, Peterson BL, Morrison VA, et al. Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent vs. sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B cell chronic lymphocytic leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712). Blood. 2003;101:6-14.
100. Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, et al. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2005;23:4079-88.
101. Keating MJ, Flinn I, Jain V, et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. Blood. 2002;99:3554-61.
102. Stilgenbauer S, Dohner H. Campath-1H-induced complete remission of chronic lymphocytic leukemia despite p53 gene mutation and resistance to chemotherapy. N Engl J Med. 2002;347:452-3.
103. Lin TS, Moran M, Lucas M, et al. Antibody therapy for chronic lymphocytic leukemia: a promising new modality. Hematol Oncol Clin North Am. 2004;18:895-9.
104. Wierda GW. Current and investigational therapies for patients with CLL. Hematology. Am Soc Hematol. 2006;285-94.
105. Sorensen JM, Vena DA, Fallavollita A, et al. Treatment of refractory chronic lymphocytic leukemia with fludarabine phosphate via the group C protocol mechanism of the National Cancer Institute: five-year follow-up report. J Clin Oncol. 1997;15:458-65.
106. Faderl S, Thomas DA, O'Brien S, et al. Experience with alemtuzumab plus rituximab in patients with relapsed and refractory lymphoid malignancies. Blood. 2003;101:3413-5.
107. Bosch F, Ferrer A, López-Guillermo A, et al. Fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone in the treatment of resistant or relapsed chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol. 2002;119:976-84.
108. Hendry L, Bowen A, Matutes E, et al. Fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia and low grade non-Hodgkin's lymphoma. Leuk Lymphoma. 2004;45:945-50.
109. Kennedy B, Rawstron A, Carter C, et al. Campath-1H and fludarabine in combination are highly active in refractory chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2002;99:2245-7.
110. Pfitzner T, Engert A, Wittor H, et al. A real-time PCR assay for the quantification of residual malignant cells in B cell chronic lymphatic leukemia. Leukemia. 2000;14:754-66.

111. Provan D, Bartlett-Pandite L, Zwicky C, et al. Eradication of polymerase chain reaction-detectable chronic lymphocytic leukemia cells is associated with improved outcome after bone marrow transplantation. Blood. 1996;88:2228-35.
112. Cawley JC. Hairy cell leukemia. En: Young N, Gerson S, High K, eds. Clinical hematology. Filadelfia: Mosby-Elsevier; 2006. p. 460-9.
113. Saven A, et al. Long-term follow-up of patients with hairy cell leukemia after cladribina treatment. Blood. 1998;92:1918-26.
114. Lamy T, Loughran TP Jr. Clinical features of large granular lymphocytic leukemia. Semin Hematol. 2003;40:185-95.
115. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. J Clin Oncol. 1998;16:2780-95.
116. McIntosh GG, Lodge AJ, Watson P, et al. NCL-CD10-270: a new monoclonal antibody recognizing CD10 in paraffin-embedded tissue. Am J Pathol. 1999;154:77-82.
117. Watson P, Wood K, Lodge A, et al. Monoclonal antibodies recognizing CD5, CD10 and CD23 in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue: production and assessment of their value in diagnostic of small B cell lymphoma. Histopathology. 2000;36: 145-50.
118. Lai R, Weiss L, Chang K, et al. Frequency of CD43 expression in non-Hodgkin lymphoma: a survey of 742 cases and further characterization of rare CD43+ follicular lymphomas. Am J Clin Pathol. 1999;111:488-94.
119. Ezdinli E, Costello W, Kucuk O, et al. Effect of the degree of nodularity on the survival of patients with nodular lymphomas. J Clin Oncol. 1987;5:413-8.
120. Hans CP, Weisenburger DD, Vose JM, et al. A significant diffuse component predicts for inferior survival in grade 3 follicular lymphoma, but cytological subtypes do not predict survival. Blood. 2002;7:7-14.
121. Yunis JJ, Mayer MG, Arnesen MA, et al. Bcl-2 and other genomic alterations in the prognosis of large-cell lymphoma. N Engl J Med. 1989;320:1047-54.
122. Limpens J, Stad R, Vos C, et al. Lymphoma-associated translocation t(14;18) in blood B cells of normal individuals. Blood. 1995;85:2528-36.
123. Jardin F, Gaulard P, Buchonnet G, et al. Follicular lymphoma without t(14;18) and with Bcl-6 rearrangement: a lymphoma subtype with distinct pathological, molecular and clinical characteristics. Leukemia. 2002;16:2309-17.
124. Van Oers MHJ. Rituximab maintenance therapy: a step forward in follicular lymphoma. Hematologica. 2007;92:826-33.
125. Argatoff LH, Connors JM, Klasa RJ, et al. Mantle cell lymphoma: a clinicopathologic study of 80 cases. Blood. 1997;89:2067-78.
126. Bosch F, López-Guillermo A, Campo E, et al. Mantle cell lymphoma: presenting features, response to therapy, and prognostic factors. Cancer. 1998;82:567-75.
127. Dorfman DM, Pinkus GS. Distinction between small lymphocytic and mantle cell lymphoma by immunoreactivity for CD23. Mod Pathol. 1994;7:326-31.
128. Fisher RI, Dahlberg S, Nathwani BN, et al. A clinical analysis of two indolent lymphoma entities: mantle cell lymphoma and marginal zone lymphoma (including the mucosa-associated lymphoid tissue and monocytoid B cell subcategories): a Southwest Oncology Group study. Blood. 1995;85:1075-82.
129. Berger F, Felman P, Sonet A, et al. Non-follicular small B cell lymphomas: a heterogeneous group of patients with distinct clinical features and outcome. Blood. 1994;83:2829-35.
130. Rosenwald A, Wright G, Wiestner A, et al. The proliferation gene expression signature is a quantitative integrator of oncogenic events that predicts survival in mantle cell lymphoma. Cancer Cell. 2003;3:185-97.
131. Greiner TC, Moynihan MJ, Chan WC, et al. p53 mutations in mantle cell lymphoma are associated with variant cytology and predict a poor prognosis. Blood. 1996;87:4302-10.
132. Du MQ, Diss TC, Xu CF, et al. Ongoing immunoglobulin gene mutations in mantle cell lymphomas. Br J Haematol. 1997;96:124-31.
133. Arber DA, Rappaport H, Weiss LM. Non-Hodgkin's lymphoproliferative disorders involving the spleen. Mod Pathol. 1997;10:18-32.
134. Mollejo M, Lloret E, Menarguez J, et al. Lymph node involvement by splenic marginal zone lymphoma: morphological and immunohistochemical features. Am J Surg Pathol. 1997;21:772-80.
135. Savilo E, Campo E, Mollejo M, et al. Absence of cyclin D1 protein expression in splenic marginal zone lymphoma. Mod Pathol. 1998;11:601-6.
136. Mateo M, Mollejo M, Villuendas R, et al. 7q31-32 allelic loss is a frequent finding in splenic marginal zone lymphoma. Am J Pathol. 1999;154:1583-9.
137. Corcoran MM, Mould SJ, Orchard JA, et al. Dysregulation of cyclin dependent kinase 6 expression in splenic marginal zone lymphoma through chromosome 7q translocations. Oncogene. 1999;18:6271-7.
138. Sole F, Woessner S, Florensa L, et al. Frequent involvement of chromosomes 1, 3, 7 and 8 in splenic marginal zone B cell lymphoma. Br J Haematol. 1997;98:446-9.
139. Zhu D, Orchard J, Oscier DG, et al. V(H) gene analysis of splenic marginal zone lymphomas reveals diversity in mutational status and initiation of somatic mutation *in vivo*. Blood. 2002;100:2659-61.
140. Algara P, Mateo MS, Sánchez-Beato M, et al. Analysis of the IgV(H) somatic mutations in splenic marginal zone lymphoma defines a group of unmutated cases with frequent 7q deletion and adverse clinical course. Blood. 2002;99:1299-304.
141. Tierens A, Delabie J, Malecka A, et al. Splenic marginal zone lymphoma with villous lymphocytes shows on-going immunoglobulin gene mutations. Am J Pathol. 2003;162:681-9.
142. Jamali FR, Otrock ZK, Soweid AM, et al. An overview of the pathogenesis and natural history of post-transplant T cell lymphoma (corrected and republished article originally printed in Leukemia & Lymphoma. 2007;48:1237-41). Leuk Lymphoma. 2007;48:1780-4.
143. Lessin SR. Cutaneous T cell lymphoma epidemiology: patients providing the power. Arch Dermatol. 2007;143:916-8.
144. Davis MD, Alonso-Llamazares J, McEvoy MT. Sezary syndrome. Eur J Dermatol. 2007;17:96-109.
145. Fraser-Andrews E, Russell-Jones R, Woolford A, et al. Diagnostic and prognostic importance of T cell receptor gene analysis in patients with Sezary syndrome. Cancer. 2001;92:1745-52.
146. Scarisbrick J, Whittaker S, Evans A, et al. Prognostic significance of tumor burden in the blood of patients with erythrodermic cutaneous T cell lymphoma. Blood. 2001;97:624-30.
147. Vonderheid E, Sobel E, Nowell P, et al. Diagnostic and prognostic significance of Sezary cells in peripheral blood smears from patients with cutaneous T cell lymphoma. Blood. 1985;66:358-66.
148. Vonderheid E, Bernengo M, Burg G, et al., for the ISCL. Update on erythrodermic cutaneous T cell lymphoma: report of the International Society for Cutaneous Lymphomas. J Am Acad Dermatol. 2002;46:95-106.
149. Bernengo MG, Novelli M, Quaglino P, et al. The relevance of the CD4+ CD26– subset in the identification of circulating Sezary cells. Br J Dermatol. 2001;144:125-35.
150. Beylot-Barry M, Sibaud V, Thiebaut R, et al. Evidence that an identical T cell clone in skin and peripheral blood lymphocytes is an independent prognostic factor in primary cutaneous T cell lymphomas. J Invest Dermatol. 2001;117:920-6.
151. Bernengo MG, Quaglino P, Comessatti A. Low-dose intermittent alemtuzumab in the treatment of Sezary syndrome: clinical and immunologic findings in 14 patients. Haematologica. 2007;92(6): 784-94.
152. Oshima K. Pathological features of diseases associated with human T cell leukemia virus type I. Cancer Sci. 2007;98:772-8.

Sección S
Cáncer metastásico de primario desconocido

José Manuel López Vega

Capítulo 79

Cáncer de origen desconocido
Maribel Sáez Medina y José Manuel Trigo Pérez

Cáncer de origen desconocido

Maribel Sáez Medina y José Manuel Trigo Pérez

INTRODUCCIÓN

El denominado cáncer de origen desconocido (COD) representa un grupo muy heterogéneo de enfermedades neoplásicas que se presentan inicialmente como metástasis y para las cuales no es posible identificar el tumor primario. La mayoría de autores está de acuerdo en la necesidad de realizar un mínimo de estudios debidamente protocolizados antes de catalogar como tal a un paciente con COD. Aunque históricamente la definición ha cambiado, según han ido variando los criterios de inclusión y las técnicas diagnósticas, actualmente se requiere que el paciente presente un cáncer metastásico, histológicamente documentado, y que se desconozca la localización del tumor primitivo tras una detallada historia clínica, una minuciosa exploración física que incluya examen pélvico y rectal, la realización de una analítica de sangre y una bioquímica, análisis de orina y test de sangre oculta en heces, radiografía de tórax, tomografía axial computarizada (TC) abdominal y mamografía, según los casos, sin obviar la revisión adecuada de la anatomía patológica[1-4].

Generalmente, los pacientes con COD se agrupan, según el estudio inicial a microscopía óptica, en cuatro grandes categorías histológicas que suponen el punto de partida para el desarrollo diagnóstico posterior: adenocarcinomas bien y moderadamente diferenciados (60%), carcinomas/adenocarcinomas pobremente diferenciados (30%), carcinomas escamosos (5%) y neoplasias indiferenciadas (5%). Adicionalmente, gracias a los avances en el diagnóstico histopatológico, en los últimos años se ha identificado una nueva categoría que sería la de los carcinomas con diferenciación neuroendocrina[5].

La localización del tumor primario se diagnostica en menos de un 20-30% de pacientes que debutan inicialmente como un COD. En el caso de necropsia, se identifica la neoplasia primitiva en hasta un 75% de casos, con más frecuencia adenocarcinomas de pulmón (27%) y páncreas (24%) y, en menor medida, otros tumores digestivos, ginecológicos, melanomas, linfomas o sarcomas. La detección *post mortem* del tumor primitivo parece ser mayor en adenocarcinomas bien diferenciados, en tanto que, para los carcinomas indiferenciados, sólo se encuentra tumor en la necropsia en una minoría de los casos[6].

Como grupo, el pronóstico del COD es malo, con una mediana de supervivencia de 6-9 meses, supervivencia al año inferior al 20-25% y escasa respuesta al tratamiento quimioterápico. La heterogeneidad en cuanto a presentaciones clínicas, histología e historia natural ha retrasado la comprensión e investigación de este tipo de neoplasias. En los últimos años, sin embargo, se han hecho avances importantes en el diagnóstico y tratamiento de esta entidad, de tal modo que hemos aprendido a identificar subgrupos de pacientes con características clinicopatológicas favorables, en los que se recomiendan tratamientos específicos, en algunos casos potencialmente curativos.

EPIDEMIOLOGÍA

El COD es relativamente frecuente, representando aproximadamente el 5-10% de todos los

pacientes con cáncer, con una incidencia de 7-12 casos/100.000 habitantes/año en EE.UU. y 5,3-6,7 casos en Europa (Holanda)[7]. Se presenta por igual en ambos sexos (con una ligera predominancia en hombres) y la edad media de aparición es a los 60 años, si bien en pacientes que debutan con carcinomas mal diferenciados de la línea media se sitúa en torno a 40 años. Constituyen la séptima u octava causa de cáncer más frecuente y la cuarta causa de muerte por cáncer, tanto en hombres como en mujeres. Se estima que en un 10% de casos existen antecedentes de otras neoplasias.

BIOLOGÍA DEL CÁNCER DE ORIGEN DESCONOCIDO

Se desconoce el motivo por el cual el tumor primario permanece oculto, y seguimos sin conocer si representa una entidad biológicamente diferente, con características genotípicas y fenotípicas específicas, o si se trata de una mera presentación clínica de un tumor metastásico que no puede ser detectado por técnicas diagnósticas habituales[8,9]. Los avances en el conocimiento de la biología molecular de otros tumores han permitido iniciar una serie de investigaciones en el COD, en un intento de identificar qué mecanismos podrían estar implicados en el desarrollo íntimo de este tipo de tumores y su valor potencial como dianas terapéuticas. La información hasta ahora es muy preliminar y poco concluyente, y enmarcada en el contexto de una situación clínica de gran heterogeneidad, con diferentes interpretaciones biológicas. La tecnología emergente de los *microarrays* probablemente venga a ofrecer muchas respuestas a la hasta ahora desconocida fisiopatología del COD.

Anormalidades cromosómicas

Algunos investigadores han propuesto que el cáncer de origen desconocido puede ser el resultado de la expansión clonal precoz de un grupo de células tumorales cuya carga genética (relacionada con el cromosoma 1p) favorece la diseminación a distancia y no el crecimiento local (patrón metastático tipo 2). Teóricamente, el 1p normal contiene importantes genes supresores de la expresión del fenotipo metastásico, de manera que alteraciones en el cromosoma explicarían el comportamiento acelerado de este tipo de tumores. Lo que no es conocido es por qué los COD, a diferencia de otros tumores con patrón tipo 2, no desarrollan el tumor primitivo y presentan una diseminación metastásica no predecible.

La aneuploidía es una alteración frecuente de los tumores sólidos (70-90%) y también ha sido descrita en hasta un 70% de los COD, sin traducción biológica en cuanto al patrón metastásico del tumor ni impacto en la supervivencia.

Oncogenes, genes supresores de tumores y oncoproteínas

En el COD se ha estudiado la sobreexpresión de varios genes, incluyendo *bcl-2* (40%), *HER-2* (4-24%), *EGFR* (4-72%), *c-Kit* (4-13%), *p53* (48-53%), *c-myc* (23%) y *Ras* (23%), que inicialmente no parece ser diferente a la de otros tumores de origen conocido[10-14]. En general, se desconoce cuál es la implicación de estos genes en la fisiopatología de estos tumores, así como su potencial papel como dianas terapéuticas, y parecen proporcionar hasta ahora escasa información pronóstica.

Angiogénesis

Más recientemente se ha descrito la sobreexpresión de otros factores relacionados con la angiogénesis, fundamentalmente VEGF, trombospondina 1 y CD34, relacionado con la densidad de los microvasos. Los mismos investigadores han encontrado sobreexpresión de metaloproteinasas de matriz (MMP)-2 y 9 y del inhibidor tisular de la metaloproteinasa 1 (TIMP-1)[15,16].

DIAGNÓSTICO

En general, el proceso diagnóstico de los pacientes con un COD debe buscar los siguientes objetivos:

identificar subgrupos para los que exista una terapéutica efectiva o al menos específica, conocer la extensión locorregional o a distancia de la neoplasia y detectar complicaciones que requieran medidas terapéuticas urgentes. Es fundamental que los estudios se seleccionen cuidadosamente, evitando procesos de investigación prolongados y costosos con baja rentabilidad en los resultados y cuya información no suponga un beneficio terapéutico para el paciente ni influya en el pronóstico. Un diagnóstico racional y oncológicamente rentable debería basarse en los siguientes aspectos: valoración cuidadosa de la clínica de presentación, revisión especializada de los hallazgos anatomopatológicos de la biopsia y realización de estudios complementarios dirigidos en función de los datos clínicos o patológicos.

Presentación clínica

La diseminación precoz, ausencia clínica del tumor primario, comportamiento agresivo y un patrón de diseminación metastásica no predecible constituyen las características fundamentales de estos tumores[17]. Esto último se refiere a que generalmente el tipo de metástasis suele ser atípico en relación con la historia natural de un tumor de la misma localización primaria en su presentación tradicional. Por ejemplo, el cáncer de pulmón que se presenta como COD afecta al hueso en un 4%, mientras que cuando el primario es detectable las metástasis óseas se presentan en un 40-50%. De forma similar el cáncer de páncreas y de próstata, que debutan como COD, se relacionan con metástasis óseas cuatro y tres veces menos frecuentemente, respectivamente, que en la misma situación con primario conocido. El cáncer de próstata oculto suele manifestarse con cierta frecuencia por metástasis hepáticas o pulmonares.

Más del 50% de los pacientes presentan metástasis múltiples en el momento del diagnóstico, fundamentalmente en ganglios linfáticos, hígado, pulmón y hueso. El deterioro del estado general, la pérdida de peso y el dolor representan los síntomas acompañantes más habituales[1,3,17,18].

El COD puede agruparse según la forma de clínica de presentación en diferentes subgrupos (Tabla 1).

Metástasis ganglionares

Metástasis en ganglios mediastínicos-retroperitoneales

Este patrón clínico se encuentra en ocasiones asociado al llamado «síndrome de tumor germinal extragonadal», descrito por primera vez en 1979[19] y posteriormente caracterizado por Greco, et al.[20]. Se trata de pacientes jóvenes (< 50 años), con tumores localizados en la línea media o con nódulos pulmonares, rápido crecimiento tumoral y corto intervalo de presentación de los síntomas. La α-fetoproteína (AFP) y la β-gonadotropina coriónica humana (β-HCG) pueden estar elevadas hasta en un 20% de casos. No es frecuente que los pacientes presenten todas las características del síndrome. Histológicamente, se trata de carcinomas indiferenciados o pobremente diferenciados, y mediante citogenética se pueden observar alteraciones en el cromosoma 12[21]. Esto reafirma la hipótesis de que se trata de verdaderos tumores germinales con tipos histológicos atípicos. Estos pacientes deben tratarse con esquemas de poliquimioterapia basada en cisplatino, al igual que los tumores germinales no seminomatosos.

Metástasis en ganglios axilares

La mayoría de las veces la afectación axilar metastásica se correlaciona con neoplasias pulmonares ocultas, si bien un subgrupo de mujeres con afectación axilar, y en ausencia de otras metástasis, pueden ser portadoras de tumores mamarios ocultos, con una supervivencia similar a la del cáncer del mama en estadio II-III. Alrededor de un 0,3-0,5% de todos los tumores de mama debutan con esta forma atípica de presentación, con una edad media de 52 años. El examen histopatológico usualmente revela un adenocarcinoma de grado III, con receptores hormonales positivos en un 20-30% de casos. Un 70% de las pacientes tienen enfermedad N1 y sólo un 5% presentan enfermedad diseminada al diagnóstico. Se recomienda la realización de una mamografía y/o ecografía, y en caso de negatividad puede ser de

Tabla 1. Principales entidades clinicopatológicas de COD[3]

Órgano	Histología
Ganglios linfáticos	
Mediastino-retroperitoneo (línea media) Axilares Cervicales Inguinales	Carcinoma indiferenciado o pobremente diferenciado Adenocarcinoma bien a pobremente diferenciado Carcinoma escamoso Carcinoma indiferenciado, escamoso o adenocarcinoma/escamoso mixto
Cavidad peritoneal	
Carcinomatosis peritoneal en mujeres Carcinomatosis peritoneal no papilar	Adenocarcinoma papilar o seroso (± cuerpos de psammoma) Adenocarcinoma productor de mucina moderadamente o pobremente diferenciado (± células en anillo de sello)
Hígado y/u otros órganos	Adenocarcinoma moderada o pobremente diferenciado
Pulmones	
Metástasis pulmonares Derrame pleural	Adenocarcinoma bien a pobremente diferenciado Adenocarcinoma moderada o pobremente diferenciado
Huesos (única o múltiple)	Adenocarcinoma bien a pobremente diferenciado
Cerebro (única o múltiple)	Adenocarcinoma bien a pobremente diferenciado
Tumores neuroendocrinos	Carcinoma pobremente diferenciado con características neuroendocrinas (principalmente), carcinomas neuroendocrinos de bajo grado, carcinomas anaplásicos de células pequeñas
Melanoma maligno	Neoplasia indiferenciada con características de melanoma

utilidad una resonancia magnética nuclear (RM) de la mama. Si no se detectan otras lesiones metastásicas, esta situación debe tratarse como un carcinoma de mama en estadio II-III[22-24].

Metástasis en ganglios cervicales

Cuando existe afectación de los ganglios del tercio medio o superior, con histología habitualmente escamosa, hay que sospechar un tumor de cabeza o cuello. Si en esta misma localización la histología es de adenocarcinoma, probablemente se trate de un carcinoma de tiroides o, menos frecuentemente, de glándulas salivares. Las metástasis cervicales bajas o supraclaviculares, con mayor incidencia de adenocarcinoma, se suelen relacionar con neoplasias pulmonares ocultas y, en menor medida, cáncer de mama y tumores intraabdominales que se han diseminado a través del conducto torácico (ganglio de Virchow). Estos pacientes presentan peor pronóstico que el subgrupo de la afectación cervical media o superior: 10-15% frente a un 30-70% de largos supervivientes. El tamaño tumoral (N2-3 frente a N1) es otro factor pronóstico adverso establecido[25,26].

Se realizará en todos los casos exploración y TC o RM del área otorrinolaringológica (ORL) y esófago superior, así como una radiografía simple de tórax. Si los resultados son negativos, en caso de metástasis cervical baja se realizará una endoscopia aerodigestiva, con biopsia de cualquier lesión sospechosa en el árbol bronquial o esófago. Con estos procedimientos diagnósticos se puede llegar a encontrar el tumor primario en un 20-40% de ocasiones. En ocasiones, la tomografía por emisión de positrones (PET) puede ser de utilidad a la hora de localizar un tumor primario de cabeza y cuello. Una técnica que puede orientar en la identificación de subtipos tumorales de esta localización es el estudio mediante la reacción en

cadena de la polimerasa (PCR) de la presencia del ADN del virus de Epstein-Barr (VEB) en el material de biopsia, lo que orientaría al diagnóstico del carcinoma nasofaríngeo.

Metástasis en ganglios inguinales

Se trata de un patrón clínico poco frecuente (1-3,5%), que histológicamente suele corresponder a carcinomas indiferenciados, carcinomas epidermoides o carcinomas epidermoides/adenocarcinomas mixtos. Normalmente se detecta el tumor primario en el área anorrectal y genital, por lo tanto es esencial la realización de un examen ginecológico y anorrectal meticulosos. La identificación del primario es importante por la potencial curabilidad de los tumores de estas localizaciones (vulva, vagina, cérvix y ano), incluso con diseminación ganglionar[27].

En el caso de afectación ganglionar de cualquier localización con histología de carcinoma o neoplasia indiferenciada deben excluirse otros tumores como el linfoma, sarcoma y melanoma.

Carcinomatosis peritoneal de origen desconocido

La afectación peritoneal difusa en mujeres se debe fundamentalmente a neoplasias ováricas, seguido de tumores gastrointestinales y, más raramente, mamarios. Se denomina carcinoma peritoneal seropapilar o carcinoma seroso multifocal extraovárico a la carcinomatosis peritoneal difusa en la que no se ha encontrado el tumor primario en el ovario tras una laparotomía, pero que frecuentemente presenta características histológicas típicas del carcinoma de ovario (adenocarcinoma con configuración papilar y cuerpos de psammoma). La edad media de presentación es de 60 años y la clínica es indistinguible a la de los tumores ováricos, siendo habitual la elevación del marcador CA 125. Es más común en mujeres con antecedentes familiares de cáncer de ovario, portadoras de mutaciones en el gen *BRCA-1,* en las que una ooforectomía profiláctica no evita el desarrollo del tumor. La estrategia terapéutica y pronóstico de estas pacientes son similares a los de aquellas que debutan con un carcinoma de ovario estadio III[28,29].

La carcinomatosis peritoneal de origen no papilar se presenta por igual en ambos sexos. En aquellos adenocarcinomas productores de mucina, a menudo con células en anillo de sello, debe sospecharse un origen gastrointestinal. En general se trata de tumores poco respondedores a quimioterapia (QT) y de mal pronóstico[30].

Metástasis hepáticas

Constituyen, junto con las metástasis pulmonares y óseas, las localizaciones extralinfáticas más frecuentes en pacientes con COD. Normalmente se presentan en el contexto de afectación de múltiples órganos, con histología de adenocarcinoma moderada o pobremente diferenciados, y se acompañan de un mal pronóstico, con una supervivencia media de 6-9 meses. Sin embargo, si se trata de tumores con características neuroendocrinas, existe una mejor respuesta al tratamiento y supervivencias más prolongadas[31].

Metástasis pulmonares

Nódulos pulmonares

La presentación clínica más habitual es como metástasis pulmonares múltiples bilaterales, con histología de adenocarcinoma de diferente grado de diferenciación. El pronóstico es malo para la mayoría de los pacientes, siendo los tumores primitivos más frecuentes los de pulmón, mama y tumores gastrointestinales. Los pacientes jóvenes de sexo masculino con un posible tumor germinal extragonadal deben ser cuidadosamente identificados.

Derrame pleural maligno

La afectación pleural se presenta frecuentemente en el contexto de diseminación múltiple, y

más raramente como localización única. La histología más frecuente es de adenocarcinoma, y deben descartarse como posibles tumores primarios los de pulmón, mama y ovario, aunque debe tenerse en cuenta también el mesotelioma. Se considera que en general este subgrupo comporta un mal pronóstico.

Metástasis óseas

La afectación ósea habitualmente es múltiple, con histología de adenocarcinoma y frecuentemente secundaria a tumores de próstata y pulmón en el hombre, mama en el sexo femenino y carcinoma de páncreas en ambos.

Metástasis cerebrales

Pueden presentarse como una lesión solitaria o metástasis múltiples, con histología normalmente de adenocarcinoma o carcinoma escamoso. Se asocian con más frecuencia al carcinoma broncogénico, aunque en más de un 15% de casos no se logra identificar el primario a pesar de una búsqueda intensiva. Los pacientes con lesiones únicas son candidatos a cirugía y presentan mejores índices de supervivencia[32].

Carcinomas neuroendocrinos de origen desconocido

Representan un grupo heterogéneo de tumores de los cuales han sido descritas tres entidades clinicopatológicas distintas. Un hecho común a todos ellos es la demostración mediante técnicas de inmunohistoquímica o microscopía electrónica de núcleos densos (gránulos neurosecretores), frecuentemente productores de neuropéptidos.

Un primer subgrupo sería el de los carcinomas neuroendocrinos de bajo grado, de crecimiento lento, y que ocasionalmente se presentan sin primario conocido. Suelen afectar al hígado y hueso, y a veces se asocian a síndromes clínicos relacionados con la secreción de péptidos vasoactivos. El carcinoma anaplásico de célula pequeña de origen no conocido presenta una histología y comportamiento clínico similar al carcinoma pulmonar o extrapulmonar de células pequeñas. Por último, y de gran interés, se han descrito carcinomas neuroendocrinos poco diferenciados, también denominados carcinomas pobremente diferenciados o indiferenciados, con características neuroendocrinas o tumores neuroectodérmicos primitivos. Se trata de neoplasias poco diferenciadas en las que sólo las técnicas de inmunohistoquímica (inmunoperoxidasa positiva para enolasa, cromogranina o sinaptofisina) o microscopía electrónica son capaces de establecer una estirpe neuroendocrina. La citogenética puede ayudar al diagnóstico de ciertos subtipos de estas neoplasias; así, la translocación t(11;22) se ha descrito como anormalidad cromosómica característica del neuroepitelioma periférico o sarcoma de Ewing de tejidos blandos. Desde un punto de vista clínico, al igual que el síndrome germinal extragonadal, se caracterizan por un rápido crecimiento y por la tendencia a metastatizar en ganglios, mediastino y retroperitoneo. Del mismo modo, la QT basada en combinaciones con cisplatino ha demostrado ser eficaz, con tasas elevadas de respuesta y casos de largos supervivientes[5,33].

Estudio histológico

El patólogo tiene un papel primordial en la evaluación del COD, y debe coordinarse con el clínico para el procesamiento sistemático de las muestras mediante diferentes técnicas, según los datos clínicos y radiológicos. La biopsia debe ser el procedimiento diagnóstico de elección, ya que permite conservar de forma correcta la histología del tumor original y ha de ser lo más amplia posible, con material suficiente para realizar todos los estudios: microscopía óptica, inmunohistoquímica y, en determinados casos, microscopía electrónica y análisis moleculares.

Microscopio óptico

El estudio al microscopio óptico mediante técnicas convencionales es el punto inicial en el diagnóstico de este tipo de neoplasias. Permite una aproximación diagnóstica hacia ciertos tumores concretos como linfomas, melanomas, sarcomas, tumores germinales, etc. y, por otra parte, la agrupación del resto de pacientes en las grandes categorías histopatológicas «no específicas» que serán el punto de partida para el desarrollo diagnóstico posterior.

Inmunohistoquímica

El estudio inmunohistoquímico constituye el siguiente paso en el estudio, y nos permite, mediante el empleo de anticuerpos monoclonales o policlonales, la identificación de componentes o productos celulares específicos que nos puedan orientar al diagnóstico (enzimas, hormonas, antígenos oncofetales y otros marcadores tumorales). Las técnicas a emplear deben estar siempre guiadas por la clínica de presentación del paciente así como los hallazgos de las pruebas de imagen. La inmunohistoquímica tiene un papel primordial en la evaluación de los carcinomas pobremente diferenciados y las neoplasias indiferenciadas, donde nos puede permitir confirmar el diagnóstico de carcinoma, identificar a los pacientes con otros tumores (p. ej. linfoma, melanomas, sarcomas, tumores germinales, neuroendocrinos…) e identificar una localización reconocida del cáncer. Es importante recordar que ningún test inmunohistoquímico es 100% específico, y por ello, siempre debe considerarse la clínica y la información de las pruebas complementarias a la hora de emitir un probable origen en el diagnóstico.

Durante los últimos años han surgido intentos de confeccionar paneles inmunohistoquímicos que faciliten una primera orientación ante un paciente con COD. Se recomienda utilizar un papel inmunohistoquímico básico que ayude a diferenciar las grandes estirpes celulares como tumores epiteliales, mesenquimales o linfoides (Tabla 2), y posteriormente efectuar estudios más dirigidos. En

Tabla 2. Marcadores inmunohistoquímicos «básicos»

Tipo de tumor	Marcador
Carcinoma	Citoqueratinas y EMA+ ACL, S–100 y vimentina–
Linfoma	ACL+, rara vez falso– EMA ocasionalmente+
Sarcoma (mesenquimal)	Vimentina+ Citoqueratinas y EMA usualmente–
Rabdomiosarcoma	Desmina+
Angiosarcoma	Antígeno del factor VIII+
Melanoma	S-100, vimentina y HMB-45+ Citoqueratinas y EMA–
Tumor neuroendocrino	NSE, cromogranina, sinaptofisina+ Citoqueratinas+
Tumor de células germinales	HCG, AFP pueden ser + Citoqueratinas+
Mesotelioma	Calretinina+

EMA: agente epitelial de membrana; ALC: antígeno leucocitario común; ENE: enolasa neuronal específica.

este sentido la aplicación de anticuerpos monoclonales frente a diferentes citoqueratinas, fundamentalmente CK7 y CK20, ha aportado nuevos datos útiles en el diagnóstico de estos tumores[34,35]. CK20 es un marcador histológico de tumores gastrointestinales y CK7 de tumores respiratorios y ginecológicos. Constituyen actualmente los dos parámetros inmunohistoquímicos más importantes en el diagnóstico del COD, y el fenotipo de combinación de ambos se ha demostrado útil en la diferenciación de una gran variedad de tumores sólidos. A partir de esta primera clasificación y gracias a todo un arsenal de marcadores clásicos y otros de más reciente incorporación, van a poder identificarse diferentes patrones histológicos (Fig. 1 y Tabla 3).

El factor de transcripción tiroideo (TTF-1) es un marcador típicamente positivo en carcinomas pulmonares y tiroideos[36]. Aproximadamente, un 68% de adenocarcinomas y 25% de carcinomas escamosos pulmonares expresan este antígeno

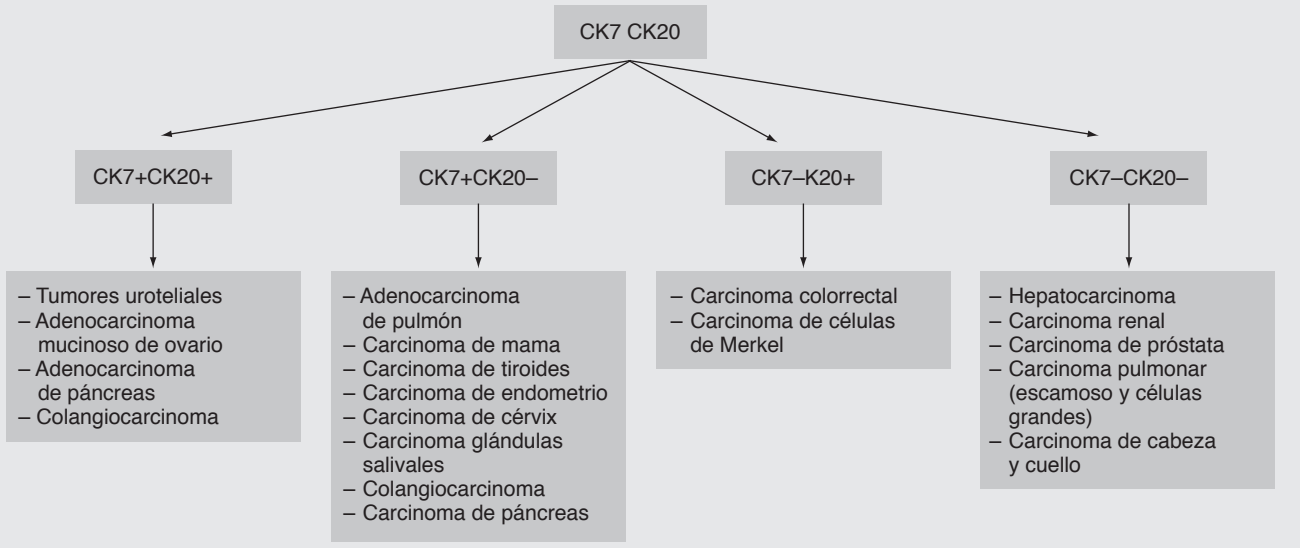


Figura 1. Utilidad del fenotipo de combinación de CK7 y CK20 para el diagnóstico de neoplasias epiteliales.

Tabla 3. Marcadores inmunohistoquímicos adicionales (después de una investigación preliminar con CK7 y CK20)

Tumor	Marcador
Carcinoma urotelial	UROIII, THR, HMWCK
Carcinoma de mama	GCDFP–15, RE, RP
Pulmón (principalmente adenocarcinoma)	TTF–1, surfactante A y B
Carcinoma medular de tiroides	TTF–1, calcitonina
Carcinoma de células de Merkel	CD117
Hepatocarcinoma	Hep par–1
Carcinoma de próstata	PSA, PAP
Colangiocarcinoma	CK19

UROIII: uroplaquina III; THR: trombomodulina; HMWCK: citoqueratina de alto peso molecular; GCDFP–15: proteína del fluido de la enfermedad quística; RE: receptor estrógeno; RP: receptor progesterona; TTF–1: factor de transcripción tiroidea 1; PSA: antígeno específico prostático; PAP: fosfatasa ácida prostática; CK19: citoqueratina 19.

con una especificidad del 95% y una sensibilidad del 69% en el carcinoma pulmonar metastásico. Otros marcadores de interés son las proteínas específicas de las células del epitelio respiratorio A y B, que pueden ayudar al diagnóstico del carcinoma de pulmón de célula no pequeña[37]. El GCDFP-15 (también conocido como proteína del fluido de la enfermedad quística) es un marcador de diferenciación apocrina y se expresa específicamente en pacientes con cáncer de mama. La uroplaquina III (URO-III) se utiliza para el diagnóstico de los carcinomas uroteliales junto a la trombomodulina y las citoqueratinas de elevado peso molecular[38].

Microscopía electrónica

No es una técnica de utilización usual, ya que es relativamente cara y requiere de una fijación tisular especial y de un patólogo experimentado. Informa de estructuras celulares útiles para la diferenciación, y puede llegar a distinguir linfomas de carcinomas, adenocarcinomas de carcinomas escamosos (puentes intercelulares) e identificar tumores neuroendocrinos (gránulos neurosecretores), melanomas (premelanosomas) y sarcomas pobremente diferenciados. En general puede ayudar en el diagnóstico del COD en un 10% de casos.

Análisis moleculares

La identificación de alteraciones cromosómicas y cambios genéticos asociados a neoplasias puede permitir el diagnóstico de algunos tumores no identificados con otras técnicas. Su uso es limitado, en tanto que dispone de poca información de marcadores genéticos específicos para la mayor parte de los tumores[39]. Al igual que la microscopía electrónica, su utilización debe contemplarse para aquellos casos en los que los estudios anatomopatológicos convencionales e inmunohistoquímicos no permitan aclarar una categoría histológica, fundamentalmente en el caso de neoplasias poco diferenciadas de pacientes jóvenes (Tabla 4).

Se considera que un estudio exhaustivo mediante microscopía óptica, inmunohistoquímica, microscopía electrónica y análisis moleculares puede conseguir la identificación de subgrupos específicos de COD en un 20% de casos.

Tabla 4. Anomalías citogenéticas relacionadas con algunos tipos de neoplasias

Anomalía	Tumor
i(12p) o deleción 12p	Tumores germinales
t(11,22) (q24;q12)	Neuroepiteliomas periféricos Sarcoma de Ewing
t(8;14) (q24;q32) t(14;18) (q32;q21) t(11;14) (q13;q32) t(12;14) (q14-15;q23-24)	Linfomas no Hodgkin
t(2;13) (q37;q14)	Rabdomiosarcoma alveolar
Deleción 3p	Carcinoma de pulmón de célula pequeña

Estudios complementarios

En general, la realización de cualquier estudio complementario debe estar guiada por la sospecha clínica y la orientación histológica. Una vez practicadas las recomendaciones básicas que exige el diagnóstico del COD, no es apropiado seguir realizando baterías de exploraciones complementarias con el objeto de conseguir por todos los medios la identificación del tumor primario. Las mayores series en las que se realizaron estudios diagnósticos exhaustivos demuestran que únicamente en un 8-15% de los casos será posible alcanzar un diagnóstico, y solamente en un número muy reducido existirá un tratamiento específico con un impacto significativo en la supervivencia (Tabla 5).

Tabla 5. Recomendaciones de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) para el diagnóstico de COD[40]

Estrategia terapéutica	Población diana
Recomendaciones básicas	
Historia clínica y exploración física	Todos los pacientes
Análisis hematológico y bioquímico	Todos los pacientes
Análisis orina y test sangre oculta heces	Todos los pacientes
TC torácica, abdomen y pelvis	Todos los pacientes
Recomendaciones según subgrupos clinicopatológicos	
Mamografía o RM mama (opcional)	Mujeres con adenopatías axilares
AFP y βHCG en suero	Pacientes con masa retroperitoneal o mediastínica
PSA en suero	Varones con metástasis óseas de adenocarcinoma
TC/ORL o TC/PET (opcional)	Adenopatías cervicales de carcinoma escamoso
Endoscopias	Según sintomatología

Radiología convencional

La radiografía de tórax debe siempre formar parte de la evaluación inicial del COD. En el caso del pulmón permite diferenciar la localización primaria o secundaria en un tercio de los casos. Los enemas

baritados tienen una escasa utilidad y no se recomienda su realización de manera rutinaria.

Tomografía axial computarizada

El papel de la TC de abdomen y pelvis se encuentra bien documentada en el estudio de los pacientes con COD y permite detectar el tumor primario en el 30-35% de los pacientes, fundamentalmente masas pancreáticas y peripancreáticas. El valor de la TC de tórax no está tan claro, si bien nos puede ayudar a identificar masas mediastínicas no detectables por radiografía. La tendencia habitual en la clínica es la realización de una TC toracoabdominal, que, además de detectar el primario en algunas ocasiones, nos es útil como herramienta en el estudio de extensión y va a permitir localizar lesiones candidatas a biopsia.

Mamografía y otros estudios de imagen de la mama

La mamografía debe realizarse sólo en mujeres con COD que presentan metástasis axilares, aunque la sensibilidad en este contexto es baja, de en torno al 20%. En el caso de que sea negativa y existiese alta sospecha de un tumor mamario está indicada la RM. En un estudio reciente, la localización primaria fue identificada en casi la mitad de las pacientes con metástasis axilares, independientemente de la densidad mamaria[41].

Tomografía por emisión de positrones

La PET ha sido estudiada en los últimos años como una herramienta diagnóstica adicional en pacientes con COD. Cabe destacar su papel en la valoración de pacientes con afectación ganglionar cervical escamosa, donde puede localizar el tumor primario hasta en un tercio de los casos, con una sensibilidad de hasta el 88% y una capacidad de casi un 30% de detectar metástasis regionales o a distancia desconocidas. Debe también considerarse su realización en aquellos pacientes con afectación metastásica única (p. ej. afectación ganglionar localizada) a la hora de planificar una estrategia local[42-44].

El principal inconveniente de esta técnica es su especificidad intermedia, con una tasa de falsos positivos de hasta un 20%. Probablemente, la combinación de la TC/PET venga a disminuir dicho porcentaje de error y aporte mayor seguridad en la identificación del primario, si bien estas hipótesis están pendientes de confirmación con los distintos ensayos que se encuentran en marcha[45].

Estudios endoscópicos

Deben emplearse en pacientes que tengan localizaciones específicas o determinados síntomas. Así, la laringoscopia es útil en casos de afectación ganglionar cervical, la broncoscopia en caso de síntomas pulmonares o hallazgos radiológicos, las endoscopias digestivas en pacientes con síntomas abdominales o con test de sangre oculta en heces positivo, y la proctoscopia y/o colonoscopia en pacientes con afectación ganglionar inguinal.

Marcadores tumorales séricos

En los pacientes varones con COD debe determinarse la β-HCG, la AFP y el PSA con la finalidad de identificar tumores con rentabilidad terapéutica como los tumores germinales y de próstata. Unos niveles elevados de tiroglobulina en pacientes con metástasis óseas pueden sugerir un cáncer de tiroides oculto. Los niveles séricos de CA 15.3 y CA 125 pueden ser útiles en pacientes con afectación axilar y carcinomatosis peritoneal, respectivamente. En todos los demás casos la evaluación rutinaria de marcadores tumorales séricos epiteliales (CEA, CA 199, CA 15.3, CA 125) no ha demostrado ningún valor diagnóstico ni pronóstico.

Tabla 6. Subgrupos pronósticos en pacientes con COD	
Buen pronóstico	**Mal pronóstico**
Carcinoma pobremente diferenciado de distribución en línea media (síndrome germinal extragonadal)	Adenocarcinoma metastásico hepático u otros órganos
Mujeres con adenocarcinoma papilar de la cavidad peritoneal	Ascitis maligna no papilar (adenocarcinoma)
Mujeres con adenocarcinoma ganglionar axilar	Metástasis cerebrales múltiples (adenocarcinoma o carcinoma escamoso)
Carcinoma escamoso ganglionar cervical	Metástasis pleuropulmonares múltiples (adenocarcinoma)
Afectación ganglionar inguinal solitaria	Metástasis óseas múltiples (adenocarcinoma)
Carcinomas neuroendocrinos pobremente diferenciados	
Varones con metástasis óseas blásticas y PSA elevado (adenocarcinoma)	
Pacientes con metástasis única, pequeña y potencialmente resecable	

PRONÓSTICO

En general, la expectativa de vida de los pacientes con COD es mala, con una supervivencia media de 6-9 meses y supervivencia al año del 20-25%. Probablemente, los mayores avances en el manejo de esta entidad hayan venido de la identificación de subgrupos de pacientes con un perfil pronóstico más favorable, en los que se dispone de tratamientos locales y/o sistémicos asociados a un claro beneficio clínico. De esta forma, es posible diferenciar subgrupos de mal pronóstico, que constituyen la inmensa mayoría pacientes con COD, asociados a escasa respuesta a los tratamientos quimioterápicos y supervivencia media de 3-6 meses frente a los 10-16 meses de los grupos de buen pronóstico (Tabla 6).

Como principales factores pronósticos independientes evaluados en diferentes estudios se han descrito la histología, la afectación ganglionar, número de localizaciones metastásicas, sexo, estado general, pérdida de peso y algunos parámetros bioquímicos (fosfatasa alcalina, LDH, CEA). En general, se asocian a un peor pronóstico la histología de adenocarcinoma, afectación ganglionar supraclavicular, más de dos localizaciones metastásicas, metástasis hepáticas, sexo masculino, PS ≥ 2, pérdida de peso y elevación de los parámetros bioquímicos antes señalados[46]. En un reciente estudio del grupo francés de COD, el estado general (estado funcional 0-1 *vs* 2-4) y los niveles de LDH en suero (normales *vs* elevados) permite diferenciar grupos con esperanza de vida media muy diferente: 54 meses para pacientes con mal estado general y LDH elevada frente a 12 meses para aquellos con buen estado general y LDH no elevada[47].

Al igual que en otros tumores se ha intentado conocer qué factores moleculares pueden tener valor pronóstico en estos pacientes, aunque la información es en general escasa y poco concluyente[10-14]. En estudios recientes diferentes parámetros relacionados con la angiogénesis se han relacionado con un perfil pronóstico desfavorable[15,16].

TRATAMIENTO

La estrategia terapéutica del COD ha de ser individualizada y exige inicialmente una valoración clínica y patológica adecuada que nos permita identificar la forma de presentación del tumor. En tanto que los subgrupos de buen pronóstico existen estrategias terapéuticas definidas con un claro beneficio, el mayor dilema terapéutico se plantea

Tabla 7. QT basada en taxanos/platino en pacientes con COD

Régimen	N.º pacientes	Respuesta (%)	Supervivencia media (meses)	Referencia
Px, Cb, E	55	47	13,4	Hainsworth, et al., 1997
Px, Cb	77	38,7	13	Briasoulis, et al., 2000
Px, Cb, E	71	48	11	Greco, et al., 2000
P, Dx	22	33	8	Bouleuc, et al., 2001
Dx	29	7	6	Darby, et al., 2001
Px, P, G	29	50	–	Gothelf, et al., 2002
Px, Cb, G	120	25	9	Greco, et al., 2002
Px, Cb, E y GI	132	30	9,1	Greco, et al., 2004
Px, P	37	42	11	Park, et al., 2004
Dx, G	35	40	10	Pouessel, et al., 2004
Px, Cb	22	23	6,5	El-Rayes, et al., 2005
Px, Cb, E	78*	53	14,5	Hainsworth, et al., 2006

Px: paclitaxel; Cb: carboplatino; E: etopósido; P: cisplatino; Dx: docetaxel; G: gemcitabina; I: irinotecan. *COD neuroendocrinos.

en pacientes con carcinomas, frecuentemente adenocarcinomas, no encuadrables en ninguno de los grupos anteriores. Habitualmente presentan resistencia a diversos regímenes de QT, que en todo caso son de tipo paliativo, con tasas de respuesta objetivas de aproximadamente el 25% y sin un claro impacto en la supervivencia (Tabla 7)[4,48,49].

Tratamiento de subgrupos de buen pronóstico

Carcinoma pobremente diferenciado con linfadenopatías de la línea media en varones jóvenes (síndrome de tumor germinal extragonadal)

Esta entidad debe ser tratada de forma similar a como se hace con tumores germinales no seminomatosos de mal pronóstico, utilizando poli-QT con cisplatino y etopósido (con o sin bleomicina). Se han comunicado tasas de respuesta superiores al 50% con un 15-25% de respuestas completas y 10-15% de largos supervivientes[19,20,50].

Carcinoma escamoso ganglionar cervical

Se recomienda el tratamiento local con criterios de radicalidad y deberían emplearse las mismas recomendaciones que para los carcinomas de cabeza y cuello localmente avanzados. La disección cervical, la radioterapia (RT) o ambas han mostrado en diversas series supervivencias prolongadas en un 35-50% de los pacientes, especialmente en enfermedad poco voluminosa (N1). Aunque existe cierta controversia, el consenso actual es que el campo de radiación debe incluir nasofaringe, orofaringe, hipofaringe y ambos lados del cuello, con las dosis y técnicas habituales en los tumores de cabeza y cuello. Con ellos se reduce la aparición de primarios ocultos en el área ORL a lo largo de la evolución (20-40%), así como de enfermedad contralateral en el cuello. El papel de la QT, o mejor aún de la RT-QT, frente a la RT sigue sin establecerse, si bien su superioridad en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello sugiere un beneficio para este subgrupo de pacientes, particularmente en aquellos con enfermedad ganglionar N2 o N3[25,26].

Mujeres con metástasis ganglionares axilares de adenocarcinoma

A pesar de la falta de estudios aleatorizados, generalmente el manejo de estas pacientes se rige por las recomendaciones para el tratamiento del carcinoma de mama estadio II-III. El tratamiento local clásico se ha basado en realización de mastectomía radical modificada y vaciamiento axilar con o sin RT posterior. Sin embargo, estudios actuales sugieren que la radiación mamaria podría ser un tratamiento alternativo eficaz a la mastectomía, permitiendo la preservación de la mama. Por otra parte, debe considerarse la administración de QT y hormonoterapia adyuvantes con esquemas y recomendaciones similares a los de las neoplasias mamarias. En caso de enfermedad axilar N2 (ganglios axilares fijos), está indicada la administración de QT preoperatoria. Las tasas de supervivencia global a los 5 y 10 años son del 75 y 60%, respectivamente[23-25].

Metástasis ganglionares inguinales de carcinoma escamoso

En estos pacientes debe realizarse una linfadenectomía inguinal, con o sin RT posterior, que permite en ocasiones supervivencias a largo plazo (por encima del 30% a los 5 años). Se desconoce el papel de la QT, aunque es una estrategia que debería ser evaluada a tenor de los resultados del tratamiento combinado quimiorradioterápico para otros tumores escamosos de esta localización (ano, cérvix).

Mujeres con carcinomatosis peritoneal de adenocarcinoma papilar

El tratamiento de estas mujeres debe contemplar la cirugía citorreductora máxima, seguida de QT que incluya platino y un taxano, igual que en los tumores ováricos en estadio III. Las diferentes series comunicadas muestran tasas de respuesta completa del 10-40%, supervivencia media de 16 meses y supervivencias prolongadas en un 11-24% de casos. En estas pacientes no se ha evaluado el papel de la QT intraperitoneal y no se recomienda su empleo[28].

Varones con metástasis óseas de adenocarcinoma y elevación del antígeno específico prostático

En estos pacientes se debe probar un tratamiento hormonal, aunque la clínica o el patrón de diseminación no sugieran la presencia de un carcinoma prostático. Además, pueden beneficiarse del tratamiento con bifosfonatos.

Pacientes con metástasis únicas

Se trata de un subgrupo muy reducido en el que debemos considerar el tratamiento quirúrgico y/o radioterápico en función de la localización de la lesión. Por otra parte, aunque no demostrado, puede plantearse tratamiento quimioterápico en algunos de estos pacientes, especialmente en aquellos que presenten un buen estado general.

Carcinoma neuroendocrino poco diferenciado

Muchos carcinomas neuroendocrinos poco diferenciados son muy sensibles al tratamiento quimioterápico, lo cual ha sido puesto de manifiesto en estudios con esquemas basados en cisplatino, fundamentalmente combinado con etopósido. Se han reportado tasas de respuestas del 50-70%, con más del 25% de remisiones completas y hasta un 10-15% de largos supervivientes. Recientemente, han sido publicados los resultados de la combinación de paclitaxel, carboplatino y etopósido, con respuestas del 53% (15% completas), supervivencia media de 14,5 meses y supervivencia a los 3 años del 24%[4,34,47,48].

Los carcinomas anaplásicos de células pequeñas de primario desconocido presentan también

tasas de respuesta elevadas a las combinaciones de derivados de platino y etopósido, y se tratan según las recomendaciones de los carcinomas de células pequeñas[5,33,51,52].

Pacientes con subgrupos de mal pronóstico

Los pacientes con subgrupos favorables constituyen realmente una minoría. Desafortunadamente, hasta un 80-85% de los pacientes con carcinomas de origen desconocido, fundamentalmente adenocarcinomas bien/moderadamente diferenciados, se han mostrado clásicamente poco o nada respondedores al tratamiento quimioterápico, con tasas de respuesta de entre el 0-40% y medianas de supervivencia de 3-6 meses. Aún hoy la interpretación de los resultados comporta una gran complejidad por la heterogeneidad de los pacientes de las diversas series publicadas. De este modo, las discrepancias en los resultados de las distintas series provendrían más de diferencias pronósticas e histológicas de los pacientes más que de genuinas diferencias en la actividad de los agentes utilizados. Además, apenas se dispone de estudios aleatorizados y el número de pacientes reclutados ha sido escaso.

Hasta el momento sigue sin poder definirse un régimen estándar de tratamiento. En la década de 1980 se inician estudios con esquemas basados en el 5-fluorouracilo y fundamentalmente en el cisplatino, que presentaron mejores tasas de respuesta (20-30%), pero sin una clara repercusión en la supervivencia, que seguía siendo inferior a los 6-7 meses. Dado que en este grupo de pacientes los estudios de autopsias revelan con frecuencia un origen en pulmón, páncreas y otras neoplasias digestivas, los avances que se han ido produciendo en estos tumores se han ido incorporando progresivamente al arsenal terapéutico de estos pacientes. Así, en los últimos años se ha ampliado el abanico de tratamiento con uso de nuevos fármacos como taxanos, gemcitabina e inhibidores de la topoisomerasa.

Diferentes esquemas de QT con taxanos/platinos han resultado ser positivas, produciendo las mayores tasas de respuesta, con supervivencias medias de 8-10 meses. El grupo de la Universidad de Nashville publica en 1997 los resultados del estudio de paclitaxel y carboplatino en combinación con etopósido oral, y en una posterior actualización del estudio dan a conocer los resultados con más de 2 años de seguimiento, con tasas de respuesta superiores al 40%, respuestas completas del 15%, supervivencia media de 11 meses y una supervivencia del 20-30% a los 2 años[53-55]. Docetaxel se ha combinado con carboplatino o cisplatino, con tasas de respuesta del 22-26% y supervivencia media de 8-9 meses[56].

Otras combinaciones evaluadas incluyen el cisplatino con gemcitabina o irinotecan y docetaxel-gemcitabina, con datos de supervivencia en torno a los 10 meses. También se ha evaluado el tratamiento secuencial tras carboplatino y paclitaxel con gemcitabina y CPT-11, sin mejoría en la supervivencia aunque mayor toxicidad global[57]. En los últimos años se han publicado varios estudios de QT de segunda línea, incluyendo terapias dirigidas (bevacizumab y erlotinib), sin resultados significativos en cuanto a beneficio.

A falta de estudios aleatorizados y grandes series, los datos disponibles parecer proporcionar una ventaja a los taxanos y nuevos fármacos como la gemcitabina e irinotecan, con incremento de la tasa de respuesta y probablemente de la supervivencia. Antes de disponer de opciones terapéuticas estándar parece razonable ofrecer QT sólo a aquellos pacientes con buen estado general sin comorbilidades asociadas.

ESTRATEGIAS DE FUTURO

Uno de los aspectos más importantes en el estudio y tratamiento del cáncer es la resolución de la heterogeneidad que existe entre y dentro de los tumores. Mediante la tecnología molecular del *microarray* pueden analizarse miles de genes a la vez, creando perfiles de expresión genética o «huellas genómicas» de los diferentes tipos de tumores. De esta forma se nos ofrece una información muy precisa que nos permite ofrecer una taxonomía molecular, reproducible y sistemática, de los distintos tumores. Por otra parte, al caracterizar el perfil

transcripcional de los tumores se abre la oportunidad de desarrollar potentes herramientas para la predicción de la respuesta al tratamiento y para la identificación de nuevas dianas terapéuticas.

Se ha demostrado que las células de una metástasis distante retienen la gran mayoría de las características de la expresión genética del lugar en donde se originaron. Esto ha permitido que haya sido posible realizar varios estudios de investigación independientes que comparan el perfil genómico de tumores metastásicos de origen desconocido con el perfil de expresión genética de una amplia y completa base de datos de diferentes tipos de tumores conocidos. De esta forma han podido obtenerse algunos resultados en cuanto a la identificación del lugar más probable de origen. Sin embargo, son necesarios estudios prospectivos que confirmen estos datos preliminares y que valoren si dicha información conlleva implicaciones pronósticas y terapéuticas en la evolución de este tipo de tumores. Por otra parte, dado que desconocemos si el COD es una entidad genotípicamente independiente, el diagnóstico molecular mediante tecnologías de análisis masivo podría ayudarnos a identificar patrones génicos específicos para este tipo de tumores, que nos ofrezcan un mayor conocimiento de su compleja fisiopatología[58-60].

BIBLIOGRAFÍA

1. Greco FA, Hainsworth JD. Cancer of unknown primary site. En: De Vita VT, Hellman S, Ronsenberg SA. Cancer: principles and practice of oncology. 7.ª ed. Filadelfia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 2213-36.
2. Abbruzzese JL, et al. Analysis of a diagnostic strategy for patients with suspected tumors of unknown origin. J Clin Oncol. 1995; 13:2094-103.
3. Pavlidis N, et al. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. Eur J Cancer. 2003;39:1990-2005.
4. Pavlidis N. Forty years experience of treating cancer of unknown primary. Act Oncol. 2007;46:592-601.
5. Hainsworth JD, Johnson DH, Greco FA. Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of unknown primary site: a newly recognized clinicopathologic entity. Ann Intern Med. 1988;109:364-71.
6. Pentheroudakis G, Golfinopoulos V, Pavlidis N. Switching benchmarks in cancer of unknown primary: from autopsy to microarray. Eur J Cancer. 2007;43:2026-36.
7. Levi F, et al. Epidemiology of unknown primary tumors. Eur J Cancer. 2002;38:1810-2.
8. Van de Wouw AJ, et al. The unknown biology of the unknown primary tumor: a literature review. Ann Oncol. 2003;14:191-6.
9. Pentheroudakis G, Briasoulis E, Pavlidis N. Cancer of unknown primary site: missing primary or missing biology? Oncologist. 2007;12:418-25.
10. Pavlidis N, et al. Overexpression of C-myc, Ras and C-erB-2 oncoproteins in carcinoma of unknown primary origin. Anticancer Res. 1995;15:2563-7.
11. Hainsworth JD, Lennington WJ, Greco FA. Overexpression of HER-2 in patients with poorly differentiated carcinoma or poorly differentiated adenocarcinoma of unknown primary site. J Clin Oncol. 2000;18:632-5.
12. Dova L, et al. EGFR and C-KIT/CD117 gene mutational screening and oncoprotein expression in patients with cancer of unknown primary: implications for molecular pathophysiology and therapy. Eur J Cancer. 2005;3:424[abstract 1466].
13. Bar-Eli M, et al. p53 gene mutation spectrum in human unknown primary tumors. Anticancer Res. 1993;13:1619-23.
14. Van de Wouw, et al. Clinical and immunohistochemical analysis of patients with unknown primary tumor: a search for prognostic factors in UPT. Anticancer Res. 2004;24:297-301.
15. Karavasilis, et al. Angiogenesis in cancer of unknown primary: a clinicopathological study of CD34, VEGF and TSR-1. BMC Cancer. 2005;5:25-32.
16. Karavasilis, et al. Matrix metalloproteinases in carcinoma of unknown primary. Cancer. 2005;104:2282-7.
17. Nystrom JS, et al. Metastatic and histologic presentation in unknown primary cancer. Semin Oncol. 1977;4:53-8.
18. Briasoulis E, Pavlidis N. Cancer of unknown primary origin. Oncologist. 1997;2:142-52.
19. Fox RM, et al. Undifferentiated carcinoma in young men: the atypical teratoma syndrome. Lancet. 1979;i:1316-8.
20. Greco FA, et al. Advanced poorly differentiated carcinoma of unknown primary site: recognition of a treatable syndrome. Ann Intern Med. 1986;142:547-53.
21. Motzer RJ, et al. Molecular and cytogenetic studies in the diagnosis of patients with midline carcinomas of unknown primary site. J Clin Oncol. 1995;13:274-82.
22. Merson M, et al. Breast carcinoma presenting as axillary metastases without evidence of a primary tumor. Cancer. 1992; 70:504-8.
23. Ellerbroek N, et al. Treatment of patients with isolated axillary nodal metastases from an occult primary carcinoma consistent with breast origin. Cancer. 1990;66:1461-7.
24. Vlastos G, et al. Feasibility of breast preservation in the treatment of occult primary carcinoma presenting with axillary metastases. Ann Surg Oncol. 2001;8:425-31.
25. De Braud F, Al-Sarraf TM. Diagnosis and management of squamous cell carcinoma of unknown primary tumor site of the neck. Semi Oncol. 1993;20(3):273-8.
26. Jereczek-Gossa BA, Jassem J, Oreochia R. Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary. Cancer Treat Rev. 2004;30(2):153-64.
27. Guarischi A, Keane TJ, Elhakim T. Metastatic inguinal nodes from an unknown primary neoplasm: a review of 56 cases. Cancer. 1987;19:572-7.
28. Ramson DT, et al. Papillary serous carcinoma of the peritoneum. Cancer. 1990;66:1091-4.
29. Schorge JO, et al. Molecular evidence for multifocal papillary serous carcinoma of the peritoneum in patients with BRCA1 mutations. J Natl Cancer Inst. 1998;90:841.
30. Chu DZ, et al. Peritoneal carcinomatosis in non-gynecologyc malignancy. Cancer. 1989;63:364-7.
31. Ayoub JP, et al. Unknown primary tumors metastatic to liver. J Clin Oncol. 1998;16:2105-12.
32. Nguyen LN, Maor MH, Oswald MJ. Brain metastases as the only manifestation of an undetected primary tumor. Cancer. 1998; 83:2181-4.
33. Moertel CG, et al. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin: evidence of mayor therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. Cancer. 1991;68:227-33.
34. Varadhachary GR, Abbruzzese JL, Lenzi R. Diagnostic strategies for unknown primary cancer. Cancer. 2004;100(9):1776-85.
35. Rubin BP, et al. Use of cytokeratins 7 and 20 in determining the origin of metastatic carcinoma of unknown primary, with special emphasis on lung cancer. Eur J Cancer Prev. 2001;10:77-82.
36. Tan D, et al. Thyroid transcription factor-1 expression prevalence and its clinical implications in non-small cell lung cancer: a high-throughout tissue microarray and immunohistochemistry study. Hum Pathol. 2003;34:597-604.
37. Bejarano PA, et al. Surfactant proteins and thyroid transcription factor-1 in pulmonary and breast carcinomas. Mod Pathol. 1996; 9:445-52.
38. Parker DC, et al Potential utility or uroplakin III, thrombomodulin, high molecular weight cytokeratin, and cytokeratin 20 in non-

invasive, invasive and metastatic urothelial (transitional cell) carcinomas. Am J Surg Pathol. 2003;27:1-10.
39. Ilson DH, et al. Genetic analysis in the diagnosis of neoplasm of unknown primary tumor site. Semin Oncol. 1993;20:229-37.
40. Briasoulis E, Pavlidis N, Felip E. Cancer of unknown primary site: ESMO clinical recommendation for diagnosis, treatment and follow up. Ann Oncol. 2008;19:106-7.
41. Buchanan CL, et al. Utility of breast magnetic resonance imaging in patients with occult primary breast cancer. Ann Surg Oncol. 2005;12(12):1045-53.
42. Delgado-Bolton RC, et al. Meta-analysis of the performance of F-FDG PET in primary tumor detection in unknown primary tumors. J Nucl Med. 2003;44:1301-14.
43. Seve P, et al. The role of 2-deoxy-2-(F-18)fluoro-D-glucose PET in disseminated carcinoma of unknown primary site. Cancer. 2007; 109:292-9.
44. Pelosi E, et al. Role of whole body PET/CT scan with 18F-fluorodeoxyglucose in patients with biopsy proven tumor metastases from unknown primary site. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2006; 50(1):15-22.
45. Lenzi R, et al. Poorly differentiated carcinoma and poorly differentiated adenocarcinoma of unknown origin. Favorable subsets of patients with unknown primary carcinoma. J Clin Oncol. 1997; 15:2056-66.
46. Abbruzzese JL, et al. Unknown primary carcinoma: natural history and prognostic factors in 657 patients. J Clin Oncol. 1994;12:1272-80.
47. Culine S, et al. Development and validation of a prognostic model to predict the length of survival in patients with carcinomas of an unknown primary site. J Clin Oncol. 2002;20:4679-83.
48. Hainsworth JD, Greco FA. Treatment of patients with cancer of an unknown primary site. N Engl J Med. 1993;329:257-63.
49. Armstrong AC, Blackhall FH. Management of a cancer from an unknown primary. Expert Opin Pharmacother. 2007;8:445-55.
50. Hainsworth JD, Johnson DH, Greco FA. Cisplatin-based combination chemotherapy in the treatment of poorly differentiated carcinoma and poorly differentiated adenocarcinoma of unknown primary site: results of a 12-year experience. J Clin Oncol. 1992;10:912-22.
51. Hainsworth J, et al. Phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and etoposide in advanced poorly differentiated neuroendocrine carcinoma: a Minnie Pearl Cancer Research Network Study. J Clin Oncol. 2006;24:3548-54.
52. Fäjallskog ML, et al. Treatment with cisplatin and etoposide in patients with neuroendocrine tumors. Cancer. 2001;92:1101-7.
53. Hainsworth JD, et al. Carcinoma of unknown primary site: treatment with 1-hour paclitaxel, carboplatin and extended-schedule etoposide. J Clin Oncol. 1997;15:2385-93.
54. Greco F, et al. Carcinoma of unknown primary site: long-term follow-up after treatment with paclitaxel, carboplatin and etoposide. Cancer. 2000;89:2655-60.
55. Briasoulis E, et al. Carboplatin plus paclitaxel in unknown primary carcinoma: a phase II Hellenic Cooperative Oncology Group study. J Clin Oncol. 2000;18:3101-17.
56. Greco FA, et al. Carcinoma of unknown primary site: phase II trials with docetaxel plus cisplatin o carboplatin. Ann Oncol. 2000; 11:211-5.
57. Greco FA, et al. Carcinoma of unknown primary site: sequential treatment with paclitaxel/carboplatin/etoposide and gemcitabine/irinotecan: a Minnie Pearl Cancer Research Network Phase II trial. Oncologist. 2004;9(6):644-52.
58. Bridgewater J, et al. Gene expression profiling may improve diagnosis in patients with carcinoma of unknown primary. Br J Cancer. 2008;98:1425-30.
59. Tothill RW, et al. An expression-based site of origin diagnostic method designed for clinical application to cancer of unknown origin. Cancer Res. 2005;65:4031-40.
60. Pentheroudakis G, Pavlidis N. Perspectives for targeted therapies in cancer of unknown primary site. Cancer Treat Rev. 2006;32:637-44.

Parte 3

Situaciones clínicas especiales

Sección T
Diagnóstico y tratamiento del cáncer metastásico

Josep Tabernero Caturla

Capítulo 80

Metástasis en cerebro, pulmón, hígado, hueso y fracturas óseas patológicas
Álvaro Rodríguez Lescure, M.ª José Martínez Ortiz y Vanesa Pons Sanz

Capítulo 81

Síndromes paraneoplásicos
Alejandro Tres Sánchez, Julio Lambea Sorrosal y Esther Millastre Bocos

Capítulo 82

Situaciones difíciles en oncología
Pedro Pérez Segura, José Ángel García Saenz y Javier Puente Vázquez

Metástasis en cerebro, pulmón, hígado, hueso y fracturas óseas patológicas

Álvaro Rodríguez Lescure, M.ª José Martínez Ortiz y Vanesa Pons Sanz

METÁSTASIS CEREBRALES

Introducción

Las metástasis cerebrales (MC) son la complicación neurológica más frecuente en pacientes con cáncer, representando una causa destacada de morbilidad y mortalidad.

En los últimos años se ha observado un aumento en la incidencia de metástasis en el sistema nervioso central (SNC), y dos factores están en relación con este hecho: en primer lugar, el desarrollo de nuevas terapias sistémicas que han prolongado la supervivencia de los pacientes y, en segundo lugar, la mayor sensibilidad de las pruebas de imagen en la detección de lesiones.

Si se consideran todos los tumores intracraneales, las MC son la causa más frecuente, con una incidencia 10 veces mayor que la de los tumores primarios del SNC.

El riesgo de desarrollo de metástasis en SNC es variable en función del tumor primario. Por otra parte, la progresión en el SNC tiene implicación pronóstica, con identificación de diferentes subgrupos de supervivencia en función de las características del paciente y del tumor.

En cuanto a las opciones terapéuticas aplicables en el tratamiento de las metástasis en el SNC, se dispone de múltiples terapias como la cirugía, radiocirugía, radioterapia (RT) holocraneal y quimioterapia (QT), con intención radical o paliativa, sin olvidar el tratamiento médico de las complicaciones asociadas. Cada uno de estos aspectos, con sus indicaciones y limitaciones se desarrollará en este capítulo.

Epidemiología

Las MC suponen entre el 20-25% de todos los tumores del SNC.

La incidencia de MC varía entre 4-11/100.000 habitantes/año, lo que en EE.UU. supone aproximadamente 170.000 pacientes/año.

Entre un 20-40% de los pacientes con cáncer desarrollará MC que tienen su origen, preferentemente, desde tumores primarios localizados a nivel de pulmón (50%), glándula mamaria (15%), melanomas (11%), colon (5%) y otros tumores primarios conocidos (13%) entre los que se encuentran las metástasis de tumores de próstata, aparato digestivo, útero y riñón, y hasta en el 11% según las series, de primario desconocido[1].

Pronóstico

El riesgo de desarrollo de MC es variable dependiendo del tumor primario, como se puede ver en la tabla 1.

Se definen como factores de buen pronóstico siguientes: ECOG 0-2, lesión solitaria cerebral, ausencia de metástasis en otra localización, edad inferior a 60-65 años y tumor primario controlado. También hay que considerar la ausencia de afectación en funciones neurocognitivas, que tiene implicaciones respecto a la calidad de vida del paciente.

Valorando estos factores, el RTOG ha identificado subgrupos con diferente pronóstico (RPA, *Recursive Partitioning Analysis*)[2], que son las denominadas

Tabla 1. Riesgo de desarrollo de MC en función del tumor primario	
CPCP	> 80%
Melanoma	> 50%
CPNCP	25-30%
Mama	10-20%
Coriocarcinoma	10-15%
Testicular	8-15%
Renal	5-10%

clase I, II y III, con supervivencias diferentes, y cuyas características se describen a continuación:

– Clase I (7,1 meses): Karnofsky (K) > 70 + primario controlado + edad < 65 años + no enfermedad metastásica extracraneal.
– Clase II (4,2 meses): K > 70 pero primario no controlado o edad > 65 años o metástasis extracraneales.
– Clase III (2,1 meses): K < 70.

Ésta es una herramienta para una aproximación pronóstica en el momento del diagnóstico, además de establecer recomendaciones sobre opciones terapéuticas, tal como se indica en la tabla 2. No obstante, la supervivencia estimada se ve modificada con la aplicación de los diferentes tratamientos de los que disponemos en la actualidad.

Diagnóstico

Clínico

Las metástasis cerebrales aparecen en 20-40% de los pacientes con cáncer, siendo sintomáticas en el 60-70% de los casos.

Los síntomas y signos dependen de la localización y efecto masa de las lesiones. La forma de presentación más frecuente es la cefalea (40-50%), el déficit neurológico focal (15-20%), y hasta un 20% desarrollarán convulsiones. Un porcentaje muy pequeño de pacientes presenta clínica similar a un accidente cerebrovascular agudo isquémico relacionado con la embolización de un vaso por células tumorales, la compresión y/o invasión arterial por el tumor, o hemorrágico por la aparición de hemorragia intratumoral, siendo ésta más frecuente en algunos tumores con tendencia al sangrado como el melanoma, coriocarcinoma y carcinoma de células renales.

La alteración en el nivel de consciencia o síndrome confusional puede observarse en pacientes con múltiples metástasis y/o con aumento de la presión intracraneal, siendo necesario el diagnóstico diferencial con la encefalopatía metabólica[3].

La tabla 3 resume los síntomas y signos que se presentan con mayor frecuencia en los pacientes con metástasis cerebrales.

En series de autopsias se describe la presencia de metástasis cerebrales en el 15-30% de los pacientes, alcanzando hasta el 55-75% si el primario es el melanoma.

La mayoría de las lesiones se sitúan a nivel de la unión entre la sustancia gris y blanca, tras llegar por vía hematógena, embolizando vasos sanguíneos y atravesando la barrera hematoencefálica.

La infiltración y diseminación meníngea es otra forma de extensión de estas neoplasias, diagnosticable ocasionalmente con pruebas de imagen, y con mayor frecuencia mediante estudios citológicos del LCR.

Histológicamente, el patrón arquitectural e inmunohistoquímico de la metástasis es superponible al del tumor primario, aunque con frecuencia se presentan como formas indiferenciadas, con mayor anaplasia[4].

En la tabla 4 se resume el patrón inmunohistoquímico expresado con mayor frecuencia por las metástasis cerebrales.

El diagnóstico histológico con obtención de biopsia estereotáxica o cirugía abierta será necesario cuando se trate de una lesión en SNC en un paciente sin evidencia de tumor primario, si es una progresión metacrónica única en un paciente con tumor primario controlado, en lesiones con comportamiento atípico en resonancia magnética (RM) o si hay sospecha de que pueda tratarse de un absceso; es decir, en aquellos casos en los que el diagnóstico de dicha lesión condicione el tratamiento a administrar sobre la enfermedad primaria y/o metastásica.

Tabla 2. Mediana de supervivencia (meses) al diagnóstico de MC y tratamiento recomendado

	Clase I	Clase II	Clase III
Mediana de supervivencia	7,1 meses	4,2 meses	2,3 meses
Tratamiento recomendado	Terapia local + RTH	RTH; considerar terapia local si enfermedad sistémica controlada y 1-3 metástasis	RTH o cuidados paliativos; considerar terapia local en casos seleccionados

Tabla 3. Clínica más frecuente en pacientes con metástasis cerebrales

Síntomas	Frecuencia	Signos	Frecuencia
Cefalea	40-50%	Hemiparesia	40%
Alteración funciones superiores	30%	Deterioro cognitivo	30%
Convulsiones	20%	Ataxia	20%
Inestabilidad para la marcha	15%	Papiledema	10%

Tabla 4. Clínica más frecuente en pacientes con metástasis cerebrales

EMA	CK	S-100	CEA	LCA	Vimentina	GFAP
+	+	±	±	–	±	–

EMA: antígeno de membrana epitelial; CK: creatina cinasa; S-100: proteína S-100; CEA: antígeno carcinoembrionario; LCA: antígeno leucocitario común; GFAP: proteína ácida fibrilar glial.

Neuroimagen

Aunque la mayor parte de las metástasis cerebrales son de localización intracerebral, cualquier área puede encontrarse afecta.

En el 50% se presentan como lesiones únicas, generalmente en pacientes con tumor primario conocido. El 80% se observa en hemisferios cerebrales, el 15% en cerebelo y el 5% en tronco cerebral.

Radiológicamente, suele identificarse una lesión en la unión entre sustancia gris y blanca, con realce en anillo debido a la captación de contraste por el edema perilesional que ocasiona en su crecimiento. La prueba de neuroimagen utilizada debe permitir al diagnóstico la identificación del número de lesiones, caracterización de las mismas, definir su relación con otras estructuras y planificación de cirugía o biopsia, si es necesaria, así como la reevaluación de respuesta tras tratamiento[5].

Tomografía axial computarizada

La TC sería de primera elección en casos de emergencia, ya que permite diagnosticar sangrados, hidrocefalia y lesiones que ocasionan desplazamiento de estructuras. En cuanto a sus indicaciones, para la realización de forma programada se encuentran la contraindicación para la realización de RM, la valoración de estructuras óseas y lesiones calcificadas. En el resto de situaciones debe realizarse la RM con gadolinio.

Resonancia magnética con gadolinio

Actualmente, la técnica de elección en el manejo de los tumores cerebrales es la RM con gadolinio, que es más sensible que la TC para detectar metástasis así como para definir la anatomía cerebral y de otras estructuras intracraneales. Permite conseguir diferentes contrastes y obtener imágenes en múltiples planos o en 3D, y destaca además por la ausencia de efectos secundarios y el empleo de medios de contraste menos peligrosos que en la TC. Aunque cuando comenzó a utilizarse presentaba limitaciones como la poca accesibilidad, lentitud de adquisición y problemas con material quirúrgico metálico, éstos han sido superados en la actualidad, si bien persisten algunas contraindicaciones, especialmente en pacientes no colaboradores, inestables o con marcapasos.

La RM con contraste endovenoso es más sensible para el diagnóstico de MC fundamentalmente de pequeño tamaño y localizadas en fosa posterior. La administración de dosis doble o triple de contraste con gadolinio aumenta la sensibilidad, aunque puede implicar un mayor número de falsos positivos. Se utilizan fundamentalmente cuatro secuencias en la valoración de lesiones cerebrales T2, T1 sin y con gadolinio y FLAIR. El patrón de comportamiento de las metástasis cerebrales en estas secuencias difiere del de otros tumores cerebrales, con hipo o hiperintensidad en T2, un patrón mixto en T1 y realce en anillo con gadolinio. No obstante, en ocasiones es difícil el diagnóstico diferencial por neuroimagen, siendo necesario el estudio histológico de la lesión para un diagnóstico definitivo.

Actualmente, en RM se han desarrollado otras técnicas como la difusión, la perfusión y la espectroscopia, que pueden aportar información funcional adicional, pero precisan de un manejo dentro de un equipo con experiencia.

Otras técnicas

La incorporación más reciente de otras técnicas permite la valoración de la actividad metabólica en el área cerebral a estudio. Es el caso de la SPECT *(single photon emission CT)* y de la PET *(positron emission tomography),* aunque también contamos en la actualidad con técnicas de fusión como la TC-PET para una valoración morfológica y funcional sincrónica.

Respecto a la SPECT, permite distinguir entre recidiva tumoral y radionecrosis, habiéndose utilizado también para el diagnóstico diferencial entre tumor e infección por VIH.

En cuanto a la PET, la sensibilidad en la detección de lesiones es inferior a la RM, aunque puede ser de utilidad para distinguir entre radionecrosis y tumor, y en el futuro en la evaluación de respuesta con agentes antiangiogénicos.

Tratamiento

La decisión sobre el tipo de tratamiento a aplicar en un paciente con metástasis cerebrales, así como la finalidad del mismo, debe basarse en factores pronósticos, considerando siempre una atención integral al paciente.

De forma esquemática, dividiremos el tratamiento en definitivo o específico, sintomático de las complicaciones y paliativo inespecífico.

Definitivo o específico

En el momento actual disponemos de múltiples opciones terapéuticas dirigidas al tratamiento específico de las metástasis en SNC como la RT, radiocirugía, cirugía abierta y QT.

La elección de cada una de ellas depende del estado general y edad del paciente, el número y localización de las lesiones y la situación del tumor primario.

A continuación se desarrollan los resultados obtenidos con cada uno de estos tratamientos así como la combinación de algunos de ellos.

Cirugía

La aplicación de cirugía en monoterapia está indicada sólo en casos determinados, como en la

recurrencia local tras aplicación de tratamiento local previo, para establecer el diagnóstico histológico de una lesión no filiada, como reducción del efecto masa y en el diagnóstico diferencial con otros procesos.

Lang y Sawaya (1998) revisaron 46 publicaciones que incluían pacientes sometidos a resección quirúrgica de metástasis cerebrales, observándose diferentes medianas de supervivencia dependiendo del tumor primario, entre los que destacaban cáncer de pulmón (12 meses), cáncer de mama (12 meses), carcinoma de células renales (10 meses), cáncer de colon (9 meses) y melanoma (7 meses)[6,7].

Ante los resultados obtenidos en los estudios aleatorizados que se abordan en el siguiente apartado, en los que se combina cirugía y RT holocraneal, se debe considerar la aplicación de RT holocraneal adyuvante tras la resección quirúrgica de lesiones metastásicas.

Cirugía y radioterapia holocraneal

El beneficio de la cirugía en combinación con RT holocraneal se ha demostrado en tres ensayos aleatorizados prospectivos. En el primero, Patchell, et al.[8], con 48 pacientes aleatorizados a recibir cirugía + RT holocraneal 36 Gy frente a RT holocraneal sola, la rama de combinación presentó un aumento significativo de la supervivencia, 40 frente a 15 semanas ($p < 0,01$). El segundo, Vecht, et al.[9], aleatorizó a 63 pacientes a cirugía y RT holocraneal 40 Gy frente a RT en monoterapia. Los pacientes con tratamiento combinado tuvieron una supervivencia mayor, 10 frente a 6 meses ($p = 0,04$). Por último, el estudio de Mintz, et al.[10] incluyó a 84 pacientes, de los que 41 recibieron cirugía + RT holocraneal 30 Gy y el resto RT sola. La mediana de supervivencia fue de 5,6 meses para la rama de combinación y 6,3 meses la rama de monoterapia ($p = 0,24$). En este tercer estudio los pacientes incluidos presentaban peor Karnofsky y mayor porcentaje de enfermedad sistémica activa. Así, en los estudios comparativos entre cirugía + RT holocraneal frente a RT sola, se muestra el beneficio de la cirugía en un subgrupo de pacientes seleccionados, con buen Karnofsky y enfermedad sistémica controlada.

Las indicaciones de cirugía serán, por lo tanto:
- Edad inferior a 65 años.
- Karnofsky superior a 70.
- Enfermedad sistémica controlada.
- Menos de tres lesiones metastásicas.
- Localización en área que permita la resección sin morbilidad elevada.

Serían contraindicación la localización en tálamo, ganglios basales y tronco cerebral.

Tras el tratamiento quirúrgico debe aplicarse RT holocraneal con finalidad adyuvante.

El papel de la cirugía en pacientes con metástasis múltiples es controvertido. Puede considerarse en casos similares a los descritos en la aplicación de cirugía en monoterapia, es decir, para resección de lesiones sintomáticas, si hay síntomas condicionados por importante efecto masa, para el diagnóstico histológico por ser el primario desconocido o para diagnóstico diferencial con otras lesiones intracraneales.

Cirugía ± radioterapia holocraneal

Destaca el ensayo de Patchell, et al.[11], en el que se aleatorizó a 95 pacientes sometidos a resección completa de lesión metastásica única a recibir RT holocraneal adyuvante frente a observación. En la rama con tratamiento combinado se redujo de forma significativa la recurrencia local (46 *vs* 10%; $p = 0,001$), la progresión con nuevas lesiones cerebrales (37 *vs* 14%; $p < 0,01$) y la muerte por causas neurológicas (44 *vs* 14%; $p = 0,003$), si bien la supervivencia fue similar para ambas ramas.

Radiocirugía o cirugía estereotáxica

La radiocirugía o cirugía estereotáxica es una opción terapéutica que consiste en la aplicación de altas dosis de radiación focalizada sobre un volumen pequeño, que se administra mediante un acelerador lineal o con fuentes de Co^{60} Gamma Knife (GK).

Tabla 5. Mediana de supervivencia (meses) al diagnóstico de MC y tratamiento recomendado

Radiocirugía	Microcirugía guiada por imagen
Lesiones múltiples	Tumor accesible quirúrgicamente
Tumor < 35 mm	Tumor > 35 mm
Mínimo efecto masa	Efecto masa, sobre todo en fosa posterior
Áreas elocuentes del córtex	Control de convulsiones
Lesión profunda	Diagnóstico incierto
Elevado riesgo para anestesia	
Histología radiorresistente	

Hay tres ensayos con distribución aleatoria que han comparado la radiocirugía combinada con RT holocraneal (RTH) frente a RTH sola. En el primero, Kondziolka, et al.[12] aleatorizaron a un total de 27 pacientes con lesiones (entre 2-4) a recibir radiocirugía + RT holocraneal 30 Gy frente a RT holocraneal 30 Gy. La mediana de supervivencia fue de 11 frente a 7,5 meses, sin alcanzar la significación estadística (p = 0,22). El segundo, de Chougula, et al.[13], tenía tres ramas de tratamiento, aleatorizando a los pacientes con igual o menos de tres lesiones a recibir GK 30 Gy (36 pacientes), GK 20 Gy + RTH 30 Gy (37 pacientes) o RTH 30 Gy (31 pacientes). Las medianas de supervivencia fueron de 7, 5 y 9 meses, respectivamente, aunque de estos pacientes 51 habían sido sometidos a resección quirúrgica previamente, por lo que la interpretación de los datos es difícil. El último de estos ensayos, Andrews, et al.[14], dentro del grupo RTOG (RTOG 9508), aleatoriza a 333 pacientes con una a tres lesiones metastásicas a recibir radiocirugía + RTH 37,5 Gy frente a RTH 37,5 Gy, con medianas de supervivencia de 6,5 y 5,7 meses, respectivamente (p = 0,13), aunque en el análisis de subgrupos la diferencia en supervivencia fue significativa en pacientes con metástasis única, edad inferior a 50 años, clase I de RTOG, y pacientes con cáncer de pulmón no microcítico. Por lo tanto, la aplicación de radiocirugía aporta beneficio en determinados subgrupos de pacientes seleccionados. Por otra parte, la forma de administración de la radiocirugía, acelerador lineal o Gamma Knife no presenta diferencias en sus resultados.

En cuanto a las complicaciones relacionadas con esta técnica se encuentran reacciones agudas debidas a edema, hasta en el 30% de los pacientes, en las 2 semanas siguientes al tratamiento, pudiendo presentar cefalea, náuseas y vómitos, empeoramiento de déficits neurológicos previos y convulsiones.

Respecto a la toxicidad tardía, hasta el 7% de los pacientes presentan clínica similar a la de una recaída, observándose en pruebas de imagen áreas de necrosis y edema inespecíficas, que plantean el diagnóstico diferencial entre recidiva o radionecrosis.

Cirugía frente a radiocirugía[15]

Hasta el momento hay cinco artículos publicados que comparan de forma directa la microcirugía guiada por imagen con la radiocirugía o cirugía estereotáxica.

El primero, de Bindal, et al. (1996), es una serie retrospectiva de 75 pacientes tratados con cirugía o radiocirugía. La mediana de supervivencia fue de 16,4 frente a 7,5 meses, respectivamente, concluyendo los autores que la cirugía era superior a la radiocirugía. Sin embargo, las dosis empleadas en el margen tumoral en el grupo de radiocirugía fueron inferiores al esquema considerado por la RTOG. En el siguiente estudio retrospectivo, de Auchter, et al. (1996), se seleccionaron 122 pacientes con una lesión metastásica única resecable, tratados con radiocirugía, y todos, excepto cinco, con RT holocraneal. La mediana de supervivencia fue de 56 semanas. En el estudio retrospectivo de Muacevic, et al. (1999), en pacientes con lesión de tamaño menor de 3,5 cm de diámetro, se les aleatorizaba a recibir cirugía y RT o radiocirugía sola, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas en términos de supervivencia, control local y muertes por causa neurológica al año. En el siguiente estudio, de Schoggl, et al. (2000), retrospec-

tivo caso-control, se incluyeron 133 pacientes que recibieron radiocirugía (67) o cirugía (66); todos ellos recibieron tratamiento adyuvante con RT holocraneal. Aunque no se observaron diferencias significativas en términos de supervivencia, el control local fue mayor en el grupo de radiocirugía + RTH ($p < 0,05$). Por último, el más reciente de los ensayos, de O'Neill, et al. (2003), comparó las dos modalidades de tratamiento en pacientes con metástasis cerebral solitaria, sin diferencias significativas en términos de supervivencia, pero sí en cuanto a control local (100% en radiocirugía *vs* 58% tras cirugía).

Así y a falta de resultados definitivos, en la tabla 5, modificada de la publicada por Vogelbaum y Suh en 2006, se reflejan las indicaciones de cada una de estas técnicas.

Radioterapia holocraneal[16]

El tratamiento con RT holocraneal en monoterapia va a ser la opción terapéutica para la mayoría de los pacientes con metástasis cerebrales, tras la estabilización inicial con corticoides y fármacos anticomiciales en los casos en los que estén indicados.

En 1954, Chao, et al. publicaron el primer artículo en el que se describía la utilización de RT holocraneal en el tratamiento de metástasis cerebrales.

Desde 1971, el RTOG ha evaluado distintos esquemas de fraccionamiento, aunque la mediana de supervivencia no se modifica en función de dosis de RT o esquemas utilizados. La mediana de supervivencia tras RT como única terapéutica aplicada es de 3-6 meses. Con la administración de 20 Gy fraccionados en 5 días o 30 Gy en 10 fracciones, se obtienen similares resultados, siendo los esquemas más utilizados. Entre los efectos secundarios más frecuentes se encuentran náuseas, vómitos, cefalea, fiebre o empeoramiento inicial de los síntomas neurológicos.

Hasta el momento actual se han venido desarrollando fármacos radiosensibilizantes, en ensayos fase I/II, para aumentar la eficacia de la RT, entre los que destacan motexafin gadolinio y efaproxiral. En cuanto al primero de ellos, parece ser retenido de forma selectiva por las células tumorales en mayor porcentaje que en el resto de tejidos, con excepción de hígado y riñón. Actúa inhibiendo los mecanismos que de forma habitual protegen a las células del estrés oxidativo y de la apoptosis, de forma que las células tumorales que contienen este fármaco son más sensibles al efecto ionizante de la radiación o de la QT. Aunque no hay beneficios en términos de supervivencia, aplicado con RT holocraneal sí parece aumentar el tiempo hasta la progresión neurológica comparado con RT sola, si bien estos datos deben ser confirmados en estudios fase III. Respecto al segundo, actúa reduciendo la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, de forma que hay más oxígeno en el microambiente tumoral; así, al aumentar la oxigenación tumoral, aumenta la sensibilidad de sus células a los tratamientos aplicados. De nuevo, aunque no se encuentran diferencias significativas en supervivencia, deben confirmarse estos datos en ensayos fase III.

Otros fármacos actualmente en investigación por el RTOG en combinación con RT a dosis convencional (30 Gy en 10 fracciones) o a altas dosis (50 Gy en seis fracciones) son misonidazol y bromodesoxiuridina. Ninguno de ellos ha demostrado aumentar la supervivencia o el porcentaje de respuesta tumoral. Otros fármacos han sido utilizados por el RTOG, como talidomida, agente antiangiogénico e inmunomodulador con actividad en gliomas de alto grado, y melatonina, que actúa como radiosensibilizador en tejido tumoral y radioprotector en tejido sano.

Braquiterapia

Consiste en la aplicación de fuentes radioactivas directamente en el seno del tumor o en la superficie de resección tumoral. Con los datos de los que disponemos en la actualidad de ensayos fase III con otras terapias combinadas (RT holocraneal y cirugía o RT holocraneal y radiocirugía), la opción de tratamiento con braquiterapia debe ser considerada experimental, aplicable dentro de ensayo clínico, pudiendo ser una alternativa en recidivas locales en combinación con cirugía.

Quimioterapia

La QT es una opción terapéutica muy útil, especialmente en tumores quimiosensibles, como es el caso del cáncer microcítico de pulmón, los tumores germinales, linfomas y cáncer de mama.

Se obtienen buenas respuestas, sobre todo en el grupo de pacientes que no han recibido tratamiento quimioterápico previo.

Destacan los datos de los esquemas, en monoterapia o en combinación, que reflejamos a continuación.

Temozolomida

Temozolomida (T) es un agente oral alquilante con capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica. Su eficacia terapéutica se estableció en gliomas de alto grado y melanoma metastásico. En pacientes con cáncer de pulmón no microcítico hay un ensayo con 134 pacientes distribuidos aleatoriamente a recibir T + RTH frente a RTH. En la rama de terapia combinada se observó un mayor porcentaje de respuestas. En cuanto a la toxicidad más destacable se encuentran náuseas/vómitos (35-40%) y trombopenia (17%).

Topotecan

Se ha utilizado en cáncer de pulmón microcítico, no microcítico y cáncer de mama, con y sin RTH. Hasta un 20% de los pacientes presentó enfermedad estable en la reevaluación, con una mediana de supervivencia de 25 semanas. Respecto a la toxicidad fue aceptable, destacando la de tipo hematológico (leucopenia 50%, trombopenia grado III-IV 28%) y no hematológica en forma de neumonitis (5%) y elevación de enzimas hepáticas (5%).

Paclitaxel

La administración de paclitaxel ha sido estudiada en cáncer de pulmón no microcítico, melanoma y cáncer de mama. En un ensayo fase III con 86 pacientes, éstos se aleatorizaron a recibir RTH 36 Gy ± paclitaxel (250 mg/m^2/21 días semanal). La toxicidad grado III-IV fue mayor en la rama de paclitaxel, sin diferencias en la mediana de supervivencia.

Regímenes en combinación

Hay dos estudios recientes que han evaluado la actividad de regímenes de QT en combinación en primera línea. El primero, Bernardo, et al. (2002), con 22 pacientes con metástasis cerebrales por carcinoma no microcítico de pulmón, que recibieron vinorelbina 25 mg/m^2 y gemcitabina 1.000 mg/m^2 día 1 + CBDCA (AUC 5) días 1-3 cada 21 días. Los resultados sugieren que las respuestas en primera línea son similares a las que se obtienen en otras localizaciones, con un 45% de pacientes con respuesta parcial y tres de ellos con respuesta completa. El segundo de los estudios, Cortes, et al. (2003), incluyó a 26 pacientes con metástasis por carcinoma no microcítico de pulmón para tratamiento en primera línea. El esquema de QT se administraba cada 4 semanas y estaba constituido por paclitaxel 135 mg/m^2 día 1 + CDDP 120 mg/m^2 día 1, y vinorelbina 30 mg/m^2 días 1 y 15 o gemcitabina 800 mg/m^2 días 1 y 8. La respuesta intracraneal se objetivó en el 38% de los pacientes, y la respuesta extracraneal en el 50% de los pacientes.

Gefitinib (ZD 1839)

Este fármaco de administración oral y actividad frente al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) asociado a tirosina cinasa se ha investigado en un estudio fase II, a dosis de 250 mg/día y en 27 pacientes con metástasis cerebrales por carcinoma no microcítico de pulmón. El 75% de los pacientes había recibido en primera línea QT basada en platino y un 41% había sido tratado previamente con RTH. Se observó respuesta parcial en el 30% de los pacientes y enfermedad

Tabla 6. Algoritmo terapéutico de metástasis cerebrales al diagnóstico

Tumor primario controlado			**Enfermedad sistémica no controlada**
Metástasis única resecable	1-3 metástasis y < 3 cm	> 3 metástasis	
Cirugía ± RTH	Radiocirugía ± RTH	RTH ± QT	RTH ± QT sistémica

estable en el 25%. La toxicidad más destacable fue *rash* cutáneo grado I-II (20%) y diarrea grado II (10%).

Otros fármacos[17]

Recientes son los datos sobre la actividad de lapatinib en el tratamiento del cáncer de mama metastásico, con capacidad de actuar a nivel de SNC.

Hay otros agentes que se han demostrado activos en el tratamiento de tumores como el glioblastoma, destacando en este sentido irinotecan, de forma que, extrapolando su actividad a este nivel, podría ser considerado en el tratamiento de las metástasis en SNC.

Y, finalmente, erlotinib también ha demostrado actividad en SNC.

Quimioterapia local[18]

Son muy pocos los datos publicados sobre administración de implantes de QT local tras la resección de metástasis cerebrales, aunque amplia es la experiencia en tumores primarios del SNC, fundamentalmente en glioblastoma. Los implantes de carmustina o BCNU contienen 7,7 mg de su principio activo y constituyen el único tratamiento quimioterápico de liberación local aprobado por la FDA en el caso de glioblastoma y glioma maligno de alto grado tras la resección quirúrgica. Este polímero biodegradable ha demostrado un menor porcentaje de recaída local y un aumento de supervivencia cuando se ha aplicado de forma complementaria a cirugía y RT. En 1998, Ewend, et al. publicaban los resultados de su experiencia en ratones con metástasis cerebrales por cáncer de mama. El grupo que recibió tratamiento con BCNU tras la cirugía de las metástasis presentó una menor recaída local, con un aumento significativo de la supervivencia, aunque el número de ratones tratados fue muy pequeño. Entre los efectos secundarios con este tratamiento se encuentran las convulsiones, infección intracraneal, edema cerebral y problemas de cicatrización. Este tratamiento, por lo tanto, puede considerarse en casos muy seleccionados de enfermedad metastásica en SNC.

En la tabla 6 quedan resumidas las principales indicaciones de cada uno de los tratamientos específicos sobre metástasis cerebrales.

Tratamiento de las recurrencias[19]

Tras la aplicación de tratamiento de primera línea sobre las metástasis cerebrales, se realizará seguimiento de los pacientes con RM cada 3 meses, o antes si hay una progresión clínica.

En los casos de recurrencia local, si se ha aplicado previamente cirugía o RT holocraneal, se considerará el tratamiento quirúrgico o la radiocirugía. En este sentido, el RTOG, en su estudio 9005, establece las dosis máximas toleradas en radiocirugía en el caso de haber recibido previamente 30 Gy de RT, siendo éstas 24, 18 y 15 Gy, dependiendo de si el volumen a irradiar es de 20, 20-30 o mayor de 30 mm, respectivamente. Si el tratamiento administrado en primera línea fue radiocirugía ± RTH, se valorará la opción de cirugía.

Si se trata de una recurrencia de la enfermedad en localización distinta a la inicial y hay una a tres lesiones, valorar cirugía, radiocirugía o RT holocraneal. En el caso de que haya más de tres

lesiones, la mejor opción terapéutica sería la RT holocraneal y considerar la QT.

Finalmente, en el caso de progresión sistémica, valorar la RT holocraneal, y en caso de pacientes que hubieran recibido RT holocraneal previamente, considerar el mejor cuidado de apoyo.

Sintomático de las complicaciones

Las complicaciones asociadas al desarrollo de metástasis cerebrales provocan un deterioro de la calidad de vida del paciente, que se suma a los déficits secundarios al propio crecimiento metastásico. Así, un eje fundamental del tratamiento sintomático debe ser la rehabilitación de los déficits ocasionados tanto por la invasión de áreas implicadas en funciones cognitivas y motoras, la inmovilización prolongada, así como por la toxicidad derivada de tratamientos crónicos, como la atrofia muscular secundaria al tratamiento corticoideo. Se debe perseguir la mayor autonomía posible del paciente, abordando, por lo tanto, este aspecto de forma multidisciplinaria. Las principales complicaciones son el edema vasogénico peritumoral, las convulsiones y los fenómenos trombóticos.

Edema cerebral vasogénico

En su crecimiento, las metástasis cerebrales van desarrollando vascularización a su alrededor, y en el tejido en el que crecen una reacción a cuerpo extraño, lo que da lugar al edema perilesional que ocasiona sintomatología secundaria al aumento de presión intracraneal. Los síntomas derivados de la misma van desde cefalea hasta la herniación cerebral, de extrema gravedad, y que acaba provocando la muerte del paciente si no recibe tratamiento precoz.

Los corticosteroides están indicados en pacientes con edema peritumoral sintomático. Su actividad antiedema se atribuye a la reducción de la permeabilidad de los capilares anormales originados por el tumor.

Generalmente se utiliza la dexametasona por tener poca actividad mineralocorticoide y bajo riesgo de alteración cognitiva e infecciones. La dosis de inicio suele ser 10 mg, seguido de 4 mg/6 h.

La vía de administración debe ser la oral, si bien puede utilizarse la endovenosa cuando la situación clínica del paciente impida aquélla. La mejoría sintomática suele observarse a las 24-72 h de iniciada la dexametasona. Si éste es el único tratamiento aplicado, la remisión completa de los síntomas se observa al mes del inicio del mismo, y la supervivencia puede prolongarse de 4-6 semanas. No obstante y dado que con frecuencia se utilizarán durante largos periodos de tiempo, debe mantenerse la mínima dosis eficaz para reducir al máximo las complicaciones asociadas al uso de corticoides de forma prolongada. Entre éstas se encuentran la hiperglucemia (47%), edema periférico (11%), trastorno psiquiátrico (10%), candidiasis orofaríngea (7%), síndrome de Cushing (4%), atrofia muscular (4%) y embolismo pulmonar (2%).

La utilización de corticoides en pacientes asintomáticos es controvertida. En un estudio realizado por Hempen, et al.[20] se estudiaron 138 pacientes que recibieron RT con y sin dexametasona, valorando los riesgos y beneficios de la utilización de dexametasona en pacientes con metástasis cerebrales. De los 13 pacientes que recibieron RT sin dexametasona, solamente uno de ellos presentó síntomas de tronco cerebral, mientras que el resto toleró bien la RT. Sin embargo, la frecuencia de efectos adversos asociados a la utilización de dexametasona fue elevada. Estos datos sugieren que no debe iniciarse el tratamiento corticoideo en pacientes asintomáticos.

Convulsiones[21]

Hasta el 20% de los pacientes con metástasis cerebrales desarrollan crisis comiciales en su evolución. Con frecuencia el diagnóstico es clínico, pudiendo presentarse cualquier tipo de crisis, desde generalizada hasta parcial o de ausencia. A veces es necesaria la realización de un electroencefalograma para detectar áreas epileptógenas. La indicación de tratamiento anticomicial es cla-

ra en pacientes que hayan presentado crisis convulsivas. El fármaco de mayor uso hasta ahora, por ser el que presenta menos interacciones, es el ácido valproico, aunque también se pueden utilizar fenitoína y carbamacepina, sin que existan estudios que determinen cuál de estos fármacos es el de elección.

Inicialmente se administra de forma endovenosa en forma de perfusión continua, si bien una vez alcanzados niveles terapéuticos debe pasar a administrarse por vía oral. Dado que es un tratamiento crónico, debemos determinar la mínima dosis eficaz para evitar en lo posible la aparición de efectos secundarios, entre los que destacan *rash* morbiliforme, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome hombro-mano y otros, que pueden dar lugar a la interrupción temporal o definitiva del tratamiento.

La profilaxis anticomicial es un tema más controvertido, sobre el que hay unos 12 estudios aleatorizados en los que no se ha encontrado beneficio neto. Sin embargo, sí hay un aumento en la toxicidad, en relación con la interacción de los fármacos anticomiciales con otros fármacos de uso habitual en pacientes con metástasis cerebrales. Así, fenitoína, carbamacepina y fenobarbital inducen al citocromo P450, acelerando el metabolismo de los corticoides y agentes quimioterápicos como nitrosoureas, paclitaxel, ciclofosfamida, topotecan, irinotecan, metotrexato, adriamicina y otros. Por otra parte, estas interacciones dan lugar a niveles infraterapéuticos de los fármacos anticonvulsivantes, que se observan entre el 20-40% de los pacientes, porcentaje mucho más elevado que en el resto de pacientes con tratamiento anticomicial.

En un estudio retrospectivo de Byrne, et al. se identificó a un subgrupo de pacientes que se beneficiaban de tratamiento anticomicial profiláctico, los pacientes con metástasis por melanoma, en los que se reducía la frecuencia de crisis comiciales de un 37 a un 17%. Otro grupo de pacientes en los que estaría indicada una profilaxis anticomicial son aquellos que presentan metástasis en el córtex cerebral y otras áreas altamente epileptógenas.

En pacientes sometidos a neurocirugía, la eficacia del tratamiento profiláctico no ha sido demostrada, aunque la Academia Americana de Neurología recomienda la interrupción del mismo tras 1semana de realizada la cirugía si no hay antecedentes de convulsiones.

Respecto a los nuevos fármacos anticomiciales, se recomiendan en asociación con ácido valproico si con éste no se obtiene un adecuado control. Generalmente, levetiracetam (excepto en insuficiencia renal) o lamotrigina (excepto en insuficiencia hepática) son los que presentan menos interacciones. Otros, como gabapentina, oxcarbacepina y topiramato, deben ser investigados.

Fenómenos tromboembólicos

La elevada incidencia de fenómenos tromboembólicos en pacientes con metástasis cerebrales está en relación con la inmovilización. Por otra parte, una de las complicaciones más frecuentes tras la craneotomía es la trombosis venosa.

Respecto a la profilaxis antitrombótica, ha demostrado reducir la incidencia de fenómenos tromboembólicos, siendo los tratamientos más seguros y efectivos la utilización de heparina de bajo peso molecular (a dosis de 1 mg/kg peso/24 h) y de medias compresivas en extremidades inferiores. En cuanto al tratamiento anticoagulante es el estándar en pacientes con tromboembolismo venoso. La heparina de bajo peso molecular (enoxaparina) es igual de efectiva que la anticoagulación oral con dicumarínicos (warfarina), presentando éstos mayor riesgo de sangrado. Por lo tanto, la heparina de bajo peso molecular debe ser de elección con finalidad profiláctica y terapéutica. La duración del tratamiento profiláctico no está clara, aunque debería mantenerse mientras están presentes los factores predisponentes en el paciente.

Paliación inespecífica

En la situación terminal, definida ésta como una expectativa de vida inferior a 3 meses con insuficiencia funcional de órganos y sistemas y complicaciones irreversibles, la finalidad del tratamiento será la paliación inespecífica, asegurando un adecuado control sintomático y de apoyo multifactorial, tanto

para el paciente como para su familia, persiguiendo la mejor calidad de vida posible.

METÁSTASIS PULMONARES

Introducción

El parénquima pulmonar con su extensa red capilar actúa como primer filtro para toda la circulación sistémica. Así, la existencia de metástasis pulmonares se produce en hasta el 30-40% de todos los pacientes con diagnóstico de cáncer a lo largo de su evolución.

En este sentido, la principal vía de diseminación de otros tumores al pulmón será la vía hematógena. No obstante, de todas las células tumorales que alcanzan el torrente circulatorio, sólo el 0,1% será capaz de dar lugar al desarrollo de metástasis, ya que el resto no son viables como consecuencia del trauma mecánico y de la acción de linfocitos T y macrófagos. Otra vía de diseminación a distancia, fundamentalmente en tumores del tracto digestivo superior, es la vía linfática retrógrada a través de ganglios linfáticos mediastínicos e hiliares.

La afinidad por el parénquima pulmonar es elevada en determinados tipos histológicos de cáncer, como en el caso de osteosarcomas y sarcomas de partes blandas, aunque cualquier tumor puede presentar progresión a este nivel.

Generalmente, el diagnóstico se realiza mediante pruebas de imagen, al ser en un elevado porcentaje progresiones asintomáticas por su localización periférica.

El tratamiento quimioterápico será la opción terapéutica aplicable a la mayor parte de los pacientes con enfermedad diseminada, persiguiendo el control sistémico de la enfermedad. No obstante, desde que en 1927 Divis escribiera en la literatura europea acerca de la resección de metástasis pulmonares, múltiples han sido las publicaciones sobre el tratamiento quirúrgico de éstas, ya que al ser el pulmón un sistema de primer paso, el concepto de enfermedad diseminada, con las limitaciones que esto supone para aplicar un tratamiento definitivo, es relativo. Así, en el momento actual la resección quirúrgica se considera una técnica habitual que, realizada en pacientes seleccionados, presenta una baja morbilidad y ha demostrado un aumento de supervivencia.

Por otra parte, el tratamiento con RT, ya sea con intención radical o paliativa, también ha sido objeto de diversas publicaciones, si bien no ha demostrado un claro beneficio. Otras, como la ablación por radiofrecuencia, la quimioembolización y el trasplante pulmonar son técnicas experimentales en la actualidad que requieren una mayor experiencia para su validación.

Epidemiología

Hasta el 40% de los pacientes con cáncer presentarán metástasis pulmonares a lo largo de su evolución, bien de forma sincrónica, bien de forma metacrónica.

En una serie publicada por Weiss y Gilbert en 1978, en el 20% de las autopsias realizadas el pulmón era la única localización de enfermedad metastásica.

En el caso del osteosarcoma, entre el 50-80% presenta progresión pulmonar, y hasta el 50% si se trata de sarcomas de partes blandas. Sin embargo, en el caso de carcinomas, sólo el 1-2% tiene metástasis pulmonares sin diseminación a otro nivel[22].

Respecto al tipo histológico, según los resultados publicados de series de pacientes sometidos a metastasectomía (desde 1979-1995), se identifican los siguientes: colorrectal, sarcoma de partes blandas, osteosarcoma, melanoma, cáncer renal, mama, testicular, ginecológico, cabeza y cuello. En una serie española más reciente, de 48 pacientes sometidos a metastasectomía, publicada en el año 2000 por Pagés, et al.[23], entre los tumores que con más frecuencia producen metástasis pulmonares se encontraron los siguientes: tumores epiteliales (82%), destacando en éstos el carcinoma de colon y recto (35,6%), mama (17,8%) y carcinoma epidermoide de laringe-orofaringe (13,3%); entre los no epiteliales destacaban los sarcomas (9%), tiroideo (4,4%), tumores de células germinales (2,2%) y melanomas (2,2%). En el caso de pacientes pediátricos, el tipo de tumor primario difiere de los

anteriores, tal como se describió en una serie de 16 intervenciones publicada en 2000 por Delgado Muñoz, et al.[24], en la que el tumor primario más frecuente en niños fue el osteosarcoma, seguido del tumor de Wilms y del tumor de Ewing.

Factores pronósticos

En 1997, el Registro Internacional de Metástasis Pulmonares, con una serie de 5.206 pacientes, estableció una serie de criterios que permitieron definir grupos pronósticos, atendiendo fundamentalmente a tres factores[25]:

– Resecabilidad.
– Intervalo libre de enfermedad (ILE) menor de 36 meses o mayor de 36 meses.
– Número de metástasis.

Éstos permiten distribuir a los pacientes en cuatro grupos, que se describen a continuación:

– Grupo I resecable y sin factores de riesgo (ILE > 36 meses, metástasis única).
– Grupo II resecable y con un factor de riesgo (ILE < 36 meses o metástasis múltiple).
– Grupo III resecable y con dos factores de riesgo (ILE < 36 meses y metástasis múltiples).
– Grupo IV irresecabilidad.

Otro factor a considerar, aunque no incluido en los anteriores, es el tipo histológico del primario, ya que las diferencias en supervivencia son destacables.

En la tabla 7 se puede observar el porcentaje de supervivencia en función de estos factores y la supervivencia media expresada en meses.

Diagnóstico

A diferencia de otras localizaciones, las metástasis pulmonares son generalmente asintomáticas, por lo que el diagnóstico suele ser casual mediante las pruebas de imagen realizadas al paciente en el seguimiento de su enfermedad.

En este apartado se desarrollarán las tres bases fundamentales en el diagnóstico: clínico, por imagen e histológico.

Clínico

Entre el 75-90% de los pacientes se encuentran asintomáticos a pesar de presentar enfermedad metastásica pulmonar, siendo el diagnóstico casual y radiológico. Esto se debe a que la mayor parte de las lesiones tienen localización periférica y no causan obstrucción de la vía aérea. Generalmente, las lesiones sintomáticas, entre un 15-20%, son aquellas endobronquiales, con localización central, periférica en contacto con pleura o bien las que tienen un gran volumen.

La infiltración mediastínica se observa hasta en 2-3% de los casos, sobre todo en relación con tumores de cabeza y cuello, testiculares, mama, melanoma y tumor renal.

Las metástasis endobronquiales son raras, menos de un 2%, y el primario suele ser colon, renal, mama, sarcoma y melanomas.

Los síntomas más frecuentes son la disnea y la tos irritativa. Si la lesión ocasiona compromiso endobronquial puede provocar tos, hemoptisis y sibilancias. Muy rara es la presencia de dolor torácico pleurítico, hemotórax, neumotórax, síndrome de Pancoast y síndromes paraneoplásicos como la osteoartropatía hipertrófica.

Imagen

Las lesiones metastásicas en pulmón suelen ser asintomáticas, por lo que las técnicas de imagen serán las responsables del diagnóstico inicial en la mayoría de los pacientes.

La radiografía de tórax, aunque menos sensible que la TC, permite la identificación de nódulos pulmonares y su localización, patrones específicos de infiltración pulmonar (p. ej. el intersticial, característico de la linfangitis carcinomatosa), así como la presencia de complicaciones como la existencia de derrame pleural o atelectasia secundaria a lesiones endobronquiales. Otros signos como la presencia de calcificaciones pueden sugerir lesiones benignas, como granulomas, aunque hay que destacar que en el caso de osteosarcoma, condrosarcoma y sarcoma sinovial, las metástasis originadas por éstos pueden asociarse con calcificaciones.

Tabla 7. Porcentaje de supervivencia según factores de riesgo y supervivencia media en meses

Factor de riesgo	Supervivencia a 5 años (%)	Supervivencia a 10 años (%)	Grupo	Supervivencia media (meses)
Resección incompleta	10		I	61
ILE > 36 meses	> 45		II	34
Metástasis única	> 40	> 30	III	24
Metástasis ≥ 4	< 25	< 15	IV	14
Tipo histológico				
Germinal	68	63		
Epitelial	37	21		
Sarcoma	37	26		
Melanoma	21	14		

La técnica más sensible para el diagnóstico en estos casos es la TC, que debe realizarse con administración de contraste, y que puede identificar lesiones de hasta 5 mm de tamaño, sobre todo si se trata de nódulos periféricos, establecer la relación de estas lesiones con otras estructuras y valorar la ventana ósea.

En el caso de la imagen por RM, ésta se utiliza en tumores primarios de pulmón para determinar su relación con estructuras mediastínicas y en tumores de *sulcus* superior, sobre todo en la valoración prequirúrgica. En el caso de lesiones metastásicas, su uso no está tan claro dada su baja sensibilidad y resolución así como la existencia de artefactos.

En el caso de la PET, múltiples estudios establecen su sensibilidad en torno al 92%, si bien su especificidad es menor, entre el 75-90% (próxima al 100% si el primario es un sarcoma de partes blandas). Sus falsos positivos se deben fundamentalmente a procesos inflamatorios e infecciosos, como la sarcoidosis y la tuberculosis, y entre las causas de falsos negativos se encuentran las lesiones menores de 1 cm.

Las técnicas de fusión como la PET-TC tienen en el momento actual un gran desarrollo puesto que permiten la valoración morfológica y funcional de forma sincrónica. No obstante, la experiencia en este caso es más limitada.

En cuanto a la SPECT, hay algunas publicaciones sobre su aplicación en el estudio del nódulo pulmonar solitario, utilizando el tetrofosmin Tc99, permitiendo el diagnóstico diferencial entre lesiones benignas y malignas, aunque no establece diferencias entre lesiones malignas primarias y metastásicas.

Histológico

Tal como se describió en las metástasis cerebrales, el estudio histológico de las metástasis pulmonares revela características citológicas, arquitecturales e inmunohistoquímicas similares a las del primario, si bien a veces puede tratarse de formas más indiferenciadas.

Los distintos tipos histológicos de primario ya se han señalado en apartados anteriores, aunque destacamos aquí que, ante un diagnóstico previo de cáncer, la sospecha inicial ante una lesión pulmonar debe ser la diseminación metastásica, sin dejar de considerar otras opciones, como la posibilidad no poco frecuente, sobre todo si se trata de una lesión única, de que se trate de un granuloma.

En el caso de la histología de adenocarcinoma, puede ser difícil la diferenciación entre primario

pulmonar o metástasis. Generalmente la localización periférica y la existencia de retracción pleural, pigmentación antracótica o necrosis central pueden orientar más a que se trate de un primario pulmonar. Respecto al diagnóstico diferencial entre metástasis por cáncer de mama o adenocarcinoma primario pulmonar[26], cabe destacar que la determinación de expresión de receptores hormonales puede ser positiva en el adenocarcinoma pulmonar, hasta un 30% si se trata de receptores estrogénicos y un 15% en el caso de los receptores de progesterona. También en este sentido, el denominado factor tiroideo de transcripción 1 (TTF-1) está presente en el 75% de los adenocarcinomas pulmonares, mientras que tiene mínima expresión en cáncer de mama, por lo que resulta útil en el diagnóstico diferencial entre ambos.

En cuanto a los procedimientos para la obtención de tejido con fines diagnósticos, destacan la punción transtorácica guiada por TC, la cirugía videotoracoscópica, la broncoscopia con lavado broncoalveolar y biopsia transbronquial y la toracotomía reglada.

La biopsia por punción transtorácica guiada por TC permite la obtención de material en nódulos periféricos. Será positiva en el 80-90% de los nódulos malignos, con variabilidad según los centros. Asocia un mínimo riesgo de neumotórax, en torno al 10%, y hay que destacar dos limitaciones fundamentales con esta técnica: los resultados falsos negativos por obtención de escasa muestra y aquellos en los que coexisten procesos benignos (p. ej. infecciosos) y malignos.

Respecto a la broncoscopia, con realización de biopsia transbronquial y lavado broncoalveolar, puede ser un procedimiento diagnóstico rentable en caso de lesiones endobronquiales de gran tamaño y si existe linfangitis carcinomatosa, por lo que el diagnóstico definitivo se obtiene con esta técnica sólo en el 20% de los casos. Además, asocia también un mínimo riesgo de neumotórax y no es válida en caso de lesiones de pequeño tamaño.

Un procedimiento con gran desarrollo en los últimos años es la cirugía por toracoscopia videoasistida, técnica validada tanto en el diagnóstico como en el tratamiento de lesiones pulmonares y con una morbilidad mucho menor que la toracotomía clásica, por lo que en el momento actual ha desplazado a esta técnica si la intención es diagnóstica. Tras la colocación del paciente en decúbito lateral, con anestesia general, se valoran posibles lesiones endobronquiales ya que se realiza broncoscopia y, por otra parte, permite una visión panorámica del hemitórax afecto, revisando pleura parietal y visceral, superficie parenquimatosa, ganglios de mamaria interna, hiliares y paratraqueales, visión directa de la lesión y del área biopsiada, así como obtención de muestras de fluido pleural para estudio citológico. Aunque es una técnica mínimamente invasiva, no obstante no debemos olvidar que requiere la aplicación de anestesia general, con los riesgos a ésta asociados.

Tratamiento

En algunos tumores como los sarcomas, la realización de metastasectomías pulmonares se correlaciona con un aumento de supervivencia. Influyen en este hecho dos factores fundamentales: por una parte, la elevada afinidad de estos tumores por metastatizar en pulmón, siendo en muchas ocasiones la única evidencia de enfermedad a distancia, y, por otra parte, la escasa eficacia de otros tratamientos dada su quimio y radiorresistencia, suponiendo la cirugía la única opción curativa en estos casos. Así, la supervivencia que a los 5 años se situaba en torno al 17%, tras el tratamiento quirúrgico es cercana al 60% en algunas series. En otros tumores, con mayor quimiosensibilidad, la realización de un tratamiento quirúrgico con intención radical debe considerarse en pacientes seleccionados, teniendo en cuenta los factores pronósticos (ya descritos en apartados anteriores) que presente dicho paciente.

Quimioterapia

La QT representa el tratamiento de primera línea en la mayoría de los pacientes que tienen metástasis pulmonares, ya que no cumplirán criterios de resecabilidad ni de operabilidad. Por otra parte, en la mayoría de los tumores la extensión

pulmonar indicará enfermedad diseminada y, por lo tanto, debe perseguirse un control de la enfermedad sistémico y no un tratamiento local.

Hay tumores muy quimiosensibles como los tumores germinales, los linfomas, los tumores ginecológicos y el sarcoma de Ewing, de forma que el tratamiento quimioterápico conseguirá un elevado porcentaje de respuestas en cuanto a control de la enfermedad y sintomático. En el caso del cáncer de mama, subsidiario de diferentes armas terapéuticas como la QT, hormonoterapia y terapias dirigidas frente a dianas específicas como trastuzumab, la aparición de lesiones metastásicas pulmonares múltiples implica mal pronóstico, de forma que en estos casos la metastasectomía no aporta grandes beneficios.

Así, si se trata de tumores quimiosensibles, la QT constituye la primera opción terapéutica para el control de la enfermedad sistémica, mientras que la cirugía puede aplicarse en pacientes seleccionados.

En una serie publicada por Lanza, et al. (1992) que incluía a 37 pacientes con cáncer de mama y metástasis pulmonar única, la realización de metastasectomía se asoció con una supervivencia a 5 años del 49,5%, con mayor ILE y mayor supervivencia en el subgrupo de pacientes con receptores estrogénicos positivos.

Radioterapia

Los datos publicados respecto a la aplicación de RT en el tratamiento de metástasis pulmonares, se refieren fundamentalmente a la experiencia en sarcomas. En este sentido destacan dos estudios, uno de la EORTC y otro del Intergrupo de estudio de sarcoma de Ewing. En el primero[27], el EORTC-SIOP 03 20781, se incluyeron 203 pacientes con osteosarcoma, que fueron aleatorizados tras el tratamiento del tumor primario, en tres ramas, una a recibir QT con el esquema de Rosen modificado, otra con RT pulmonar a dosis de 20 Gy, y una tercera con combinación de QT durante 6 meses y RT. No se encontraron diferencias entre las tres ramas en cuanto a supervivencia global, aunque la rama de RT sola mostró menor toxicidad que las que incluían QT. El segundo estudio, de Razek, et al.[28], incluyó a pacientes con sarcoma de Ewing que habían sido tratados con RT sobre el primario, aleatorizando posteriormente a tres ramas, una con QT esquema VAC, otra con esquema VACA y la tercera con RT pulmonar. La rama de RT no mostró mayor control sobre metástasis pulmonares que la rama de VACA. Con estos datos y teniendo en cuenta que la aplicación de RT sobre el parénquima pulmonar a dosis a partir de 15 Gy asocia un no despreciable riesgo de neumonitis, podemos concluir que la RT no es una opción terapéutica que aporte beneficio en el caso de metástasis pulmonares.

Cirugía[29-31]

La resección quirúrgica de las metástasis pulmonares es un tratamiento actualmente aceptado, ya que ha demostrado un beneficio en términos de supervivencia global en aquellos pacientes con criterios de resecabilidad.

Son múltiples las publicaciones sobre experiencia en tratamiento quirúrgico en diversos tumores. Entre las distintas técnicas de abordaje quirúrgico, destaca el importante desarrollo en los últimos tiempos de la cirugía por toracoscopia videoasistida (CTVA).

Ya en 1947, Alexander y Haight establecían tres criterios básicos para la indicación de metastasectomía, que se siguen manteniendo a día de hoy: el control del tumor primario, el pulmón como localización única metastásica y la resecabilidad de toda la enfermedad pulmonar. A estos criterios se añade que debe asegurarse una reserva funcional pulmonar suficiente posquirúrgica y la ausencia de contraindicaciones para que el paciente sea sometido a una anestesia general.

En cuanto a los factores pronósticos, ya señalados previamente (resecabilidad, número de metástasis e ILE) y establecidos por el Registro Internacional de Metástasis Pulmonares en 1997, siguen vigentes en la actualidad.

La vía de abordaje, realizada bajo anestesia general, dependerá del número, tamaño y localización de las lesiones. Hay pocos estudios comparativos entre toracotomía convencional y CTVA,

entre los que destaca el de McCormack, et al. (1996), en el que el diagnóstico de lesiones adicionales era de un 56% con la realización de toracotomía y prácticamente nulo en el caso de la CTVA. Así, la cirugía por toracoscopia videoasistida con finalidad terapéutica tiene su principal indicación en el caso de un nódulo único periférico por carcinoma (no en sarcomas), dadas sus limitaciones para valorar el hemitórax contralateral y diferentes lóbulos en caso de lesiones sospechosas. En pacientes con lesiones bilaterales el abordaje debe ser mediante incisión de Clamshell (toracotomía bilateral anterior y esternotomía transversa) o, con menor morbilidad, la toracotomía bilateral, y en caso de lesiones unilaterales es preferible la esternotomía o toracotomía ipsilateral.

El tipo de resección a realizar debe ser aquel que asegure la resección completa de la lesión, de forma que la realización de lobectomía o neumonectomía será necesaria en lesiones centrales, pero no ha demostrado aumento de supervivencia en otros casos, de forma que puede considerarse la realización de segmentectomía o lobectomía. Por otra parte, el papel de la linfadenectomía no está claro en las metástasis pulmonares, a diferencia de lo que ocurre en el tratamiento quirúrgico de los tumores primarios pulmonares.

En términos de supervivencia, los resultados obtenidos varían dependiendo del tumor primario. A continuación se describen los datos en este sentido en aquellos tumores en los que se cuenta con mayor experiencia.

Osteosarcoma

En el caso de este tipo de tumores los resultados con QT son pobres, siendo la cirugía la única opción curativa.

En 1975, Marcove, et al. documentaban la historia natural de las metástasis pulmonares por osteosarcoma sin la aplicación de tratamiento quirúrgico. En este caso la supervivencia era del 50% en el primer año e inexistente a los 5 años. Estos datos contrastaban con los obtenidos por Martini, et al., en 1970, en cuya serie de 22 pacientes sometidos a metastasectomía la supervivencia a los 5 años era del 50%. Estudios posteriores en pacientes seleccionados han confirmado los datos de supervivencia a los 5 años en torno al 35-40%.

Sarcoma de partes blandas

Cuando se trata de sarcoma de partes blandas, está claramente establecido el papel de la cirugía en el tratamiento de la enfermedad metastásica a nivel pulmonar, ya que con frecuencia ésta es la única evidencia de diseminación de la enfermedad y se trata de tumores muy quimiorresistentes. Desde 1980 se han publicado varias series incluyendo la mayor de ellas, de Billingsley, et al., hasta 719 pacientes, que sitúan la supervivencia a los 5 años tras la cirugía, cercana al 40%.

Cáncer colorrectal

La incidencia de metástasis pulmonares en estos tumores es del 10-20%. Las series incluyen entre 110-160 pacientes, con una supervivencia a los 5 años del 36,7-42%, en caso de metástasis únicas. Si hay dos lesiones la supervivencia es del 19,3%, y si son más de dos, baja hasta el 7,7%. Revisando los factores pronósticos, sólo la resección completa de las lesiones y un nivel de CEA preoperatorio bajo han sido significativos como indicadores de buen pronóstico.

Melanoma

Es un tumor caprichoso en su evolución, dada su capacidad de metastatizar en múltiples localizaciones. El registro de 7.564 pacientes diagnosticados de melanoma y tratados entre 1970-1990 en el *Duke University Cancer Center* incluía a 945 pacientes que desarrollaron metástasis pulmonares. En estos pacientes la supervivencia a los 5 años era del 4%. El subgrupo seleccionado para ser sometido a metastasectomía de menos de dos lesiones alcanzó una supervivencia a los 5 años del 20%,

disminuyendo ésta significativamente si el número de lesiones era mayor de dos y si había afectación ganglionar.

Cáncer renal

Los datos publicados respecto a la supervivencia a 5 años tras la cirugía de las metástasis pulmonares en este tipo de tumores son muy variables. La incidencia de metástasis pulmonares es cercana al 35%, con supervivencias entre el 20-60%, según las series.

Tumores germinales

Estos tumores presentan una elevada quimiosensibilidad, con porcentajes de curación en torno al 90% con esquemas basados en platino. Así, la indicación de metastasectomía queda limitada a aquellos casos en los que haya refractariedad al tratamiento quimioterápico, para determinar si hay tumor viable o se trata de lesiones residuales y en la resección de elementos benignos como teratomas en el seno del tumor.

Cáncer de mama

La evidencia de infiltración pulmonar en el cáncer de mama suele ser un indicador de diseminación y, por lo tanto, sólo en casos seleccionados subsidiarios de tratamiento quirúrgico, dicho tratamiento irá asociado con un beneficio en cuanto a supervivencia. La supervivencia se sitúa cercana al 30% en estos casos, siendo un factor asociado a buen pronóstico la positividad a receptores estrogénicos.

Otros tumores

La experiencia hasta el momento actual, en el caso de tumores de cabeza y cuello, sitúa los resultados de supervivencia inferior al 30%, aunque varía dependiendo del tipo histológico y la localización del primario.

Respecto a los tumores ginecológicos, también hay diversidad de resultados en función de la histología, aunque la mayoría de las series sitúan la supervivencia del coriocarcinoma tras metastasectomía cercana al 50% a los 5 años, e inferior al 30% en el caso del carcinoma escamoso.

Técnicas paliativas específicas

Como ya se ha señalado con anterioridad, el 2% de las lesiones que metastatizan en pulmón lo hacen a nivel endobronquial. La estenosis de la vía aérea condiciona la sintomatología típica, consistente en tos, hemoptisis, disnea y estridor. En estos casos disponemos de diferentes opciones terapéuticas que pueden ser consideradas, como la hemostasia con láser Nd:YAG para el control de sangrados, la braquiterapia endobronquial y la colocación de *stents* endobronquiales. No obstante, no están exentas de morbilidad, debiendo realizarse en centros especializados y en casos seleccionados.

Técnicas experimentales

Ablación por radiofrecuencia[32]

Esta técnica, realizada en los servicios de radiología intervencionista, requiere control radiológico por TC y consiste en la introducción de una aguja electrodo en el seno de la lesión a tratar y una placa de toma de tierra sobre la piel del paciente. Administrando una corriente eléctrica alterna que genera calor en el interior de la lesión, se produce la necrosis celular de tejido tumoral y mucho menor del parénquima pulmonar normal circundante. Las principales ventajas sobre la cirugía consisten en que se trata de una técnica mínimamente invasiva con una incisión de 5 mm, no requiere anestesia general, puede aplicarse sobre varias lesiones, tiene mucha menor repercusión sobre la capacidad pulmonar y la recuperación es rápida. No obstante, no está exenta de morbilidad.

En un estudio prospectivo publicado por Yan, et al. (2006), se incluyeron 70 pacientes con metástasis pulmonares por carcinoma colorrectal, no operables y que fueron sometidos a ablación por radiofrecuencia de las mismas. La morbilidad del procedimiento fue del 37%, con un 27% de neumotórax que requirió la inserción de tubo de tórax en el 17%. Así, es una técnica que precisa de una mayor experiencia, sobre todo si tenemos en cuenta que no está exenta de riesgos y que se aplica sobre pacientes no candidatos a cirugía y, por lo tanto, con un estado funcional muy limitado.

Quimioembolización

La principal desventaja de la administración de QT sistémica es la toxicidad derivada de ella, con una capacidad limitada para el control de la enfermedad. Tras la experiencia en metástasis en otras localizaciones, fundamentalmente hepáticas, surge el concepto de quimioembolización pulmonar desarrollado por Weskler, et al.[33]. Los resultados obtenidos en este estudio en animales, en el que se observaba una superioridad farmacocinética respecto a la QT sistémica, no se han reproducido posteriormente en los múltiples ensayos fase I que se han realizado con diferentes esquemas de QT y en un limitado número de pacientes. En una serie publicada en 2005 por Vogl, et al.[34] se incluyeron 23 pacientes, con un total de 26 metástasis pulmonares de diversos primarios, tratadas mediante quimioembolización. Tras canalizar la arteria pulmonar segmentaria correspondiente se utilizó mitomicina C, siendo bien tolerada por todos los pacientes, destacando entre sus efectos secundarios la aparición de tos en uno de ellos y fiebre en otros dos. La imagen observada en la TC correspondía a zonas de infarto en el área tratada, objetivándose enfermedad estable en seis pacientes, progresión de la enfermedad en nueve, y respuesta parcial en el resto. Ante estos datos preliminares, se presenta como una opción terapéutica paliativa bien tolerada, que debe ser objeto de futuros estudios para determinar su validez clínica y sus indicaciones específicas.

Trasplante pulmonar

La experiencia con el trasplante pulmonar en metástasis pulmonares irresecables es prácticamente anecdótica. La supervivencia global a los 5 años de los pacientes sometidos a trasplante pulmonar en diferentes indicaciones no supera el 50%. Así, este tratamiento debe considerarse solamente en casos muy seleccionados, con un abordaje multidisciplinario y en centros de referencia.

METÁSTASIS HEPÁTICAS

Introducción

El hígado es un órgano frecuentemente infiltrado por tumores de diferentes histologías como carcinoma colorrectal, de mama, pulmón, melanoma o tumores neuroendocrinos. Los tumores gastrointestinales son los que más frecuentemente metastatizan en el hígado, fundamentalmente los carcinomas colorrectales. Ello se debe a que en este tipo de tumores la única vía de drenaje venoso es el sistema porta. En los melanomas, la diseminación se produce generalmente por vía arterial.

El aporte sanguíneo de las metástasis varía en función de su tamaño. La vascularización de las metástasis microscópicas depende inicialmente del sistema porta. Cuando las metástasis alcanzan un tamaño suficiente para poder ser detectadas por técnicas de imagen, su vascularización depende de la arteria hepática. En muchos casos las metástasis mantienen una doble vascularización, conservando la irrigación a través del sistema porta fundamentalmente en la periferia. Esta doble vascularización puede explicar, en parte, la dificultad en la detección mediante técnicas de imagen.

Las metástasis hepáticas se localizan con mayor frecuencia en el lóbulo hepático derecho. Este hecho se debe, por una parte, a su mayor tamaño y vascularización y, por otra, al hecho de que el drenaje sanguíneo de los tumores gastrointestinales se produce a través de la vena mesentérica superior, que aporta la vascularización a dicho lóbulo.

Tabla 8. Sensibilidad de las técnicas de imagen en la detección de metástasis hepáticas

Técnica diagnóstica	Sensibilidad
Ecografía abdominal	40-70%
TC sin contraste	50-60%
TC con contraste	60-70%
TC helicoidal	80-85%
TC + arterioportografía	80-85%
RM	85-95%

La mayor parte de datos existentes en la actualidad en relación con las metástasis hepáticas hacen referencia a las metástasis de carcinoma colorrectal debido a su elevada incidencia. En 2005 se diagnosticaron aproximadamente 145.000 nuevos casos de carcinoma colorrectal en EE.UU., produciéndose 54.000 muertes como consecuencia de esta enfermedad. El 60% de los pacientes con carcinoma colorrectal desarrollará metástasis hepáticas en algún momento de la enfermedad, y en la tercera parte de estos pacientes el hígado será la única localización de la enfermedad metastásica.

La presencia de metástasis hepáticas se asocia a muy mal pronóstico, siendo en la mayoría de los pacientes el factor limitante de la supervivencia. En el caso del carcinoma colorrectal, la supervivencia media sin tratamiento varía entre 6-12 meses, sin supervivientes a los 5 años.

Actualmente la metastasectomía hepática ha sido considerada el único tratamiento potencialmente curativo en pacientes con metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal, alcanzándose una supervivencia media de 37% a los 5 años y de 22% a los 10 años tras una resección completa. Sin embargo, tan sólo el 25% de los pacientes serán candidatos a este tipo de cirugía. Además, aproximadamente el 58% de los pacientes intervenidos presentarán recurrencia de la enfermedad, generalmente a nivel hepático.

Debido a la anatomía vascular única que presenta el hígado, durante los últimos años se han desarrollado diversas técnicas de tratamiento local de metástasis hepáticas, como la radiofrecuencia, la crioterapia, la alcoholización y la quimioembolización. Algunas de ellas presentan resultados prometedores. Sin embargo, los estudios realizados incluyen generalmente a un reducido número de pacientes y son necesarios nuevos estudios para establecer el papel de estas técnicas en el tratamiento de la enfermedad metastásica hepática.

Diagnóstico

Actualmente existen multitud de técnicas de imagen que permiten la detección de metástasis hepáticas. Las técnicas más utilizadas son la ecografía, TC, RM y, más recientemente, la PET. La elección de la técnica a utilizar dependerá del escenario clínico y de los protocolos de actuación en cada institución. Las lesiones con un tamaño inferior a 1 cm son difíciles de detectar mediante cualquiera de las técnicas de imagen (Tabla 8).

La ecografía es la técnica utilizada frecuentemente en el cribado de metástasis hepáticas. Las metástasis hepáticas presentan frecuentemente un aspecto sólido, con un halo hipoecoico. Dicho halo podría corresponder a parénquima comprimido por la presencia del tumor, a edema perilesional, a una zona de hipervascularización peritumoral o bien a una combinación de estos factores. Las lesiones hiperecogénicas corresponden a lesiones generalmente hipervascularizadas, como es el caso de las metástasis de hipernefroma o de carcinoma de mama. En ocasiones, las metástasis presentan un aspecto quístico, como en el caso de los sarcomas, carcinomas escamosos o bien metástasis de cualquier estirpe celular tras tratamiento. Una de las principales aplicaciones de la ecografía es su uso intraoperatorio, que permite identificar aproximadamente un 20% más de lesiones que no habían sido detectadas mediante otras técnicas de imagen.

La introducción de la ECO-Doppler ha permitido visualizar la vascularización de las metástasis hepáticas. Su utilización, sin embargo, no presenta una mayor sensibilidad en la detección de metástasis hepáticas que la ecografía convencional.

En la TC sin contraste las metástasis hepáticas aparecen como lesiones poco atenuadas en com-

paración con el parénquima hepático, más atenuado debido a la presencia de glucógeno intrahepatocitario. En la TC con contraste, la imagen de las metástasis hepáticas está condicionada por su vascularización. En el caso de las lesiones hipovascularizadas, como ocurre en el carcinoma de colon, pulmón, próstata y tumores ginecológicos, aparecen como lesiones hipercaptantes durante la fase arterial, puesto que el contraste ha alcanzado la aorta y la arteria hepática, pero todavía no ha alcanzado el parénquima hepático. En la fase venosa, por el contrario, este tipo de lesiones aparecen como nódulos hipocaptantes con respecto al parénquima. Las lesiones hipervascularizadas corresponden generalmente a tumores neuroendocrinos, tiroides, mama, tumores carcinoides e hipernefroma. Este tipo de lesiones presentan una fase arterial con un gran realce con respecto al parénquima. En la fase venosa aparecen generalmente como lesiones isodensas y son, por lo tanto, difíciles de detectar.

Durante mucho tiempo se ha intentado aumentar la sensibilidad de la TA en la detección de metástasis hepáticas mediante la realización de arterioportografía. Esta técnica implica la colocación de un catéter a nivel de la arteria hepática, mesentérica superior o esplénica, con el fin de administrar contraste localmente y captar las imágenes en la fase arterial y venosa de la perfusión hepática. Esta técnica tiene la desventaja, además de ser una técnica invasiva, de estar condicionada por posibles defectos de perfusión o por la presencia de áreas de hipercaptación, que pueden dar lugar a falsos positivos. Los problemas derivados de la aplicación de esta técnica han condicionado su progresiva sustitución por TC helicoidales de alta velocidad.

La RM permite diferenciar lesiones benignas de las malignas debido a su comportamiento durante las fases T1 y T2. En el caso de las metástasis, aparecen como lesiones brillantes en T2 debido a su abundante contenido acuoso, presentando en T1 una menor intensidad que el parénquima circundante. El contraste tradicionalmente utilizado es el gadolinio. Actualmente, sin embargo, se ha desarrollado la aplicación de diferentes contrastes que permiten obtener un mayor sensibilidad, como el óxido de hierro paramagnético y el manganeso dipiridoxal difosfato.

La PET puede ser de utilidad en el diagnóstico de metástasis hepáticas, fundamentalmente si se realizan técnicas combinadas con TC. En el caso de pacientes con carcinoma colorrectal la PET permite identificar o excluir la presencia de metástasis hepáticas en un 20% de los pacientes. Es especialmente útil en la evaluación de la respuesta al tratamiento.

Tratamiento

Cirugía

El beneficio de la resección quirúrgica de las metástasis hepáticas de tumores colorrectales y de otras histologías como tumores neuroendocrinos ha sido ampliamente demostrado, constituyendo actualmente el único tratamiento potencialmente curativo en esta situación.

En los últimos años la evaluación de la eficacia de la resección quirúrgica de metástasis hepáticas se ha centrado en las metástasis de carcinoma colorrectal, siendo los estudios con tumores de diferente histología menos frecuentes.

Los criterios de resecabilidad en metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal se basan en el tamaño, localización y número de las lesiones y en la existencia de enfermedad extrahepática.

La presencia de tres o más lesiones ha sido considerada tradicionalmente un criterio de irresecabilidad, dado el peor pronóstico asociado a la resección de múltiples metástasis hepáticas. Actualmente, sin embargo, los avances quirúrgicos y el desarrollo de agentes quimioterápicos más eficaces permiten considerar la resección quirúrgica en pacientes con múltiples metástasis.

En los últimos años se han publicado estudios retrospectivos que reflejan tasas de supervivencia similares en pacientes con más de cuatro lesiones en los que se ha realizado una resección completa. La serie del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC)[35] incluye a 584 pacientes con cuatro o más metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal intervenidos entre 1998-2002. Las tasas de morbilidad y mortalidad perioperatorias fueron 28 y 0%, respectivamente. La supervivencia a los

Tabla 9. Factores pronósticos tras la resección de metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal

Presencia de 3 o más metástasis hepáticas
Tamaño de las metástasis hepáticas > 5 cm
Afectación bilobar
Presencia de enfermedad extrahepática
Sexo masculino
CEA preoperatorio elevado
Afectación ganglionar del tumor primario
Periodo desde la resección del tumor primario hasta la aparición de las metástasis hepáticas < 1 año
Presencia de bordes de resección afectos
Niveles de timidilato sintetasa elevados a nivel de las metástasis hepáticas

5 años fue del 33%. Se observó una diferencia en la supervivencia global en función del número de metástasis, con una supervivencia a los 5 años del 39% en los pacientes con cuatro o cinco lesiones frente al 19% en los pacientes con seis o más lesiones. De forma paradójica, cuando el número de lesiones era superior a 6, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en supervivencia. En otro estudio realizado por Scheele, et al.[36], no se observaron diferencias en supervivencia en función del número de metástasis cuando éste es superior a seis. Sin embargo, este estudio incluye un reducido número de pacientes con cuatro o más lesiones, y los resultados, por lo tanto, no son extrapolables (32 de un total de 434 pacientes).

Los resultados comunicados por MSKCC han sido reproducidos en un estudio francés publicado recientemente[37] en el que se alcanza una supervivencia a los 5 años del 32% en pacientes con cuatro o más lesiones.

Actualmente, muchas instituciones basan la resecabilidad en la presencia de suficiente parénquima hepático tras la resección para mantener una adecuada función hepática y no en el número de lesiones, recomendando la cirugía si el parénquima residual es superior al 30%. La embolización de la vena porta previa a la resección provoca una hipertrofia del parénquima sano, aumentando la reserva hepática funcional tras la metastasectomía. Sin embargo, la experiencia en esta técnica es limitada, y todavía no existen datos concluyentes en cuanto a su eficacia en la resecabilidad y la supervivencia a largo plazo.

La afectación metastásica bilobar ha sido considerada tradicionalmente una contraindicación absoluta, asociada a un peor pronóstico. Sin embargo, la introducción de técnicas ablativas como la radiofrecuencia o la crioterapia ha permitido mejorar los resultados de la cirugía en este tipo de lesiones, tanto para asegurar márgenes libres tras la resección quirúrgica como para tratar lesiones difícilmente resecables.

En el caso del tamaño tumoral, las lesiones con un diámetro superior a 5 cm presentan un peor pronóstico y no deberían ser resecadas. Diferentes estudios, sin embargo, han demostrado que más que el tamaño tumoral lo que condiciona la supervivencia es la posibilidad de conseguir una resección completa con márgenes libres.

La presencia de enfermedad extrahepática es un factor independiente de mal pronóstico y ha sido considerada una contraindicación absoluta para la metastasectomía. Un estudio reciente[38] demuestra una tasa de supervivencia global a los 5 años del 28% en pacientes en los que se llevó a cabo una hepatectomía parcial junto a una resección de enfermedad extrahepática. Sin embargo, actualmente existen series muy cortas de pacientes con enfermedad extrahepática en los que se ha llevado a cabo resección de metástasis hepáticas y únicamente debería considerarse en pacientes seleccionados con enfermedad extrahepática en una única localización.

Además de éstos, existen otros factores pronósticos (Tabla 9).

Diferentes autores han propuesto que las metástasis sincrónicas presentan un peor pronóstico que las metacrónicas, debido a un menor periodo entre el diagnóstico del tumor primario y el de las metástasis. Recientemente se ha publicado un estudio retrospectivo[39] que describe las características clinicopatológicas y pronósticas de las metástasis hepáticas sincrónicas y metacrónicas de tumores colorrectales. En un análisis multivariante se demostró que la sincronicidad es un factor independiente de mal pronóstico, no condicionado por un menor periodo entre el diagnóstico del tumor primario y de las metástasis. En este estudio se observó, además, que las metástasis sincrónicas son

habitualmente bilobares y múltiples. Estos resultados sugieren que probablemente las metástasis sincrónicas reflejan una enfermedad más agresiva y diseminada.

En el caso de metástasis hepáticas sincrónicas existen datos contradictorios en torno a si la metastasectomía se debe realizar tras al resección del tumor primario o si puede realizarse en el mismo acto quirúrgico. Varios estudios demuestran que la resección de las metástasis y del tumor primario se pueden realizar de forma simultánea, con buenos resultados a corto plazo[40]. Actualmente, sin embargo, no se dispone de datos a largo plazo. Recientemente se ha publicado un estudio retrospectivo[41] en el que se evalúan los factores pronósticos tras la resección simultánea y la resección en dos tiempos de metástasis hepáticas, con el fin de determinar una serie de criterios en función de los cuales establecer el momento adecuado de la metastasectomía. El estudio incluyó a 127 pacientes con metástasis hepáticas sincrónicas de carcinoma colorrectal, tratados mediante hepatectomía radical (70 pacientes sometidos a resección sincrónica; 57 pacientes con resección en dos tiempos). El análisis multivariante en estos dos grupos identificó cuatro factores pronósticos independientes en el grupo de pacientes con metastasectomía sincrónica: sexo masculino, presencia de más de tres metástasis, afectación metastásica de estructuras adyacentes y T4. En el grupo de pacientes con resección en dos tiempos no se identificaron factores pronósticos estadísticamente significativos. Los autores de este estudio concluyeron que los pacientes con metástasis sincrónicas, varones, T4, con más de tres lesiones y afectación de estructuras adyacentes debían recibir QT neoadyuvante previa a la metastasectomía.

El tipo de resección está condicionada por la ubicación y el tamaño de las metástasis hepáticas. En el caso de lesiones superficiales se puede optar por la resección no anatómica, en la que se reseca exclusivamente la lesión, con un margen de seguridad de al menos 1 cm. En lesiones profundas la técnica de elección es la segmentectomía o la lobectomía. Cuando se trata de lesiones grandes se debe practicar una hepatectomía amplia. La mortalidad perioperatoria tras la hepatectomía es alta (5-10%), asociada generalmente a insuficiencia hepática. Otras posibles complicaciones son: absceso perihepático, derrame pleural, e infección de la herida quirúrgica. Por lo tanto, su realización debe estar restringida a pacientes seleccionados en los que la única alternativa quirúrgica es la hepatectomía.

En la mayor parte de las series publicadas, la mortalidad perioperatoria tras la resección de metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal es del 1-3,6%, con supervivencia global a los 5 años del 25-35%. Sin embargo, una proporción importante de pacientes presentará recurrencia de la enfermedad tras la metastasectomía. La mayor parte de recurrencias se producen entre los 12-18 meses tras la cirugía. El lugar más frecuente de recidiva es el propio hígado, apareciendo metástasis en el lado contrario al resecado en aproximadamente la tercera parte de los casos.

Se han publicado series de pacientes que describen los resultados tras la resección de metástasis hepáticas de tumores de histologías diferentes al carcinoma colorrectal. Sin embargo, el beneficio de esta opción terapéutica en tumores no colorrectales no ha podido ser ampliamente demostrada. Dentro de este grupo de tumores, la metastasectomía hepática ha sido fundamentalmente estudiada en tumores neuroendocrinos, obteniéndose supervivencias a los 5 años entre el 10-54%. Se trata, sin embargo, de series de pocos pacientes, con resultados difícilmente extrapolables. En el caso de tumores gástricos o pancreáticos se han observado casos aislados de largos supervivientes. En este tipo de tumores, sin embargo, la resección de metástasis hepáticas únicamente puede aplicarse en pacientes seleccionados, puesto que habitualmente existe afectación metastásica extrahepática múltiple. Existen varios estudios que evalúan la eficacia de la metastasectomía hepática en tumores de mama, obteniendo tasas de supervivencia a 5 años entre el 9-18%. La serie más amplia es la de Pocard, et al.[42], que incluyó 65 pacientes sometidos a resección de metástasis hepáticas tras QT sistémica ± hormonoterapia. Tras un periodo medio de seguimiento de 23 meses, la supervivencia media fue de 42 meses. La supervivencia global a los 4 años fue del 46%. Otras histologías en las que se ha aplicado la resección de metástasis hepáticas ais-

ladas son los sarcomas, melanomas y tumores genitourinarios. En el caso de los tumores del tracto urinario, se han descrito tasas de supervivencia global a los 5 años de hasta el 60%.

En tumores no colorrectales la metastasectomía hepática es una opción terapéutica cuyos resultados no son tan concluyentes como en el caso de tumores colorrectales, y deben confirmarse con nuevos estudios que incluyan un tamaño tumoral mayor.

Quimioterapia

Quimioterapia sistémica

Hasta hace poco tiempo el tratamiento de las metástasis hepáticas irresecables se reducía a la administración de QT sistémica paliativa, obteniéndose tasas de supervivencia a los 5 años anecdóticas. La introducción en la última década de nuevos fármacos ha permitido mejorar el pronóstico de estos pacientes, pasando de una supervivencia media aproximada de 11 meses en los pacientes tratados con 5-fluorouracilo (5-FU) a 15-20 meses en pacientes tratados con combinaciones con oxaliplatino o irinotecan.

El desarrollo de técnicas de metastasectomía hepática ha aumentado la supervivencia global a los 5 años hasta el 25-30%. Sin embargo, sólo el 10-25% de los pacientes serán candidatos a resección quirúrgica. En los pacientes con tumores inicialmente no resecables la introducción de la QT neoadyuvante ha abierto nuevas perspectivas, permitiendo una reducción del tamaño tumoral y aumentando, por lo tanto, la tasa de resecabilidad y de supervivencia. Diferentes estudios han demostrado que la introducción de esquemas basados en oxaliplatino o irinotecan permite alcanzar tasas de resecabilidad del 12-22% en pacientes inicialmente irresecables. La asociación de nuevas moléculas como bevacizumab o cetuximab aumenta la tasa de respuestas, y podría asociarse con un aumento de la tasa de resección. Sin embargo, nuevos estudios son necesarios para determinar la eficacia de estas moléculas en el tratamiento de las metástasis hepáticas.

Quimioterapia sistémica neoadyuvante[43]

La administración de QT neoadyuvante en pacientes con metástasis hepáticas constituye una nueva opción terapéutica que presenta numerosas ventajas, tanto en pacientes con tumores resecables como irresecables. La QT neoadyuvante permite comprobar *in vivo* la respuesta tumoral al tratamiento y seleccionar, en el caso de tumores resistentes, un nuevo fármaco. Permite, además, reducir el tamaño tumoral en caso de respuesta, convirtiendo lesiones inicialmente irresecables en resecables. En el caso de lesiones resecables el tratamiento neoadyuvante aumenta la tasa de resecciones completas y permite la realización de hepatectomías limitadas, con una menor tasa de complicaciones peri y postoperatorias. Por otra parte, la administración del tratamiento quimioterápico previo a la resección quirúrgica permite reducir la enfermedad micrometastásica tanto intra como extrahepática. Permite, además, identificar a pacientes con tumores agresivos en los que a pesar del tratamiento aparece enfermedad extrahepática, evitando un tratamiento quirúrgico ineficaz.

Existen pocos estudios diseñados específicamente para evaluar la eficacia de la QT sistémica neoadyuvante en el tratamiento de las metástasis hepáticas inicialmente irresecables. De ellos, la mayoría se han realizado de metástasis de carcinoma colorrectal.

El primer estudio retrospectivo en evaluar la eficacia de la QT neoadyuvante en este grupo de pacientes fue el realizado por Bismuth, et al. En este estudio se incluyeron 434 pacientes con metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal, de los cuales 330 fueron considerados inicialmente irresecables. Los pacientes irresecables recibieron tratamiento cronomodulado con oxaliplatino/FU/LV. Cincuenta y tres de los 330 pacientes (16%) se sometieron posteriormente a tratamiento quirúrgico, realizándose resecciones completas en 46 pacientes. Entre los 53 pacientes intervenidos no hubo mortalidad perioperatoria, y 14 presentaron complicaciones posquirúrgicas como sepsis o aparición de colecciones líquidas. La tasa global de supervivencia a los 5 años en los pacientes intervenidos fue del 40%.

Giacchetti, et al. realizaron un estudio retrospectivo que incluyó a 151 pacientes con metástasis exclusivamente hepáticas de carcinoma colorrectal consideradas inicialmente irresecables. Los pacientes fueron tratados con poli-QT con oxaliplatino/FU/LV y cirugía ulterior. Los criterios para definir la irresecabilidad fueron tamaño tumoral mayor de 5 cm, presencia de más de cuatro lesiones, invasión de las estructuras vasculares intrahepáticas y afectación de más del 25% del parénquima hepático. Tras el tratamiento neoadyuvante, 77 pacientes (51%) fueron resecables, y en 58 (75%) se realizó una resección completa. La supervivencia media en el grupo resecado fue de 48 frente a 15,5 meses del grupo de pacientes no intervenidos.

Adam, et al. realizaron una actualización de los resultados del estudio anterior, y publicaron una serie de 872 pacientes con metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal tratados en una única institución. Setecientos un pacientes presentaban metástasis irresecables. Este subgrupo fue sometido a QT basada en oxaliplatino, FU cronomodulado y LV. Después de la evaluación de la respuesta, 95 pacientes (13,6%) presentaban metástasis resecables. La supervivencia media a los 5 años en el grupo de pacientes inicialmente irresecables posteriormente sometidos a tratamiento quirúrgico es del 34%, con una curva muy similar a la del grupo de pacientes resecables de inicio. Este estudio presenta ciertas limitaciones que deben ser consideradas a la hora de extrapolar los resultados. Se trata de resultados obtenidos a partir de la experiencia de una única institución, con inclusión de pacientes con enfermedad extrahepática y que se basa en la administración de QT cronomodulada.

Los siguientes estudios realizados confirmaron el beneficio del tratamiento neoadyuvante en lesiones irresecables. Alberts, et al. realizaron un estudio prospectivo multicéntrico que incluyó a 44 pacientes. El estudio fue llevado a cabo en 13 de los hospitales del *North Central Cancer Trials Group.* Los pacientes recibieron tratamiento neoadyuvante con FOLFOX4, obteniéndose una tasa global de respuestas del 50%. Los pacientes en los que se obtuvo una respuesta favorable (completa, parcial o respuesta menor) fueron sometidos a resección quirúrgica. De los 44 pacientes, 14 (33%) fueron intervenidos. En este grupo el tiempo libre de progresión fue de 19 meses, y la supervivencia media tras 36 meses de seguimiento fue del 67%.

Pozzo, et al. realizaron un estudio no aleatorizado que incluyó a 40 pacientes con metástasis hepáticas irresecables. En este estudio los criterios de irresecabilidad fueron presencia de más de seis metástasis (> 3/lóbulo), tamaño tumoral superior a 5 cm, o continuidad con al menos dos venas hepáticas, vena cava inferior o hilio hepático. En este estudio el esquema de tratamiento neoadyuvante utilizado fue una combinación de irinotecan, fluorouracilo y leucovorina. La tasa de respuesta global fue del 47,5%. En 13 pacientes (32,5%) se llevó a cabo una resección completa, administrándose posteriormente seis ciclos de QT adyuvante en todos los pacientes intervenidos excepto en uno. El intervalo medio libre de enfermedad fue de 14,3 meses para el grupo de pacientes intervenidos. La supervivencia media no había sido alcanzada a los 19 meses de seguimiento.

Alberts, et al.[44] diseñaron un estudio prospectivo fase II multicéntrico con el fin de confirmar los resultados de los estudios anteriores. Un total de 44 pacientes con metástasis hepáticas irresecables de carcinoma colorrectal recibieron QT con FOLFOX4. Tras 6 meses de tratamiento, 17 pacientes (40%) fueron sometidos a metastasectomía. La supervivencia global para los dos grupos de pacientes fue de 26 meses. En el grupo de los pacientes intervenidos no es posible estimar la supervivencia media global, puesto que el 67% de los pacientes con metástasis resecadas están vivos tras 36 meses de seguimiento.

No existen estudios prospectivos fase III que permitan evaluar específicamente cuál es el régimen de QT más útil en el tratamiento neoadyuvante de las metástasis hepáticas del carcinoma colorrectal. En este sentido, son útiles los resultados indirectos de los estudios fase III realizados en carcinoma colorrectal avanzado, que demuestran tasas de respuesta del 40-55%. Estos estudios demuestran que los esquemas más eficaces son aquellos que incorporan oxaliplatino y/o irinotecan a la infusión de FU/LV.

A pesar de las altas tasas de respuesta obtenidas en primera línea, los estudios realizados en segunda línea demuestran tasas de respues-

ta muy inferiores, incluso con esquemas muy activos, alcanzando tasas de respuesta inferiores al 25%. Estos estudios ponen de manifiesto que la QT neoadyuvante de segunda línea es un tratamiento subóptimo para obtener la resecabilidad.

En los últimos años el desarrollo de nuevas moléculas como bevacizumab y cetuximab ha modificado el manejo habitual de los pacientes con carcinoma colorrectal avanzado, pudiendo tener un papel en el tratamiento neoadyuvante de las metástasis hepáticas de estos tumores. Hurwitz, et al.[45] evaluaron la utilización de bevacizumab como tratamiento neoadyuvante de primera línea. Ochocientos trece pacientes fueron aleatorizados a recibir IFL con o sin bevacizumab. La supervivencia media en los grupos con y sin bevacizumab fue de 20,3 frente a 15,6 meses ($p < 0,001$), respectivamente, con una tasa de respuesta del 44,8 frente al 34,8% ($p < 0,05$). Existen estudios de cetuximab en primera línea que demuestran resultados similares. Actualmente existen resultados limitados en cuanto a la utilización de bevacizumab en segunda línea. Por el contrario, existen tres estudios que demuestran una gran actividad de cetuximab en segunda línea, con tasas de respuesta entre el 9-20%.

Quimioterapia sistémica adyuvante

Aproximadamente el 75% de los pacientes sometidos a metastasectomía hepática presentan recidivas tumorales en los 2 años siguientes, el 50% de las cuales se producen en el hígado. El objetivo de la QT sistémica adyuvante es aumentar el ILE tras la metastasectomía hepática.

Actualmente la QT adyuvante no se utiliza deforma rutinaria debido a la ausencia de datos concluyentes que sustenten su utilización.

Hasta 2006 tan sólo había dos estudios aleatorizados[46] publicados en forma de *abstract* que compararan la utilización de QT sistémica tras la resección de metástasis hepáticas frente a observación. En 2002 se publicaron los resultados del primero de estos estudios realizado por el *Canadian and European Intergroup* que incluyó a 107 pacientes. Tras la cirugía los pacientes eran distribuidos aleatoriamente a recibir QT sistémica con FU/LV u observación. Tras 4 años de seguimiento el periodo libre de enfermedad y la supervivencia global fueron superiores en el grupo de pacientes que habían recibido tratamiento adyuvante. En ambos casos las diferencias no fueron significativas. López-Ladrón, et al. publicaron 1 año más tarde un estudio que incluyó a 38 pacientes aleatorizados a cirugía + QT sistémica frente a cirugía + observación. Tras un seguimiento medio de 15 meses no se observaron diferencias estadísticamente significativas ni en el periodo libre de enfermedad ni en la supervivencia global.

En noviembre de 2006 se publicó el único estudio multicéntrico aleatorizado que evalúa el papel de la QT sistémica adyuvante tras la metastasectomía hepática en cáncer colorrectal. Se incluyeron 171 pacientes en los que se había realizado una cirugía completa y se asignaron de forma aleatoria a observación (87 pacientes) o a 6 meses de QT adyuvante (86 pacientes) con 5-FU (400 mg/m^2) y ácido fólico (200 mg/m^2) al día durante 5 días. El objetivo principal fue la determinación del tiempo libre de progresión. Los objetivos secundarios fueron la supervivencia global y la evaluación de la toxicidad derivada del tratamiento. El tiempo medio de seguimiento fue de 87 meses. La supervivencia libre de enfermedad a los 5 años fue del 33,5% en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento adyuvante y 26,7% en el grupo de observación ($p = 0,028$). La supervivencia global a los 5 años fue superior en el grupo de pacientes tratados (51,1 *vs* 41,1%), pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,13$). La ausencia de diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia podría explicarse por un tamaño muestral insuficiente o por la utilización de un esquema de QT que, si bien era el tratamiento estándar en el momento del diseño del estudio, actualmente no es la mejor referencia terapéutica en tratamiento sistémico.

Existen, por lo tanto, datos que apoyan la utilización de la QT adyuvante tras la resección de metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal. Sin embargo, son necesarios nuevos estudios que confirmen estos resultados.

Quimioterapia regional

Infusión a nivel de la arteria hepática

La introducción de la técnica de administración local de QT a nivel de la arteria hepática en el tratamiento de las metástasis hepáticas se produjo en la década de 1960. El objetivo era someter dichas lesiones a QT administrada a una elevada concentración y reducir la toxicidad sistémica. Desde entonces la administración de QT a nivel de la arteria hepática (HAI) se ha convertido en una técnica cada vez más utilizada en el control local de micrometástasis hepáticas y en la prevención de nuevas lesiones. El fundamento de esta técnica consiste en que las metástasis hepáticas reciben la irrigación casi exclusivamente de la arteria hepática, dependiendo la vascularización del parénquima hepático sano de la arteria hepática y la vena porta.

El progresivo desarrollo de esta técnica en los últimos años se debe a un mayor conocimiento farmacológico, la mejora de las técnicas de radiología intervencionista, la aparición de catéteres implantables que permiten una liberación controlada del fármaco y el perfeccionamiento de las técnicas de imagen, que permite una estrecha monitorización de la respuesta al tratamiento.

Existen diferentes métodos de administración de QT en el interior de la arteria hepática. El más utilizado inicialmente consistía en la colocación de sistemas percutáneos ubicados en el interior de la arteria hepática. A pesar de obtener tasas de respuesta de hasta el 50%, la frecuente aparición de sangrado y trombosis arterial hicieron necesario el desarrollo de nuevos métodos de administración. Estudios recientes han sustituido este sistema por la colocación de bombas totalmente implantables, que permiten una liberación controlada del agente utilizado a una velocidad fija predeterminada, generalmente durante 2 semanas. Este procedimiento ha demostrado una menor tasa de complicaciones, con una eficacia similar.

Son muchos los agentes utilizados en la HAI: fluoropirimidinas, mitomicina, cisplatino, carmustina, antraciclinas, etc. En general, los agentes más utilizados son las fluoropirimidinas, fundamentalmente el 5-FU y la 5-fluoro-2-desoxiuridina (floxuridina, FUDR). Esto se debe a que presentan un metabolismo fundamentalmente hepático, de modo que el 80% del fármaco es eliminado a través del hígado. Como consecuencia, es posible obtener una concentración intrahepática 16 veces superior a la obtenida mediante la infusión endovenosa. Diferentes estudios han permitido demostrar que la concentración obtenida tras la infusión de FUDR es incluso superior a la del 5-FU, convirtiendo este fármaco en el más utilizado en esta técnica.

Las complicaciones más frecuentemente relacionadas con esta técnica son: desplazamiento del catéter, trombosis de la arteria hepática, hematomas, infecciones, hepatitis química, esclerosis de la vía biliar y úlcera péptica. De todas ellas, la más frecuente es la hepatitis química (42%). Esta complicación se asocia generalmente a la infusión de FUDR, y se debe a la isquemia secundaria a la inflamación ocasionada por este fármaco. La aparición de esta complicación se puede prevenir mediante la asociación de dexametasona o bien mediante la alternancia de FUDR y FU. Kemeny, et al. publicaron un estudio aleatorizado en 1992 en el que se comparaba la HAI con FUDR asociada o no a dexametasona[47]. En los pacientes tratados con dexametasona se observó un menor porcentaje de elevación de las cifras de bilirrubina en comparación con los no tratados, aunque esta diferencia no fue significativa (9 *vs* 30%; p = 0,07). En el grupo de los pacientes que recibieron dexametasona se observó, además, una mayor tasa de respuesta (71 *vs* 40%; p = 0,03) y una mayor supervivencia global.

La esclerosis biliar aparece en un 3-26% de los pacientes debido a que la vía biliar recibe la vascularización desde la arteria hepática. En muchos casos es reversible, y responde a la administración de dexametasona. En los casos irreversibles puede ser necesaria la colocación de endoprótesis biliares.

Las úlceras gastroduodenales aparecen como consecuencia de la llegada de QT a través de las pequeñas ramas de la arteria hepática. Su aparición se puede prevenir mediante la desinserción de estas pequeñas colaterales durante la implantación del catéter intraarterial.

Infusión a nivel de la arteria hepática en metástasis irresecables

La administración de QT en la arteria hepática está indicada en metástasis hepáticas irresecables en pacientes operables, en los que la morfología de la vascularización hepática permite la colocación de un catéter intraarterial. Las contraindicaciones son determinadas anormalidades en la morfología de la arteria hepática que impiden la colocación de un catéter en su interior, la trombosis de la vena porta, una afectación tumoral superior al 70% del parénquima hepático y una alteración grave de la función hepática.

Los carcinomas colorrectales son los tumores en los que más se ha evaluado el papel de la HAI, obteniéndose tasas de respuesta global de hasta 35-83%. Diferentes estudios se han llevado a cabo para determinar si la administración regional de QT mediante HAI resulta más eficaz que la QT sistémica. En 1996 se publicó un metaanálisis[48] que incluyó siete estudios que comparaban estas dos opciones de tratamiento con el fin de determinar, de una forma objetiva y cuantitativa, los beneficios de la HAI en el tratamiento de las metástasis hepáticas irresecables de carcinoma colorrectal. De estos siete estudios, tres compararon la administración de FUDR mediante HAI o por vía sistémica. Los estudios de MSKCC y del *Northern California Oncology Group* permitieron la utilización de la infusión a nivel de la arteria hepática en el caso de progresión tras tratamiento sistémico. De los 99 pacientes incluidos en el estudio de MSKCC, dos presentaron una respuesta completa dentro del grupo que recibió HAI y 23 pacientes presentaron una respuesta parcial (respuesta global 53%). En el grupo tratado con tratamiento sistémico se observaron 10 respuestas parciales y ninguna respuesta completa (21%). La supervivencia media fue de 17 y 12 meses a favor de la terapia mediante HAI. Sin embargo, la posibilidad de administrar FUDR mediante infusión a nivel de la arteria hepática tras progresión a tratamiento sistémico dificultó la comparación entre los dos tratamientos en términos de supervivencia. Dentro del grupo de pacientes con tratamiento sistémico se observaron diferencias en la supervivencia media entre aquellos pacientes que exclusivamente habían recibido tratamiento sistémico (8 meses) y los que recibieron FUDR mediante HAI tras progresión a QT sistémica (18 meses).

El estudio del *Northern California Oncology Group* incluyó a 143 pacientes, de los cuales 117 fueron considerados para evaluación de resultados. Los resultados fueron similares al estudio de Kemeny y demostraron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de respuesta global a favor del tratamiento mediante HAI (42 *vs* 10%; p = 0,001). El otro estudio es el realizado por Chang, et al. en el *National Cancer Institute,* que incluyó a 64 pacientes. En este estudio no se permitió el cruce de tratamiento a HAI tras progresión a QT sistémica. Los resultados confirman los obtenidos en los estudios anteriores y demuestran una mayor tasa de respuestas estadísticamente significativa a favor de la QT regional (62 *vs* 17%; p = 0,003). La supervivencia a los 2 años fue superior en el grupo de pacientes tratados con HAI (47 *vs* 13%; p < 0,05).

El metaanálisis incluye tres estudios que comparan la HAI con FUDR frente a la administración sistémica de 5-FU. El primero de ellos fue el realizado en la Clínica Mayo, que incluyó a 64 pacientes. A pesar de obtenerse diferencias estadísticamente significativas tanto en tasa de respuestas como en tiempo a la progresión hepática a favor de la HAI, no se alcanzó la significación estadística en la tasa de supervivencia global, probablemente como consecuencia del reducido tamaño muestral. Con el fin de aumentar la potencia estadística, los otros dos estudios incluyeron un mayor número de pacientes. El estudio de Rougier, et al. incluyó a 163 pacientes. La tasa de respuestas fue del 48% en el grupo de tratamiento con HAI frente al 21% del grupo con tratamiento sistémico, no alcanzándose la significación estadística para la diferencia. La supervivencia global a los 2 años fue mayor en el grupo de HAI (22 *vs* 10%; p = 0,2). El tercer estudio en comparar FUDR regional frente a 5-FU sistémico es un trabajo inglés realizado por Allen-Mersh, et al. En este estudio se incluyeron 100 pacientes y se demostró un incremento estadísticamente significativo en la supervivencia global y una mejor calidad de vida a favor del tratamiento regional.

Los otros dos estudios incluidos en el metaanálisis compararon el tratamiento regional mediante

HAI frente a un grupo control sin tratamiento o con FU endovenoso. Los resultados de este metaanálisis demostraron una tasa global de respuestas del 41% en los pacientes tratados con HAI con FUDR (3% respuesta completa; 38% respuesta parcial) frente al 14% en el grupo de FU o FUDR sistémicos. Esta diferencia resultó estadísticamente significativa ($p < 10^{-10}$) cuando se incluyeron todos los estudios, pero no cuando el análisis de supervivencia se realizó incluyendo sólo los estudios que comparaban HAI con FUDR frente a FURD o FU sistémicos (p = 0,14). Hay que tener en cuenta, sin embargo, que un porcentaje importante de los pacientes del brazo de HAI no llegaron a recibir tratamiento debido a problemas derivados de los sistemas implantables.

Tras la publicación de este metaanálisis se han realizado varios estudios que han confirmado una mayor tasa de respuesta a favor de la QT regional. El CALGB[49] diseñó un estudio de asignación aleatoria en el que se comparó la administración de FU/LV endovenoso en régimen de 5 días frente a FUDR, LV y dexametasona mediante HAI. Este estudio incluyó, además, un estudio de calidad de vida, coste-efectividad y marcadores moleculares. La tasa de respuesta fue mayor en el grupo de pacientes que habían recibido HAI (48 *vs* 25%; p = 0,009). La supervivencia media fue superior en el brazo de HAI (22,7 *vs* 19,8; p= 0,024). El estudio de calidad de vida también demostró un claro beneficio a favor de la QT regional.

Lorenz, et al.[50] realizaron un estudio multicéntrico en el que 168 pacientes fueron aleatorizados a tres brazos de tratamiento: HAI con FUDR, HAI con FU/LV o FU/LV endovenoso. Las tasas de respuesta global fueron 43,2, 45 y 19,7%, respectivamente. La supervivencia media fue de 12,7, 18,7 y 17,6 meses. Aunque en este estudio tanto la tasa de respuesta como la supervivencia media son mayores en el grupo de HAI con FU/LV, hay que destacar que el 68,5% de los pacientes asignados a HAI con FUDR no recibieron finalmente el tratamiento.

La administración de QT a nivel de la arteria hepática presenta dos limitaciones: fracaso en el control sistémico de la enfermedad al tratarse de un tratamiento de acción exclusivamente regional, y aparición de resistencias a FUDR o sus combinaciones, *de novo* o adquiridas. Diferentes autores han sugerido que la combinación de HAI y QT sistémica podría aumentar el control sistémico de la enfermedad. Se han publicado varios estudios fase I que demuestran resultados alentadores. Existen también estudios fase II que confirman estos resultados, como el realizado por Sitki, et al.[51]. En este estudio 43 pacientes con carcinoma colorrectal metastático (hepáticas y extrahepáticas) no tratados previamente recibieron HAI con FUDR y LV durante 4 días seguidos, tras 1 semana de descanso, de FU/LV sistémicos cada 28 días. El tratamiento con FU/LV se mantuvo hasta la progresión. En este estudio la HAI se administró a través de un acceso hepático percutáneo temporal, evitando de este modo los problemas trombóticos asociados a los dispositivos permanentes ubicados en la arteria hepática. No hubo respuestas completas. La tasa de respuesta parcial fue del 41% (IC 95%: 0,26-0,56), similar a la obtenida en los regímenes de HAI más prolongados. En el momento del análisis, el periodo estimado de progresión fue de 6 meses y la supervivencia global 13 meses. Estos resultados son similares a los obtenidos con otros estudios de diseño similar y muestran una tasa de respuesta, tiempo medio a la progresión y supervivencia global similares a los obtenidos tras regímenes con FU/LV sistémicos. Safi, et al.[50] han intentado reducir la progresión extrahepática mediante la administración simultánea de QT sistémica y regional mediante un dispositivo dual. Este estudio demostró una disminución de la tasa de recidiva extrahepática, pero no hubo impacto en supervivencia. Son necesarios, por lo tanto, nuevos estudios que demuestren si la asociación de QT sistémica al tratamiento regional permite disminuir la enfermedad extrahepática y aumentar la supervivencia.

En el caso de aparición de resistencias *de novo* o adquiridas tras el tratamiento con HAI, se ha evaluado la asociación de FUDR con diferentes fármacos: leucovorina, mitomicina, mitomicina y cisplatino o mitomicina y carmustina. La asociación de FU con IFN α-2b ha demostrado una tasa de respuestas del 45% con una toxicidad aceptable.

Todos los estudios descritos hasta el momento incluyen pacientes con metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal que no han recibido QT previa. En un estudio publicado en 1987, Kemeny, et al.[52] demostraron que la tasa de supervivencia

de pacientes tratados con HAI tras progresión a QT sistémica era similar a aquellos en los que se utilizaba como primera línea. Estudios más recientes han evaluado la asociación de HAI y QT sistémica en segunda línea. En un estudio posterior con 35 pacientes, Kemeny[53] obtuvo un 74% de respuestas tras la administración de HAI con FUDR y dexametasona y tratamiento sistémico con CPT-11. Paty, et al. realizaron un estudio similar en el que 30 pacientes previamente tratados recibieron oxaliplatino sistémico junto con HAI con FUDR y dexametasona, obteniéndose una tasa de respuesta del 83%.

Aplicación de la infusión en la arteria hepática como tratamiento adyuvante

Existen tres grandes estudios aleatorizados que evalúan la eficacia de la HAI como tratamiento adyuvante tras la metastasectomía hepática.

En el *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*[54] se realizó un estudio con 156 pacientes en el que las opciones de tratamiento fueron: HAI con FUDR y dexametasona asociado a FU ± LV sistémico o bien QT sistémica. Al evaluar la supervivencia a los 2 años se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor del tratamiento combinado (85 *vs* 69%; p = 0,02). La supervivencia libre de enfermedad tanto a nivel sistémico como a nivel hepático fue superior en el grupo de pacientes con tratamiento combinado; sin embargo, tan sólo en la supervivencia libre de enfermedad a nivel hepático se alcanzó la significación estadística (89 *vs* 57%; p = 0,00001).

El *Eastern Cooperative Oncology Group and Southwest Oncology Group*[55] realizó un estudio prospectivo aleatorizado multicéntrico con 110 pacientes con tres o menos metástasis hepáticas resecables de carcinoma colorrectal. Las opciones de tratamiento fueron cirugía frente a cirugía seguida de cuatro ciclos de HAI con FUDR seguidos de 12 ciclos de FU sistémico. La supervivencia libre de enfermedad a los 4 años fue claramente superior en el grupo de pacientes con tratamiento adyuvante (58 *vs* 34%; p = 0,039). La tasa de recurrencia hepática también fue significativamente superior en los pacientes con tratamiento combinado (p = 0,035). Sin embargo, no hubo diferencias en supervivencia global, probablemente debido a un tamaño muestral reducido.

El tercer estudio es el realizado por Lorenz, et al.[56]. Se trata de un estudio aleatorizado multicéntrico en el que los brazos de tratamiento fueron cirugía frente a cirugía seguida de la administración de HAI con FU/LV. Se incluyeron 226 pacientes, 113 en cada brazo, que fueron estratificados en función del número de metástasis, permitiendo la existencia de hasta seis metástasis. El 24% de los pacientes incluidos en el brazo de tratamiento adyuvante y el 18% de los incluidos en el brazo de observación no recibieron tratamiento, debido a complicaciones técnicas, dificultad para colocar el infusor, presencia de enfermedad extrahepática o rechazo de los pacientes. Al realizar un primer análisis a los 18 meses, tanto la supervivencia global como la supervivencia libre de enfermedad fueron superiores en el brazo de observación. Sin embargo, cuando se incluyó únicamente a los pacientes realmente tratados, se observaron diferencias a favor del tratamiento adyuvante tanto en supervivencia media (44,8 *vs* 39,7 meses) como en supervivencia libre de progresión hepática (44,8 *vs* 23,3 meses) y en supervivencia libre de progresión (20 *vs* 12,6 meses), sin alcanzar la significación estadística. Sin embargo, hay que destacar que un grupo importante de los pacientes de este estudio no recibieron el tratamiento inicialmente establecido.

Arteria hepática como tratamiento neoadyuvante

Los buenos resultados obtenidos tras la administración de QT en la arteria hepática, tanto en metástasis irresecables como tras la metastasectomía, hicieron que múltiples autores evaluaran el papel de la HAI como tratamiento neoadyuvante[43].

Elias, et al. realizaron un estudio con 239 pacientes con metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal y no colorrectal, que recibieron QT regional con FU ± mitomicina ± pirarrubicina ± cisplatino. Ninguno de los pacientes incluidos en este estudio había recibido QT previa para enfer-

medad metastásica. Tan sólo en el 5,8% de los pacientes se llevó a cabo resección de las metástasis hepáticas.

Link, et al. evaluaron a 168 pacientes sometidos a cuatro esquemas diferentes de tratamiento como primera línea de enfermedad metastásica: HAI con FUDR, FUDR administrado mediante HAI y endovenoso, HAI con FU o HAI con MFFM (mitoxantrona, mitomicina y FU/LV). La tasa de respuestas fue de 42, 46, 45 y 66% para los diferentes grupos de tratamiento. Tan sólo hubo resección en el 5% de los pacientes, perteneciendo todos ellos al grupo de FUDR administrado mediante HAI. La supervivencia media para los dos grupos de pacientes que recibieron FUDR fue de 20,8 meses, frente a los 19,8 meses en los pacientes tratados exclusivamente con FU y 27,4 meses en el grupo de pacientes que recibieron MFFM. Una posible explicación de la escasa eficacia de la HAI con FUDR en este estudio podría ser la falta de homogeneidad de los pacientes incluidos en este grupo.

Tras estos estudios se han realizado otros con menor tamaño muestral, que incluyen HAI asociada a QT sistémica, obteniéndose una tasa de resecciones entre 9,7-47%. En el MSKCC, Leonard, et al. realizaron un estudio en el que 44 pacientes con metástasis hepáticas recibieron HAI con FUDR y dexametasona junto con FOLFOX o IROX sistémicos. Se permitió la inclusión de pacientes con más de cuatro metástasis, tumores de más de 5 cm, afectación de más del 25% del parénquima hepático, CEA superior a 10 ng/dl y QT previa. La tasa de respuestas fue del 82%, con metastasectomía posterior en el 20% de los pacientes. La supervivencia media fue de 26 meses. La supervivencia media en el grupo de pacientes no intervenidos es de 24 meses, no habiéndose alcanzado en el grupo de pacientes intervenidos. En este estudio hubo diferencias entre los pacientes que recibieron FOLFOX y los que recibieron IROX. En el grupo de FOLFOX (n = 21) la tasa de respuestas y la supervivencia media fueron del 76% y 23 meses, respectivamente, frente al 87% y 36 meses en los pacientes que recibieron IROX.

La administración neoadyuvante de HAI ha demostrado altas tasa de respuesta tanto en primera como en segunda línea. Los resultados son difícilmente comparables a los obtenidos con QT sistémica debido a una gran heterogeneidad en las poblaciones incluidas en los estudios. Son necesarios, por lo tanto, nuevos estudios aleatorizados con un diseño adecuado y actualizado con el fin de determinar cuál es el modo óptimo de administración de la QT neoadyuvante y cuál es fármaco más eficaz.

Infusión a nivel de la arteria hepática en tumores no colorrectales

La HAI ha sido poco estudiada en metástasis hepáticas de tumores no colorrectales. Los estudios se han realizado fundamentalmente de carcinoma de mama, melanoma metastásico, leomiosarcoma gástrico y tumores neuroendocrinos. Son necesarios, sin embargo, datos más sólidos que avalen su utilización estandarizada en este tipo de tumores.

Infusión hepática aislada

La infusión hepática aislada (IHP) ha sido considerada opción terapéutica para pacientes con metástasis hepáticas irresecables que no han respondido a un tratamiento previo sistémico o locorregional. La IHP es administrada en un acto quirúrgico, durante el cual la sangre arterial llega al hígado a través de una cánula ubicada generalmente a nivel de la arteria gastroduodenal, mientras que el drenaje venoso se realiza a través de una cánula localizada en un segmento aislado de la vena cava inferior retrohepática. El procedimiento debe durar menos de 60 min, con el fin de no comprometer la perfusión hepática. Muy pocos fármacos pueden ser utilizados mediante esta técnica, debido a que deben ser efectivos tras un periodo de exposición corto y deben ser poco hepatotóxicos. El fármaco con el que existe una mayor experiencia es melfalán, que ha demostrado tener eficacia en metástasis hepáticas tanto de carcinoma colorrectal como de melanoma. Su desarrollo se inició en la década de 1940, tomando como modelo la infusión con melfalán de un

miembro aislado en pacientes con melanoma o sarcoma. La mayor parte de los estudios iniciales mostraron una discreta eficacia en el tratamiento de metástasis hepáticas, con unas tasas de mortalidad de hasta el 25%. Como consecuencia, durante muchos años la IHP ha sido un tratamiento muy poco desarrollado.

En la década de 1990 los avances técnicos y la estandarización de las técnicas de aislamiento vascular del hígado permitieron un cierto resurgimiento de esta técnica. Los estudios realizados desde entonces engloban generalmente un reducido número de pacientes y demuestran una discreta eficacia de esta técnica terapéutica.

Hafström y Naredi publicaron en 1998 un estudio con 11 pacientes con metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal y melanoma que fueron tratados con melfalán (0,5 mg/kg) e IFN. Tres pacientes de los seis con melanoma presentaron una respuesta parcial, siendo la tasa de respuestas en carcinoma colorrectal del 0%. La morbimortalidad asociada al procedimiento fue del 45 y 18%, respectivamente. Los autores concluyeron que la escasa eficacia del tratamiento se debió al uso de melfalán a dosis muy inferiores a la dosis máxima determinada en estudios fase I (1,5 mg/kg).

En ese mismo año se publicó un estudio de NCI en el que Alexander, et al. incluyeron a 34 pacientes con metástasis hepáticas irresecables de diferentes histologías tratados con IFN y melfalán (1,5 mg/kg). La mortalidad asociada al procedimiento fue del 3%. Un paciente presentó una respuesta completa y 25 presentaron un respuesta parcial, siendo la tasa global de respuestas del 75%. A diferencia del estudio anterior, respondieron tanto los pacientes con melanoma como con carcinoma colorrectal.

Este mismo grupo publicó en 2001 un estudio[57] que evaluaba la eficacia de IHP junto con HAI como segunda línea en el tratamiento de metástasis hepáticas irresecables de carcinoma colorrectal. Cincuenta y un pacientes fueron tratados con IHP con IFN-melfalán o melfalán solo seguido de HAI con FUDR/LV. En este estudio la mortalidad fue similar al previo (2%). La tasa de respuestas en el grupo de pacientes con IFN-melfalán también fue similar a la alcanzada en el estudio anterior (77%), siendo superior a la de los pacientes tratados sólo con melfalán (74%). La asociación de HAI al tratamiento con IHP permitió un aumento significativo del tiempo a la progresión hepática (14,5 frente a 10 meses en el estudio anterior).

Recientemente se ha publicado un estudio en el que el IFN es sustituido por histamina, con el fin de evitar la hepatotoxicidad asociada a este fármaco. En este estudio un grupo de ratas con metástasis hepáticas de sarcoma de partes blandas fueron tratadas con IHP con histamina-melfalán. Se demostró una actividad sinérgica de estos dos fármacos, sin aumento de la toxicidad sistémica o regional.

La eficacia de la IHP en el tratamiento de las metástasis hepáticas irresecables de diferentes histologías es muy modesta y, en la actualidad, no tiene un papel en el tratamiento estándar de las metástasis hepáticas

Técnicas ablativas

Radiofrecuencia

La ablación mediante radiofrecuencia se ha desarrollado fundamentalmente durante la última década, convirtiéndose en una técnica con resultados prometedores en el tratamiento tanto de tumores hepáticos como de metástasis hepáticas de tumores de diversas histologías.

D'Arsoval fue, en 1891, el primero en describir el calentamiento progresivo que experimentan los tejidos vivos tras la aplicación de las ondas de radiofrecuencia. Un siglo más tarde, estos conocimientos sirvieron como base para el desarrollo de las técnicas de diatermia y de electrocauterización.

El principio físico que regula la interacción entre los tejidos vivos y las ondas de radiofrecuencia fue descrito en 1976 por Organ, quien demostró que la aplicación de corriente alterna sobre tejidos vivos provoca una excitación y agitación de los iones, que provoca la fricción de unos con otros y, finalmente, una lesión tisular.

La introducción de las técnicas de radiofrecuencia en el tratamiento de los tumores hepáticos primarios o metastásicos se produjo en la década de

1990. McGahan, et al. y Rossie, et al. observaron que la aplicación de corriente alterna sobre un electrodo monopolar colocado a nivel percutáneo sobre una lesión hepática provocaba una lesión térmica focal profunda con respecto al electrodo.

Actualmente la radiofrecuencia está indicada en metástasis hepáticas de cualquier histología no susceptibles de tratamiento quirúrgico. Los tumores más frecuentemente tratados con radiofrecuencia son el hepatocarcinoma y las metástasis hepáticas de tumores colorrectales.

Las contraindicaciones para la administración de este tratamiento son una infección activa, una coagulopatía incorregible, afectación tumoral extrahepática o mal estado general.

Antes de la aplicación de la radiofrecuencia se debe realizar una prueba de imagen (TC, RM o ecografía hepática) para conocer el número de lesiones, el tamaño, la localización, la relación con las vísceras adyacentes y la proximidad a las venas porta y hepática. Se debe descartar, además, la presencia de enfermedad extrahepática. Es recomendable realizar una determinación pretratamiento de la AFP y CEA, que permitan un seguimiento posterior.

El sistema de radiofrecuencia está compuesto por un generador de corriente alterna de alta frecuencia (200-1.200 kHz) y una aguja de radiofrecuencia (electrodo monopolar) que se coloca en el centro de la lesión de forma percutánea o abierta. La aplicación de corriente eléctrica alterna, que cambia de dirección a una gran frecuencia, provoca una agitación de los iones tisulares, que avanza en profundidad pocos centímetros, originando fricción y calentamiento de los tejidos adyacentes. El resultado final es una necrosis tisular. Se produce además una lesión de la microcirculación que provoca una disminución del aporte sanguíneo y, en consecuencia, una zona de isquemia. Esta zona crece hacia la periferia de forma progresiva hasta alcanzar un tamaño máximo aproximado de 7 cm. A partir de las 72 h tras tratamiento, la lesión se rodea de una zona inflamatoria.

La radiofrecuencia se puede aplicar mediante tres técnicas diferentes: percutánea, laparotomía e intraoperatoria. La técnica de elección es la percutánea, puesto que es la técnica menos invasiva, la más barata y la asociada a una menor morbilidad. La colocación de la aguja de radiofrecuencia se lleva a cabo de forma guiada mediante ecografía o mediante TC. La ultrasonografía es la técnica más utilizada, puesto que permite un control en tiempo real de la ubicación de la aguja, es más barata y permite una mayor rapidez en su realización.

Las técnicas de imagen utilizadas para evaluar la respuesta al tratamiento ablativo son la ecografía, TC o RM, preferiblemente con contraste. La ecografía es la técnica más utilizada. Mediante esta técnica, las lesiones aparecen como zonas hiperecogénicas debido a la liberación de gas nitrógeno.

En la TC con contraste, las lesiones presentan un aspecto hipoecogénico. Las lesiones tratadas presentan de forma característica un tamaño superior en la TC de control tras tratamiento debido a la reacción inflamatoria perilesional, que puede llegar a confundirse con una recidiva tumoral. La realización de controles sucesivos permite diferenciar la lesión tratada de una recidiva. El comportamiento tras la administración de contraste también permite diferenciar zonas de respuesta de zonas con tumor residual o recidiva, ya que las lesiones coaguladas no captan contraste. Una captación irregular o nodular indica una ablación incompleta.

En la RM las lesiones coaguladas aparecen generalmente como zonas de baja intensidad tras la inyección de contraste. En algunas ocasiones, sin embargo, las lesiones tratadas pueden presentar una cierta captación periférica o a nivel de la interfase durante las siguientes semanas o incluso meses.

La PET es una técnica de imagen cada vez más utilizada en el diagnóstico y seguimiento de diferentes tumores. Las lesiones tratadas con radiofrecuencia pueden aparecer inicialmente como zonas hipercaptantes debido a la reacción inflamatoria perilesional. Al igual que con la TC, son necesarios controles posteriores para confirmar la desaparición o persistencia de la captación.

Otro procedimiento que permite conocer la respuesta al tratamiento es la detección de la temperatura alcanzada durante e inmediatamente después del tratamiento en la periferia de la lesión mediante la utilización de electrodos colocados con control ecográfico o con TC. Temperaturas superiores a 55 °C indican una adecuada respues-

ta tumoral. Estas técnicas aún no forman parte de la práctica clínica rutinaria.

Tras la evaluación inicial, las evaluaciones sucesivas se pueden realizar con cualquiera de las técnicas de imagen mencionadas. Se recomienda, sin embargo, utilizar aquella con la que exista una mayor experiencia, preferentemente si es la técnica utilizada de inicio. La secuencia habitual de seguimiento consiste en realizar un primer control 24 h tras la aplicación de la radiofrecuencia. Posteriormente, se debe realizar una prueba de imagen al mes y después cada 3 meses. Es recomendable, además, realizar un control serológico que incluya AFP y CEA.

La extensión y naturaleza de la lesión originada depende de la temperatura alcanzada y de la duración de aplicación de la radiofrecuencia. Se pueden provocar lesiones irreversibles mediante la aplicación de una temperatura de 45 °C durante varias horas o de 50-55 °C durante 4-5 min. Con temperaturas entre 60-100 °C se provoca una coagulación tisular inmediata, que ocasiona una desnaturalización instantánea de todas las moléculas, incluidas las proteínas y la bicapa lipídica celular. Con temperaturas superiores a 100 °C se produce una vaporización del tejido. Por lo tanto, la temperatura ideal que debe aplicarse mediante esta técnica es de 50-100 °C. El tamaño máximo alcanzado depende, además, del tamaño tumoral, tipo histológico de tumor y proximidad a la vascularización.

En cuanto al tamaño tumoral, es posible el control del 90% de las lesiones de un diámetro inferior a 2,5 cm. La eficacia disminuye progresivamente a medida que aumenta el tamaño tumoral. En el caso de tumores mayores de 5 cm se consigue una ablación completa en menos de la mitad de los casos. Esto se debe, en parte, a que el tamaño tumoral supera el área de ablación conseguida mediante la aplicación de esta técnica. Por otra parte, las lesiones grandes presentan una heterogeneidad tisular debido a la presencia de áreas de fibrosis y calcificaciones, que condiciona una heterogeneidad en la conductividad eléctrica y, por lo tanto, una menor eficacia de la radiofrecuencia. En el caso de las lesiones con un diámetro superior a 3 cm se ha recurrido a diferentes métodos con el fin de aumentar la rentabilidad de la técnica. Se ha demostrado que la aplicación de varias agujas de radiofrecuencia permite obtener esferas de ablación solapadas entre sí, que aumentan el tamaño de la zona coagulada. Otro modo de aumentar la eficacia de la radiofrecuencia consiste en inyectar solución salina intralesional con el fin de aumentar la conductividad tisular. En este sentido hay que destacar que ni la concentración ni el volumen de la solución salina inyectada se relacionan de forma lineal con el tamaño de la lesión originada. Otra forma de aumentar la eficacia de la radiofrecuencia en el tratamiento de lesiones grandes consiste en posibles modificaciones de los electrodos. En este sentido, se ha propuesto la utilización de electrodos bipolares o la utilización de sistemas de radiofrecuencia pulsada. La utilización de un electrodo bipolar permite obtener volúmenes de coagulación de hasta 3 cm de diámetro.

Diferentes estudios han demostrado una mayor tasa de respuestas tras la aplicación de la radiofrecuencia en el caso de hepatocarcinomas y metástasis hepáticas de carcinoma de mama y colon en relación con otras histologías.

Se ha observado una mayor tasa de ablaciones completas en lesiones localizadas a una distancia superior o igual a 1 cm de la cápsula hepática, a 2 cm o más de la vena porta o hepática y completamente rodeadas de parénquima hepático.

Los tumores localizados a nivel subcapsular, perihiliar o adyacentes a la vesícula biliar, colon, intestino o diafragma requieren un planteamiento especial, debido a que en estas localizaciones es más difícil alcanzar márgenes libres y a una mayor tasa de complicaciones. En el caso de las lesiones subcapsulares, se debe proceder a la ablación de la lesión y de la zona capsular adyacente. Las lesiones perihiliares presentan una doble complejidad. Por una parte, la proximidad a las venas porta y hepática aumenta la probabilidad de hemorragia. Por otra parte, la rapidez del flujo sanguíneo a este nivel ocasiona una mayor dificultad para alcanzar la temperatura necesaria para la ablación. Diferentes estudios han demostrado que la reducción del flujo a este nivel mediante procedimientos mecánicos o farmacológicos aumenta la eficacia de las técnicas de radiofrecuencia. El clampaje de la arteria hepática y la vena porta

mediante laparotomía durante 1 h resulta seguro. Sin embargo, el mantenimiento del clampaje durante un tiempo superior se asocia con múltiples complicaciones, como isquemia hepática, fracaso hepático y alteración de la vía biliar. Otros procedimientos menos agresivos consisten en la oclusión con balón o la embolización de la arteria hepática. Los procedimientos farmacológicos para reducir el flujo hepático están todavía en fase de experimentación y consisten en la aplicación de fármacos antiangiogénicos.

En el caso de lesiones ubicadas en la proximidad del diafragma o una víscera, la aplicación de radiofrecuencia se asocia a una elevada tasa de complicaciones, como dolor intenso, disnea, atelectasia o derrame pleural en el caso de lesión diafragmática o colecistitis e isquemia intestinal en el caso de lesión visceral. En este tipo de lesiones se debe recurrir a la aplicación de radiofrecuencia mediante laparotomía, que permite movilizar las estructuras adyacentes con el fin de preservarlas frente a posibles lesiones.

La tasa de morbilidad y mortalidad tras la aplicación de la radiofrecuencia es baja (2-7 y 1%, respectivamente). La complicación más frecuente es el dolor intenso en las horas siguientes al tratamiento, que requiere la administración de analgesia de tercer escalón. Aparece generalmente por lesión diafragmática o de alguna de las vísceras adyacentes. Aunque aproximadamente el 90% de los pacientes presenta dolor intenso inmediatamente después del tratamiento, este síntoma persistirá en pocos pacientes varios días tras la ablación. Otras posibles complicaciones son: sangrado, isquemia mesentérica, neumotórax, derrame pleural, colecistitis, seudoaneurisma de la arteria hepática o fístula arteriovenosa.

El síndrome de ablación tumoral es otra posible complicación derivada de la aplicación de la radiofrecuencia, que se debe a la liberación de mediadores de la inflamación. La gravedad de los síntomas está en relación directa con el tamaño de la lesión tratada. En el caso de lesiones pequeñas, los síntomas más frecuentes son fiebre de hasta 38 °C y leucocitosis, que aparecen a los 3-4 días postratamiento y persisten aproximadamente 5-6 días. En ablaciones de mayor tamaño, las manifestaciones clínicas son más floridas, e incluyen fiebre elevada, letargia, náuseas y vómitos. Estas manifestaciones aparecen generalmente el día 1 y pueden persistir durante 2-3 semanas. El principal diagnóstico diferencial debe establecerse con un absceso ubicado a nivel de la lesión tratada o una sepsis. El manejo, una vez descartada la etiología infecciosa, consiste en tratamiento de apoyo.

Tabla 10. Factores pronóstico tras la administración de radiofrecuencia

CEA < 200 ng/ml
Tumor < 3 cm
Presencia de < 3 tumores
La presencia de enfermedad extrahepática no tiene impacto en supervivencia

Tradicionalmente, la radiofrecuencia se ha asociado a tasas de recurrencia local elevadas. En el caso de radiofrecuencia administrada mediante laparotomía, la tasa de recurrencia oscila entre el 1,8-12%, alcanzando el 40% en las técnicas percutáneas (Tabla 10).

Varios estudios han evaluado la eficacia de la radiofrecuencia en el tratamiento de las metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal. Berber, et al. realizaron un estudio prospectivo con el objetivo de identificar los factores pronósticos tras la aplicación de la radiofrecuencia. Se incluyeron 135 pacientes con metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal irresecables tratados con radiofrecuencia laparoscópica. La supervivencia media fue de 28,9 meses. Este estudio demostró diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global en los pacientes con CEA inferior a 200 ng/ml (34 *vs* 16 meses; p = 0,01) y en metástasis de menos de 3 cm (38 *vs* 34 meses; p = 0,03). Se detectó una mayor tasa de supervivencia en pacientes con menos de tres tumores (29 *vs* 22 meses; p = 0,09), pero esta diferencia no fue significativa. La existencia de enfermedad extrahepática no tuvo impacto en la supervivencia.

Hasta hace poco tiempo existían únicamente estudios retrospectivos que comparaban directamente la radiofrecuencia y la cirugía[58]. Oshowo, et al. realizaron un estudio que comparó el tratamiento de metástasis hepáticas solitarias de carcinoma colorrectal mediante cirugía o radiofrecuencia. La supervivencia media en el caso de la

radiofrecuencia fue de 37 meses frente a los 41 alcanzados en el grupo de cirugía. A la hora de analizar estos resultados hay que tener en cuenta que el tamaño medio tumoral fue menor en el grupo de pacientes tratados con radiofrecuencia que con cirugía (3 *vs* 4 cm).

Abdalla, et al. realizaron otro estudio retrospectivo con 418 pacientes que intentaba comparar la radiofrecuencia frente a la cirugía en el tratamiento de metástasis hepáticas de tumores colorrectales. La tasa de recurrencia fue superior en el grupo de radiofrecuencia (84 *vs* 64% RFA + cirugía *vs* 52% cirugía; p < 0,001). La supervivencia global a los 4 años presentó una diferencia estadísticamente significativa a favor de la resección como tratamiento único (65% cirugía *vs* 36% RFA + cirugía *vs* 22% RFA; p < 0,0001).

En diciembre de 2006, Ruers, et al.[59] publicaron el único estudio prospectivo que compara la eficacia de la radiofrecuencia frente a la QT en el tratamiento de metástasis hepáticas irresecables. Se incluyeron 201 pacientes sin evidencia de enfermedad extrahepática, tratados con resección mediante laparotomía de las metástasis hepáticas. Además de la supervivencia global, se realizó un estudio de calidad de vida. Tras la laparotomía, los pacientes se dividieron en tres grupos: pacientes con resección completa, pacientes con resección incompleta y recidiva local, tratados con radiofrecuencia y pacientes con imposibilidad de tratamiento tanto quirúrgico como local, tratados con QT. Los pacientes sometidos a QT o a radiofrecuencia fueron comparables en todas las variables pronósticas evaluadas. La supervivencia global a los 2 y 5 años fue del 56 y 27% en el grupo de pacientes tratados con radiofrecuencia (supervivencia media 31 meses) y del 51 y 15% en los que recibieron QT (supervivencia media 26 meses) (p = 0,252). Tras la cirugía, las tasas fueron de 83 y 51%, respectivamente (supervivencia media 61 meses) (p < 0,001). La supervivencia libre de progresión fue de 9 meses. El estudio de la calidad de vida realizado demostró una mayor recuperación de QALY tras la radiofrecuencia que tras la QT. Los autores del estudio concluyeron que, aunque no hay diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global, la supervivencia libre de progresión de 9 meses sugiere un efecto positivo de la radiofrecuencia en el tratamiento de las metástasis hepáticas irresecables de carcinoma colorrectal.

Recientemente se ha publicado un estudio retrospectivo que compara la supervivencia en pacientes con metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal irresecables tras el tratamiento con radiofrecuencia o quimioembolización. Se incluyeron 91 pacientes, de los cuales 40 recibieron radiofrecuencia y 51 quimioembolización. La morbilidad asociada al tratamiento fue del 10% en el grupo de la quimioembolización frente al 28% de los pacientes tratados con radiofrecuencia (p = 0,04). El tiempo a la progresión fue similar en los dos grupos (p = 0,95). La supervivencia global al año y a los 2 años fue del 80 y 58%, respectivamente, en el brazo de quimioembolización frente al 82 y 72% en el grupo de radiofrecuencia (p = 0,21). Estos resultados demuestran que la radiofrecuencia y la quimioembolización tienen una eficacia similar en el tratamiento de metástasis hepáticas irresecables.

Existen también estudios de combinación con otros tratamientos. En 2003, Kesmodel, et al. comunicaron los resultados de una serie de nueve pacientes con metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal tratados con HAI con FUDR asociado a radiofrecuencia. La tasa de recurrencia hepática fue elevada (60%). La supervivencia media fue de 24 meses. Los autores concluyeron que la radiofrecuencia asociada a HAI podía ser un tratamiento más eficaz que la administración de HAI aislada.

Todos los estudios descritos son retrospectivos, siendo necesaria la realización de estudios prospectivos con el fin de establecer el papel de la radiofrecuencia en el tratamiento de las metástasis hepáticas. La EORTC ha diseñado un estudio fase III aleatorizado que compara la QT sistémica con oxaliplatino, FU y LV asociada o no a radiofrecuencia, aún sin resultados.

Crioterapia

Esta técnica consiste en la aplicación de nitrógeno líquido mediante la utilización de una crioprobeta de aproximadamente 6-12 mm que es

colocada en el centro de la lesión de forma guiada mediante ecografía intraoperatoria, con el fin de conseguir una congelación que avanzará de forma simétrica desde la punta de la probeta hacia la periferia. El nitrógeno líquido circula hasta la punta de la probeta a una temperatura de –196 °C, alcanzándose en este punto una temperatura de –160 a –180 °C. Se provoca de este modo la congelación del agua intra y extracelular y una lesión de la microcirculación. El resultado final es la destrucción celular directa e indirecta. La repetición de los ciclos de congelación permitirá aumentar la rentabilidad de la técnica y conseguir la destrucción de grandes lesiones con probetas de diámetro reducido.

Actualmente se han desarrollado nuevos sistemas que permiten la aplicación simultánea de varias probetas de reducido diámetro (3,6-6,3 mm), que pueden colocarse mediante laparotomía o de forma percutánea.

La utilización de la ecografía intraoperatoria permitirá conocer el tamaño de la lesión resultante, que será de aproximadamente 3 cm en el caso de las probetas de 8 mm y de 5 cm en las de 12 mm. El avance de la lesión es visualizado en forma de anillo hiperecoico. La aplicación de la crioterapia se mantiene hasta que el anillo supera en 1 cm el tamaño de la metástasis en todas sus vertientes. En consecuencia, su uso está limitado a lesiones con un diámetro igual o inferior a 4 cm. La crioterapia puede ser utilizada junto a la cirugía, en el caso de márgenes de resección escasos, lesiones profundas de difícil acceso o bien con el fin de preservar un mayor volumen de parénquima hepático.

Las complicaciones son relativamente frecuentes e incluyen hemorragia procedente de la zona de congelación, fístula biliar, derrame pleural derecho, trombocitopenia, mioglobinuria, arritmia, insuficiencia renal aguda y CID. La tasa de mortalidad es del 1,6%.

Diferentes estudios han evaluado la eficacia de la crioterapia en el tratamiento de las metástasis hepáticas de tumores de diferentes histologías. Seifert, et al.[60] publicaron en 1998 un estudio que incluía a 116 pacientes con carcinoma colorrectal con metástasis hepáticas tratadas con crioterapia. Las tasas de morbilidad y mortalidad fueron del 28 y 0,9%, respectivamente. En este estudio se realizó además un análisis de los factores independientes de buen pronóstico tras crioterapia. Son los siguientes: diámetro mayor de la lesión inferior a 3 cm, CEA pretratamiento bajo, ausencia de enfermedad extrahepática, ausencia de afectación ganglionar, metástasis hepáticas metacrónicas y posibilidad de tratar todas las lesiones hepáticas.

Existen estudios que comparan la crioterapia frente a la cirugía en el tratamiento de metástasis hepáticas de diferentes histologías, como el de Korpan, et al., que demuestra tasas de supervivencia global y de recurrencia similares en ambos brazos de tratamiento.

Una cuestión que debe esclarecerse es si tras la crioterapia se debe administrar un tratamiento adyuvante. En este sentido, Bilchik, et al. publicaron una serie de 153 pacientes con metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal resistentes a FU tratados con crioterapia sola o junto a QT con CPT-11 endovenoso o FUDR mediante HAI. La tasa de supervivencia fue claramente superior en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento con irinotecan o FU frente a crioterapia sola (23,6, 21,2 y 13 meses, respectivamente).

En general, la crioterapia es considerada una técnica relativamente segura y eficaz en el tratamiento de las metástasis hepáticas de tumores de diferentes histologías. Sin embargo, la elevada tasa de morbimortalidad en comparación con la radiofrecuencia y la dificultad para controlar lesiones de más de 4 cm y la complejidad de la técnica han provocado una disminución en la utilización de esta técnica a favor de la radiofrecuencia.

Inyección percutánea de alcohol

La alcoholización es una técnica local utilizada en el tratamiento de tumores hepáticos, fundamentalmente primarios, cuyo uso se generalizó tras la publicación del estudio de Livraghi, et al.[61] en 1996. Este estudio incluyó a 746 pacientes con hepatocarcinoma tratados mediante alcoholización, demostrando tasas de respuesta similares a las obtenidas tras la resección quirúrgica.

Actualmente, la alcoholización está indicada en el tratamiento de pacientes con hepatocarcinomas con uno a tres tumores de un tamaño inferior a 5 cm, puesto que el tratamiento de lesiones con un tamaño superior a 5 cm se asocia con una elevada toxicidad. A diferencia de lo que sucede en tumores primarios, la alcoholización es un tratamiento poco eficaz en el contexto de las metástasis hepáticas de la mayor parte de histologías debido a que se trata generalmente de lesiones densas en las que el alcohol no llega a penetrar. En este tipo de pacientes la alcoholización estaría reservada para casos seleccionados, como por ejemplo ante la presencia de lesiones ubicadas en lugares poco accesibles a otras terapias locorregionales.

Quimioembolización

Consiste en la administración de QT a nivel de la arteria hepática seguida de agentes embolizantes con el fin de obtener una elevada concentración del fármaco administrado en una parte o en todo el hígado, diminuyendo la concentración a nivel sistémico. La arteria hepática se canaliza generalmente por vía femoral. Un vez canalizada, se administra en primer lugar el agente quimioterápico y, si persiste el flujo a través de la arteria hepática, se procede a la administración del agente embolizante. La extensión de la zona a embolizar depende de la superficie hepática infiltrada. Si el tumor ocupa menos del 30% del parénquima hepático se procede a la embolización de todo el parénquima, mientras que si afecta a menos del 30% la embolización se realiza de forma selectiva. Los agentes embolizantes más frecuentemente utilizados son las microesferas degradables, polvos de gelatina o clorhidrato de polivinilo. Los efectos secundarios más frecuentemente asociados a este tratamiento son: dolor intenso, fiebre, náuseas y fenómenos trombóticos.

Inicialmente la quimioembolización fue utilizada en el tratamiento del hepatocarcinoma. Posteriormente su uso se extendió al tratamiento de las metástasis hepáticas de diferentes histologías, fundamentalmente de tumores carcinoides. Los estudios que evalúan la eficacia de la quimioembolización en los tumores carcinoides son, aun así, limitados e incluyen un reducido número de pacientes. La tasa global de respuestas es del 30-50%, obteniéndose una mayor tasa de respuestas cuando las metástasis miden menos de 3 cm y afectan a menos del 30% del parénquima hepático. Sin embargo, incluso los pacientes que no alcanzan una respuesta objetiva, presentan una menor secreción hormonal y una mejoría clínica secundaria. Hay que destacar, sin embargo, que, en comparación con la embolización aislada, la quimioembolización no aumenta de forma significativa la tasa de respuestas ni la supervivencia global en estos pacientes.

En el caso de las metástasis de carcinoma colorrectal, la tasa de respuestas es aproximadamente del 30%, sin un claro impacto en la supervivencia. Hay que tener en cuenta, sin embargo, que la mayor parte de estudios han sido realizados con FU, mitomicina o doxorrubicina. Son necesarios nuevos estudios con agentes actualmente más eficaces en el tratamiento del carcinoma colorrectal, como oxaliplatino o irinotecan, para determinar la eficacia de la quimiembolización en tumores colorrectales.

La quimioembolización ha sido utilizada también en otros tumores del tracto digestivo, fundamentalmente en tumores gástricos. Tanto la tasa de respuestas como el tiempo medio a la progresión y la supervivencia global son similares a las obtenidas con tratamiento sistémico, alcanzándose una toxicidad grado III hasta en el 80% de los pacientes.

METÁSTASIS ÓSEAS Y FRACTURAS PATOLÓGICAS

Introducción y patogénesis

La afectación metastásica ósea define a la neoplasia más frecuente del esqueleto. La mitad de los tumores malignos desarrollan metástasis óseas a lo largo de su evolución, siendo el cáncer de mama, próstata, pulmón, linfomas y mieloma los más frecuentes.

El patrón de afectación ósea en la enfermedad metastásica difiere entre el niño y el adulto. Las metástasis óseas por tumores pediátricos se localizan

fundamentalmente en el esqueleto apendicular; en el adulto la localización predominante es sobre el esqueleto axial (vértebras, cadera y pelvis, por orden de frecuencia).

La enfermedad metastásica ósea suele ser de localización múltiple, salvo casos excepcionales como en el cáncer renal, en que a menudo la localización ósea secundaria es única. Aunque los pacientes con metástasis óseas pueden vivir años tras su diagnóstico[62], la localización ósea es causa frecuente de morbilidad y complicaciones (dolor, aplastamiento vertebral, impotencia funcional, fracturas, hipercalcemia, compresión medular...) en los pacientes con cáncer. Los argumentos del tratamiento se desarrollan en un contexto multidisciplinario (oncólogos médicos, cirujanos ortopédicos y oncólogos radioterapeutas). El objetivo fundamental es mantener a los pacientes con la mayor capacidad funcional posible, en situación ambulatoria y sin dolor, es decir, con la mejor calidad de vida posible.

Las metástasis óseas se desarrollan por mecanismos diversos. En neoplasias localizadas en tejidos adyacentes al hueso, puede producirse una invasión ósea por contigüidad, como en el caso de un tumor de Pancoast que invade una costilla. Aunque la extensión por vía linfática resulta poco relevante en el transporte de células tumorales a huesos distantes al tumor primario, la afectación linfática regional se ha postulado como posible mecanismo de invasión de estructuras óseas vecinas; la destrucción vertebral que ocurre en tumores pélvicos tales como el carcinoma prostático, vesical, de cérvix y útero constituyen un ejemplo de este fenómeno[63]. Por otra parte, el líquido cefalorraquídeo representa una vía adicional para la diseminación tumoral a los huesos del neuroeje, dando lugar a localizaciones secundarias en el canal medular, como ocurre en pacientes con neoplasias intracraneales[64]. Pero sin duda es la vía hematógena la principal implicada en la diseminación de las neoplasias malignas al esqueleto. Los tumores tienden a metastatizar en las áreas más vascularizadas, particularmente en la médula ósea del esqueleto axial, en el extremo proximal de los huesos largos y en el cráneo.

Los mecanismos de distribución de las metástasis óseas no están claramente establecidos, pero casi con certeza se relacionan con el flujo sanguíneo y los factores locales. La influencia del flujo sanguíneo fue postulada por Batson[65], quien en 1940 demuestra, mediante experimentos en cadáver, que la sangre venosa procedente de pelvis y mama fluye no sólo a la vena cava sino también a un sistema de bajas presiones y grandes volúmenes constituido por venas vertebrales que se comunican con venas intercostales y que discurren a lo largo de la columna vertebral. Este plexo carece de válvulas. En él, la sangre fluye según la presión externa ejercida (un aumento en la presión intratorácica o intraabdominal resulta en un flujo retrógrado desde la vena cava a este sistema). Este hecho es responsable de la distribución y frecuencia de metástasis en cráneo, columna vertebral, cinturas escapular y pélvica. Los acontecimientos que conducen a la metastatización de células tumorales pueden ser divididos en dos grandes grupos: los pasos generales comunes a la localización secundaria en otros órganos, y aquellos más específicos implicados en la diseminación al hueso. Los pasos generales incluyen la liberación de células tumorales de la localización primaria y su entrada en el torrente circulatorio, acontecimiento que conlleva la producción de enzimas proteolíticas para la destrucción de la membrana basal para acceder al estroma adyacente y alcanzar la circulación sistémica. Ya en el hueso, y atravesando los anchos poros de los sinusoides medulares, las células neoplásicas alcanzan la superficie ósea; atraídas por mecanismos quimiotáxicos no claramente definidos, cambian su fenotipo para producir péptidos responsables de la destrucción ósea, como el péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTH-rP). El PTH-rP es producido en el microambiente óseo[66] debido a la liberación de TGF β (*transforming growth factor* β), que a su vez es generado como consecuencia de la destrucción ósea. Una mayor actividad tumoral provocaría un aumento del PTH-rP que, mediante destrucción ósea, induciría la producción de TGF β; este último, al promover la génesis de PTH-rP, conformaría un circuito cerrado de retroalimentación.

Las metástasis osteolíticas (comunes en el mieloma, carcinoma de mama, pulmonar, tiroideo, renal, gastrointestinal y en melanoma) se generan por la activación de los osteoclastos[67], media-

da por PTH-rP, entre otros; en el caso del mieloma, además de PTH-rP, se han implicado factores activadores de osteoclastos similares a IL-6, IL-1 o el factor de necrosis tumoral. En las metástasis osteoblásticas, especialmente en el cáncer de próstata (aunque también presentes en carcinoma de mama, pulmonar, tumores carcinoides y en meduloblastoma), los marcadores de resorción ósea están casi siempre aumentados; entre los mediadores implicados en formación ósea asociada al cáncer metastásico están los TGF (frecuentemente expresados en el carcinoma prostático) y, más recientemente, la endotelina-1[68].

Clínica

El dolor, de origen mecánico y biológico, es el síntoma fundamental provocado por las metástasis óseas. El componente biológico depende de las características y tasa de crecimiento del tumor; así, mayor vascularización y producción de citocinas favorecen la producción de dolor. También se han descrito nervios en el interior del hueso que liberan neuropéptidos que intervienen en la génesis del dolor así como en el metabolismo óseo[69].

El componente mecánico depende de la pérdida de masa ósea y de la alteración de la resistencia.

La localización del dolor suele ser en el lugar de la metástasis, pudiendo estar irradiado a modo de neuropatía, radiculopatía o plexopatía en caso de afectación nerviosa por extensión tumoral.

El patrón evolutivo del dolor es similar al producido en los tumores óseos primarios y al provocado por la osteonecrosis. Inicialmente es intermitente, pudiendo ser agudo e intenso; posteriormente es continuo, de tipo sordo. Característicamente tiende a empeorar durante la noche, interrumpiendo el sueño del paciente. Al principio puede ser aliviado parcialmente por la actividad; posteriormente, con la progresión de las lesiones, el dolor se hace más constante asociando un mayor componente mecánico que empeora claramente con la actividad. A menudo, y puesto que suele ser el síntoma que precede a la fractura patológica o a la compresión medular, una correcta anamnesis del dolor permite un diagnóstico temprano y un tratamiento preventivo de las complicaciones óseas mayores.

El resto de sintomatología deriva de las posibles complicaciones secundarias a las metástasis óseas: fracturas patológicas, enfermedad tromboembólica venosa como consecuencia de la inmovilización y la cohorte de síntomas provocados por la hipercalcemia, debida en la mayoría de los casos a un aumento de la resorción ósea en relación con una mayor actividad de los osteoclastos.

Diagnóstico

El diagnóstico de las metástasis óseas se basa en los antecedentes oncológicos del paciente, la sintomatología clínica asociada, la exploración física, que siempre ha de incluir exploración neurológica completa, y las exploraciones radiológicas e isotópicas necesarias junto con el procedimiento anatomopatológico en caso de ser preciso. Entre las pruebas de imagen utilizadas para el diagnóstico y seguimiento de las metástasis óseas se encuentran: la radiografía simple, la gammagrafía ósea, la TC y la RM.

Radiografía simple

Continúa siendo la prueba más rápida, barata y más fácilmente accesible para el diagnóstico de las metástasis óseas, por lo cual es la primera prueba a realizar para la evaluación ante la presencia de dolor. Asimismo, resulta indispensable para la monitorización y medición de las lesiones así como para la planificación quirúrgica. Habitualmente la localización metastásica es múltiple, salvo casos esporádicos comentados como el cáncer renal, de tiroides o el plasmocitoma; en estos casos, la diferenciación entre un tumor primario óseo y una metástasis ósea única puede resultar difícil[70].

El aspecto radiológico de las metástasis óseas puede clasificarse en osteolítico, osteoblástico y

mixto, aunque una combinación histológica de resorción y formación ósea está presente en la gran mayoría de las lesiones. Las lesiones osteolíticas, a su vez, pueden estar bien o mal delimitadas, reflejando diferentes grados de agresividad de las metástasis. Así, un foco osteolítico circunscrito, con una corta zona de transición entre hueso normal y anormal, reflejará una menor agresividad. Las lesiones osteoblásticas, por su parte, se han clasificado en nodulares, moteadas y difusas, dependiendo de la densidad ósea.

La reacción perióstica (periostitis) en las metástasis óseas está ausente o es de una extensión limitada, a diferencia de lo que ocurre en los tumores óseos primarios, en los que es muy extensa. No obstante, se han descrito reacciones periósticas llamativas en el carcinoma de próstata, en los de origen gastrointestinal, en el retinoblastoma y neuroblastoma[71]. La reacción perióstica puede aparecer como signo paraneoplásico relacionado con la osteopatía hipertrófica.

La masa de partes blandas no es un hallazgo frecuente de las metástasis óseas, y su presencia, sobre todo en lesión única, orienta el diagnóstico hacia una lesión primaria ósea maligna.

Gammagrafía ósea

Utiliza generalmente difosfonato de Tc99, resultando positiva hasta en un 70% de los casos ante dolor óseo y cáncer conocido, y en un 15% de pacientes ante cáncer conocido sin dolor. La sensibilidad conocida de la gammagrafía ósea para detectar metástasis óseas se atribuye a su dependencia del flujo sanguíneo local y del recambio óseo. Minutos tras la inyección del radioisótopo, éste se concentra selectivamente en lugares donde el nuevo hueso reactivo acompaña a la neoplasia[72]. Las imágenes obtenidas con posterioridad muestran «puntos calientes» que corresponden a los focos metastásicos.

En neoplasias que no se acompañan de neoformación ósea pueden darse falsos negativos; tal es el caso del mieloma y los carcinomas anaplásicos altamente agresivos. Por otra parte, los falsos positivos pueden ser provocados por diversos trastornos óseos que conducen a un incremento en la acumulación del radioisótopo y que confirman la naturaleza no específica de la gammagrafía ósea.

Su uso en el seguimiento de las lesiones tras el tratamiento se basa en la creencia de que una reducción de la acumulación del trazador conlleva una curación, y viceversa. Contrariamente a esta creencia, un aumento de captación del radioisótopo durante etapas iniciales del tratamiento puede indicar una tendencia a la curación, como ocurre en el denominado *flare* tumoral, observado en el 10-15% de pacientes con cáncer de mama[73] y en el 6-23% de pacientes con cáncer de próstata sometidos a tratamiento[74]. Igualmente, la conducta agresiva de un foco metastásico que produce destrucción ósea con baja tasa de neoformación provoca una reducción de captación y puede ser malinterpretado como una mejoría. La inespecificidad de la gammagrafía ósea es mejorada por la SPECT, sobre la que tiene mayor VPP y VPN[76]. Cuando se aplica SPECT, resulta más exacta que la RM en la detección de metástasis de la columna que afectan a elementos posteriores vertebrales.

La gammagrafía de radioinmunoisótopos mejora tanto la sensibilidad como la especificidad de esta prueba. Hay estudios con anticuerpos humanizados que así lo sugieren. Sin embargo, no es una prueba propia del arsenal rutinario de la práctica clínica[75].

Tomografía axial computarizada[77]

Puede ser utilizada para la mejor descripción tridimensional de una lesión localizada mediante gammagrafía ósea, especialmente en el caso de lesiones únicas en las que se plantea estudio ulterior mediante biopsia ósea o en aquellas localizadas en las cinturas pélvica o escapular. Asimismo, la TC nos ofrece la mejor imagen del contenido mineral óseo y la cortical, pudiendo informar sobre cambios (típicos en huesos pares) que nos orientan hacia la sospecha de infiltración tumoral. Por último, resulta de gran valor en la evaluación preoperatoria ante afectación vertebral o pélvica metastásica, mostrando la posible destrucción ósea e invasión de tejidos blandos.

Resonancia magnética

Es el mejor método para la valoración de la médula ósea, primera localización de la mayoría de los cánceres metastásicos[78]. Es muy útil en el estudio del canal vertebral, donde documenta con detalle la relación entre un tumor invasivo, el canal y el cordón medular. También, pero con limitaciones, ayuda a distinguir entre las fracturas secundarias a osteoporosis y las patológicas por tumor[79], siendo un discriminador imperfecto. Ayuda al diagnóstico de las metástasis óseas[80] mediante el estudio de los artefactos inducidos por el huso trabecular, la captación de contraste y la discriminación aguagrasa (la médula ósea aparece brillante dado su componente graso). Finalmente, resulta ser un buen complemento de la cirugía y la RT[81]: como valoración previa a la intervención en la primera, y como planificación anterior y evaluación posterior al tratamiento en la segunda. La RM es superior a la gammagrafía ósea en la detección de metástasis en los cuerpos vertebrales.

Tomografía de emisión de positrones

Se fundamenta, desde los trabajos de Warzburg en 1930, en el mayor consumo de glucosa por los tumores malignos, respecto a los tejidos normales; así, un mayor consumo de glucosa implica un tumor de más rápido crecimiento. Utiliza trazadores como la 18 fluorodesoxiglucosa o la 11C metionina[82]. Presenta una muy buena correlación respecto a las técnicas anteriormente comentadas en el hallazgo de metástasis óseas, especialmente en el caso de las osteolíticas y mixtas. En el caso de las osteoblásticas, la gammagrafía ósea se muestra más sensible[83]. La posible evaluación de la respuesta a QT y su uso como estadificación de la enfermedad, al permitir conocer la presencia tumoral a nivel medular, son, entre otros, beneficios añadidos de esta técnica. No existen estudios de coste-efectividad de PET en metástasis óseas.

Diagnóstico anatomopatológico

La biopsia ósea, o en su defecto la citopunción, guiadas por procedimientos radiológicos, son los métodos de trabajo más comunes. Estas técnicas se deben plantear ante determinadas situaciones: si no disponemos de otros lugares para realizarla con menor morbilidad, en caso de poder confirmar o descartar la presencia de una enfermedad metastásica previamente no existente, y para diagnóstico diferencial de masas osteolíticas o tumores primarios de hueso, en cuyo caso la biopsia incisional permitirá establecer el diagnóstico y el grado histológico de la lesión. Se debe tener en cuenta el posible riesgo de hemorragia, como en el carcinoma renal y de tiroides, dada su elevada vascularización. Asimismo, se obtendrá muestra para estudio microbiológico en el caso de sospecha de cuadro infeccioso que pueda plantear diagnóstico diferencial con lesiones metastásicas óseas, como en la tuberculosis y la brucelosis.

Tratamiento

Tratamiento quirúrgico-ortopédico

El tratamiento quirúrgico es una modalidad local de tratamiento y, como tal, tiene el objetivo de aliviar el dolor, restablecer la capacidad funcional del hueso fracturado o inestable y prevenir la fractura cuando existe alto riesgo de que ocurra.

En general, para una cirugía de metástasis óseas se admite a los pacientes con una esperanza de vida superior a 1 mes en caso de una fractura patológica en un hueso de carga, como el fémur, o superior a 3 meses en casos de huesos que no soporten cargas importantes. Es necesario un estado general mínimamente conservado que permita tolerar la cirugía y la previsión de un beneficio de la cirugía que mejore la capacidad de movilización del paciente. Por lo tanto, muchos pacientes, incluso muchos de los que no se consideran candidatos a maniobras de resucitación por el pronóstico de su enfermedad, son candidatos a una cirugía en caso de necesidad, dada la importante morbilidad de una fractura patológica o una compresión medular. En la decisión del tipo de tratamiento en un paciente con metástasis óseas influye poderosamente el pronóstico en cuanto a supervivencia; de ahí que sea importante conocer los factores pronósticos que influyen en ella. En un

estudio del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*[84], se analizó prospectivamente el pronóstico vital de 191 pacientes que precisaban una cirugía ortopédica por metástasis óseas. Los pacientes con cáncer de pulmón presentaban la peor supervivencia, mientras que los pacientes con cáncer renal o cáncer de mama tenían una supervivencia media que superaba 1 año. La presencia de una metástasis ósea única marcaba un excelente pronóstico, al contrario de la presencia de metástasis viscerales o, lógicamente, de un estado general deteriorado.

Cirugía profiláctica

La literatura nos ofrece diferentes referencias para graduar el riesgo de fractura y plantear maniobras ortopédicas profilácticas. Sin embargo, ninguno de ellos ha resultado plenamente satisfactorio en la práctica clínica diaria. La mayoría de ellos, no obstante, coinciden en señalar a la radiografía simple como método insuficiente para la valoración de riesgo, señalando a la TC como procedimiento ideal para tal fin. Una fractura patológica se debe a una debilidad en la integridad de la estructura ósea como consecuencia de los efectos del tumor, y normalmente se produce con el esfuerzo de una actividad normal o con un mínimo traumatismo. Prevenir la fractura patológica, más que tratarla cuando ya ha ocurrido, se asocia a mejorar la calidad de vida del paciente, e incluso se ha demostrado que permite una estancia hospitalaria más corta y una mayor proporción de altas tempranas a domicilio. Sin embargo, la predicción del riesgo de fractura inminente puede ser difícil.

Los criterios clásicos, recogidos por Harrington en 1982, incluyen las lesiones líticas que miden más de 2,5 cm en el fémur, o aquellas que provocan una destrucción de la cortical de más del 50% de su circunferencia, que afecta a la zona intertrocantérea o que presentan dolor a pesar del tratamiento con RT. Esta definición tiene la ventaja de que es fácil de recordar, sin embargo, no tiene en cuenta factores importantes, como el peso del paciente, y su aplicación no es fácil en lesiones que no sean femorales.

En 1989, un traumatólogo sudafricano[85] introdujo un sistema de valoración del riesgo de fractura que tiene en cuenta cuatro parámetros:

- El dolor: leve, moderado o grave.
- La localización: hueso que soporta carga (fémur, no pertrocantéreo), hueso que no la soporta (húmero) o zona pertrocantérea.
- El tamaño, comparado con el diámetro del hueso, en incrementos de tercios (< 173, 1/3-2/3, > 2/3).
- El tipo de lesión: lítica, mixta o blástica.

En función de los datos clínicos y radiológicos se adjudica una puntuación de 1, 2 o 3 a cada uno de los parámetros y se calcula el valor global. Los datos retrospectivos sugieren que una puntuación igual o superior a 9 se asocia a un riesgo de fractura mayor del 20%, y que, por lo tanto, precisa estabilización profiláctica quirúrgica; una puntuación igual o inferior a 7 se asocia a un riesgo de fractura menor del 10% y, por lo tanto, puede ser tratada inicialmente de una manera conservadora, por ejemplo con RT. El riesgo del 10-20%, correspondiente a la puntuación de 8, sería una zona intermedia donde la profilaxis quirúrgica sería una opción a considerar en función de otras consideraciones. La clasificación de Mirels es probablemente una herramienta de cribado útil, pero es poco específica. La predicción del riesgo sigue siendo, en parte importante, una cuestión basada en el juicio clínico y la experiencia.

Cuando hay un riesgo de fractura en el eje femoral o en la zona intertrocantérea, el tratamiento habitual es la colocación de un enclavado endomedular fijado con un tornillo en el cuello femoral.

Si en la extremidad inferior se considera que una destrucción de más del 50% de la cortical es un criterio de riesgo de fractura inminente, en la extremidad superior la tolerancia es mayor, y el riesgo de fractura aparece cuando la destrucción de la cortical alcanza el 75%. En esta situación, el húmero se puede fracturar con acciones simples como abrir un bote o levantar un objeto liviano. La presencia de dolor con las actividades cotidianas también indica un alto riesgo de fractura. La colocación de un clavo endomedular suele ser una excelente técnica para las afectaciones metastásicas de la diáfisis humeral con opción de cementación de la cavidad medular. Otra solución es la

fijación con placas para estabilizar el hueso con una fractura inminente, siempre que haya una cortical adecuada en las regiones proximal y distal a la lesión. Como es habitual, el defecto se rellena con cemento. El uso de cemento favorece una mejor estabilización, mejores resultados funcionales y disminuye la tasa de fallos de la reconstrucción.

Fractura patológica

Una vez producida la fractura, los fragmentos óseos difícilmente se volverán a unir a menos que sea mediante una técnica quirúrgica o radioterápica. La fractura patológica puede ser la causa de consulta en un paciente con metástasis óseas. Normalmente, las lesiones osteolíticas son las responsables de su aparición, aunque también pueden aparecer en lesiones mixtas o en lesiones osteoblásticas como consecuencia de la pérdida de la integridad esquelética debida a la presencia de tumor. En pocas ocasiones puede prescindirse de la cirugía cuando aparece la fractura patológica en un hueso largo. Sin ella, la pérdida de funcionalidad y el dolor persistente conducen a la inmovilización y a la pérdida de calidad de vida.

Las fracturas patológicas son biológicamente diferentes de las fracturas traumáticas; como consecuencia, aplicar los mismos principios al tratamiento de la fractura patológica que a la traumática provoca una alta incidencia de complicaciones. La principal de ellas es el retraso en el proceso de curación y, por lo tanto, la falta de unión de los fragmentos óseos. De hecho, la tasa de unión de los fragmentos óseos de una fractura patológica es inferior al 40%, y en muchos casos la fractura nunca sana antes de la muerte del paciente. El tratamiento de una fractura no patológica se basa en la estabilización inicial para proporcionar estabilidad mecánica y alineación hasta que la fractura sana y los fragmentos óseos se unen; en las fracturas patológicas el hueso nunca sana por sí mismo y, por lo tanto, el método de fijación es diferente y no se basa en la previsión de la curación progresiva de la fractura. A pesar de que la localización de las metástasis óseas es más frecuente en el esqueleto axial, el 80% de las cirugías sobre lesiones metastásicas esqueléticas se realiza sobre huesos largos. La primera localización en frecuencia es el fémur, con un 50-60% de procedimientos, dado que es el hueso largo que soporta mayor carga, seguido por húmero y por tibia.

En los pacientes con fracturas epifisarias, el tratamiento habitual conlleva la resección de la porción ósea afecta, seguida por una reconstrucción con una prótesis cementada. Este tipo de cirugía permite una inmediata estabilización ósea con capacidad de soportar carga, a la vez que asegura una rápida recuperación funcional.

La afectación metafisaria implica un mayor reto quirúrgico. En localizaciones como la zona intertrocantérea, la mejor solución puede ser también la resección y la colocación de una prótesis. Generalmente, el tratamiento pasa por la utilización de elementos de fijación, ya sea externa con placa y tornillo[86], o interna con clavos endomedulares. En casos de fractura ya establecida, el enclavado endomedular puede ser preferible.

El mejor tratamiento de las lesiones diafisarias es la fijación endomedular. La estabilización se consigue con la colocación de tornillos de fijación a nivel proximal y distal, y con la cementación del defecto lesional. En los casos en que esta solución no permita alinear los fragmentos, puede ser necesaria la colocación de una placa.

Evidentemente, la combinación de localizaciones (metáfisis-epífisis o diáfisis-epífisis) precisará técnicas de estabilización y reconstrucción mixtas.

El dolor es el síntoma habitual en las lesiones metastásicas que afectan a la pelvis o el acetábulo. Las fracturas de la cresta ilíaca son habituales y se manejan habitualmente con tratamiento sintomático conservador, sin embargo, las fracturas del acetábulo suelen requerir tratamiento quirúrgico, especialmente si no se controlan los síntomas con tratamiento analgésico y RT, ya que provocan una incapacidad funcional importante y suelen condenar al paciente a una silla de ruedas. Hay que tener en cuenta que ésta es una cirugía mayor de gran dificultad, que requiere un tiempo operatorio largo, que puede presentar complicaciones importantes (hasta un 25% de trombosis venosas profundas) y que precisa un periodo de rehabilitación prolongado. Por lo tanto, el candidato debe ser un paciente en buen estado general y que tenga una

neoplasia con un relativo buen pronóstico para que el esfuerzo quirúrgico compense.

La amputación tiene indicaciones muy limitadas en la cirugía de las metástasis óseas, y debe reservarse para el tratamiento de lesiones que no pueden ser reconstruidas y con dolor incontrolado, preferiblemente en localizaciones distales como el pie.

La columna vertebral es una de las localizaciones óseas metastásicas más frecuentes, siendo el segmento lumbar el más comúnmente afectado. El síntoma principal es el dolor, pero la alarma debe dispararse cuando aparece sintomatología neurológica, ya sea debilidad, disfunción esfinteriana, paresia y parestesias de extremidades o dolor radicular. En estos casos debe descartarse la presencia de una compresión medular que pueda conllevar una opción quirúrgica en un intento de evitar mayores complicaciones. Sin embargo, hay que tener en cuenta que una fractura vertebral no es sinónimo de compresión medular, y que, por lo tanto, por sí misma, no tiene indicación quirúrgica si no hay síntomas neurológicos acompañantes. En el contexto de una compresión medular, la cirugía (mediante laminectomía posterior o descompresión anterior y reconstrucción del cuerpo vertebral) se emplea en casos muy seleccionados: ante la necesidad de diagnóstico histológico, en el caso de compresión medular de causa incierta, ante progresión a tratamiento ionizante, y en el supuesto de compresión medular en segmentos previamente irradiados. La rapidez en la intervención quirúrgica será fundamental en la resolución de este compromiso. A mayor nivel de movilidad del paciente, más posibilidades de recuperación. El dolor que no se puede controlar con RT y tratamiento médico podría ser en ocasiones otra indicación quirúrgica, pero probablemente en estos casos se puedan valorar otras técnicas como la vertebroplastia. La técnica quirúrgica consistirá en descomprimir la médula, bien sea por vía posterior (practicando una laminectomía) bien por vía anterior, o, como es habitual actualmente, resecando la tumoración y realizando una descompresión circunferencial amplia, y estabilizando el segmento vertebral con implantes mecánicos.

Una de las polémicas en el tratamiento de la compresión medular ha sido la pugna entre la RT y la cirugía como tratamiento inicial. Si bien en las décadas de 1980 y 1990 se llegó a la conclusión de que ambos tratamientos eran igual de efectivos y que la RT tenía menos morbilidad, hay que tener en cuenta que la cirugía habitual era una simple laminectomía. La instauración de la técnica de cirugía descompresiva amplia con estabilización posterior ha mejorado mucho los resultados. Así, en un estudio comunicado en sesión plenaria de ASCO 2003 y publicado en *Lancet* en 2005[87], en el que se aleatorizaron unos 100 pacientes a RT o cirugía descompresiva más RT, todos los objetivos se demostraron a favor de la rama de tratamiento combinado, especialmente en la posibilidad de recuperar la deambulación (84 *vs* 55%). Por lo tanto, ante un caso de compresión medular sin contraindicación quirúrgica, en un paciente que mantenga un estado general mínimamente conservado, debe considerarse como tratamiento estándar la cirugía descompresiva seguida de RT complementaria.

En la situación en que una lesión lítica está provocando un colapso vertebral, sin que se acompañe de sintomatología neurológica, con dolor de difícil manejo, una alternativa actual a la cirugía es la inyección percutánea de cemento óseo dentro del cuerpo vertebral. La vertebroplastia es un método mínimamente invasivo que puede conseguir un rápido y efectivo alivio del dolor con una tasa de complicaciones muy bajas.

Tratamiento radioterápico

La RT es útil en el tratamiento de metástasis óseas por su efecto antiálgico, permitiendo la reducción de consumo de analgésicos, por la inhibición del crecimiento del tumor, reduciendo su volumen y aliviando la presión ejercida sobre estructuras vecinas; posibilita o mejora la deambulación y la función esquelética en general. Actualmente podemos hablar de tres modalidades de tratamiento radioterápico.

El más usado es la RT externa convencional sobre áreas limitadas del esqueleto, que nos permitirá tratar lesiones concretas con una escasa morbilidad. Cuando el problema es la presencia de múltiples lesiones óseas dolorosas tenemos dos

técnicas, no excluyentes con la RT localizada, como son la irradiación de grandes volúmenes mediante la irradiación hemicorporal (técnica en desuso progresivo por su toxicidad y por los requerimientos técnicos) o la RT metabólica con el uso de isótopos radioactivos, principalmente estroncio y samario, que nos permiten tratar todo el esqueleto con un isótopo radioactivo sistémico.

La RT estará indicada en la gran mayoría de los casos de metástasis óseas con mal control del dolor, salvo en neoplasias muy sensibles a tratamiento sistémico o ante una enfermedad resecable con intención curativa. En el caso de afectación ósea múltiple, el tratamiento sistémico, ya sea QT u hormonoterapia con bisfosfonatos, será el más adecuado. Sólo en el caso de persistencia o progresión sintomática a tratamiento sistémico deberá utilizarse el tratamiento radioterápico sobre las áreas más problemáticas.

La RT de un hemicuerpo es una opción terapéutica que se ha planteado en neoplasias con afectación ósea difusa que carecen de tratamiento sistémico óptimo; habitualmente se utilizarán dosis de 600-800 cGy, de las que se derivará una toxicidad de mayor gravedad en la irradiación del hemicuerpo superior[88]. El tratamiento se administra en una fracción de 6 Gy en el hemicuerpo superior (para evitar la toxicidad pulmonar) o en una fracción de 8 Gy en el hemicuerpo inferior. Esta técnica también trata las lesiones asintomáticas que están dentro del campo, lo que puede disminuir la tasa de progresión y, por lo tanto, la necesidad de tratamientos posteriores. Los efectos secundarios de esta técnica de volúmenes amplios incluyen náuseas, vómitos y supresión medular, hecho a tener en cuenta en pacientes que reciben QT. Este riesgo de toxicidad, junto con los requerimientos de planificación, así como la aparición del tratamiento con isótopos radioactivos, han motivado que esta compleja técnica esté en desuso.

El control de síntomas con la RT externa convencional es un tratamiento paliativo, y, por lo tanto, debe tener la mínima toxicidad posible e, idealmente, tener una corta duración de tratamiento, siempre que esto no impida conseguir los objetivos previstos. La paliación forma parte importante del volumen de trabajo de un servicio de oncología radioterápica, y el tratamiento de la enfermedad ósea puede llegar a ocupar el 50% de ese volumen de trabajo, ya que su abanico de indicaciones es más amplio que el de la cirugía, entrando a formar parte, no sólo en las fracturas patológicas o en las fracturas inminentes, sino en etapas más precoces de la enfermedad, ya sea para tratar el dolor cuando la metástasis es sintomática, o incluso como tratamiento preventivo de complicaciones en la enfermedad asintomática.

El mecanismo de acción por el cual la irradiación alivia el dolor de las metástasis óseas no está bien definido. De hecho, dosis mucho menores de las necesarias para eliminar un tumor macroscópico pueden conseguir respuestas completas del dolor. Este hecho sugiere que la RT tiene efectos sobre las lesiones óseas que van más allá de la simple reducción del volumen de enfermedad, como podría ser la interferencia con la función anormal de los osteoclastos o la disminución de la producción de citocinas y otros mediadores químicos del dolor.

La RT externa consigue una mejoría global del dolor en más del 70% de los pacientes que la reciben, con un control completo en un 40-60% de ellos. La duración del efecto es muy variable, pero en más de la mitad de los casos el control superará los 6 meses, y para muchos pacientes eso significará la mayor parte de su vida restante. También es muy variable el momento en que aparece el efecto antiálgico de la RT. El efecto analgésico inicial se puede observar a las 48 h de iniciar el tratamiento, probablemente por una rápida disminución en los niveles de mediadores químicos del dolor. El efecto tardío, a veces se obtiene hasta 4 semanas después de finalizar la irradiación. La recalcificación de las lesiones líticas, que sucede en el 60-80% de los casos, y el efecto citocida directo son probablemente los responsables del efecto analgésico a largo plazo.

Cuando se escoge el volumen a tratar, se debe tener en cuenta el estado general del paciente, el tratamiento de QT recibido o planificado, la situación hematológica actual y el balance entre el potencial beneficio y el riesgo del tratamiento. Si se tratan volúmenes amplios de médula hay riesgo de supresión medular.

Los regímenes más habituales varían desde 6-8 Gy en una sola fracción hasta 20 Gy en cinco fracciones o 30 Gy en 10 fracciones. En ciertas

Tabla 11. Recuperación tras el tratamiento de la compresión medular	
Recuperación de función según estado previo	
Pacientes ambulatorios	80% mantienen deambulación
Pacientes no ambulatorios	16-47% recuperan deambulación
Pacientes pléjicos	0-14% respuestas
Recuperación de función según tiempo de instauración	
Instauración > 14 días	93% mejoran o se estabilizan
Instauración < 14 días	10% mejoraron o se estabilizan
Instauración < 48 h	0% mejoran

circunstancias pueden ser adecuados esquemas más prolongados, administrando 2 Gy/día en 20 o 25 fracciones. Ningún esquema ha demostrado ser claramente superior. La elección del tipo de tratamiento se basa en el estado general del paciente, el riesgo de toxicidad, la expectativa de supervivencia y la facilidad de acceso a la RT.

En condiciones ideales (lesiones únicas, buen estado general y larga expectativa de vida) un tratamiento multifraccionado puede reducir el riesgo de toxicidad y disminuir la necesidad de retratamientos, que parece ser mejor en esquemas más prolongados. Sin embargo, la necesidad de retratamiento es también mayor si el dolor inicial es muy importante, y la mayoría de pacientes se beneficia del retratamiento.

La incidencia de fracturas patológicas en el campo irradiado es también menor con esquemas multifraccionados que en los esquemas de una única fracción, pero en general es baja (2 *vs* 4%).

En un metaanálisis de los ensayos que estudian dosis y fraccionamiento se confirma que, con el objetivo de control del dolor, no hay un esquema de tratamiento superior a otro[89]. Esta afirmación es válida cuando comparamos tratamientos en una sola fracción frente a tratamientos multifraccionados en las tasas de respuestas completas o parciales, y cuando comparamos tratamientos a dosis bajas (15 o 20 Gy en cinco fracciones) frente a dosis altas (25 Gy en cinco fracciones o 30 Gy en 10 fracciones).

En resumen, cuando el objetivo principal del tratamiento paliativo es el control del dolor, como en el caso de una lesión ósea sin complicaciones, el tratamiento en una única fracción es adecuado, es más cómodo para el paciente y tiene un menor coste. Cuando, además del control del dolor, son importantes otros objetivos, la elección del esquema de tratamiento se debe individualizar sin que la evidencia científica que lo apoye esté clara. Hay subgrupos de pacientes que pueden requerir fraccionamiento múltiple y dosis más altas. Éste puede ser el caso de pacientes con alto riesgo de fractura o que ya han sido operados por una fractura patológica y los pacientes con una afectación importante de los tejidos blandos que rodean la lesión ósea. Hay, asimismo, una cierta evidencia de que la irradiación local tras la cirugía de una fractura patológica tiene un beneficio significativo para el paciente. Al detener la progresión local se puede disminuir el riesgo del fallo de la fijación o de la necesidad de segundas cirugías, obteniendo con ello un mejor resultado funcional, especialmente en los pacientes con lesiones acetabulares o de huesos largos. Habitualmente, el tratamiento se inicia a las semanas 2-4 de la cirugía. El volumen a irradiar debe cubrir la localización original de la metástasis, así como toda la longitud del material utilizado para la fijación y reconstrucción. Dado que la recalcificación de una lesión lítica parece ser dosis dependiente[90], parece lógico usar esquemas multifraccionados, normalmente 30 Gy en 10 fracciones.

Ante la aparición de un síndrome de compresión medular, la RT como tratamiento inicial o único tiene su papel en los casos en que el tumor

es inoperable y en los casos en que el paciente no es un claro candidato a una cirugía de entrada, ya sea por las características de la enfermedad o por un precario estado general. Actualmente, en la mayoría de casos se debe plantear inicialmente la opción quirúrgica, reservando la RT para después de la cirugía con la misma filosofía que en el tratamiento de una fractura patológica de un hueso largo. En los casos en que se considera que la RT es el tratamiento inicial, se obtiene una mejoría del dolor en más de un 70% de los casos, pero la mejoría de la función motora sólo se obtiene en aproximadamente la mitad de las ocasiones. La precocidad del diagnóstico y de la administración del tratamiento es fundamental en el resultado funcional; se obtienen los mejores resultados en pacientes que inicialmente son ambulatorios y tienen un largo periodo de instauración de la clínica neurológica. Por contra, en los pacientes en que la aparición de la clínica ha sido muy rápida (sugestivo de fractura vertebral) o que inician el tratamiento pléjicos, las posibilidades de recuperación son mínimas (Tabla 11).

El volumen a irradiar incluye la o las vértebras afectas, incluyendo uno o dos niveles vertebrales más, tanto por el límite superior como por el inferior. Al igual que en las fracturas de huesos largos, es preferible un esquema multifraccionado, ya que permite una mayor dosis y una mayor reducción del volumen tumoral. Fraccionamientos menores disminuyen el riesgo de mielitis tardía, pero no hay datos publicados de la eficacia o seguridad del tratamiento con una única fracción. El régimen más habitual es el de 30 Gy en 10 fracciones. El riesgo de mielopatía es directamente proporcional al nivel de dosis, siendo menor del 1% con dosis de 30 Gy.

Ante la situación del paciente con múltiples lesiones sintomáticas, la otra opción de tratamiento consiste en el uso de isótopos radioactivos, el mecanismo de acción se basa en la capacidad de estos isótopos de depositarse en el hueso mineral patológico, con mucha mayor afinidad que para los tejidos blandos. Su uso está indicado en pacientes con afectación metastásica difusa y sintomática, en los que la RT localizada convencional se considera insuficiente, y que mantengan una razonable expectativa de vida. No está indicada en situaciones agudas como la fractura patológica o la compresión medular. La mayor evidencia de su eficacia la tenemos en el cáncer de mama y en el cáncer de próstata. Los isótopos que cuentan con mayor experiencia y que están comercializados con esta indicación son el estroncio 89 y el samario 153[91,92]. El renio 186 o 188 son isótopos en fase de investigación.

No hay diferencias en el grado de eficacia en el control del dolor ni en la duración de ésta, en comparación con la RT externa, obteniendo una tasa de respuestas del 70-80% de los pacientes tratados con RT metabólica, sin embargo, el inicio del efecto es ligeramente más tardío que en la RT externa, apareciendo a las semanas 2-4 para el estroncio y a las semanas 1-2 para el samario.

El tratamiento con radioisótopos se tolera bien, con una ligera toxicidad hematológica que se debe tener en cuenta en los pacientes que precisan QT.

Por el tipo de partículas que emiten, tanto el estroncio como el samario se pueden administrar en régimen ambulatorio.

Tratamiento farmacológico. Bisfosfonatos

Lógicamente, las metástasis óseas tienen tratamiento con QT, hormonoterapia y terapias dirigidas, en función del tumor que las origina. Mama y próstata son modelos de neoplasias hormonosensibles, en las que las metástasis óseas son localizaciones que se benefician ampliamente de estos tratamientos. Los analgésicos, tanto AINE como opioides, corticoides y coadyuvantes son parte obligada del arsenal farmacológico para tratar las metástasis óseas sintomáticas. Pero, sin lugar para la duda, son los bisfosfonatos, análogos del pirofosfato endógeno, la clase terapéutica que ha revolucionado el tratamiento de las metástasis esqueléticas. En oncología, comenzó a utilizarse el clodronato hace más de 15 años, inicialmente como terapia hipocalcemiante en la hipercalcemia aguda, con impacto positivo en el control del dolor[93]. Pronto se vería desplazado por bisfosfonatos más potentes y eficaces, como pamidronato, zoledronato e ibandronato. De conocida capacidad para inhibir la resorción ósea, se ha demos-

trado que pueden inhibir tanto la maduración de los precursores de osteoclastos como la fijación de los mismos a la superficie ósea[94].

Pamidronato ha demostrado mejorar el tiempo hasta el evento óseo, casi doblándolo (fracturas patológicas no vertebrales, dolor e hipercalcemia) en metástasis óseas de cáncer de mama[95] y un impacto también positivo en el dolor y el consumo de analgésicos en mieloma múltiple.

Zoledronato es un bisfosfonato 850 veces más potente que pamidronato y 20 veces más potente que ibandronato[96]. Es más eficaz que pamidronato en la reducción del tiempo al evento óseo en pacientes con cáncer de mama y mieloma[97]. La dosis correspondiente (4 mg/3-4 semanas ev.) se administra en un breve periodo de tiempo, unos 15 min. Este hecho lo hace más conveniente que pamidronato, que precisa 90-120 min para la administración ev. de sus dosis estándar (90 mg). Zoledronato también es superior a placebo en la disminución de la morbilidad ósea (fracturas vertebrales, RT, dolor, compresión medular y cirugía) en el tratamiento del cáncer de próstata, pulmón y cáncer renal.

Ibandronato, tanto por vía oral como endovenosa, es superior a placebo en el tratamiento de metástasis óseas de cáncer de mama[98,99]. Estudios en marcha lo comparan en la actualidad frente a zoledronato.

Las Guías de la ASCO[100] recomiendan el uso de pamidronato o zoledronato en el tratamiento de las metástasis óseas con evidencia de destrucción ósea, de cáncer de mama y mieloma múltiple, cada 3-4 semanas, hasta que haya evidencia de ausencia de beneficio. Se considera segura su administración con creatinina inferior a 3 mg/dl. No se recomienda su uso como complemento a la RT ósea, en ausencia de tratamiento sistémico (QT y/u hormonoterapia).

Los bisfosfonatos se administran con suplementos diarios de calcio y vitamina D. El perfil de seguridad es muy favorable. La osteonecrosis mandibular es una complicación asociada a usos prolongados y a periodontitis y, casi siempre, se produce tras una extracción dentaria o una cirugía odontoestomatológica. Su incidencia se sitúa en un 6%[101], y está descrita con pamidronato, ibandronato y zoledronato.

Denosumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une y neutraliza a RANKL (ligando del receptor transmembrana activador de NFκB o ligando de la osteoprotegerina). Eficaz en el tratamiento de la osteoporosis, en la actualidad es objeto de estudio en las metástasis óseas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Soffietti R, Ruda R, Mutani R. Management of brain metastases. J Neurol. 2002;249:1357-69.
2. Gaspar LE, Scott C, Murray K, Curran W. Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;47:1001-6.
3. Soffietti R, Cornu P, Delattre JY, et al. EFNS Guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases: report of an EFNS Task Force. Eur J Neurol. 2006;13:674-81.
4. Abrey LE, Mason WP. Fast facts-brain tumors. Oxford: Health Press Limited; 2003. p. 20-1.
5. Álvarez-Linera Prado J. Neuroimagen y tumores cerebrales. En: Balañá- Quintero C, Roussos Prindesis I. Tumores cerebrales. Manual práctico. Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2006. p. 30-61.
6. De Vita VT, et al. Cancer: principles and practice of oncology. Vol 2. 7.ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 2323-36.
7. Lang FF, Sawaya R. Surgical treatment of metastatic brain tumors. Semin Surg Oncol. 1998;14:53-63.
8. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. N Engl J Med. 1990;322:494-500.
9. Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, et al. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1994; 29:711-7.
10. Mintz AP, Cairncross JG. Treatment of a single brain metastasis: the role of radiation following surgical resection. JAMA. 1998; 280:1527-9.
11. Ewend MG, Sampath P, Williams JA, Tyler BM, Brem H. Local delivery of chemotherapy prolongs survival in experimental brain metastases from breast carcinoma. Neurosurgery. 1998;43: 1185-93.
12. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. JAMA. 1998;280:1485-9.
13. Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, Kassam A, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy vs. radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999;45:427-34.
14. Chougule PB, Burton-Williams M, Saris S, et al. Randomized treatment of brain metastases with Gamma Knife radiosurgery, whole brain radiotherapy or both. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;48:114.
15. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. Lancet. 2004;363:1665-72.
16. Vogelbaum MA, Suh JH. Resectable brain metastases. J Clin Oncol. 2006;24:1289-94.
17. Stupp R, Hegi ME, Van den Bent MJ, et al. Changing paradigms: an update on the multidisciplinary management of malignant glioma. Oncologist. 2006;11:165-80.
18. Langer CJ, Mehta MP. Current management of brain metastases, with a focus on systemic options. J Clin Oncol. 2005;23:6207-19.
19. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Vol 2. 2006. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.asp
20. Hempen C, Weiss E, Hess CF. Dexamethasone treatment in patients with brain metastases and primary brain tumors: do the benefits outweigh the side-effects? Support Care Cancer. 2002;10:322-8.
21. Vecht CJ, Van Breemen M. Optimizing therapy of seizures in patients with brain tumors. Neurology. 2006;67(Suppl):10-3.
22. De Vita VT, et al. Cancer: principles and practice of oncology. Vol 2. 7.ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 2337-52.

23. Pagés Navarrete C, Ruiz Zafra J, Simón Adiego C, Díez Pina JM, Cueto Ladrón de Guevara A, Sánchez-Palencia Ramos A. Surgical treatment of pulmonary metastasis: survival study. Arch Bronconeumol. 2000;36:569-73.
24. Delgado Muñoz MD, Antón-Pacheco JL, Matute JA, et al. Surgery of lung metastasis. Cir Pediatr. 2000;13:7-10.
25. Pastorino U, Buyse M, Friedel G, et al. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 520 cases. J Thorac Cardiovasc Surg. 1997;113:37-49.
26. Mentzer SJ, Sugarbaker DJ, Shulman LN. Management of discrete pulmonary nodules. En: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. Diseases of the breast. Vol 3. 3.ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins. 2004. p. 1273-8.
27. Whelan JS, Burcombe RJ, Janinis J, et al. A systematic review of the role of pulmonary irradiation in the management of primary bone tumors. Ann Oncol. 2002;13:23.
28. Burgers JM, Van Glabbeke M, Busson A, et al. Osteosarcoma of the limbs. Reports of the EORTC-SIOP 03 trial 20781 investigating the value adjuvant treatment with chemotherapy and/or prophylactic lung irradiation. Cancer. 1988;1:1024.
29. Rusch VW. Pulmonary metastasectomy. Current indications. Chest. 1995;107:322-31.
30. Torres Lanzas J, Ríos Zambudio A. Surgery for lung metastasis. Arch Bronconeumol. 2002;38:403-5.
31. Van Geel AN, Pastorino U, Jauch KW, et al. Surgical treatment of lung metastases: the European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group study of 255 patients. Cancer. 1996;15:675-82.
32. Yan TD, King J, Sjarif A, Glenn D, Steinke K, Morris DL. Percutaneous radiofrequency ablation of pulmonary metastases from colorectal carcinoma: prognostic determinants for survival. Ann Surg Oncol. 2006;13:1529-37.
33. Weksler B, Schneider A, Ng B, Burt M. Isolated single lung perfusion in the rat: an experimental model. J Appl Physiol. 1993; 74:2736-9.
34. Vogl TJ, Wetter A, Lindemayr S, Zangos S. Treatment of unresectable lung metastases with transpulmonary chemoembolization: preliminary experience. Radiology. 2005;234:917-22.
35. Kornprat P, et al. Outcome after hepatectomy for multiple (four or more) colorectal metastasis in the area of effective chemotherapy. Ann Surg Oncol. 2006. Epub 31 Dec. 36.
36. Scheele J, et al. Resection of colorectal liver metastasis. World J Surg. 1995;19:59-71.
37. Adam R, et al. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication for liver resection for multiple colorectal metastasis? Ann Surg. 2004;240:1052-64.
38. Elias D, et al. Results of R0 resection for colorectal liver metastasis associated with extrahepatic disease. Ann Surg Oncol. 2004;11: 274-80.
39. Ming-Shian T, et al. Clinicopathological features and prognosis in resectable synchronous and metachronous colorectal liver metastasis. Ann Surg Oncol. 2006. Epub Nov 14.
40. De Santibanes D, et al. Simultaneous colorectal and hepatic resections for colorectal cancer: postoperative and long-term outcomes. J Am Coll Surg. 2002;195:196-202.
41. Capussotti L, et al. Timing of resection of liver synchronous to colorectal tumor proposal of prognosis-based decisional model. Ann Surg Oncol. 2007. Epub Jan 4.42.
42. Pocard M, et al. Hepatic resection in metastatic breast cancer: results and prognostic factors. Eur J Surg Oncol. 2000;26:155.
43. Leonard D, et al. Neoadjuvant chemotherapy liver resection for patients with unresectable liver metastasis from colorectal carcinoma. J Clin Oncol. 2005;23:2038-48.
44. Alberts S, et al. Oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastasis from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. J Clin Oncol. 2005;23:9243-9.
45. Hurwitz H, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2004; 350:2335-42.
46. Portier G, et al. Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compares with surgery alone after resection of colorectal liver metastasis: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. J Clin Oncol. 2006;24:4976-82.
47. Kemeny N, et al. A randomized trial of intrahepatic infusion of fluorodeoxyuridine with dexametasone vs. fluorodeoxyuridine alone in the treatment of metastatic colorectal cancer. Cancer. 1992;69:327.
48. Meta-Analysis Group in cancer. Reapprasial of hepatic arterial infusion in the treatment of non-resectable liver metastases from colorectal cancer. J Natl Cancer Inst. 1996;88:252-7.
49. Kemeny N, et al. Hepatic arterial infusion vs. systemic therapy for hepatic metastases from colorectal cancer: a CALGB randomized trial of efficacy, quality of life (QOL), cost effectiveness and molecular markers. Soc Clin Oncol Proc. 2003;22:252[abstract].
50. Lorenz M, et al. Randomized, multicenter trial of fluorouracil plus leucovorin administered ether via hepatic arterial or intravenous infusion vs. fluorodeoxyuridine administered via hepatic arterial infusion in patients with non resectable liver metastases from colorectal carcinoma. J Clin Oncol. 2000;18:243.
51. Sitki M, et al. Alternating hepatic arterial infusion and systemic chemotherapy for liver metastases from colorectal cancer: a phase II trial using intermittent percutaneous hepatic arterial access. J Clin Oncol. 2001;19:2404-12.
52. Patt Y, et al. Regional hepatic arterial chemotherapy for colorectal cancer metastatic to the liver: the controversy continues. J Clin Oncol. 1993;1:815-9.
53. Kemeny N, et al. Phase I study of hepatic arterial infusion of floxuridine and dexamethasone with systemic irinotecan for unresectable hepatic metastases from colorectal cancer. J Clin Oncol. 2001;19:2687.
54. Kemeny N, et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. N Engl J Med. 1999;341:2039.
55. Kemeny N, et al. Combined-modality treatment for resectable metastatic colorectal carcinoma to the liver: surgical resection of hepatic metastases in combination with continuous infusion of chemotherapy: an intergroup study. J Clin Oncol. 2002;20:1499.
56. Lorenz M, et al. Randomized trial of surgery vs. surgery followed by adjuvant hepatic arterial infusion with 5-FU and folinic acid for liver metastases of colorectal cancer. Ann Surg. 1998;228:756.
57. Barlett DL, et al. Isolated hepatic perfusion for unresectable hepatic metastases from colorectal cancer. Surgery. 2001;129:176.
58. Eric C, et al. Radiofrequency ablation of liver metastases from colorectal cancer. Cancer Control. 2006;13:48-51.
59. Ruers T, et al. Comparison between local ablative therapy end chemotherapy for non-resectable colorectal liver metastases: a prospective study. Ann Surg Oncol. 2006. Epub Dec 31.
60. Seifert JK, et al. Prognostic factors after cryotherapy for hepatic metastases from colorectal cancer. Ann Surg. 1998;228:201.
61. Livraghi T, et al. Hepatocellular and cyrrhosis in 746 patients: long term results of percutaneous ethanol injection. Radiology. 1999; 197:101.
62. Sherry MM, Greco FA, Johnson DH, Hainsworth JD. Metastatic breast cancer confined to the skeletal system: an indolent disease. Am J Med. 1986;81:381-6.
63. Drury RAB, Palmer PH, Highman WJ. Carcinomatous metastases to the vertebral bodies. J Clin Pathol. 1964;17:448.
64. Stanley P, Senac MO Jr, Segali HD. Intraspinal seeding from intracranial tumors in children. Am J Roengenol. 1985;144:157.
65. Batson OV. The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastases. Ann Surg. 1940;112:138-49.
66. Guise TA, Yin JJ, Taylor SD, et al. Evidence for a causal role of parathyroid hormone-related protein in the pathogenesis of human breast cancer-mediated osteolysis. J Clin Invest. 1996;98: 1544-49.
67. Mundy GR, Raisz LG, Cooper RA, et al. Evidence for the secretion of an osteoclast stimulating factor in myeloma. N Engl J Med. 1974;291:1041-46.
68. Nelson JB, Hedican SP, George DJ, et al. Identification of endotelin-1 in the pathophysiology of metastatic adenocarcinoma of the prostate. Nat Med. 1995;1:944.
69. Bjurholm A, Kreicbergs A, Brodin E, Schultzberg M. Substance P and CGRP-immunoreactives nerves. Peptides. 1988;9:165.
70. Priolo F, Cerase A. The current of radiography in the assessment of skeletal tumors and tumor-like lesions. Eur J Radiol. 1998; 27: 77-85.
71. Libson E, Bloom RA, Halperin I. Perosteal "sunburst" pattern due to a prostatic metastases. Diagn Imaging. 1981;50:146.
72. Galasko CSB. Mechanism of uptake of bone imaging isotopes by skeletal metastases. Clin Nucl Med. 1980;12:565.
73. Bitron JD, Bekerman C, Desser RK. The predictive value of bone scans in assessing response to chemoterapy in advanced breast cancer. Cancer. 1980;45:1562.
74. Pollen JJ, Witztum KF, Ashburn WL. The flare phenomenon on radionuclide bone scan in metastatic prostate cancer. Am J Roentgenol. 1984;142:773.

75. Rieker O, Grunwald F, Layer G, et al. Disseminated bone marrow metastases from primary breast cancer: detection and follow-up by radioimmune bone marrow scintigraphy. J Nucl Med. 1994; 35:1485.
76. Sapir EE, Martin RH, Barnes DC, Pringle CR, Iles SE, Mitchell MJ. Role of SPECT in differentiating malignant from benign lesions in the lower thoracic and lumbar vertebrae. Radiology. 1993;187: 193-8.
77. Hermann G, Rose JS, Strauss L. Tumor infiltration of the bone marrow: comparative study using computed tomography. Skel Radiol. 1984;11:17.
78. Colleti PM, Dang HT, Deservan MW, Kerr RM, Bosswell WD, Ralls PW. Spinal MR imaging in suspected metastases: correlation with skeletal scintigraphy. Magn Reson Imaging. 1991;9:349.
79. Tan SB, Kozak JA, Mawad ME. The limitation of MRI in the diagnosis of pathological vertebral fractures. Spine. 1991;16:919.
80. Vanel D, Bittoun J, Tardiron A. MRI of bone metastases. Eur Radiol. 1998;8:1345-51.
81. Ramsey RG, Zacharias CE. MR imaging of the spine after radiation therapy: easily recognizable effects. Am J Roentgenol. 1985; 144: 1131.
82. Leskinen Kallio S. Positron emission tomography in oncology. Clin Physiol. 1994;14:329-35.
83. Minn H, Soini I. [18F]fluorodeoxyglucose scintigraphy in diagnosis and follow-up of treatment in advanced breast cancer. Eur J Nucl Med. 1989;15:61-6.
84. Nathan SS, Healey JH, Mellano D, et al. Survival in patients operated on for pathologic fracture: implications for end-of-life orthopedic care. J Clin Oncol. 2005;23:6072-82.
85. Mirels H. Metastatic disease in long bones: a proposed scoring system. Clin Orthop. 1989;249:256.
86. Dijstra S, Wiggers T, Van Geel BN, Boxma H. Impending and actual pathological fractures in patients with bone metastases of the long bones: a retrospective study of 233 surgically treated fractures. Eur J Surg. 1994;160:535.
87. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. Lancet. 2005;366: 643-8.
88. Hayashi S, Hoshi H, Iida T, Kajiura Y. Multi-fractionated wide-field radiation therapy for palliation of multiple asymptomatic bone metastases from solid tumors. Radiat Med Imaging Radiat Oncol. 1999;17:411-6.
89. Wu JS, Wong R, Johnston M, Bezjak A, Whelan T. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003;55: 594-605.
90. Koswig S, Budach V. Remineralization and pain relief in bone metastases after different radiotherapy fractions (10 times 3Gy vs. 1 time 8 Gy): a prospective study. Strahlenther Onkol. 1999;175: 500-8.
91. Giamarille F, Mognetti T, Blondet C, Desuzinges C, Chauvot P. Bone pain palliation with 85 Sr therapy. J Nucl Med. 1999; 40: 585-90.
92. Serafini AN, Houston SJ, Resche I, et al. Palliation of pain associated with metastatic bone cancer using samarium-153 lexidronam: a double-blind placebo-controlled trial. J Clin Oncol. 1998; 16: 1574-81.
93. O'Rourke MP, McCloskey EV, Houghton F, Huss H, Kanis JA. Double blind, placebo controlled dose response trial of oral clodronate in patients with bone metastases. J Clin Oncol. 1995;13:929-34.
94. Fitton A, McTavish D. Pamidronate: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in resorptive bone disease. Drugs. 1994;47:945-82.
95. Hortobagyi GN, Theriault RL, Poryter L, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. N Engl J Med. 1996; 335:1785-91.
96. Green JR, Müller K, Jaeggi KA. Preclinical pharmacology of CGP 42,446: a new, potent, heterocyclic bisphosphonate compound. J Bone Miner Res. 1994;9:745-51.
97. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind multicenter, comparative trial. Cancer. 2003;98: 1735-44.
98. Body JJ, Diel IJ, Lichinizter MR, et al. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. Ann Oncol. 2003;14: 1399-405.
99. Body JJ, Diel IJ, Lichinizter MR, et al. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomised, placebo-controlled phase III studies. Br J Cancer. 2004;90:1133-7.
100. Hillner BE, Ingle JN, Rowan T, et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. J Clin Oncol. 2003;21: 4042-57.
101. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. J Clin Oncol. 2005;23:8580-7.

Síndromes paraneoplásicos

Alejandro Tres Sánchez, Julio Lambea Sorrosal y Esther Millastre Bocos

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS

Se define como síndrome paraneoplásico a todo síntoma o signo que presente un paciente portador de un tumor y que no pueda ser atribuido a la acción local directa del tumor primario ni a sus metástasis, y que están en relación, en la mayoría de casos, con la producción por el crecimiento del tumor de sustancias biológicamente activas que actúan a distancia.

La importancia de los síndromes paraneoplásicos radica en que, con una alta frecuencia, son el marcador más precoz de un cáncer subyacente subclínico, o de una recidiva tumoral. Por lo tanto, su descubrimiento obliga al clínico a la realización de un amplio estudio del paciente con el fin de realizar un diagnóstico precoz del proceso maligno.

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS ENDOCRINOMETABÓLICOS

Algunos tumores no endocrinos, tanto benignos como malignos, son capaces de secretar diversas hormonas, produciendo síndromes que en ocasiones pueden constituir las primeras manifestaciones del tumor o aparecer en fases tardías de su evolución. La intensidad de los síntomas suele ser paralela a la evolución del cáncer; sin embargo, en algunos tumores de crecimiento lento, el síndrome hormonal puede ser el principal factor de morbilidad. La mayoría de los síndromes aparecen en los tumores procedentes del tejido neuroendocrino o derivados de la cresta neural (cáncer microcítico de pulmón o tumores carcinoides).

Los principales mecanismos responsables de estos síndromes son: producción tumoral de hormonas y precursores, producción de citocinas y metabolización por el tumor de precursores esteroides que se convierten en sustancias bioactivas (Tabla 1). En su etiopatogenia es probable que confluyan diversos mecanismos genéticos y epigenéticos. Entre ellos, se ha propuesto que las mutaciones que subyacen en las células tumorales pueden ser responsables no sólo del inicio de la transformación neoplásica, sino también de la activación o reexpresión de genes responsables de la producción hormonal. A pesar de que son muchas las proteínas y precursores hormonales producidos por los tumores, estos síndromes clínicos son recortados y de incidencia baja. Esto se debe a que la mayoría de estas sustancias son biológicamente inactivas o no alcanzan niveles séricos capaces de producir síntomas.

Hipercalcemia tumoral

Es la complicación metabólica más frecuente en oncología, ocurriendo aproximadamente en el 10-20% de todos los pacientes con cáncer. Además, su importancia radica en que puede constituir una urgencia oncológica. El origen neoplásico constituye la principal causa de hipercalcemia en el paciente hospitalizado.

Tabla 1. Síndromes paraneoplásicos por producción tumoral de hormonas

Síndromes	Hormonas	Tumor
Hipercalcemia	PTH-*like*	Pulmón no microcítico, mieloma renal, mama, cabeza y cuello
Síndrome de Cushing	ACTH CRH	Pulmón microcítico, carcinoide, timoma
SIADH	ADH, PNA	Microcítico pulmón, cabeza y cuello, no microcítico pulmón
Hipoglucemia	IGFS somatomedina	Sarcoma hepático pulmón
Acromegalia	GH, GRH	Carcinoide, microcítico pulmón y páncreas
Ginecomastia	HCG	Testicular, pulmón, carcinoide pulmonar y del tracto GI
Hipertiroidismo	HCG, TSH-*like*	Coriocarcinoma testículo, pulmón

La causa fundamental es el aumento de la resorción ósea y de la reabsorción de calcio en los túbulos renales. Los mecanismos patogénicos de la hipercalcemia son variables, pero pueden agruparse en dos subgrupos:

– Mecanismo osteolítico: la liberación de calcio es debida a un efecto directo de las células tumorales sobre los osteoclastos (destrucción ósea secundaria a metástasis), como sucede en tumores sólidos con metástasis osteolíticas.
– Mecanismo humoral (15%): mediado por factores circulantes secretados por el tumor, con o sin afectación ósea, capaces de elevar el calcio:
  • Secreción de proteínas PTH-*like,* como sucede en el caso de tumores sólidos sin osteólisis asociada: cáncer epidermoide e indiferenciado de células grandes de pulmón, tumores de cabeza y cuello, y algunos linfomas no Hodgkin.
  • Producción tumoral de factor activador de osteoclastos y prostaglandinas: neoplasias hematológicas (mieloma múltiple).
  • Producción de calcitriol (precursor de la vitamina D) y factores de crecimiento: principal causa de hipercalcemia en linfoma Hodgkin y en un tercio de los NH.

Los tumores más frecuentemente asociados a la hipercalcemia son, por lo tanto: mama (sobre todo tras iniciar hormonoterapia en paciente con metástasis óseas líticas), pulmón, mieloma y linfoma, riñón, ovario, cabeza y cuello, próstata y tumores de origen desconocido.

La sintomatología de la hipercalcemia es inespecífica. La intensidad del cuadro clínico dependerá del valor de la calcemia, rapidez de instauración del cuadro, y otros factores como la edad, disfunción renal o hepática y estado general previo. Las principales manifestaciones clínicas son:

– Generales: astenia, anorexia, deshidratación, polidipsia, prurito.
– Gastrointestinales: vómitos, estreñimiento, íleo paralítico.
– Renales: poliuria, insuficiencia renal.
– Cardíacas: bradicardia, PR alargado, intervalo QT estrecho, arritmias.
– Y en fases tardías, síntomas derivados de la encefalopatía, tales como: hipotonía, hiporreflexia, confusión, obnubilación, letargo, convulsión e incluso coma y muerte.

El diagnóstico de hipercalcemia tumoral viene definido por una clínica compatible junto con un calcio sérico corregido superior a 10,4 mg/dl, en ausencia de otras causas fácilmente descartables de hipercalcemia (hiperparatiroidismo, terapéutica hormonal, exceso de vitaminas A y D, síndrome de leche-alcalinos y granulomatosis). El calcio sérico está unido, en su mayor parte, a la albúmina, siendo la fracción iónica (45%) la biológicamente activa, cuyo valor varía en función de los niveles de albúmina. Por lo tanto, será esencial corregirlo:

$$\text{Ca corregido (mg/dl)} = \text{Ca medido (mg/dl)} - \text{Albúmina (g/dl)} + 4$$

$$\text{Ca corregido (mg/dl)} = \text{Ca} - (\text{prot. totales} \times 0{,}676) + 4{,}87$$

A pesar de su frecuencia, a menudo no se diagnostica por falta de sospecha clínica, al presentar síntomas inespecíficos atribuidos al contexto de la enfermedad. Se debe sospechar ante todo paciente oncológico con poliuria, alteraciones mentales o síntomas gastrointestinales. La aparición de sintomatología aguda debe hacer pensar en origen tumoral, mientras que la aparición insidiosa es más frecuente en el hiperparatiroidismo. Un calcio elevado con un nivel bajo o normal de PTH descarta con alta seguridad un hiperparatiroidismo primario.

El tratamiento dependerá de la velocidad de instauración del cuadro, según sea una hipercalcemia aguda (emergencia) o crónica:

– Hipercalcemia aguda sintomática (emergencia).
  - Hidratación, con 2-6 l de suero fisiológico, para aumentar la excreción de calcio. El volumen varía en dependencia del grado de hipovolemia, así como la función renal y cardíaca del paciente, vigilando estrechamente los niveles de potasio y magnesio.
  - El uso de diuréticos (furosemida) es controvertido, ya que aunque la furosemida induce natriuresis, y consecuentemente también aumenta la excreción de calcio, también favorece la hipovolemia. Su empleo se iniciará a dosis de 20-40 mg ev. una vez que la volemia esté recuperada, y se continuará si la diuresis es superior a 150-200 ml/h.
  - Bifosfonatos: de elección en el tratamiento de la hipercalcemia tumoral. Entre ellos destaca el ácido zoledrónico (4 mg ev. en 15 min/3-4 semanas) por ser el más potente y de acción más rápida (24-48 h), pero está contraindicado si existe insuficiencia renal. También son útiles clodronato o pamidronato (60-90 mg ev. en 2 h).
  - Calcitonina: fármaco de acción rápida (1-4 h) útil en casos graves, mientras se espera la acción del bifosfonato, o en el caso de que éste esté contraindicado. Dosis: 100-400 U/8 h sc.
  - Otros fármacos inhibidores de la reabsorción ósea menos usados son el nitrato de galio y la mitramicina.
  - Diálisis: si está indicado, en aquellos casos de hipercalcemia grave sintomática que no responda a los tratamientos previos.
– Hipercalcemia crónica: tratamiento ambulatorio.
  - Medidas generales: promover la deambulación, ingesta abundante de líquidos (2-3 l/d) y evitar alimentos ricos en calcio (lácteos) y las tiazidas.
  - Corticoides: útiles únicamente en tumores hematológicos y mama. Inicio de acción lento, a los 3-5 días. Prednisona 40-100 mg/d.
  - Otros: fosfatos, inhibidores de las prostaglandinas (AAS) y mitramicina.

Síndrome de Cushing ectópico

Está causado en la mayoría de casos por la secreción por parte de las células tumorales de una prohormona (proopiomelanocortina) que contiene: secuencias de β-lipoproteínas, hormona estimulante de melanocitos, corticotropina (ACTH), endorfinas y encefalinas. La ACTH produce hiperplasia adrenal e hipercortisolismo. La secreción ectópica de ACTH se ha descrito en casi todos los tumores (carcinoma de timo, páncreas, feocromocitoma, neuroblastoma, carcinoides, ganglioma, carcinoma medular de tiroides), aunque el más frecuente es el carcinoma microcítico de pulmón, responsable del 50% de todos los casos.

Aunque la incidencia de producción ectópica de ACTH es mucho mayor, sólo un pequeño porcentaje (7%) de estos pacientes exhiben la clínica florida del Cushing. Esta discrepancia podría explicarse por la imposibilidad de ruptura de las moléculas precursoras.

Los hallazgos que sugieren secreción ectópica de ACTH son: hiperpigmentación cutánea, debilidad muscular y atrofia secundaria a miopatía, psicosis, edemas, hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa, trastornos hidroelectrolíticos (alcalosis hipopotasémica), siendo, sin embargo, el hábito cushingoide (estrías, «joroba de búfalo» y «facies de luna llena») menos frecuente que en el síndrome de Cushing típico (Fig. 1).



Figura 1. Síndrome de Cushing paraneoplásico en paciente con carcinoma no microcítico de pulmón.

El diagnóstico viene determinado por una hipercortisolemia (> 1.000 nmol/l) con elevación de deshidroepiandrosterona y ACTH (a diferencia del hipercortisolismo primario o suprarrenal), que no se frena con dexametasona (lo que descarta el hipercortisolismo secundario o hipofisario). Para la detección del tumor productor de ACTH ectópica, las pruebas diagnósticas más importantes son: la radiografía de tórax y la TC torácica, que localizan más del 90% de los tumores pulmonares responsables, y la gammagrafía con octreótido, cuando se sospeche un tumor carcinoide.

El tratamiento va dirigido inicialmente al control del tumor. En estadio precoz (timomas, adenomas, carcinoides) el tratamiento es la extirpación quirúrgica, si es posible, y en enfermedad diseminada (carcinoma microcítico de pulmón), quimioterapia antitumoral específica. Cuando fallan estos tratamientos o el tumor no se localiza, la mejor opción es la suprarrenalectomía farmacológica mediante inhibidores enzimáticos como: ketorolaco (400-1.200 mg/d), aminoglutetimida (500-2.000 mg/d), mitotano (4-12 g/d), metopirona (500-4.000 mg/d) o sandostatin (300-1.500 mg/d). Si ésta fracasa o aparece toxicidad intolerable, suprarrenalectomía quirúrgica.

Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética

El síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH) es la principal causa de hiponatremia tumoral. Se caracteriza por una secreción ectópica de arginina-vasopresina u hormona antidiurética (ADH) inapropiadamente elevada en relación con la osmolaridad plasmática e independiente del control osmótico. Esto origina una excesiva retención de agua a nivel renal, y de forma secundaria, la aparición de una hiponatremia dilucional e hipoosmolaridad plasmática, con excreción renal continuada de sodio e incapacidad para diluir al máximo la orina a pesar de la hiponatremia. En algunos pacientes los niveles de ADH son normales, atribuyéndose la hiponatremia a la producción de factor natriurético atrial por parte del tumor, que actúa inhibiendo la reabsorción de sodio en el túbulo proximal y la liberación de renina y aldosterona.

El tumor más frecuentemente asociado a este cuadro es el carcinoma microcítico de pulmón (75%). Inicialmente se propuso el SIADH como factor pronóstico y marcador de carga tumoral; en la actualidad no se le admiten estas cualidades, ya que hay pacientes que desarrollan el síndrome tras iniciar el tratamiento. Se ha descrito también en carcinomas no microcíticos de pulmón, cabeza y cuello, mesotelioma, tumores cerebrales, leucemias y linfomas, cáncer de vejiga y próstata, tumores gastrointestinales (páncreas, esófago, colon) y ginecológicos.

Clínicamente se manifiesta por síntomas de hiponatremia, intoxicación acuosa e hipoosmolaridad plasmática que produce edema cerebral. La sintomatología depende de la velocidad de instauración más que de la cifra de sodio sérico. En fases precoces, los pacientes suelen estar asintomáticos o pueden presentar síntomas inespecíficos, tales como cefalea, astenia y anorexia, náuseas/vómitos, debilidad muscular y calambres, por lo que el diagnóstico se realiza en evaluaciones analíticas rutinarias. A medida que el síndrome progresa desarrollan encefalopatía hiponatrémica con *delirium* y alucinaciones, confusión y letargia, convulsiones, reacciones extrapiramidales, e incluso coma y parada respiratoria. El SIADH se debe sospechar en

todo paciente con hiponatremia (< 135 mEq/l, aunque no suele ser sintomática hasta < 120-125), hipoosmolaridad plasmática (< 280 mOsm/kg), y orina concentrada (osmolaridad urinaria mayor que la plasmática, > 300 mOsm/kg), con excreción alta de sodio (sodio urinario > 20 mEq/l), sin edemas ni signos de insuficiencia suprarrenal o tiroidea u otras causas. Deben descartarse otras causas de hiponatremia: diuréticos, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal o síndrome nefrótico, cirrosis, etc. El tratamiento de elección es el del proceso neoplásico, y pueden ser necesarias medidas de apoyo que dependerán de la clínica y la gravedad de la hiponatremia.

La hiponatremia grave (< 110 mEq/l) o sintomática debe corregirse con salino hipertónico al 3% (que contiene 51 mEq/100 ml de sodio), calculando el déficit con la siguiente fórmula:

Sodio a administrar (mEq) = 0,6 × kg peso × (sodio deseado - sodio actual)

La corrección excesivamente rápida puede originar una mielinólisis central pontina. Para evitarlo hay que reponer la mitad en las primeras 12 h y el resto en las 24-36 h siguientes. Una vez que se alcanzan 120-125 mEq/l de sodio se puede prescindir del salino hipertónico. También se recomienda asociar furosemida (20 mg ev./6-8 h).

En caso de hiponatremia moderada sin síntomas neurológicos es suficiente con la restricción hídrica: 500-1.000 cc/24 h.

En ambos casos, se deben corregir también los niveles de potasio, que suelen estar disminuidos. La demeclociclina (600-1.200 mg/d) inhibe la ADH a nivel de los túbulos renales y es útil en pacientes que no toleran o no mejoran con la restricción hídrica.

Hipoglucemia tumoral

Es característica del insulinoma, aunque puede asociarse a otros tumores no endocrinos, tales como tumores derivados del tejido mesenquimal (mesoteliomas, sarcomas retroperitoneales), carcinomas suprarrenales, hepatocarcinomas y, con menor frecuencia, neoplasias digestivas y hematológicas.

Se debe fundamentalmente a la producción ectópica de insulina, somatomedinas y otros péptidos *insulin-like* (IGF1, IGF2) no suprimibles, por parte del propio tumor, o también a nivel hepático bajo la regulación de la hormona de crecimiento (GH). Se han descrito otros mecanismos implicados como: la producción de sustancias estimuladoras de liberación de insulina, el incremento del consumo de glucosa, producción de inhibidores hepáticos de la glucosa, proliferación de receptores de insulina o bloqueo de la insulina por proteínas M (en el caso del mieloma).

La hipoglucemia ocurre en general después del ayuno prolongado o el ejercicio físico. Se manifiesta por debilidad, temblor, taquicardia, sudoración, y en los casos más graves trastornos neurológicos que pueden variar, desde la confusión y los síndromes focales, hasta convulsiones y coma.

El diagnóstico viene dado por la demostración de hipoglucemia plasmática en alguno de los episodios sintomáticos, acompañada de un descenso de la insulina y péptido C.

El tratamiento, en primer lugar, incluye la perfusión de glucosa endovenosa o dextrosa al 50%. El control del tumor revierte el síndrome, pero cuando esto no es posible, resulta útil la administración intercurrente de glucagón subcutáneo o intramuscular, o corticoides a dosis elevadas.

Hipersecreción de gonadotrofinas

En la actualidad sabemos que se producen sustancias con actividad gonadotrófica coriónica, no sólo en la placenta, útero grávido y tumores con componente trofoblástico, sino también en tejidos normales de naturaleza neuroendocrina. Dicha secreción puede producirse en tumores de células germinales, hipofisarios, trofoblásticos gestacionales, hepatoblastomas (en niños) e incluso carcinomas broncogénicos.

Además, son útiles como marcadores tumorales en el coriocarcinoma y ciertos tumores testiculares. La más empleada es la gonadotropina coriónica, subunidad β (β-HCG), ya que su presencia es siempre anormal fuera del embarazo; mientras que las otras (LH y FSH) están sometidas a más

variaciones, por lo que no son tan valorables. Se ha objetivado elevación de β-HCG hasta en el 10% de los tumores; pocas veces se acompaña de clínica, puesto que esto requiere la producción en exceso de la hormona intacta. Sus principales manifestaciones clínicas dependen del huésped, y consisten en: ginecomastia en el varón, oligomenorrea en mujeres premenopáusicas y pubertad precoz en niños (Fig. 2).

En el caso de la ginecomastia del varón se deben descartar otras causas como: cirrosis hepática, hipotiroidismo, hipogonadismo, carcinomas productores de estrógenos y ciertos fármacos. En ausencia de etiología clara debe realizarse determinación de β-HCG, exploración testicular y estudio radiográfico de tórax y mediastino, ya que los tumores germinales y los carcinomas de pulmón son las causas más frecuentes de ginecomastia con elevación de la β-HCG.

No disponemos de otro tratamiento aparte del específico del tumor causal.



Figura 2. Ginecomastia por secreción de gonadotropina coriónica humana en paciente con carcinoma embrionario.

Hiperproducción de hormona de crecimiento y péptido liberador

La hipersecreción de GH se asocia a tumores gástricos y pulmonares, pero no es una asociación habitual. La sintomatología propia de la acromegalia es infrecuente, no llega a aparecer, por la corta supervivencia asociada a estos tumores. En el caso de adenomas y tumores carcinoides bronquiales o pancreáticos sí puede desarrollarse una acromegalia. En estos casos, el cuadro clínico revierte tras la resección quirúrgica del tumor responsable. Cuando esto no es posible, la secreción de GHRH puede ser controlada mediante la administración de análogos de somatostatina de acción prolongada. También se ha relacionado la GH con la patogenia de la osteopatía hipertrófica, típica del carcinoma epidermoide de pulmón.

Hipocalcemia

En los últimos años, se ha objetivado en algunas series de pacientes con metástasis óseas que la hipocalcemia es también una alteración común, tanto en pacientes con tumores asociados a metástasis osteolíticas (cáncer de mama o pulmón) como en portadores de tumores productores de calcitonina (carcinoma medular de tiroides, carcinoides, microcítico de pulmón, algunos tumores gastrointestinales, de estirpe mesenquimal y condrosarcomas).

La hipocalcemia raramente es sintomática, suele acompañarse de alteraciones en las pruebas de estimulación neuromuscular. En casos graves son características la tetania y la irritabilidad neuromuscular en forma de parestesias, calambres musculares, laringoespasmo y convulsiones.

El tratamiento urgente se reserva para aquellos pacientes que presentan signos evidentes de irritación neuromuscular (signos de Chovstek y de Trousseau), tetania o convulsiones; y consiste en la administración endovenosa de 1 g de gluconato cálcico, repetible cada 20-30 min, hasta que los niveles de calcio sérico estén por encima de 7,5 mg/dl. Posteriormente, será preciso el aporte de forma crónica del calcio necesario, especialmente si fracasa el tratamiento del tumor primario.

Hipersecreción de calcitonina

La calcitonina es una hormona polipeptídica producida por las células C del tiroides que actúa inhibiendo la liberación ósea de calcio y favoreciendo la excreción renal de calcio, sodio y fosfatos.

La hipersecreción de calcitonina es típica del carcinoma medular de tiroides, por lo que puede emplearse como marcador de la evolución de la enfermedad y de respuesta al tratamiento. También se utiliza en la detección de pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN2), enfermedad familiar que asocia carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma y adenomas paratiroideos. Otros tumores secretores de calcitonina son el cáncer de mama, microcítico de pulmón y gastrointestinales y carcinoide; en éstos no se emplea como marcador tumoral.

Hiperproducción de otras hormonas

Otras hormonas que pueden ser secretadas por tumores son el lactógeno placentario (HLP), la prolactina (PRL) y sustancias tirotropas.

El HLP es detectado en suero en el 5% de los pacientes con tumores no trofoblásticos extragonadales. En ocasiones se asocia a niveles altos de estrógenos y ginecomastia, o elevación de la β-HCG. Siempre que se detecte HLP en una mujer no embarazada debe sospecharse malignidad.

La producción de PRL es propia de tumores hipofisarios, y muy infrecuente en otros tumores como el carcinoma indiferenciado y microcítico de pulmón y el hipernefroma. En estos casos suele ser asintomática, aunque también puede producir galactorrea. La resección e irradiación del tumor primario produce descenso de estos niveles.

Los pacientes oncológicos presentan un metabolismo acelerado que puede asemejar al hipertiroidismo, pero es infrecuente la aparición de hipertiroidismo secundario a un tumor. Sólo se han descrito casos aislados de tumores asociados a elevación de TSH sin tirotoxicosis. Sin embargo, sí es típica la asociación de hipertiroidismo con la enfermedad trofoblástica gestacional (mola hidatídica y coriocarcinoma), en la que se detecta elevación de las hormonas tiroideas en un 8% de casos, y con tumores testiculares. En estos casos es la HCG la que actúa como estimuladora tiroidea.

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS NEUROLÓGICOS

Representan tan sólo el 1% de las complicaciones neurológicas en enfermos de cáncer. No pueden atribuirse a la afectación del sistema nervioso central por metástasis ni otras enfermedades asociadas al tumor como infecciones, alteraciones metabólicas, efectos secundarios de la quimioterapia, etc. Suelen aparecer antes del diagnóstico del tumor, pudiendo contribuir al diagnóstico precoz. Suelen asociarse a tumores más agresivos y suelen tener un comportamiento clínico más limitante para el enfermo que el propio tumor.

Su patogenia se basa en respuesta inmune contra las células tumorales, que a la vez ataca al sistema nervioso, que presenta antígenos similares a los de las células tumorales. Prueba de ello es la presencia de anticuerpos antineuronales en el suero y líquido cefalorraquídeo de estos pacientes. Los anticuerpos pueden ser la confirmación del síndrome paraneoplásico y pueden ayudar a diagnosticar a pacientes con síntomas neurológicos no atribuibles al tumor.

Síndromes paraneoplásicos del sistema nervioso central

Degeneración cerebelosa paraneoplásica

El paciente presenta un síndrome cerebeloso subagudo que evoluciona rápidamente hacia una situación clínica altamente invalidante, debido a la destrucción de las células de Purkinje del cerebelo. Asociado principalmente a linfoma de Hodgkin, carcinoma microcítico de pulmón , tumores ginecológicos y cáncer de mama.

Casi siempre presentan anticuerpos anti-Yo, responsables de la destrucción de las células de Purkinje. En la mayoría de las ocasiones el síntoma inicial es una ataxia de la marcha. Posteriormente, aparece una ataxia subaguda grave de tronco y extremidades. Se asocia disartria, nistagmo en la mirada hacia abajo y oscilopsia (sensación de que los objetos tiene oscilación). El cuadro clínico suele estabilizarse en unos meses, pero quedando una limitación funcional grave.

En los pacientes con linfoma de Hodgkin este síndrome es más frecuente en varones, y la clínica cerebelosa puede aparecer coincidiendo con una remisión prolongada del linfoma. En un 10% de pacientes se ha descrito una mejoría del síndrome cerebeloso de forma espontánea o tras tratamiento corticoideo. En algunos casos en estos pacientes se ha detectado un anticuerpo anti-Tr.

Los pacientes que acuden al neurólogo con un síndrome cerebeloso y que finalmente desarrollan un carcinoma microcítico de pulmón pueden presentar más adelante síntomas de afectación extracerebelosa. Si sólo presentan síndrome cerebeloso los anticuerpos anti-Hu suelen ser negativos. Hasta en un 16% de los pacientes se asocia un síndrome miasténico de Lambert-Eaton.

El diagnóstico de este cuadro se basa en la clínica y la positividad de los anticuerpos anti-Yo, anti-Ri y anti-Hu, que también pueden estar presentes en suero además de en LCR. El tratamiento se basa en corticoides o inmunoglobulinas.

Síndrome paraneoplásico opsoclono-mioclono

El opsoclono-mioclono paraneoplásico es el síntoma inicial en el 2-5% de los neuroblastomas, en segundo lugar asociado al carcinoma microcítico de pulmón. También linfoma de Hodgkin, neoplasias de útero, vejiga urinaria, mama, tiroides, timomas y cáncer de pulmón no microcítico, aunque para estos casos no se han descrito anticuerpos antineuronales específicos.

El opsoclono es una alteración de la motilidad ocular caracterizada por movimientos conjugados sacádicos (movimientos fundamentalmente voluntarios que nos permiten visualizar diversas zonas de una escena; los utilizamos para dirigir la mirada a diversas zonas del ambiente y facilitar así la recogida de información) de gran amplitud, irregulares y continuos, en todas las direcciones de la mirada. La clínica corresponde a un síndrome subagudo con opsoclono, ataxia de tronco y de la marcha, disfagia, vértigo, diplopía, disartria y oscilopsia. En suero y LCR se detectan anticuerpos anti-Ri. El tratamiento con corticoides y el tratamiento del tumor pueden hacer desaparecer el síndrome.

Encefalomielitis paraneoplásica/neuropatía sensitiva

Esta entidad incluye varios síndromes neurológicos caracterizados por: pérdida neuronal, proliferación de microglía e infiltrados inflamatorios en el sistema nervioso. Se afecta el hipocampo, bulbo raquídeo, la médula espinal y raíces posteriores. En un 75% de casos se asocia a cáncer microcítico de pulmón.

La clínica depende de las distintas localizaciones: encefalopatía (encefalitis límbica), síndromes troncoencefálicos (encefalitis bulbar), trastornos del sistema nervioso autónomo, mielitis y neuropatía sensitiva subaguda. La neuropatía sensitiva es la manifestación clínica más frecuente, y en un 20% de los pacientes es la única evidencia de la enfermedad. La siguiente en frecuencia que puede presentarse aislada es la encefalitis límbica. Cursa con pérdida grave de la memoria reciente, síntomas psiquiátricos como ansiedad, alteración conductual o depresión y síntomas neurológicos como alucinaciones o confusión. En ocasiones, crisis comiciales. El resto de síntomas pueden provocarse por una encefalitis de tronco, síntomas cerebelosos, paresia. Pueden presentarse de forma aislada, pero rápidamente se afectan otros niveles del sistema nervioso. El sistema nervioso autónomo se afecta en un 30% de los casos, produciendo alteraciones pupilares, xerostomía, hipotensión ortostática, retención urinaria e impotencia sexual. En ocasiones, seudoobstrucción intestinal crónica por destrucción neuronal del plexo mientérico.

El EEG muestra enlentecimiento difuso o descargas patológicas a nivel de los lóbulos temporales. La TC craneal suele ser normal. La RM craneal, en fases iniciales de la enfermedad, presenta un aumento de señal en ambos hipocampos, que desaparece con el tiempo. Posteriormente puede aparecer atrofia de la región medial de uno o ambos lóbulos temporales.

En la mayor parte de los pacientes se detectan anticuerpos anti-Hu. Si la encefalitis límbica es la única manifestación de la enfermedad pueden estar ausentes dichos anticuerpos.

Degeneración retiniana

Se manifiesta por fotosensibilidad, reducción del campo visual con un escotoma en anillo, pudiendo llegar a la amaurosis. Histológicamente, se observa pérdida de las células ganglionares, con depósito de anticuerpos que también reaccionan con antígenos de las células tumorales. Al observar el fondo de ojo se aprecian depósitos de pigmento y estenosis arteriolar. Se asocia a carcinoma microcítico de pulmón, tumores ginecológicos y melanomas. Los corticoides pueden mejorar el cuadro.

Síndromes paraneoplásicos de la medula espinal

Síndrome paraneoplásico de la persona rígida o stiff-person

El síndrome de la persona rígida *(stiff-person)* se caracteriza por rigidez de la musculatura axial con espasmos musculares dolorosos. El EMG es típico de actividad muscular continua que es inhibida por la administración de diacepán oral. Un 1% de los casos de síndrome de la persona rígida son paraneoplásicos, asociándose con linfoma de Hodgkin, timoma y cáncer de mama y pulmón. Los pacientes con síndrome de la persona rígida y cáncer de mama presentan en suero y LCR un anticuerpo antianfifisina (proteína de la sinapsis).

Mielopatía necrotizante

Muy poco frecuente, algunos casos descritos en linfomas y cáncer de pulmón. Su inicio suele ser agudo o subagudo. La evolución es rápida hacia una paraplejía ascendente que puede comprometer la mecánica respiratoria. Se produce una necrosis de la médula espinal sin signos inflamatorios.

Síndromes de la motoneurona

Algunos síndromes paraneoplásicos presentan rasgos clínicos que recuerdan a la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Estudios epidemiológicos han descartado que haya relación entre cáncer y la genuina ELA. Describiremos los síndromes que se asemejan a la ELA.

El primero lo forman algunos pacientes con encefalomielitis paraneoplásica/neuropatía sensitiva y anticuerpos anti-Hu, que presentan un déficit motor aislado; es muy poco frecuente que sólo se dé este déficit a lo largo de la evolución.

Al segundo pertenecen algunos pacientes con cáncer, frecuentemente linfoma, macroglobulinemia o adenocarcinoma de riñón, que desarrollan un cuadro clínico similar a la ELA que mejora con el tratamiento del tumor.

La neuronopatía motora subaguda es el último tipo de síndrome de motoneurona paraneoplásico. Se asocia a enfermedad de Hodgkin y otros linfomas. Produce debilidad subaguda proximal, asimétrica, de predominio en extremidades inferiores y respeta la musculatura bulbar. No hay fasciculaciones y los reflejos miotáticos están disminuidos o ausentes. Las conducciones nerviosas sensitiva y motora son normales y los estudios electromiográficos sugieren una afectación de segunda motoneurona. Podemos encontrar hiperproteinorraquia en el LCR. Este síndrome suele aparecer tras el tratamiento del linfoma y suele seguir un curso independiente y normalmente benigno.

Síndromes paraneoplásicos del sistema nervioso periférico

Neuronopatía sensitiva

Se produce por la afectación de las neuronas del ganglio raquídeo posterior. Debutan con dolor y parestesias, de distribución asimétrica, y afectan más a extremidades superiores. Desaparece el dolor y se produce entumecimiento, ataxia de extremidades y movimientos seudoatetósicos de las manos. A la exploración: arreflexia y afectación de las distintas modalidades sensitivas, sobre todo la sensibilidad vibratoria y la artrocinética. La forma típica de presentación es de inicio subagudo y progresa rápidamente hasta afectar las cuatro extremidades. En un 10% de los pacientes la evolución clínica es lenta y benigna. Estos pacientes pueden seguir siendo ambulatorios y tener una vida independiente durante años sin haber recibido tratamiento.

Neuropatías sensitivomotoras

En menos del 1% de los pacientes con cáncer se asocian neuropatías sensitivomotoras graves que suelen aparecer antes del diagnóstico del tumor, y que pueden estar relacionadas con cualquier tipo de cáncer, más frecuentemente pulmón. Clínica similar a las neuropatías sensitivomotoras de otra etiología y a la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica.

Se ha descrito una polirradiculoneuropatía aguda con los mismos hallazgos clínicos, electromiográficos y en LCR que el síndrome de Guillain-Barré en linfoma de Hodgkin.

La neuropatía sensitivomotora subaguda que aparece en alguna ocasión en pacientes con linfoma y leucemia puede ser debida a la infiltración directa de los nervios periféricos.

En otros casos la neuropatía sensitivomotora es debida a vasculitis. La neuropatía es dolorosa, rápidamente progresiva y normalmente asimétrica. La debilidad proximal que presentan algunos pacientes puede ser secundaria a vasculitis muscular. Los síntomas neurológicos suelen preceder al diagnóstico del tumor. Se asocia a cáncer de pulmón y próstata, linfomas o carcinoma renal.

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR Y DE LOS MÚSCULOS

Síndrome miasteniforme de Lambert-Eaton

Se trata de un problema autoinmune consistente en una inhibición de la liberación presináptica de acetilcolina mediante anticuerpos anticanales del calcio. Un 3% de pacientes con diagnóstico de carcinoma microcítico de pulmón presentan un síndrome de Lambert-Eaton.

Inicialmente aparece debilidad proximal en extremidades inferiores y fatigabilidad, junto a trastornos autonómicos que incluyen visión borrosa con enlentecimiento de reflejos pupilares, impotencia, xerostomía, xeroftalmía y disminución de sudoración. La afectación de pares craneales suele ser leve o transitoria y ocasiona diplopía, ptosis palpebral y disfagia. Las parestesias distales son frecuentes, pero no se explican por la patogenia del proceso, no se conoce su causa.

La exploración neurológica revela debilidad proximal y disminución de los reflejos miotáticos. De forma característica, una contracción voluntaria mantenida durante unos segundos provoca un aumento de la fuerza y de los reflejos.

El diagnóstico de este síndrome se confirma mediante EMG. Hay una amplitud reducida de los potenciales de acción musculares, que se incrementa en más de un 100% durante la estimulación repetitiva supramáxima del nervio o tras un corto periodo de contracción voluntaria máxima. En un 85% de pacientes con Lambert-Eaton, paraneoplásico o no, se han encontrado anticuerpos en suero contra canales de calcio voltaje dependientes tipo P.

Miastenia *gravis*

Es un trastorno producido por la acción de anticuerpos frente a receptores de acetilcolina. Ocurre en el 30% de los pacientes diagnosticados de timoma. Se trata de un síndrome muy conocido, caracterizado por la debilidad muscular, en especial la debilidad palpebral. Responde a la neostigmina y a inmunosupresores. El tratamiento del timoma hace regresar el síndrome.

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS DERMATOLÓGICOS

Se denominan dermatosis paraneoplásicas una serie de manifestaciones cutáneas que, siendo benignas, están ligadas a la existencia de una neoplasia interna visceral o hematológica, y, por lo tanto, son marcadores de malignidad. Aparecen aproximadamente en un 7-15% de los pacientes oncológicos. Es importante diferenciarlas de las genodermatosis, con potencial maligno.

Son muchos los síndromes mucocutáneos paraneoplásicos. En la mayoría de casos esta relación causa-efecto es difícil de demostrar. Curth estableció en 1976 una serie de criterios clínicos que deben cumplirse para el diagnóstico de estos síndromes, y todavía hoy continúan vigentes:

- Comienzo simultáneo, o muy próximo, de la dermatosis y el tumor. Aunque éste siempre precede cronológicamente a la dermatosis.
- Evolución paralela de las dos afecciones. La dermatosis mejora o desaparece con el tratamiento del tumor y empeora cuando éste recidiva o desarrolla metástasis.
- Asociación estadísticamente significativa entre las lesiones cutáneas y el tipo de neoplasia.
- Uniformidad en la neoplasia asociada, es decir, una misma manifestación cutánea se asocia a un mismo tipo de tumor (de idéntico tipo anatomopatológico y/o localización).
- Rareza en el tipo de enfermedad cutánea. Infrecuente en la población general.

Los dos primeros criterios son esenciales. Estos síndromes pueden ser muy específicos (p. ej. asociación de eritema necrolítico migratorio y glucagonoma), o asociarse con una amplia variedad de tipos tumorales. La aparición de estas lesiones no depende del estadio evolutivo de la neoplasia, pudiendo aparecer en cualquier momento de la historia natural del tumor.

Se han propuesto varios mecanismos etiopatogénicos, que no son excluyentes entre sí:

- Producción de hormonas biológicamente activas por las células tumorales.
- Producción por el tumor de sustancias que directa o indirectamente causan la dermatosis (p. ej. factores de crecimiento en relación con síndromes proliferativos).
- Conexión entre algunos síndromes paraneoplásicos y receptores de la familia de los superantígenos bacterianos expresados en la superficie de las células tumorales, a través de respuestas proliferativas de linfocitos T.
- Inducción por el tumor de la depleción de una o varias sustancias específicas, como sucede en el eritema necrolítico migratorio asociado al cáncer pancreático.
- Respuesta alterada del huésped frente al tumor.

Podemos clasificar las dermatosis paraneoplásicas en nueve grupos en función de su aspecto morfológico predominante según la tabla 2.

Pénfigo paraneoplásico

Se caracteriza por la producción de autoanticuerpos dirigidos frente a proteínas de la familia de las plaquinas. Se asocia preferentemente con enfermedades linfoproliferativas (linfomas no Hodgkin y leucemia linfática crónica), pero también con el sarcoma de Kaposi, cáncer de mama o timomas, a los que suele preceder en su aparición.

Hay dos teorías de patogénesis del pénfigo paraneoplásico: una respuesta inmune antitumoral que reaccionaría de forma cruzada con proteínas epiteliales normales, o bien, una desregulación de la producción de citocinas por el tumor, que conduciría a la producción de autoanticuerpos responsables de la lesión a la célula diana.

El signo clínico más precoz y constante es la aparición de lesiones erosivas en cavidad oral y

Tabla 2. Clasificación morfológica de las principales dermatosis paraneoplásicas

Enfermedades ampollosas	**Trastornos de la queratinización**	**Eritemas fisurados**
Pénfigo paraneoplásico	Acantosis *nigricans* Síndrome de Bazex Pitiriasis rotunda Hiperqueratosis palmoplantar Ictiosis adquirida Signo de Leser-Trélat Papilomatosis cutánea florida Eritrodermia	Eritema *giratum repens* Eritema necrolítico migratorio Eritema anular centrífugo
Dermatosis neutrofílicas	**Enfermedades del colágeno**	**Enfermedades de depósito**
Síndrome de Sweet Hipoderma gangrenoso	Dermatomiositis	Amiloidosis
Trastornos de la pigmentación	**Trastornos vasculares**	**Otros síndromes paraneoplásicos**
Melanodermia	Vasculitis *Flushing* Tromboflebitis migratoria Eritromelalgia	Paquidermoperiostosis adquirida Hipertricosis lanuginosa adquirida Enfermedad de Paget Enfermedad de Bowen

en la semimucosa labial, habitualmente muy resistentes al tratamiento, aunque se pueden observar erosiones en cualquier mucosa. Las lesiones cutáneas se caracterizan por un gran polimorfismo, con una combinación de ampollas, erosiones y lesiones en diana, que semejan otros cuadros dermatológicos (como el eritema multiforme, pénfigo vulgar o liquen plano). La presencia de vesículas y lesiones liquenoides en palmas y plantas diferencia el pénfigo paraneoplásico del pénfigo vulgar, en el que las lesiones palmoplantares son excepcionales.

En pacientes con lesiones benignas (timoma, tumor de Castelman benigno), con mucha frecuencia el pénfigo mejora con la extirpación quirúrgica del proceso, llegando en ocasiones a la remisión completa meses después. En neoplasias malignas, el pénfigo sigue un curso progresivo y rápidamente fatal, aunque la evolución de la enfermedad no es paralela a la de la neoplasia.

Acantosis *nigricans*

Es la primera dermatosis a la que se reconoció un carácter paraneoplásico. Más de la mitad de los pacientes diagnosticados de acantosis *nigricans* son portadores de un tumor. Su patogenia depende de algún factor producido por el tumor que es capaz de estimular el crecimiento epidérmico, aunque otra teoría postula la existencia de una resistencia periférica a la acción de la insulina, con niveles elevados de esta hormona, que se une a los receptores epidérmicos para los factores de crecimiento insulínicos, ocasionando la proliferación epidérmica.

Clínicamente se caracteriza por la aparición de placas hiperqueratósicas, hiperpigmentadas pruriginosas (piel engrosada y de coloración pardogrisácea) de superficie papilomatosa y aterciopelada al tacto, y distribución simétrica en las áreas de flexión. Se localizan principalmente en pliegues axilares, inguinales, submamarios e interglúteo, flexuras, caras laterales del cuello y región anogenital; en estadios avanzados también en los pliegues del ombligo, areola mamaria, regiones perioral y nasal, y párpados. La superficie de las placas presenta un aspecto marcadamente estriado y sobre ellas pueden aparecer elementos pediculados. En la forma maligna la afectación de mucosas es casi constante, con proliferaciones papilomatosas sobre mucosa oral, ocular y genital. También es frecuente una hiperqueratosis palmo-

plantar con paquidermatoglifia que se conoce como acantosis palmar o «palmas en tripa», que puede constituir por sí sola un síndrome paraneoplásico, ya que se asocia a una neoplasia interna hasta en el 90% de los casos, generalmente carcinoma pulmonar o gástrico. Se caracteriza por el engrosamiento y exageración de los dermatoglifos y surcos normales de las palmas y superficie volar de los dedos, que les confiere un aspecto rugoso y aterciopelado muy característico, como vellosidades intestinales (Fig. 3).

Hay otras cuatro variantes de acantosis *nigricans:* la verdadera o benigna familiar, de herencia autosómica dominante; la asociada a endocrinopatías; la seudoacantosis *nigricans* propia de la obesidad, y la inducida por medicamentos. La aparición de acantosis *nigricans* en la edad adulta (> 40 años), sin historia familiar, de manera rápida, con afectación cutánea extensa y participación de mucosas (incluso alrededor de ojos y boca), con prurito y queratodermia palmoplantar, debe hacernos pensar en la forma maligna.

El tipo de tumor asociado en la mayoría de los casos es un adenocarcinoma, en el 80-90% de localización abdominal, especialmente gástrico. Suelen ser de alto grado de malignidad, con supervivencia media inferior a 2 años. Otros tumores implicados son los gastrointestinales, pulmón, mama, ovario y hematológicos. La erupción suele aparecer de forma concomitante al tumor (se diagnostican simultáneamente en el 61% de los casos), pero en algunos casos (17%) la dermatosis precede durante meses al descubrimiento de la neoplasia.

En ocasiones se asocia al signo de Leser-Trélat (se desarrollará posteriormente), hecho que sugiere fuertemente la coexistencia de una neoplasia asociada.



Figura 3. Acantosis nigricans en paciente con adenocarcinoma gástrico.

Acroqueratosis paraneoplásica (síndrome de Bazex)

Afecta fundamentalmente a hombres de raza blanca, mayores de 40 años. Siempre existe una neoplasia asociada, generalmente un carcinoma escamoso de vías aerodigestivas superiores (esófago, pulmón, cabeza y cuello), o linfadenopatías metastásicas cervicales o mediastínicas, ya sea de tumores conocidos o sin evidencia del primario. En un 60-70% de pacientes, la dermatosis precede al diagnóstico de la neoplasia. Se ha propuesto un mecanismo patogénico inmunológico de reacción cruzada entre un antígeno tumoral y los queratinocitos, o bien un aumento de la secreción de factores de crecimiento tumorales que estimulan la proliferación epidérmica.

Se trata de una hiperqueratosis de aspecto psoriasiforme de predominio acral y distribución simétrica, con lesiones eritematovioláceas descamativas y pruriginosas, localizadas en el borde libre de pabellones auriculares, dorso y punta de nariz y el dorso de dedos de manos y pies. Puede asociar hiper-hipopigmentaciones en estas mismas localizaciones, y lesiones ampollosas. Existe siempre y de forma precoz perionixis, hiperqueratosis subungueal, estriaciones longitudinales de la tabla ungueal y onicólisis progresiva. En estadios avanzados, hiperqueratosis palmoplantar que respeta la región central, y afectación de brazos, piernas y zona central del tronco.

Se puede asociar a acantosis *nigricans,* ictiosis adquirida, dermatomiositis y Leser-Trélat.

Pitiriasis rotunda

Es una enfermedad rara, descrita sólo en países del Lejano Oriente y sudafricanos. Se diagnostica

una neoplasia en el 6% de los casos, principalmente gástrica o hepática. Se caracteriza por lesiones circulares bien delimitadas, hiperpigmentadas y descamativas, de 0,5-30 cm de diámetro. Pueden ser solitarias o múltiples, y se localizan en el tronco, nalgas y muslos. Suelen ser asintomáticas.

Hiperqueratosis palmoplantar o tilosis

Descrita por primera vez en asociación al cáncer de esófago. Pueden aparecer también pápulas hiperqueratósicas aisladas en las palmas (hiperqueratosis palmar *punctata*) que se relaciona con el cáncer de vejiga, mama, colon, pulmón y útero.

Ictiosis adquirida

Afecta a hombres adultos, en edades medias de la vida, sin antecedentes personales o familiares de ictiosis. Se ha asociado principalmente con enfermedades linfoproliferativas, sobre todo linfoma de Hodgkin (70%), aunque también a otras neoplasias como linfoma no Hodgkin, mieloma y sarcoma de Kaposi. Deben descartarse otros tipos de ictiosis en relación con deficiencias de ácidos grasos, pelagra, ingesta de ácido nicotínico, enfermedad renal con defectos en el metabolismo de la prolina, hiperparatiroidismo, hipotiroidismo, sarcoidosis, *lupus* eritematoso, fármacos, SIDA y tuberculosis.

El cuadro se inicia bruscamente con la aparición de una piel seca cubierta de escamas poco adherentes, grisáceas, poligonales, generalizadas, que producen intenso prurito. Es frecuente la presencia de hiperqueratosis palmoplantar y alteraciones ungueales.

Signo de Leser-Trélat

Se define como un aumento súbito en número (más de 20) y en tamaño de queratosis seborreicas, muchas veces pruriginosas (50%), como resultado de la presencia de una neoplasia interna. Puede ocurrir en cualquier zona, pero preferentemente en espalda y pecho.

La mayoría de los pacientes tienen asociado un adenocarcinoma, principalmente de estómago o colon, o un proceso linfoproliferativo. Su aparición probablemente esté inducida por un factor de crecimiento producido por el propio tumor.

Papilomatosis cutánea florida

Consiste en la aparición súbita de lesiones verrugosas en tronco y extremidades, que clínicamente recuerdan a las verrugas virales. Inicialmente afectan al dorso de las manos, aunque pueden generalizarse. Se asocia siempre a un cáncer, siendo el más frecuente el adenocarcinoma gástrico.

Eritrodermia

Puede ser causada por multitud de trastornos malignos y benignos. Si aparece bruscamente, sobre piel previamente sana y con capacidad de generalizarse, sugiere malignidad, principalmente tumores hematológicos (linfomas como el síndrome de Sézary, leucemias). También tumores de pulmón, hígado, próstata, tiroides, colon, páncreas y estómago. Se manifiesta por eritema y descamación generalizada de la piel, con afectación del cuero cabelludo y las uñas, que generalmente respeta palmas y plantas.

Eritema *giratum repens*

Es una dermatosis excepcional que se asocia casi indefectiblemente a una neoplasia interna: broncopulmonar (lo más frecuente), mama, endometrio, esofágica o urogenital. Su patogenia se atribuye a un mecanismo inmune frente a algún antígeno tumoral.

Se caracteriza por la aparición de unas máculas eritematosas anulares, con descamación marginal, que forman bandas onduladas que recuerdan al veteado de la madera, y que se localizan

preferentemente en el tronco. Lo característico es su rápida evolución; el borde de las lesiones avanza en oleadas 1 cm/d, configurando imágenes cambiantes en poco tiempo. Se suele acompañar de prurito importante y eosinofilia.

Eritema necrolítico migratorio

Es muy poco frecuente y patognomónico de un tumor pancreático, el glucagonoma. Se atribuye de forma hipotética al efecto tóxico directo del glucagón y la hipoaminoacidemia.

Es una erupción simétrica, en zona inferior abdominal, nalgas, periné, muslos, y zonas distales, en forma de placas eritematosas con ampollas superficiales que crecen centrífugamente, adoptando formas anulares, que evolucionan con hiperpigmentación central (que puede quedar de forma residual cuando van remitiendo las lesiones), y lesiones vesiculoampollosas en la periferia. Suelen asociar estomatitis angular, glositis, blefaroconjuntivitis, alopecia y alteraciones ungueales. Se acompaña de astenia, pérdida de peso, diarrea, anemia y velocidad de sedimentación elevada.

Eritema anular centrífugo

De patogenia desconocida. Puede asociarse a tumor carcinoide bronquial, linfomas y mielomas, histiocitosis maligna y adenocarcinoma de próstata, aunque también aparece en infecciones o por medicamentos (salicilatos, antipalúdicos).

Se manifiesta por la erupción progresiva en el tronco y/o zonas proximales de extremidades, de lesiones anulares con márgenes elevados eritematosos y descamación en la periferia, que crecen formando figuras serpiginosas, y van migrando de forma lenta a través de la superficie cutánea. La zona central se va aclarando, pudiendo iniciarse en su seno nuevas lesiones.

Síndrome de Sweet

Afecta mayoritariamente a mujeres de mediana edad. La etiología es desconocida, pero se ha sugerido una reacción de hipersensibilidad frente a ciertos antígenos tumorales. Un 10-20% de los pacientes con este síndrome desarrollan una neoplasia, la mayoría una leucemia mieloide aguda y, con menor frecuencia, otros tumores sólidos y hematológicos.

Se caracteriza por la aparición de fiebre, placas cutáneas eritematosas dolorosas seudovesiculares localizadas en cara, cuello y extremidades superiores, neutrofilia en sangre periférica y, ocasionalmente, afectación ocular y articular. Los varones ancianos presentan lesiones cutáneas más importantes, con mayor tendencia a la ulceración, frecuente afectación mucosa, y citopenias y/o células inmaduras en sangre periférica. Puede asociarse también a otras enfermedades no neoplásicas como la enfermedad inflamatoria intestinal. Se han detectado anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) en el suero de algunos de estos pacientes.

Pioderma gangrenoso

Cursa con la aparición, generalmente en extremidades inferiores, de unas pápulas que se transforman en pústulas dolorosas y nódulos, que ocasionan úlceras de bordes violáceos, socavados que se extienden periféricamente. Un 50% de los pacientes tienen enfermedades sistémicas asociadas como: la enfermedad inflamatoria intestinal, artritis, paraproteinemia y tumores hematológicos (leucemia mieloide y mieloma múltiple). En los casos asociados a neoplasias, es frecuente el desarrollo de formas ampollosas localizadas en cabeza y zona superior del tronco.

Amiloidosis

Se caracteriza por el depósito extracelular en diferentes tejidos de una proteína fibrilar denominada «sustancia amiloide», que se tiñe con rojo Congo y presenta birrefringencia verde al examinarse con luz polarizada. La amiloidosis sistémica primaria cursa con afectación cutánea en un 25% de las

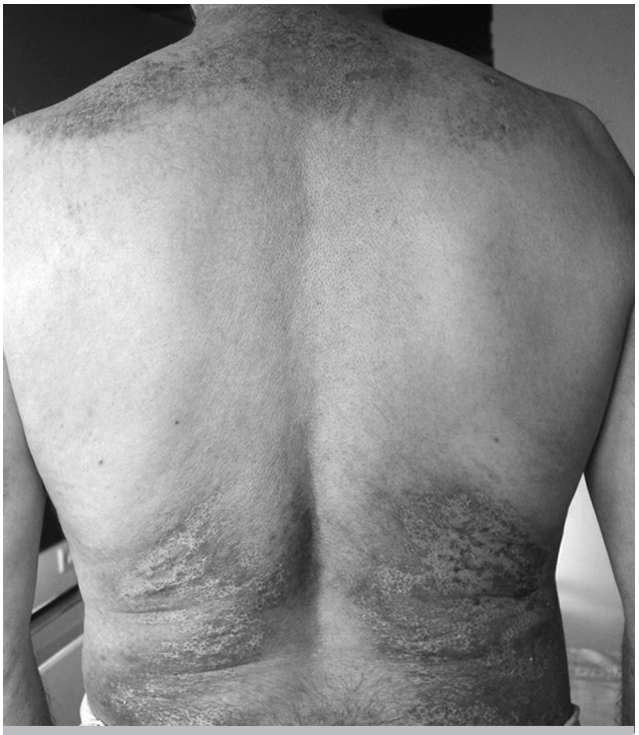


Figura 4. Lesiones en paciente con vasculitis paraneoplásica.

ocasiones. Se sospecha ante la tríada: síndrome del túnel carpiano, macroglosia y lesiones cutáneas. Aparecen pápulas amarillentas, por depósito dérmico de sustancia amiloide, en cara (párpados), zona alta de espalda y grandes pliegues. Ante mínimos traumatismos se tornan purpúricas.

El 20% de las amiloidosis sistémicas primarias se asocian a mieloma múltiple u otras discrasias de células plasmáticas, en las que se deposita principalmente amiloide AL (cadenas ligeras de inmunoglobulinas). El pronóstico de la amiloidosis asociada al mieloma es malo, con supervivencias medias inferiores a 1 año.

Melanodermia o melanosis generalizada

Hiperpigmentación marrón-grisácea de todo el tegumento, asociada al melanoma maligno, generalmente en estadios avanzados. Se produce por un depósito anormal de la melanina en gránulos, en melanófagos localizados en el intersticio o perivasculares.

Un oscurecimiento leve de la piel también podría ser causado por tumores productores de ACTH, tumores que infiltren suprarrenal, hemocromatosis o hepatocarcinoma.

Flushing

Consiste en episodios recidivantes de enrojecimiento transitorio, especialmente de la cara, cuello y parte superior del tronco. Puede ser debido a factores emocionales, neurológicos o endocrinos, productos químicos o medicamentos. Es típico de los tumores carcinoides, por liberación de serotonina y otras sustancias vasoactivas; aunque también aparecen en leucemias, tumores pancreáticos, tiroideos y renales.

Vasculitis

Las vasculitis paraneoplásicas son predominantemente cutáneas (Fig. 4). El 5% de las vasculitis leucocitoclásticas tienen una neoplasia asociada (sólida o hematológica).

Tromboflebitis migratoria o síndrome de Trousseau

Se describe posteriormente dentro de los síndromes paraneoplásicos hematológicos.

Eritromelalgia

Se caracteriza por la aparición de eritema y calor, principalmente en extremidades inferiores, con sensación de prurito y dolor. Puede desencadenarse por el calor, ejercicio y síndrome de abs-



Figura 5. «Dedos en palillo de tambor» y «uñas en vidrio de reloj» en paciente con cáncer de pulmón.

tinencia, y mejora con el frío o al elevar la extremidad. No cursa con compromiso arterial. En un 20% de los casos se asocia a un síndrome mieloproliferativo con trombocitosis, sobre todo policitemia vera o trombocitosis esencial.

Paquidermoperiostosis adquirida

Es un cuadro infrecuente, caracterizado por un engrosamiento progresivo de las regiones distales de los dedos, con formación de «uñas en vidrio de reloj», y un engrosamiento de la piel, con eritema periungueal (Fig. 5). Se asocia con cáncer de pulmón y otros procesos intratorácicos tumorales y benignos.

Se han propuesto teorías neurógenas que implican al sistema vagal, y otras humorales que postulan un aumento de secreción de la GH, o una disminución en la inactivación de la misma por un aparato respiratorio insuficiente.

Hipertricosis lanuginosa adquirida

Habitualmente se asocia a una neoplasia de estirpe epitelial, sobre todo colorrectal y pulmonar. Es más frecuente en mujeres. Se ha postulado que las células tumorales podrían secretar sustancias que estimulan el crecimiento de un pelo fino, hipopigmentado, similar al lanugo, que puede alcanzar varios centímetros en pocas semanas. Inicialmente se localiza en la cara (cejas, pestañas, frente, pabellones auriculares y nariz), y posteriormente puede extenderse, respetando normalmente las palmas y plantas, y la región genital y suprapúbica. Aparece asociada a otras manifestaciones: glositis, hipertrofia papilar lingual, alteraciones del olfato y del gusto, diarrea, adenopatías y pérdida de peso, así como a otras dermatosis: esclerodermia, acantosis *nigricans* y queratosis seborreicas.

Enfermedad de Paget

Aparición de lesiones eritematosas y descamativas a nivel de areola o pezón, en asociación a un carcinoma de mama. La forma extramamaria es una dermatitis eritematosa y exudativa que afecta a genitales externos y zona perineal, y se asocia frecuentemente a un tumor visceral, generalmente cercano a la dermatosis (útero, recto, vejiga, vagina y próstata).

Enfermedad de Bowen

Es un carcinoma escamoso intraepitelial *(in situ)* que suele asentarse en zonas expuestas al sol (cuero cabelludo y orejas en el varón, extremidades inferiores en la mujer) y suele afectar a personas de edad avanzada.

Se caracteriza por la aparición de placas redondeadas papuloescamosas e hiperqueratósicas de superficie rugosa y bordes bien definidos, con crecimiento lento y tendencia a la pigmentación, erosión y ulceración. No es infrecuente la aparición de lesiones múltiples, y sólo de forma ocasional progresa a carcinoma escamoso invasivo. Se asocia con mucha frecuencia (80%) a otras neoplasias cutáneas (basalioma, melanoma) o extracutáneas (pulmón, tracto gastrointestinal o genitourinario y sistema reti-

culoendotelial), por lo que resulta recomendable realizar un examen físico completo, así como las pruebas diagnósticas oportunas. El tratamiento es quirúrgico.

TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS PARANEOPLÁSICOS

Anemia de trastorno crónico

El cáncer, por invasión de la médula ósea y el tratamiento del mismo, produce efectos directos sobre las células hematopoyéticas. No es este mecanismo el considerado síndrome paraneoplásico ya que es un proceso causa-efecto. Hay otros mecanismos productores de anemia relacionados con la enfermedad como las hemorragias, los déficits nutricionales secundarios y las alteraciones endocrinas relacionadas con sustancias producidas por el tumor que pueden influir sobre la hematopoyesis.

Es una anemia que entra dentro del grupo de anemias por trastorno crónico. Las características del hemograma son un volumen corpuscular medio normal (anemia normocítica) y una concentración hemoglobínica en el eritrocito normal o discretamente disminuida (normocrómica o hipocrómica). El patrón férrico es de bloqueo con una ferritina sérica elevada, con hierro sérico y transferrina baja, debido al secuestro del hierro por las células del sistema reticuloendotelial. El hierro medular está aumentado. En este tipo de anemia se produce una respuesta inadecuada a la eritropoyetina endógena. El mecanismo de producción parece ser debido a la acción de citocinas como la IL-1, IFN γ, factor de necrosis tumoral (TNF), lipopolisacáridos, etc. Estas citocinas aumentan la expresión de la proteína divalente transportadora de metal que favorece la introducción de hierro al macrófago. También producen una regulación negativa de la ferroprotina, proteína responsable del paso del hierro del enterocito a la circulación sanguínea, por lo que se produce un bloqueo a ese nivel. La identificación de la proteína hepcidina, cuya expresión es aumentada por lipopolisacáridos e IL-6 y es disminuida por TNF α, ha contribuido a comprender la relación entre respuesta inmune y homeostasis del hierro. Produce una inhibición de la ferroprotina y una disminución de la absorción del hierro. Se ha descubierto un gen que sintetiza una proteína llamada hemojuvelina, que también parece colaborar con la hepcidina. La IL-1 y TNF α disminuyen la producción de eritropoyetina, y junto a IFN γ se produce una disminución del efecto de la eritropoyetina sobre las células progenitoras.

El tratamiento se basa en la transfusión cuando haya un síndrome anémico acusado. El uso de suplementos de hierro parenteral puede ser beneficioso en el caso de pacientes oncológicos en tratamiento quimioterápico, con ferritina en torno al 50-75% del valor basal, con escasa respuesta a la eritropoyetina exógena. El uso de la eritropoyetina en los pacientes con cáncer es controvertido debido a la presencia de receptores de eritropoyetina en células tumorales. Existen estudios en los que la eritropoyetina puede estimular la neoangiogénesis y la capacidad infiltrante de los tumores, y en otros estudios resulta muy beneficiosa por el aumento de oxigenación de los tejidos, lo que produce un mayor efecto de la radioterapia sobre el tumor y mayor calidad de vida en los pacientes en tratamiento quimioterápico. Lo más aceptado es el tratamiento con eritropoyetina hasta conseguir niveles de hemoglobina de 11-12 g/dl, ya que hay estudios que demuestran que la sobrecorrección de la hemoglobina junto a una quimioterapia insuficiente puede asociarse a un curso desfavorable. Están en investigación inhibidores de la hepcidina y hormonas y citocinas que estimulen la eritropoyesis en situaciones de inflamación o cáncer.

Anemia hemolítica inmune

Se asocia a neoplasias hematológicas como los linfomas o tumores del sistema reticuloendotelial. Las manifestaciones clínicas y analíticas son las de la anemia hemolítica convencional: ictericia, esplenomegalia, dolor lumbar si es aguda, aumento de lacticodeshidrogenasa, disminución de haptoglobina en suero y test de Coombs positivo con reticulocitosis periférica.

Es frecuentemente producida por anticuerpos calientes IgG con Coombs directo positivo. La enfermedad más frecuentemente asociada es la leucemia linfática crónica, aunque también se ve en linfomas, síndromes mieloproliferativos y en algún caso en carcinomas.

Anemia hemolítica microangiopática

Produce una fragmentación de los hematíes por la fibrina que se produce en las paredes de los capilares. Además de una hemólisis pueden producirse otros procesos como la coagulación intravascular diseminada o la hiperfibrinólisis por un mecanismo similar. Es un proceso que puede aparecer en carcinomas metastásicos o en angiosarcomas. Se asocia a carcinomas de mama, adenocarcinomas de mama, gástricos, pulmonares, colangiocarcinomas y adenocarcinomas pancreáticos o de colon. Son tumores en los que existe una microvascularización patológica muy abundante.

Anemia por aplasia pura de serie roja

Se trata de un cuadro frecuentemente asociado a timomas, en algún caso a linfomas y otros tumores hematológicos. Este tipo de anemia mejora en ocasiones con el tratamiento corticoideo o inmunosupresor, o con el tratamiento de la enfermedad de base.

Eritrocitosis

Se define como un aumento de la masa de eritrocitos que produce un aumento del hematocrito por encima del 50%. Se ha descrito en hipernefromas, tumores ováricos, carcinomas hepatocelulares, hemangioblastomas cerebelosos y fibromas uterinos. Su fisiopatología en la mayoría de los casos es la producción ectópica de eritropoyetina. En algunos tumores ováricos virilizantes es la testosterona, y en los tumores trofoblásticos, el lactógeno placentario.

Su clínica consiste en cianosis con tinte rojizo, cefalea, epistaxis y en ocasiones síndrome de hiperviscosidad, lo que conlleva una mayor incidencia de trombosis. El diagnóstico definitivo se hace con un hematocrito superior a 50% con gasometría sanguínea normal y electroforesis de hemoglobina normal.

Su tratamiento se basa en el tratamiento del tumor, lo que habitualmente genera una marcada mejoría. Pueden realizarse flebotomías en los casos en que exista hiperviscosidad.

Granulocitosis

Leucocitosis superior a 20.000/mm^3 en ausencia de infección o invasión medular. Descrita en tumores de pulmón, gástricos, páncreas y melanomas. Se produce por la secreción tumoral de un factor de crecimiento hematopoyético. Suele ser asintomática.

Coagulación intravascular diseminada

La coagulación intravascular diseminada (CID) consiste en una alteración de la cascada de la coagulación de manera que se produce a la vez trombosis y hemorragia en el mismo paciente.

En los pacientes oncológicos existe un aumento de los factores de la coagulación V, VII, VIII, IX, XI, y de activador tisular del plasminógeno (tPA), lo que facilita el desarrollo de trombosis intravascular, produciéndose un consumo importante de factores de la coagulación. Se desencadena así una coagulopatía por consumo, manifestada por hemorragia y trombosis múltiples a nivel de la microcirculación.

El cáncer más frecuentemente asociado es el ginecológico, específicamente tumores de ovario (células claras), cérvix, endometrio, neoplasia trofoblástica gestacional, leiomiosarcomas, etc. También asociado a adenocarcinomas de páncreas y próstata. Típicamente se ha relacionado con la leucemia aguda promielocítica (M3), aunque actualmente se ve en menos ocasiones gracias a la mejoría en los tratamientos de esta leucemia.

El riesgo trombótico-hemorrágico aumenta en los pacientes oncológicos por la exposición a factores como cirugía mayor, quimioterapia, radioterapia, transfusiones, infecciones, etc.

Clínicamente, la CID se manifiesta o por trombosis y hemorragia.

- Manifestaciones de trombosis: cianosis periférica, necrosis distal, trombosis venosa profunda de extremidades, tromboembolismo pulmonar, infarto cerebral, endocarditis trombótica abacteriana y trombosis mesentérica.
- Manifestaciones de hemorragia: hemorragias en mucosas y piel, hemorragia digestiva alta, hemorragia digestiva baja, epistaxis, hemoptisis y sangrado en sitios de punción.

El diagnóstico de laboratorio de la coagulopatía se basa en el hallazgo de trombocitopenia, aumento de los tiempos de coagulación (tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada, tiempo de trombina), aumento de los productos de degradación de la fibrina y disminución del fibrinógeno. Estos dos últimos parámetros son signos precoces de esta coagulopatía.

El manejo de la CID consiste en transfusiones masivas de plaquetas, plasma fresco y complejo protrombínico. En casos graves puede asociarse heparina endovenosa a dosis bajas, para intentar romper el círculo vicioso de trombosis-hemorragia, aunque su uso es controvertido.

Trombosis venosa profunda

Tiene una incidencia en portadores de neoplasia de un 1-11%.

Existen una serie de factores protrombóticos asociados a neoplasia:

- Producción de sustancias procoagulantes que actúen sobre la activación del factor VII de la coagulación, activación del factor X de la coagulación y mediadores de inflamación.
- Alteraciones de la vascularización en los tumores.
- Situación de inmovilización que genera la enfermedad.
- Daño vascular que produce la quimioterapia y la radioterapia.
- Riesgo asociado a la hormonoterapia (tamoxifeno).
- Infecciones intercurrentes.
- Portadores de catéteres intravasculares.
- Intervenidos quirúrgicamente por su proceso neoplásico.
- Trastornos de la función plaquetaria como hiperadhesividad e hiperagregación.
- Hiperviscosidad sanguínea resultante de la eritrocitosis e hiperglobulinemia.

Los tipos de cáncer que se asocian más frecuentemente a riesgo trombótico son los tumores de mama, cerebrales, colorrectal, páncreas, pulmón, riñón y ovario.

La presentación clínica típica afecta a las venas de las extremidades inferiores, pero en oncología se observa ocasionalmente una forma migratoria, conocida como síndrome de Trousseau o tromboflebitis *migrans,* que afecta a territorios venosos superficiales y profundos y sitios atípicos, como el tórax o las extremidades superiores. Responde mal a la terapia anticoagulante.

Otra forma particularmente agresiva de trombosis paraneoplásica es aquella que compromete al hígado, sea por trombosis de la cava intrahepática, de las venas suprahepáticas (síndrome de Budd-Chiari), o microtrombosis intraparenquimatosa hepática asociada a platino.

El tratamiento de la trombosis venosa profunda se realizará con heparina de bajo peso molecular de forma inicial, a no ser que exista un riesgo hemorrágico o una inestabilidad clínica tal que justifiquen el uso de heparina sódica endovenosa. Tras la fase aguda se valorará anticoagulación oral o la continuación con heparina de bajo peso molecular en los pacientes en los que el control del tratamiento anticoagulante oral sea muy dificultoso por su proceso oncológico.

SÍNDROMES RENALES PARANEOPLÁSICOS

Síndrome nefrótico

Generalmente precede al tumor. Por ello, la detección de un síndrome nefrótico de reciente comienzo en una paciente mayor de 50 años obli-

ga a descartar una neoplasia subyacente y seguimiento del paciente. Las glomerulonefritis responsables más frecuentes son:

– Glomerulonefritis de cambios mínimos, asociada en la mayoría de casos a linfomas tipo Hodgkin. Puede responder al tratamiento con corticoides.
– Glomerulonefritis membranosa, asociada a tumores de mama, digestivos (gástrico y colon), riñón, pulmón, etc. Suele remitir con el tratamiento del tumor.

SÍNDROMES DIGESTIVOS PARANEOPLÁSICOS

Síndrome de anorexia-caquexia tumoral

Constituye uno de los síndromes paraneoplásicos más importantes, no sólo por su frecuencia (presente en más de dos terceras partes de los pacientes con cáncer avanzado), sino también porque guarda una clara correlación inversa con la supervivencia del paciente, pudiendo ser la causa directa de una cuarta parte de los fallecimientos por cáncer. Siempre condiciona un pronóstico desfavorable, con menor respuesta al tratamiento (tanto a la cirugía como a la quimioterapia), y una disminución en la calidad de vida.

Aunque puede aparecer asociado a cualquier neoplasia, su incidencia varía en función del tipo de tumor entre un 20-80%, y suele presentarse con mayor intensidad en el cáncer microcítico de pulmón, gástrico y páncreas, tanto en etapas precoces como en la enfermedad avanzada.

Clínicamente se caracteriza por astenia, anorexia y, sobre todo, una importante y progresiva pérdida de peso corporal, atribuible principalmente a una disminución de la masa muscular y adiposa. También se suele acompañar de alteraciones en los sentidos del gusto y del olfato, anemia, náuseas crónicas, inmunosupresión y síndrome depresivo con aversión hacia la comida y efectos de la quimioterapia.

Se han propuesto diversos mecanismos etiopatogénicos de la caquexia tumoral (Fig. 6). La desnutrición es resultado tanto de la disminución de la ingesta calórica (anorexia) como del estado hipermetabólico competitivo del tumor y del huésped. Aunque la anorexia es un componente universal del síndrome caquéctico, no explica por sí sola el notable desgaste observado en los pacientes oncológicos, ya que los patrones de pérdida de peso y los cambios en la composición corporal son diferentes a los que aparecen en la inanición (siendo más parecidos a los que ocurren en situaciones de inflamación, infecciones o lesiones traumáticas), y sus efectos catabólicos tampoco pueden revertirse mediante la administración de un complemento calórico. Por ello, la caquexia cancerosa se atribuye fundamentalmente a las alteraciones metabólicas producidas por el tumor, que pueden producir un balance energético y nitrogenado negativo, junto con un grave deterioro del organismo, incluso en ausencia de malnutrición. Entre estas alteraciones metabólicas cabe destacar:

– Una lipólisis incrementada, favorecida por una disminución de la actividad lipoproteína lipasa (LPL) del tejido adiposo blanco (TAB) y que propicia un aumento de los lípidos circulantes, fundamentalmente triacilgliceroles (TAG).
– Aumento en el recambio proteico tisular y pérdida de proteína muscular, mediante la activación del sistema proteolítico dependiente de ATP y ubiquitina.
– Disminución del contenido de ADN mediante procesos de fragmentación del ADN.
– Incremento de la utilización hepática del lactato, generado en grandes cantidades por el tumor.

Y todos estos desajustes metabólicos están causados por diversos mediadores:

– Factores humorales: divsersas citocinas inflamatorias como la IL-6, IFN γ, el factor inhibidor de la leucemia (LIF), *transforming growth factors* β (TGF β), el factor neutrofílico ciliar (CNTF), la IL-1, y el que parece desempeñar un papel protagonista, el TNF α, también conocido como caquectina.
– Factores tumorales (producidos por el propio tumor): toxohormona L, factor movilizador de lípidos (LMF), factor inductor de anemia (AIS), factor inductor de proteólisis (PIF) cuya acción es inhibida *in vivo* por el ácido eico-

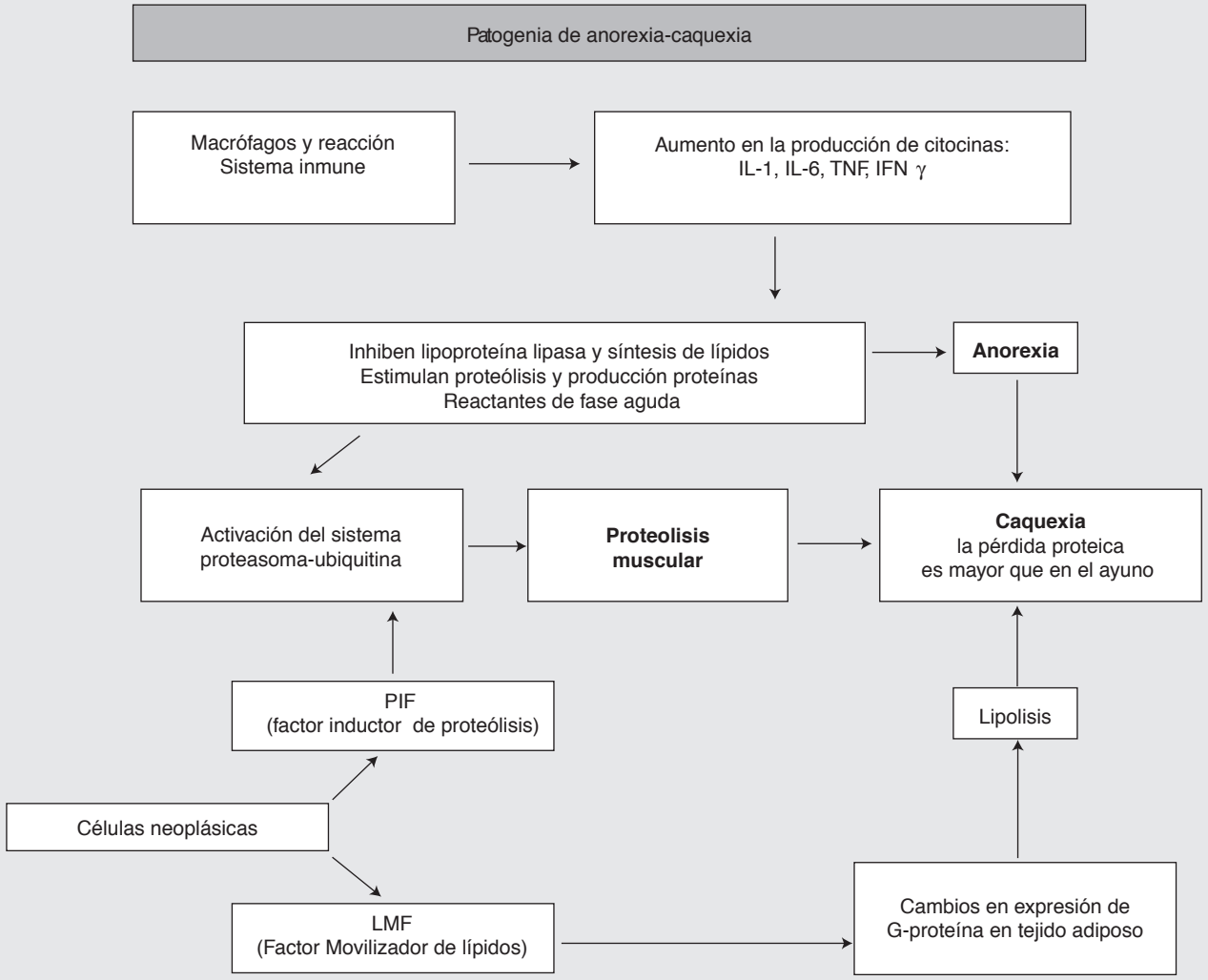


Figura 6. Patogenia del síndrome anorexia-caquexia.

sapentaenoico (EPA), y otros neuropéptidos reguladores del apetito (como la serotonina o la bombesina).

El tratamiento nutricional de apoyo y el uso de fármacos estimulantes del apetito como los progestágenos (acetato de megestrol), corticoides (de uso restringido a largo plazo por sus efectos secundarios), ciproheptadina e hidracina, pueden ayudar a frenar el proceso, pero no han demostrado aumento en la supervivencia, y mejoran la masa grasa, pero escasamente el compartimiento proteico. El apoyo nutricional rico en ácidos grasos omega 3 o la oxandrolona podrían revertir la pérdida de masa magra, mejorando el estado físico. Se están investigando nuevas opciones terapéuticas con fármacos moduladores de citocinas, como los inhibidores del TNF α (etanercept, infliximab, adalimumab), inhibidores de la interacción entre la IL-1 y su receptor (anakinra), inhibidores del proteasoma (bortezomib), etc., sin haber obtenido resultados concluyentes todavía. A pesar de todo ello, hoy por hoy, ni los antianoréxicos ni

la alimentación hipercalórica consiguen revertir el síndrome.

Hepatopatía paraneoplásica

Descrita por primera vez en relación con el hipernefroma. Se caracteriza por la aparición de infiltrados inflamatorios en el polo biliar del hepatocito, a veces acompañados de infiltrados periportales y amiloidosis. Se manifiesta por una elevación de las enzimas hepáticas, y en especial la fosfatasa alcalina, que suele ser asintomática.

Malabsorción

Se debe a una atrofia de las vellosidades intestinales que ocasiona diarrea y malnutrición. Generalmente asociada a neoplasias de colon, páncreas, próstata, pulmón, etc. Mejora con el tratamiento del tumor responsable, aunque también pueden utilizarse suplementos nutricionales (hipercalóricos e hiperproteicos) y vitaminas.

SÍNDROMES MUSCULOARTICULARES PARANEOPLÁSICOS

Polimiositis y dermatomiositis

Es un trastorno de etiopatogenia desconocida y que se caracteriza por la inflamación y necrosis del tejido muscular, asociada en ocasiones a afectación cutánea (Fig. 7).

Hasta un 15-20% de los enfermos que lo padecen (30% en ancianos) terminan desarrollando neoplasias. Las más frecuentes son: cáncer de pulmón, mama, ovario, gástrico y linfoma NH. Puede preceder en años al cáncer, por lo que estos pacientes han de ser considerados como una población de riesgo, especialmente en el sexo femenino.

Se manifiesta por una debilidad muscular progresiva, proximal y simétrica, con elevación de enzimas musculares y patrón electromiográfico típico, que a veces se acompaña de manifestaciones cutáneas típicas como: eritema violáceo malar y periorbitario, pápulas de Gottron en los nudillos y telangiectasias cuticulares. Entre los datos sugerentes de malignidad, se citan: el comienzo más agudo, la mayor intensidad de las lesiones cutáneas, la menor respuesta al tratamiento esteroideo o inmunosupresor, y un eritema violáceo en la parte alta de la espalda (eritema maligno).

El tratamiento es el propio del tumor, aunque puede aliviarse temporalmente con corticoides.



Figura 7. Dermatomiositis en paciente con carcinoma de pulmón.

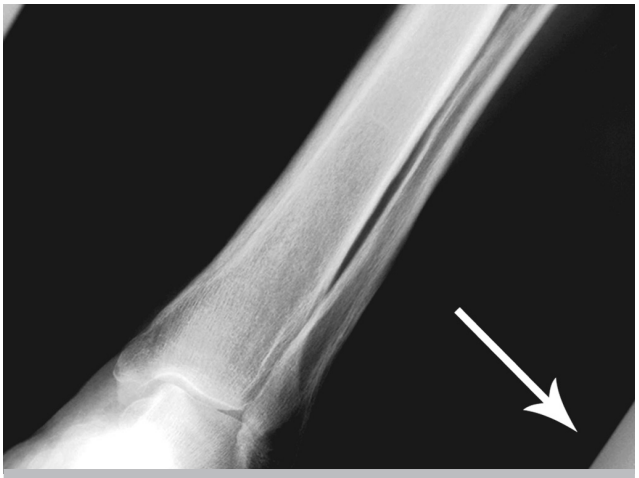


Figura 8. Crecimiento subperióstico en el radio de una paciente con osteoartropatía hipertófica.

OTROS SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS

Fiebre tumoral

Se asocia típicamente al cáncer renal, tumores hepáticos y linfoma de Hodgkin, en el que constituye un factor pronóstico adverso, aunque también puede aparecer en osteosarcomas, leucemias, sarcoma de Swing, mixoma auricular y tumores hipotalámicos.

Su etiopatogenia, aunque no bien conocida, se atribuye a la liberación, por parte del tumor, de citocinas (IL-1, TNF, IL-6 e IFN) y otras sustancias con acción pirogénica que actúan directamente sobre el centro regulador hipotalámico, originando una desregulación de la temperatura.

La fiebre es un síntoma muy frecuente en los pacientes oncológicos, por lo que se debe establecer un diagnóstico diferencial con la fiebre secundaria a fármacos, a fenómenos inmunológicos y procesos infecciosos. A diferencia de la fiebre infecciosa, la fiebre tumoral no suele superar los 38,5 °C, y responde de forma franca al tratamiento con corticoides y AINE. También revierte con el tratamiento del tumor, por lo que puede utilizarse como un marcador más de la enfermedad.

Osteoartropatía hipertrófica

Generalmente asociada al cáncer de pulmón, tanto epidermoides como adenocarcinomas. Su instauración suele ser rápida, y puede preceder en varios meses al diagnóstico del tumor. También puede tener un origen no neoplásico: existen formas hereditarias y otras secundarias a otras enfermedades como la enfermedad crónica pulmonar o cardíaca.

Se caracteriza por la aparición de acropaquias o «dedos en palillo de tambor», periostitis de los huesos largos, fenómenos de neoformación ósea, y algunas veces poliartritis, manifestándose por dolores de características reumáticas (Fig. 8).

Su tratamiento es el mismo que el del tumor de base. Su extirpación puede revertir el síndrome. Y cuando esto no es posible, los analgésicos y los AINE también pueden mejorar los síntomas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Odell WD, et al. Endocrine/metabolic syndromes of cancer. Sem Oncol. 1997;24:299-307.
2. Darnell R, Posner J. Paraneoplastic syndrome involving the nervous system. N Engl J Med. 2005;349:1543-54.
3. Cohen PR, et al. Mucocutaneous paraneoplastic syndromes. Semin Oncol. 1997;24:334-59.
4. Kurzrock R, et al. Cutaneous paraneoplastic syndromes in solid tumors. J Am Acad Dermatol. 1995;99:662-71.
5. Weiss G, Goodnough L. Anemia of chronic disease. N Engl J Med. 2002; 352:1011-23. Argilés JM, Busquets S, López-Soriano FJ, Figueras. Fisiopatología de la caquexia neoplásica. Nutr Hosp. 2006;21 Suppl 3):4-9.
6. Tinsdale MJ. Cachexia in cancer patients. Nat Rev Cancer. 2002; 2:862-71.

Situaciones difíciles en oncología

Pedro Pérez Segura, José Ángel García Saenz y Javier Puente Vázquez

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una enfermedad que afecta a la población sin tener en cuenta si las personas a las que ataca presentan más problemas de salud o situaciones ajenas a la normalidad. Este hecho no sería de importancia si no modificase el manejo médico de esos pacientes.

En este capítulo vamos a tratar una serie de situaciones fisiológicas o de enfermedad que nos hacen plantearnos el alterar el tratamiento habitual que recibiría ese paciente para su cáncer si no se encontrase en dicha situación.

De manera lo más didáctica posible hemos distribuido este capítulo en tres grupos: aspectos relacionados con el embarazo y la lactancia, aspectos relacionados con la diálisis e insuficiencia renal grave y, por último, aquellos aspectos de interés en el manejo de pacientes que, además de padecer cáncer, presentan trastornos degenerativos de gravedad.

EMBARAZO Y LACTANCIA

El cáncer de mama en el embarazo es un desafío médico dado que hay que ofrecer el tratamiento más adecuado a la madre con el menor riesgo para el feto.

La coincidencia temporal del cáncer de mama con la gestación no es excepcional. Se estima que el 0,2-3,8% de los cánceres de mama se asocian al embarazo, pero si consideramos sólo las mujeres en edad fértil (< 45 años), la frecuencia oscila entre el 7-14%[1]. De hecho, en los países occidentales muchas mujeres posponen su embarazo por motivos personales o profesionales; dado que la maternidad tardía y la edad son factores de riesgo para cáncer de mama, es lógico que aumente la incidencia de esta asociación[2]. Por otra parte, la incidencia de cáncer en mujeres embarazadas es afortunadamente baja (1 de cada 3.000 embarazos, con una edad media de 32-38 años). El cáncer de mama es el más frecuente en el embarazo y la lactancia: 26% cáncer mama, 26% cérvix, 15% hemopatías malignas, 8% melanomas.

Cáncer de mama y embarazo supone un reto médico. Los retrasos en el diagnóstico se deben a los cambios fisiológicos que acontecen en la mama en el embarazo y lactancia: el promedio de retraso es de 5-15 meses. Una vez diagnosticado, las opciones terapéuticas dependen de la necesidad de ofrecer un tratamiento más adecuado a la madre con el menor riesgo para el feto.

Aspectos relacionados con el diagnóstico y la estadificación

Al contrario de lo que opina mucha gente, una mamografía con protección abdominal se puede realizar durante el embarazo con poco riesgo: el feto sólo recibe 0,004 Gy en un estudio completo. No obstante, el aumento de densidad del tejido mamario propio de las mujeres premenopáusicas, junto con los cambios fisiológicos del embarazo, hacen que éstas sean difíciles de interpretar (25% falsos negativos)[3]. Asimismo, el aumento de densidad del tejido mamario propio de mujeres jóvenes, junto con los cambios

fisiológicos del embarazo, hacen que las mamografías sean difíciles de interpretar. La ecografía supone una sencilla alternativa y, por lo tanto, es la prueba de elección en estas situaciones[4].

Respecto al estudio histológico, se debe evitar el diagnóstico con PAAF, dado que existen rasgos citológicos atípicos en el embarazo/lactancia que pueden confundirnos (falsos positivos). Por lo tanto, una biopsia es el procedimiento más adecuado (particularmente, como suele ser el caso cuando hay una masa palpable). Para evitar los riesgos de este procedimiento, debe pararse la lactancia antes de la biopsia, usar profilaxis antibiótica y vigilar la hemostasia.

Una vez confirmado que la gestante padece un cáncer, el siguiente objetivo será etiquetar el estadio de la enfermedad para poder plantear la mejor alternativa terapéutica.

Las consecuencias de la exposición prenatal dependen de la dosis de radiación y del momento de la gestación. La irradiación durante el periodo de implantación lleva a la muerte embrionaria. Durante la organogénesis pueden ocurrir malformaciones con exposiciones mayores de 0,05 Gy. Además, puede haber otras consecuencias como el retraso en el crecimiento y microcefalia: el retraso mental puede acontecer con una exposición de 0,06-0,3 Gy cuando el feto tiene 8-15 semanas y más de 0,3 Gy cuando tiene entre 16-25 semanas. Además, la irradiación puede predisponer a la esterilidad y a la carcinogénesis infantil. En líneas generales, una placa de tórax supone una exposición muy por debajo a lo descrito anteriormente y es razonable realizarla si clínicamente está indicado con protección abdominal. La TC abdominopélvica expone al feto a una dosis de hasta 0,09 Gy; por ello, está contraindicada y se debe sustituir por una ecografía. De manera similar, debe evitarse la RM (particularmente en el primer trimestre, dado que no hay datos de seguridad de RM) y la gammagrafía ósea (particularmente por eliminar el contraste por vejiga).

Características clinicopatológicas

La edad media de las mujeres de cáncer de mama en el embarazo es de 33 años, y el diagnóstico suele realizarse a la semana 17-25. Los estudios descriptivos realizados han demostrado que los tumores asociados a gestación y lactancia son locorregionalmente más avanzados. La incidencia de carcinoma inflamatorio es del 1,5-4%, y dos tercios presentan afectación axilar. Al igual que en el resto de las mujeres que presentan un cáncer de mama, la mayoría de los tumores de mujeres gestantes son carcinomas ductales invasivos; además, suelen ser pobremente diferenciados, con receptores estrogénicos negativos y con sobreexpresión de HER-2[5].

Tratamiento

Cirugía

La cirugía es el tratamiento de elección para cáncer de mama. Dado que generalmente se realiza bajo anestesia general, ésta supone un riesgo potencial para el feto: bajo peso, retraso intrauterino y prematuridad. Sin embargo, no hay mayor riesgo de muerte intraútero o malformaciones congénitas.

Una cirugía menor y con linfadenectomía axilar no supone mayor riesgo para el feto. Dado que la radiación está contraindicada, se prefiere la mastectomía radical modificada para obviar la radiación.

No se conoce la seguridad de la biopsia con técnica de ganglio centinela, por lo que no se recomienda[6].

Radioterapia

Obviamente, la radiación utiliza dosis más altas que las técnicas de imagen[7]. Sin embargo, en caso de urgencia se pueden irradiar determinadas localizaciones maternas sin un riesgo extraordinariamente alto para el feto.

En el caso de la radioterapia adyuvante, la recomendación es posponerla a después del parto, aunque se desconoce el beneficio de radioterapia más allá de la semana 8 tras el tratamiento quimioterápico adyuvante. Esta balanza riesgo-beneficio debe discutirse con la paciente.

Quimioterapia

No tiene una contraindicación absoluta en el embarazo. Se estima que retrasar de 3-6 meses el tratamiento sistémico en pacientes embarazadas y cáncer incrementa potencialmente el riesgo de metástasis un 5-10% (Nettleton, 1996).

Interacciones: quimioterapia y madre

Los cambios fisiológicos del embarazo pueden alterar la farmacocinética/dinámica de los citotóxicos: por ejemplo, el líquido amniótico puede actuar como tercer espacio, donde se pueden acumular fármacos y retrasar su eliminación: por ejemplo, metotrexato.

Agentes quimioterápicos y feto

El índice rápido de división celular del feto puede alterarse por la quimioterapia, particularmente los fármacos que actúan en la síntesis de ADN y microtúbulos. Metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU) suelen entrar en el líquido amniótico, mientras que doxorrubicina no penetra, epiadriamicina en niveles muy bajos, y no se tienen datos de paclitaxel.

Si se administra quimioterapia las semanas primeras del embarazo probablemente se produzca un aborto espontáneo, además de riesgo de malformaciones (se estima que el riesgo es de un 17%, e incluso mayor si se utiliza poliquimioterapia o quimiorradioterapia). Los fármacos más teratogénicos son los antimetabolitos (5-FU, capecitabina, pemetrexed, raltitrexed, gemcitabina) y los agentes alquilantes (ciclofosfamida, tiotepa, clorambucil).

A partir del segundo trimestre ya se puede valorar la administración de quimioterapia porque se ha completado la organogénesis. En la única serie prospectiva, 24 mujeres con cáncer de mama fueron tratadas con doxorrubicina (50 mg/m^2 infusión continua (ic.) 72 h), ciclofosfamida (500 mg/m^2 el día 1) y *bolus* de 5-FU 500 mg/m^2/3-4 semanas los días 1 y 4; no hubo malformaciones congénitas ni muertes fetales. Se ha sugerido que la quimioterapia a partir del segundo trimestre se asocia a parto prematuro o preeclampsia. Es de esperar que los niños con exposición intraútero a quimioterapia tuvieran retraso en el crecimiento intrauterino, aunque en las series retrospectivas no es mayor del 10% de retraso para la edad gestacional. Quizás esto sea debido a la indicación de inducir el parto demasiado pronto más que a la propia quimioterapia. Es difícil establecer las toxicidades específicas de cada uno de los agentes citotóxicos. Las antraciclinas se pueden administrar con seguridad en segundo y tercer trimestre, con pocas complicaciones periparto y fetales. Por otra parte, vinorelbina, 5-FU, paclitaxel y docetaxel no están recomendadas, aunque se han descrito casos aislados en los cuales se han utilizado sin complicaciones inesperadas[8-10]. Se desconocen los efectos a largo plazo en el niño que ha sido expuesto a una quimioterapia intraútero. Se podría pensar que la quimioterapia puede dañar las gónadas, dando problemas de fertilidad o de teratogenicidad en generaciones sucesivas, o pudiera ocasionar daño de órgano que pudiera manifestarse en etapas más tardías de la vida; sin embargo, los pocos estudios que hay demuestran que todos estos niños se desarrollaron normalmente, sin retrasos físicos o neurológicos, fisiológicos[11].

Factores de crecimiento

En ocasiones se necesita apoyo hematológico con gactores estimuladores de colonias de granulocitos (GCSF) en algunos regímenes de quimioterapia; los pocos artículos comunicados de exposición GCSF intraútero no han demostrado complicaciones inmediatas.

Terapia de diana molecular

Los estudios epidemiológicos han demostrado que hay mayor incidencia de tumores HER-2 positivo en cáncer de mama metastásico y embarazo, por lo que se debiera valorar tratamiento con trastuzumab en estos casos. Sin embargo, la

expresión de HER-2 también es mayor en tejidos embrionarios (potencial papel en el desarrollo embrionario), además la experiencia es limitada, por lo que no se recomienda formalmente[12].

Hormonoterapia

En los estudios animales, se concluye que tamoxifeno puede ser potencialmente teratogénico. En una comunicación con 50 embarazos que recibieron tamoxifeno se comunicaron 10 alteraciones en el feto: defectos craneofaciales, displasia oculoauriculovertebral, genitales ambiguos. Por lo tanto, está contraindicado.

Bifosfonatos

Se emplean en el manejo de cáncer de mama y metástasis óseas. Hay escasas comunicaciones de bifosfonatos para hipercalcemia tumoral durante el tercer trimestre de embarazo: los niños sufrieron hipocalcemia al nacer, aunque el desarrollo inmediato posterior fue normal. Los efectos a largo plazo se desconocen, por lo que deben evitarse.

Cese de embarazo

La legislación penal española contempla, en su artículo 417 bis, el aborto terapéutico en casos de «grave peligro para la vida o la salud física o psíquica de la embarazada, que el embarazo sea consecuencia de un hecho constitutivo de delito de violación del artículo 419, siempre que el aborto se practique dentro de las 12 primeras semanas de gestación y que el mencionado hecho hubiese sido denunciado o que se presuma que el feto habrá de nacer con graves taras físicas o psíquicas, siempre que el aborto se practique dentro de las 22 primeras semanas de gestación».

En ocasiones se valoraba el cese del embarazo al diagnosticar a una mujer con cáncer de mama. Anteriormente se consideraba esta opción, basándose en que los cambios hormonales del embarazo pueden influir en el crecimiento tumoral. Sin embargo, el aborto terapéutico no mejora el pronóstico.

Esta opción puede ser razonable si un tratamiento potencialmente curativo dado a la madre pudiera ser tóxico para el feto (p. ej. cáncer de mama localmente avanzado). Se debe asesorar a la madre para que tome la opción más adecuada.

La supresión de la lactancia no mejora el pronóstico, si bien se debe suspender si hay quimioterapia en lactancia, porque varios citotóxicos (metotrexato, ciclofosfamida) pasan a la leche materna.

Pronóstico del cáncer de mama asociado al embarazo

El cáncer de mama asociado al embarazo se ha asociado a un pronóstico malo; las primeras series mostraban una supervivencia a 5 años del 20%. Sin embargo, los datos actuales muestran que ahora no se retrasa tanto el diagnóstico, y que el tratamiento multidisciplinario (que previamente se omitía) permite supervivencias globales en mujeres con estadios I y II en torno al 75%, similar a mujeres de la misma edad no embarazadas.

Consecuencias del embarazo en mujeres que han tenido un cáncer de mama

Según datos retrospectivos limitados, el embarazo no parece afectar a la supervivencia en mujeres con historia previa de cáncer de mama, y no hay muestras de efectos nocivos para el feto. Algunos médicos recomiendan que se dé 2 años de espera después del diagnóstico para poder detectar y tratar una recidiva precoz.

CÁNCER Y DIÁLISIS

La asociación de cáncer y diálisis es un hecho poco frecuente en la práctica clínica diaria; sin

Tabla 1. Ajuste de dosis en insuficiencia renal

Fármaco	30-60 ml/min	10-30 ml/min	< 10 ml/min
Bleomicina	75%	75%	50%
Capecitabina	75%	No administrar	No administrar
Ciclofosfamida	100%	100%	50%
Cisplatino	50%	No administrar	No administrar
Gemcitabina	100%	No hay datos	No administrar
Ifosfamida	100%	100%	50%
Irinotecán	100%	No hay datos	No administrar
Metotrexato	50%	No administrar	No administrar
Mitomicina	75%	75%	50%
Nitrosoureas	No administrar	No administrar	No administrar
Oxaliplatino	100%	No administrar	No administrar
Raltitrexed	50%	No administrar	No administrar
Topotecán	1 mg/m^2/d	0,5 mg/m^2/d	No administrar

Porcentaje de dosis a administrar según el aclaramiento de creatinina. Por encima de 60 ml/min, administrar el 100% de la dosis.

embargo, los enfermos oncológicos pueden presentar diversas complicaciones renales debidas tanto a la enfermedad como a los tratamientos administrados. El riñón es la vía de eliminación principal de un gran número de agentes quimioterápicos, y puede verse alterado en circunstancias muy diversas: utilización de algunos agentes citotóxicos, síndrome de lisis tumoral o por acción de la propia neoplasia a nivel renal (uropatías obstructivas, «riñón del mieloma», etc.)[13]. Además, es posible encontrarse con pacientes oncológicos que están siendo sometidos a programas de hemodiálisis por insuficiencias renales, ya sea por otras enfermedades o por nefrectomías bilaterales. Cada una de estas circunstancias tiene mecanismos etiopatogénicos diferentes, pero tienen en común el desarrollo de insuficiencias renales en las que la diálisis puede ser un procedimiento terapéutico clave.

Si bien la insuficiencia renal puede afectar a todos los procesos farmacocinéticos (absorción, distribución, metabolismo y excreción), las alteraciones en la eliminación son las que tienen mayor trascendencia. Cuando la excreción renal es la vía principal de eliminación de un fármaco y sus metabolitos, el deterioro de la función renal conduce a una acumulación del medicamento con el consiguiente riesgo de toxicidad, ya que su aclaramiento desciende en función directa de la reducción del filtrado glomerular, prolongando su vida media[14].

En la prescripción de citostáticos a pacientes con insuficiencia renal deben seguirse ciertos principios generales: seleccionar fármacos con perfil de seguridad bien conocido y vida media breve, preferir fármacos cuya eliminación no sea renal, ajustar su dosis en función del aclaramiento, evitar asociaciones de fármacos con el fin de reducir el riesgo de interacciones, y evitar fármacos que causen retención hidrosalina. Sin embargo, el estrecho margen terapéutico de estos fármacos obliga a hacer consideraciones especiales (Tabla 1).

Los métodos de sustitución de la función renal (hemodiálisis, diálisis peritoneal o hemofiltración continua) afectan a la eliminación de fármacos en función de diversos factores, tanto dependientes del fármaco (peso molecular, liposolubilidad, grado de unión a proteínas plasmáticas y volu-

men de distribución), como del procedimiento (composición química y superficie de la membrana de diálisis, flujo de los líquidos de diálisis). Es fundamental conocer cómo se comportan los medicamentos durante estos procedimientos, ya que los medicamentos se eliminan principalmente por difusión, en relación inversa a la raíz cuadrada de su peso molecular. Los fármacos con un peso molecular menor de 500 D se hemodializan con facilidad y se pueden perder en cantidad suficiente como para requerir suplementos tras el procedimiento. La diálisis peritoneal es menos eficaz que la hemodiálisis para la eliminación de fármacos del organismo, y la información disponible a este respecto es menor[15].

Diálisis y toxicidad renal por la quimioterapia

Muchos citostáticos y sus metabolitos activos se excretan total o parcialmente por vía renal, siendo la nefrotoxicidad su toxicidad limitante de dosis. Pueden afectar a diferentes estructuras: el glomérulo, el túbulo proximal o distal, el intersticio e incluso la microvascularización del riñón. Los síntomas varían desde una elevación asintomática de la creatinina a una insuficiencia renal aguda con oligoanuria que requiera el uso de diálisis. La lista de fármacos que pueden producir toxicidad renal es amplia, e incluye al cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, hidroxiurea, ifosfamida, ciclofosfamida, metotrexato, mitomicina C, nitrosoureas, raltitrexed, estreptozocina, etopósido y topotecán, entre los más usados.

La toxicidad renal que puede producir el cisplatino es la que mejor está estudiada. Se traduce en la elevación de la creatinina sérica y especialmente en la pérdida de electrólitos (sodio, magnesio, calcio, fósforo o potasio), que aparecen en un plazo de días a semanas. La hipomagnesemia es sintomática en un 10% de los pacientes e incluso puede prolongarse meses o años. Es una toxicidad acumulativa y dependiente de la dosis, que suele presentarse al superar los 50 mg/m^2 en una administración única[16]. El daño tubular aumenta si se administran simultáneamente otros agentes nefrotóxicos (aminoglucósidos, anfotericina B, contrastes yodados, bleomicina, etc.). En caso de toxicidad grave, el cisplatino puede provocar un fracaso renal agudo, requiriendo diálisis, por lo que la mejor forma de evitar complicaciones es comprobar la normalidad de la función renal antes del inicio del tratamiento, considerándose seguro un aclaramiento de más de 50 ml/min (aunque en personas de edad superior a los 70 años se aconseja un mínimo de 70 ml/min)[17].

Lo anteriormente expuesto ha motivado, en las últimas décadas, la aparición de nuevos fármacos que conserven la actividad del cisplatino pero con menor toxicidad renal. Carboplatino y oxaliplatino son dos derivados de sales de platino que mejoran el perfil de toxicidad de su predecesor. Carboplatino es 10 veces más hidrosoluble que cisplatino, y por ello se elimina más fácilmente por el riñón. Para un ajuste más adecuado de su dosis a la función renal se utiliza la fórmula de Calvert. Por otra parte, existen estudios que indican que oxaliplatino puede utilizarse a dosis plenas (130 mg/m^2) en monoterapia cada 3 semanas en pacientes con disfunción renal leve-moderada, sin ser necesaria una reducción de la dosis[18].

La mitomicina C es otro potencial fármaco nefrotóxico, pudiendo desarrollar un síndrome hemolítico-urémico (con dosis acumuladas superiores a 60 mg/m^2) caracterizado por la aparición de trombos plaquetarios en la microcirculación renal, con anemia hemolítica microangiopática, lo que conduce al fracaso renal agudo asociado, a veces, con trastornos neurológicos. Su origen se atribuye a una agresión directa del fármaco sobre el endotelio vascular y debe tratarse con plasmaféresis asociado, a veces, con hemodiálisis.

La capecitabina es un profármaco oral del 5-FU cuyo perfil de seguridad es claramente desfavorable cuando el aclaramiento es inferior a 30 ml/min, por lo que se desaconseja su utilización en estas circunstancias. Datos de eficacia y seguridad de capecitabina en pacientes con aclaramientos ente 30-50 ml/min, mostraron que la incidencia de efectos adversos grado III-IV fue superior. Según esta información, se recomienda reducir un 25% la dosis inicial del fármaco[19].

La toxicidad renal del metotrexato se manifiesta de forma aguda, y se debe a la precipitación

del fármaco o sus metabolitos en el túbulo renal cuando el pH es ácido. Para prevenirlo, lo más adecuado es una correcta hidratación y alcalinización de la orina, con monitorización del metotrexato en sangre, hasta que su concentración disminuya a 10^{-8} mol/l, o menos, 24-48 h tras su administración.

Con la ifosfamida, y con menos frecuencia con la ciclofosfamida, se puede producir una disfunción tubular con acidosis tubular, glucosuria, fosfaturia e hipofosfatemia, hipopotasemia y acidosis metabólica hiperclorémica, a los que puede asociarse un ligero aumento de la creatinina. Se han descrito casos de diabetes insípida nefrogénica y de síndrome se secreción inadecuada de hormona antidiurética. Además, causan cistitis hemorrágica por la presencia de acroleína entre sus metabolitos[20]. En casos de toxicidad grave (por asociación de otros agentes nefrotóxicos) puede aparecer una necrosis tubular aguda. También se han descrito casos de daño permanente años después de completar el tratamiento, traducidos como cuadros de hipofosfatemia crónica con raquitismo en niños, e incluso insuficiencia renal crónica, requiriendo diálisis. El tratamiento en caso de aparecer una insuficiencia renal aguda es de apoyo habitual, asociando hemodiálisis si es preciso. Para prevenirlo, se utiliza la estrategia de administración fraccionada de la dosis, ya que la utilización de mesna no consigue reducir la toxicidad renal, aunque sí evita la cistitis hemorrágica[21].

Las nitrosoureas como la carmustina (BCNU), la lomustina (CCNU) o la semustina (metil-CCNU) pueden provocar toxicidad renal. Aparece hasta en un 6,7% de los casos y se relaciona con la dosis total acumulada, siendo algo más frecuente en el caso de la semustina[22]. Se caracteriza por una nefritis intersticial con glomeruloesclerosis que clínicamente se expresa como una elevación progresiva de la creatinina que puede llegar a precisar diálisis. La estreptozocina puede provocar nefrotoxicidad en un 65% de los pacientes tratados, de mecanismo desconocido, apreciándose una atrofia tubular con nefritis tubulointersticial. Clínicamente suele debutar con una proteinuria a la que se pueden asociar otros signos de tubulopatía como acidosis tubular renal o un síndrome de Fanconi, y también una elevación de la creatinina. Se han descrito, además, hasta en un 11% de los casos, insuficiencias renales fatales[23].

La aldesleucina (IL-2) puede provocar una insuficiencia por efecto tóxico directo sobre el riñón y por falta de perfusión debida al síndrome de extravasación capilar[24]. Es generalmente reversible al interrumpir el tratamiento, aportando suero salino y vasopresores. También el IFN α puede provocar una proteinuria, incluso masiva, con insuficiencia renal.

Diálisis y síndrome de lisis tumoral

El síndrome de lisis tumoral representa una complicación metabólica caracterizada por la aparición de hiperuricemia, hiperpotasemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia, en ocasiones con una evolución fatal por fracaso renal agudo[25]. Ocurre como resultado de la liberación rápida de contenidos intracelulares al flujo sanguíneo, los cuales tienden a aumentar hasta concentraciones que causan riesgo vital. Las arritmias cardíacas letales son la consecuencia más seria de la hiperpotasemia; y la hiperfosfatemia puede conducir a insuficiencia renal aguda. Este síndrome ocurre más a menudo en los pacientes con masas tumorales grandes y fracciones proliferativas elevadas, que son muy sensibles al tratamiento citostático (linfomas de alto grado, leucemias y, menos frecuentemente, algunos tumores sólidos como germinales o microcíticos de pulmón)[26].

Existen diferentes grados de síndrome de lisis tumoral, las formas graves conducen rápidamente a la insuficiencia renal aguda, con múltiples trastornos iónicos que obligan a recurrir a la diálisis. Las formas leves, con aumento leve de la LDH y de los uratos, sólo requieren tratamiento con alopurinol.

Es fundamental llevar a cabo una serie de maniobras profilácticas que eviten su aparición, de manera que se inhiba la formación de ácido úrico, favorecer su degradación y aumentar su excreción renal. Conseguir un flujo renal adecuado es un elemento básico en la profilaxis y tratamiento del síndrome de lisis tumoral. En general se recomienda la administración de 3 l de suero gluco-

salino durante las 24 h previas al tratamiento, y mantener esta pauta durante los siguientes 2-7 días según la evolución del paciente. Se debe mantener un pH urinario por encima de 7, lo cual se consigue administrando bicarbonato sódico por vía oral, a razón de 3 g/3-6 h. El alopurinol es un potente inhibidor de la xantina oxidasa, que consigue inhibir la vía de degradación de las purinas, evitando en gran medida el paso de hipoxantina a xantina, y de ésta a ácido úrico, siendo utilizado a dosis de 300 mg vía oral. La rasburicasa, administrada de forma endovenosa como profilaxis o tratamiento del síndrome de lisis tumoral a dosis de 0,2 mg/kg el día antes de la quimioterapia hasta 5 días después, se ha asociado a mayores reducciones del ácido úrico plasmástico en comparación con alopurinol[27]. La diálisis estará indicada en los casos graves de síndrome de lisis tumoral con insuficiencia renal aguda, pero también en aquellas situaciones en las que se prolongan las alteraciones electrolíticas y si existe sobrecarga hídrica.

Diálisis y riñón tumoral

La acción que diferentes enfermedades neoplásicas pueden provocar sobre el propio riñón puede conducir a situaciones de fracaso renal. Así, la insuficiencia renal es una complicación frecuente en el mieloma múltiple (20-30%), con impacto negativo en la supervivencia global. Es multifactorial, y frecuentemente se correlaciona con la proteinuria de Bence-Jones (sobre todo cadenas K), con la hipercalcemia, o con ambas. También se ha correlacionado con las infecciones, la hiperuricemia, episodios de deshidratación, y con la amiloidosis (10-15%). El llamado «riñón del mieloma» se caracteriza por la presencia de cilindros grandes, céreos y laminados en los túbulos distales y colectores. La quimioterapia y una buena hidratación son esenciales para manejar a los pacientes con mieloma e insuficiencia renal.

No debemos olvidar que aquellos tumores que afectan a la vía excretora urinaria pueden desencadenar alteraciones en la función renal. Así, tumores vesicales o aquellos que provocan uropatía obstructiva por compromiso ureteral pueden conducir a situaciones de insuficiencia renal que, si no son rápidamente solucionadas, pueden necesitar la inclusión de pacientes en programas de hemodiálisis.

Cáncer en pacientes en programas de diálisis

El mayor número de pacientes involucrados en programas de hemodiálisis y su esperanza de vida hace que los pacientes vivan lo suficiente para que estén en riesgo de desarrollar neoplasias[28]. Existen varias publicaciones que señalan una mayor incidencia de determinadas neoplasias en pacientes en programas de diálisis. Un estudio japonés, con participación de 38 centros, señaló un 0,61% de carcinomas de células renales y un 0,26% de cánceres de vejiga. Además, se ha descrito un incremento de carcinomas de paratiroides en este subgrupo poblacional.

En resumen, diversas circunstancias y/o terapias oncológicas pueden conducir a alteraciones de la función renal, generalmente reversibles, pero que en algunos casos llegan a precisar de programas de hemodiálisis. En este contexto, el tratamiento oncológico se complica y precisa de un grupo multidisciplinario en el que participen oncólogos y nefrólogos, teniendo en cuenta las rutas metabólicas de los fármacos administrados, utilizando, en la medida de lo posible, fármacos que se metabolicen por otras vías.

CÁNCER Y ENFERMEDADES DEGENERATIVAS

Los avances que se han producido en el tratamiento del cáncer y sus consecuencias claramente positivas en cuanto a efectividad y efectos secundarios han hecho que se planteen tratamientos antineoplásicos a pacientes que presentan otras comorbilidades y, a los cuales, hasta hace poco tiempo la relación beneficio-perjuicio no animaba a utilizar estos tipos de tratamientos.

Esto, que por una parte parece altamente positivo para todos, también conlleva una serie de implicaciones y complicaciones añadidas en la práctica clínica diaria, que intentaremos analizar en las próximas líneas.

Uno de los problemas con los que nos enfrentamos habitualmente a la hora de decidir qué tratamiento aplicamos a un paciente oncológico es el impacto que los efectos secundarios pueden tener sobre él; de hecho, habitualmente disponemos de diferentes tratamientos con la misma actividad para una misma situación, pero que difieren en cuanto a efectos secundarios, y nos basamos en estas diferencias para tomar una decisión en cuanto a ese paciente en concreto.

En los pacientes con enfermedades degenerativas, y nos centraremos a partir de ahora en aquellos procesos que afectan al sistema nervioso, dadas sus implicaciones así como que otras enfermedades como las renales ya han sido tratadas previamente en este capítulo, la elección de un determinado tratamiento va a ser muy importante debido a que éste puede conllevar un empeoramiento de sus síntomas. Revisaremos de una manera muy somera las principales complicaciones neurológicas que algunos quimioterápicos pueden producir de manera general y, en concreto, sobre pacientes con deterioro previo (Tabla 2).

Tabla 2. Resumen de toxicidades neurológicas más importantes en función del grupo terapéutico

Grupo de fármacos	Toxicidades neurológicas
Agentes alquilantes	Neuropatía periférica Encefalopatía Extrapiramidalismo
Antimetabolitos	Encefalopatía Mielopatía Leucoencefalopatía Demencia
Taxanos	Neuropatía periférica
Alcaloides de la vinca	Neuropatía periférica
Corticoides	Miopatía Síntomas neuropsiquiátricos
Tamoxifeno	Degeneración retiniana
Suramina	Cuadro similar a Guillain-Barré

Los agentes alquilantes, en especial el cisplatino, provocan apoptosis neuronal; esto produce una neuropatía específica de todos conocida, dosis dependiente, especialmente si se sobrepasan los 400 mg/m^2, y que en pacientes con neuropatía de otro origen puede significar un empeoramiento franco. De igual manera, otros signos, como el denominado signo de Lhermitte, pueden ser aún más llamativos en pacientes afectados de esclerosis múltiple. Otro tipo de afectación es la ototoxicidad, la cual puede empeorar las situaciones previas en pacientes afectos de trastornos neurosensoriales previos.

Otro grupo de fármacos dentro de los agentes alquilantes, como las nitrosoureas, y en especial si se asocia a radioterapia cerebral, pueden empeorar aspectos cognitivos en pacientes mayores o con deterioros previos tipo demencia.

En cuanto a los antimetabolitos, el metotrexato, a dosis endovenosas altas o administrado de manera intratecal, puede producir un cuadro similar a la mielopatía transversa; esta rara complicación, pero de desastroso final para el paciente, puede empeorar cuadros de degeneración medular de otra etiología. Por otra parte, la administración de metotrexato a dosis altas puede producir, incluso meses o años después, cuadros de leucoencefalopatía crónica que pueden simular otras etiologías distintas a la tóxica si no se conoce este dato.

Con los alcaloides vegetales como los taxanos, la afectación neuropática puede empeorar la situación previa de algunos pacientes con esta sintomatología por otras causas médicas. Los alcaloides de la vinca ofrecen un perfil similar de complicaciones en cuanto a este tipo concreto de afectación nerviosa.

Es conveniente analizar también la situación de otros fármacos aparentemente menos «peligrosos», pero que pueden conllevar deterioros más acentuados en pacientes con trastornos degenerativos; es el caso de tamoxifeno, el cual, en pacientes con degeneración retiniana diabética puede empeorar su situación; los corticoides, de uso casi universal en nuestros pacientes, producen cuadros

de miopatía importantes que, en algunos pacientes afectos de enfermedades degenerativas musculares, puede empeorar de manera significativa su situación; el IFN α puede ocasionar cuadros de encefalopatía e incluso de demencias persistentes, por lo que su uso debe ser cauteloso en personas con signos de esta afectación cerebral.

No es misión de este capítulo describir todas las toxicidades neurológicas que producen los antineoplásicos, pero sí pretende alertar sobre la mayor incidencia de complicaciones en determinados subgrupos de pacientes afectos de enfermedades neurológicas degenerativas.

Todos estos datos, a pesar de la poca bibliografía existente al respecto, deben ser tenidos en cuenta a la hora de decidir qué fármaco vamos a utilizar en un determinado paciente en el cual nos importa tanto la respuesta del tumor como no empeorar su calidad de vida.

Enganchamos en este momento con la decisión de qué pacientes deben tratarse con tratamientos antineoplásicos cuando sufren una enfermedad degenerativa de mayor o menor gravedad que complica su expectativa de vida de manera importante. Está claro que es una decisión que debe venir marcada por múltiples factores (experiencia del equipo médico, enfermedad de base, pronóstico de dicha enfermedad y del cáncer, calidad de vida con y sin tratamiento y, por supuesto, los deseos del paciente y su familia respecto a lo que se les ofrece).

Es en estos casos en que la comunicación entre médico-paciente-familia se vuelve más compleja y, a la vez, más importante con vistas a tomar una decisión que satisfaga a todos; es importante entender que, muchas veces, la idea de calidad de vida del médico no tiene por qué coincidir con la del paciente o su familia, para los cuales un pequeño beneficio del tratamiento supone una gran esperanza en el día a día.

Es necesario, de igual manera, conocer los aspectos eticolegales que cada situación va a producir en relación con la independencia del paciente para tomar decisiones o los conflictos familiares al respecto; en estos casos el médico debe conocer, al menos desde un punto de vista básico, los ordenamientos existentes en nuestro país en cuanto a los derechos de los pacientes, así como los relacionados con la protección de los mismos. De igual manera, debe servir de facilitador entre el paciente, su familia y el sistema para poner en contacto a todas las partes y obtener la mejor situación social y humana para ellos.

En ocasiones el manejo de estos pacientes supone desarrollar un trabajo multidisciplinario muy complejo y que obliga a coordinar a muchos profesionales en situaciones, a veces, poco protocolizadas y de difícil manejo. Es importante que el oncólogo tome un papel líder en el grupo de profesionales que estén implicados en el manejo de todos los aspectos de la enfermedad, de manera que el mensaje recibido por el paciente y su familia sea único y homogéneo.

BIBLIOGRAFÍA

1. White TT. Carcinoma of the breast and pregnancy: analysis of 920 cases collected from the literature and 22 new cases. Ann Surg 1954;139:9-18.
2. Langagergaard V, Gislum M, Skriver MV, et al. Birth outcome in women with breast cancer. Br J Cancer 2006;94:142-6.
3. Nicklas AH, Baker ME. Imaging strategies in the pregnant cancer patient. Semin Oncol 2000;27:623-2.
4. Ahn BY, Kim HH, Moon WK, et al. Pregnancy- and lactation-associated breast cancer: mammographic and sonographic findings. J Ultrasound Med 2003;22:491-7.
5. Aziz S, Pervez S, Khan S, et al. Case control study of novel prognostic markers and disease outcome in pregnancy/lactation-associated breast carcinoma. Pathol Res Pract 2003;199:15-21.
6. Berry DL, Theriault RL, Holmes FA, et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. J Clin Oncol 1999;17:855-61.
7. Ruo Redda MG, Verna R, Guarneri A, et al. Timing of radiotherapy in breast cancer conserving treatment. Cancer Treat Rev 2002; 28:5-10.
8. Cuvier C, Espie M, Extra JM, et al. Vinorelbine in pregnancy. Eur J Cancer 1997;33:168-9.
9. Gadducci A, Cosio S, Fanucchi A, et al. Chemotherapy with epirubicin and paclitaxel for breast cancer during pregnancy: case report and review of the literature. Anticancer Res 2003;23:5225-30.
10. De Santis M, Lucchese A, De Carolis S, et al. Metastatic breast cancer in pregnancy: first case of chemotherapy with docetaxel. Eur J Cancer Care (Engl) 2000;9:235-7.
11. Avilés A, Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy *in utero*. Clin Lymphoma 2001;2:173-7.
12. Waterston AM, Graham J. Effect of adjuvant trastuzumab on pregnancy. J Clin Oncol 2006;24(2):321-2.
13. Flombaum C. Acute renal failure and dialysis in cancer patients. Crit Care Clin 1988;4(1):61-79.
14. Tabernero J. Empleo de fármacos en la insuficiencia renal. En: Sellares V, Torres A, Hernández D, Ayus J. Manual de nefrología clínica, diálisis y trasplante renal. Madrid: Harcourt; 1998. p. 1061-77.
15. Aronoff G, Berns J, Brier M, et al. Drug prescribing in renal failure. Dosing guidelines for adults. 4.ª ed. Filadelfia: American College of Physicians; 1999. p. 175.
16. Higby DJ, Wallace HJ, Albert DJ, et al. Diaminodichloroplatinum: a phase I study showing responses in testicular and others tumors. Cancer 1974;33:1219.

17. Hargis JB, Anderson JR, Propert KJ, et al. Predicting genitourinary toxicity in patients receiving cisplatin-based combination chemotherapy: a Cancer and Leukemia Group B study. Cancer Chemother Pharmacol 1992;30:291.
18. Takimoto CH. Administration of oxaliplatin to patients with renal dysfunction: a preliminary results of the National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group. Semin Oncol 2003;30:20-5.
19. Cassidy J, Twelves C, Van Cutsem E, et al. First-line oral capecitabine therapy in metastatic colorectal cancer: a favourable safety profile compared with intravenous 5-fluorouracil/leucovorin. Ann Oncol 2002;13(4):566-75.
20. Stillwell TJ, Benson RC, DeRemee RA, et al. Cyclophosphamide-induced bladder toxicity in Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum 1988;31:465.
21. Schuchter LM, Hensley ML, Meropol NJ, et al. 2002 update of recommendations for the use of chemotherapy for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants: Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2002;20:2895.
22. Weiss RB, Posada JG, Kramer RA, et al. Nephrotoxicity of semustine. Cancer Treat Rep 1983;67:1105-12.
23. Broder LE, Carter SK. Pancreatic islet cell carcinoma. Results of therapy with streptozotocin in 52 patients. Ann Intern Med 1973; 79:108.
24. Belldegrun A, Webb DE, Austin HA, et al. Effects of interleukin-2 on renal function in patients receiving immunotherapy for advanced cancer. Ann Intern Med 1987;106:817.
25. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Metabolic emergences. Principles & Practice of Oncology. 7.ª ed. Filadelfia: Lippincott-Williams & Wilkins Publishers; 2004. p. 2292.
26. Baeksgaard L, Sorensen JB. Acute tumor lysis syndrome in solid tumors: a case report and review of the literature. Cancer Chemother Pharmacol 2003;51:187.
27. Goldman B, Holcenberg JS, Finklenstein JZ, et al. A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukaemia at high risk for tumor lysis. Blood 2001; 97:2998.
28. Eneman JD. Cancer management in patients with end-stage renal disease. Oncology 2005;19(9):1199-214.

Sección U
Efectos secundarios del tratamiento

Eduardo Díaz-Rubio

Capítulo 83

Efectos secundarios de los tratamientos sistémicos, toxicidad hematológica, digestiva, alopecia, cardiovascular

83.1. Toxicidad hematológica
Emilio Esteban González y María Luque Cabal

83.2. Toxicidad digestiva
Emilio Esteban González y Noemí Villanueva Palicio

83.3. Alopecia
Emilio Esteban González y Pedro Pablo Berros Fombella

83.4. Toxicidad cardiovascular
Emilio Esteban González y Beatriz Llorente Ayala

Capítulo 84

Toxicidad local de la quimioterapia
Paula Jiménez Fonseca, María Luque Cabal y Ángel Jiménez Lacave

Capítulo 85

Segundos cánceres primarios
Julio Rifà Ferrer, Antonia Perelló Martorell, Jesús Alarcón Company y Pilar Mut Sanchís

Toxicidad hematológica

Emilio Esteban González y María Luque Cabal

INTRODUCCIÓN

El abordaje terapéutico antineoplásico ha permitido incrementar en los últimos años el número de pacientes que sobreviven largo tiempo libres de enfermedad. No obstante, estos tratamientos pueden presentar de forma aguda o crónica diversos efectos secundarios. En cualquier caso, las alteraciones hematológicas son frecuentes en el paciente con cáncer, ya sea por su enfermedad o por el tratamiento de la misma. De forma característica la quimioterapia (QT) y la radioterapia (RT) lesionan a aquellos tejidos que tienen índices de proliferación altos, tanto tumorales como sanos, como las células de la médula ósea, entre otras. Los agentes citotóxicos, por ello, pueden ocasionar pancitopenia aguda, crónica o hipoplasia medular[1].

HEMATOPOYESIS

La hematopoyesis normal es el resultado del equilibrio entre la producción de células sanguíneas, su supervivencia en el sistema vascular y su eliminación en el sistema reticuloendotelial. La concentración de las células de la sangre suele ser en condiciones normales bastante uniforme, pese a que la vida media (vm) de las distintas líneas celulares oscila entre unas horas para los granulocitos, 7-10 días para las plaquetas, y 100-120 días para los eritrocitos. La producción relativamente constante de células hemáticas está regulada por un tejido medular complejo caracterizado por la existencia de células progenitoras hematopoyéticas comprometidas con una línea celular específica. Estas células progenitoras comprometidas se originan a partir de las células primitivas pluripotenciales que tienen capacidad de autorrenovación y de diferenciación hacia un amplio conjunto de precursores medulares (Fig. 1). Las células progenitoras comprometidas presentan de forma progresiva una capacidad creciente de diferenciación y proliferación, y una capacidad decreciente de autorrenovación[2].

MECANISMO DE ACCIÓN CITOTÓXICO

La mayor parte de los fármacos citotóxicos interfieren con uno o más procesos celulares relacionados con la reparación para la división celular o con el proceso mecánico de la mitosis. Como el proceso de división celular es común para todas las células, el mecanismo de acción no es específico para unas células concretas y no es posible destruir las células neoplásicas sin afectar también a células sanas en división. Todos los fármacos antitumorales ejercen su acción tanto sobre células neoplásicas como sanas, y la relación entre estas dos acciones (índice terapéutico) determina la toxicidad del fármaco a sus dosis eficaces antitumorales. Por lo tanto, para que el tratamiento antineoplásico sea eficaz es preciso asumir algún grado de toxicidad. El espectro tóxico de estos fármacos es muy amplio, pudiendo afectar a cualquier sistema del organismo, lo que depende en parte de la tasa de células en división o replicación de cada sistema[3]. La mielotoxicidad es, por ello, la consecuencia más frecuente así

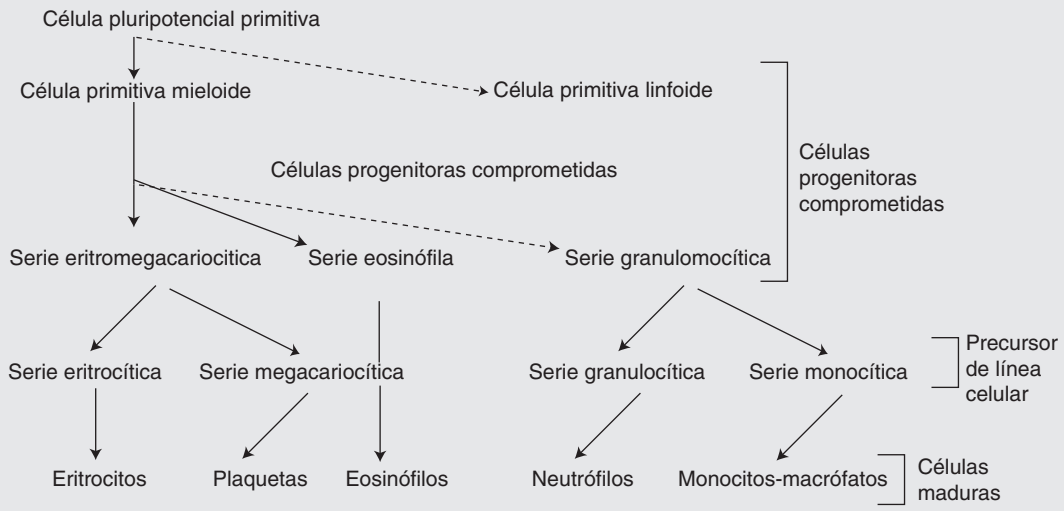


Figura 1. Hematopoyesis. Célula pluripotencial.

como el principal efecto secundario de la mayoría de los agentes citotóxicos, limitando las dosis que se pueden administrar de ellos. Entre los fármacos que originan mayor grado de mielodepresión están las antraciclinas, los agentes alquilantes, los antifolatos y las nitrosoureas. En la actualidad, gracias a la posibilidad de utilizar factores estimulantes de colonias (G-CSF), se pueden administrar dosis más altas que las que se habían definido como dosis máximas en estudios previos. La utilización de factores de crecimiento hematopoyéticos tras la QT favorece la recuperación de la proliferación de las células progenitoras en fase latente, lo que origina una rápida repoblación por células hematopoyéticas funcionales normales[4]. La disminución cuantitativa del recuento hemático que producen la mayor parte de los agentes antineoplásicos es el resultado de la inhibición de la proliferación de las células progenitoras comprometidas con una línea celular en la médula ósea. El nivel máximo de supresión de la médula ósea se produce en las fracciones celulares que presentan una división más activa, como las líneas precursoras de plaquetas y granulocitos. Sólo algunos fármacos lesionan la célula madre pluripotencial primitiva y producen la supresión de las tres líneas celulares. El grado de depresión de una línea hematológica específica también depende de su cinética celular propia en el compartimiento sanguíneo periférico. Así, son toxicidades de aparición más temprana la neutropenia (vm de los granulocitos: 6 h) y la trombocitopenia (vm de las plaquetas: 6-7 días), que la anemia (vm de los eritrocitos: 100-120 días). En muchos casos la supresión de las células hematopoyéticas de la médula ósea, o la interferencia con una línea celular hematopoyética específica es predecible en función del agente utilizado, de su esquema y de su vía de administración. Si el fármaco afecta a células en fase quiescente, puede lesionar la célula madre pluripotencial y suprimir, por ello, las tres líneas celulares, aunque esto ocurre con poca frecuencia (nitrosoureas: carmustina, lomustina). Los fármacos ciclo específicos, como las antraciclinas y algunos agentes alquilantes, producen una mielosupresión más tardía y una recuperación más larga que los agentes fase específicos, tales como los antimetabolitos y los alcaloides de la vinca[5].

Factores dependientes del paciente

El grado de citopenia ocasionada por la QT depende también de la situación del paciente (Tabla 1). Diversos estudios demuestran que la

Tabla 1. Factores que condicionan la mielosupresión		
Fármaco	**Médula ósea**	**Paciente**
Dosis	Vida media celular	Edad
Vía de administración	Fracciones celulares con división más activa	Reserva medular: tratamientos de QT-RT previos, enfermedad de base, etc.
Esquema de tratamiento		Estado nutricional
Combinación con otros tratamientos: citostáticos, radioterapia, antirretrovirales, etc.		Enfermedades concomitantes: inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, tercer espacio, insuficiencia hepática o renal, etc.
Mecanismo de acción del fármaco: ciclo específico, fase específica, fase G0-reposo		Alteraciones enzimáticas primarias o secundarias

Tabla 2. Vías de excreción y metabolización de citotóxicos		
Hepática	**Renal**	**Periférica**
Antraciclinas	Alquilantes	Actinomicina D
Antipurinas	Antipurinas	Bleomicina
Azatioprina	Bleomicina	Busulfán
Alcaloides de la vinca	Carboplatino	Melfalán
Corticoides	Ciclofosfamida	Mostaza nitrogenada
Ciclosfamida	Ara-C	
Ara-C	Etopósido	
DTIC	Hidroxiurea	
Dactinomicina	Metotrexato	
Fluorouracilo	Nitrosoureas	
Hexametilmelamina	Procarbazina	
Mitomicina C	Estreptozotocina	

toxicidad de la QT, en general, es similar en pacientes jóvenes y en pacientes ancianos, a excepción de la toxicidad hematológica, que es más grave en mayores de 65 años[6]. Una reserva medular baja en relación con tratamientos previos de QT o RT, o con la enfermedad de base (p. ej. metástasis óseas), favorece una mayor toxicidad hematológica. La malnutrición y la existencia de enfermedad orgánica concomitante también disminuyen la tolerancia al tratamiento citotóxico. Debe tenerse en cuenta siempre cuál es la vía de eliminación del fármaco (Tabla 2), sobre todo si existe insuficiencia hepática o renal o un tercer espacio. Asimismo, los pacientes VIH+ presentan mayor incidencia de toxicidad secundaria a la QT debido al tratamiento concomitante con fármacos antirretrovirales, la propia inmunodeficiencia adquirida, y las infecciones asociadas a esta enfermedad[5]. En consecuencia, los fármacos antineoplásicos, al dañar el sistema hematopoyético, pueden aumentar el riesgo de infecciones graves, de fenómenos tromboembólicos o hemorrágicos, o de anemia, dependiendo de si alteran la serie granulomonocítica, la serie megacariocítica, o la serie roja, respectivamente.

Mielosupresión

El conocimiento del mecanismo de acción de cada fármaco permite predecir no sólo la rapidez de instauración de la citopenia sino su duración.

Tabla 3. Mecanismo de acción de los agentes citotóxicos

Fármaco	Actividad	Grado de mielosupresión	Nadir (días)	Recuperación medular (días)
Antraciclinas	A	+++	6-13	21-24
Alcaloides de la vinca	B (M)	+/++	4-9	7-21
Mostaza nitrogenada	B (G0)	+++	7-14	28
Antifolatos	B (S)	+++	7-14	14-21
Antipirimidinas	B (S)	+++	7-14	22-24
Antipurinas	B (S)	++	7-14	14-21
Podofilotoxinas	B (M)	++	5-15	22-28
Alquilantes	A, B (G0)	++	10-21	18-40
Nitrosoureas	A	+++	26-60	35-85
Taxanos	B (M, G2)	++/+++	7-14	21
Inhibidores de la topoisomerasa I	B (S)	+++	8-11	21-22
Busulfán	B (G0)	+++	11-30	24-54
Carboplatino	A, B (G1)	+++	16	21-25
Cisplatino	A, B (G1)	++	14	21
Dacarbazina	A	+++	21-28	28-35
Hidroxiurea	B (S)	++	7	14-211
Mitramicina	A	+	5-10	10-18
Mitomicina	A, B (G1, S1)	++	28-42	42-56
Procarbazina	B (S)	++	25-36	35-50

A: ciclo específico, no fase específico; B: fase específico; +: leve; ++: moderado; +++: grave.

En la tabla 3 se indica la fase del ciclo celular donde actúan los agentes quimioterápicos, el grado de leucopenia y trombocitopenia que producen, el nadir de la citopenia y el tiempo para la recuperación medular (Fig. 2). En líneas generales, aquellos fármacos que actúan en fases específicas del ciclo celular producen una citopenia rápida (normalmente neutropenia seguida de trombocitopenia) con una recuperación también rápida, destacando aquellos que actúan en la fase S (síntesis de ADN) o M (mitosis) del ciclo celular. Los que actúan sobre células en fase de reposo-G0 presentan una mielosupresión más tardía y duradera y alcanzan la recuperación hematológica entre los 28-42 días. Los fármacos que dañan células en división pero

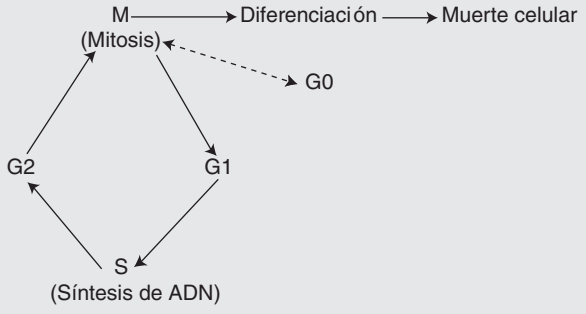


Figura 2. Ciclo celular.

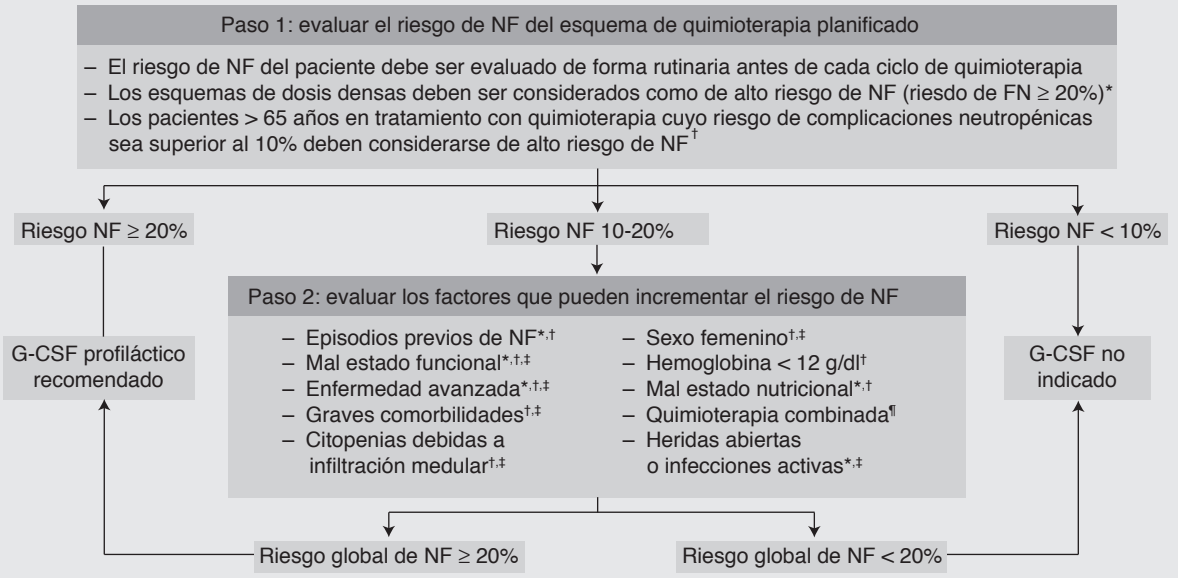
no son fase específicos (ciclo específicos) producen una alteración intermedia. La reserva celular de la médula ósea normal permite mantener el recuento hematológico periférico estable durante 7-10 días después de la lesión de las células precursoras hemopoyéticas por los citotóxicos. De esta forma, la variación en el recuento celular periférico se hace evidente entre los días 7-14 y la recuperación se observa entre los días 21-28. Normalmente, la leucopenia es más grave y precede a la trombocitopenia, siendo raramente esta última toxicidad limitante de dosis. Para tener una orientación sobre el grado de mielosupresión esperable, el nadir y la duración de la misma deben tenerse en cuenta múltiples factores como el mecanismo de acción del fármaco, la dosis administrada, la vía de administración, su esquema y la combinación con otros citostáticos. La poli-QT y la combinación de QT-RT pueden aumentar de forma significativa la toxicidad hematológica. Las nitrosoureas producen de forma característica una trombocitopenia grave y tardía que se pone de manifiesto 4-6 semanas después de la administración del fármaco, e incluso puede aparecer tras la recuperación de la leucopenia. En relación con el busulfán se han descrito hipoplasias medulares graves de larga duración (meses). Otra alteración hematológica descrita tras la administración de arabinósido de citosina en pacientes con leucemia aguda es la presencia de mieloblastos circulantes (no patológicos) en sangre periférica durante la fase de recuperación medular de la hipoplasia inducida por el fármaco. Muy pocos agentes antineoplásicos no presentan toxicidad hematológica. Esos fármacos son las hormonas esteroideas, a excepción del tamoxifeno, que ocasionalmente produce leucopenia y trombocitopenia. El principal riesgo de la neutropenia son las infecciones graves. Así, el porcentaje de infección aumenta de forma lineal con el grado y duración de la granulocitopenia, especialmente cuando el recuento de neutrófilos es inferior a 500/mm^3 y se mantiene más de 5 días[7]. A pesar del riesgo de la neutropenia, un estudio reciente ha identificado que la intensidad del nadir leucocitario que ocurre durante el tratamiento quimioterápico parece ser un marcador biológico de la eficacia al mismo, estando relacionado por ello con una dosis definida por debajo de la cual queda comprometida la capacidad curativa o de mejoría en la supervivencia de los pacientes tratados con un agente o combinación de QT[8]. De forma adicional, aunque en la práctica clínica la mortalidad de la neutropenia asociada con infección es baja (no superior al 7%), ello conlleva un coste elevado debido a la necesidad de hospitalización, procedimientos diagnósticos y tratamiento antibiótico.

PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DE LA NEUTROPENIA POR QUIMIOTERAPIA

En la actualidad se dispone de una herramienta que permite controlar este tipo de toxicidad mielosupresora evitando la aparición (profilaxis primaria o secundaria) o acortando la duración de la neutropenia mediante la utilización de los G-CSF.

Profilaxis primaria

Existen evidencias económicas y de beneficio clínico por estudios comparativos así como por consenso de guías de actuación para recomendar la utilización de G-CSF para la prevención de neutropenia febril cuando el riesgo de desarrollar mielosupresión sobrepasa el 20%, siempre que no exista una alternativa como tratamiento que asegure los mismos resultados con un menor riesgo de toxicidad[9-11]. Esta misma recomendación se ha ampliado para aquellos esquemas o agentes citotóxicos con un riesgo de desarrollar neutropenia febril entre el 10-20% siempre que coexistan otros factores dependientes del paciente y que pueden incrementar el riesgo por encima de esos porcentajes[12]. Los factores de mayor riesgo han sido consensuados en guías de actuación médica y teniendo en cuenta experiencias clínicas publicadas como: episodios previos de neutropenia febril previa[13,14], mal estado funcional[13-15], enfermedad avanzada[13-15], graves comorbilidades[13,15], linfopenias debidas a infiltración medular[13,15], sexo femenino[14,15], hemoglobina inferior al 12 g/dl[14], mal estado nutricional[13,14], QT combinada (se debe evitar administrar G-CSF cuando se trata con QT-RT concomitante, sobre todo si



*Smith TJ et al. J Clin Oncol, 2006.
†Aapro MS, et al. Eur J Cancer, 2006.
‡Consenso sobre el Manejo de Factores de Crecimiento, SEOM.
§Crawford J, et al. JNCCN 2005.
¶Se debe evitar administrar factor cuando se trata con QT-QRT concomitante, sobre todo si el mediatino está incluido en el área irradiada. Este algoritmo representa una combinación de las guías de G-CSF de NCCN 2005, EORTC, ASCO y SEOM 2006.

Figura 3. Algoritmo de actuación para la prevención de neutropenia.

el mediastino está incluido en el área irradiada), heridas abiertas o infecciones activas[13,15] (Fig. 3).

Profilaxis secundaria

Este concepto se define como la forma de prevenir la aparición de un episodio de neutropenia febril con la utilización de G-CSF en el caso de haber sucedido en un curso previo de QT. Hoy en día se recomienda en caso de no haber sido administrado previamente o en situaciones en que la reducción de dosis esté asociada a un mal pronóstico de la enfermedad, siempre que no haya una alternativa al esquema de tratamiento utilizado. En el contexto de un tratamiento paliativo con agentes citotóxicos, la reducción de la dosis o cambio de esquema de tratamiento continúa siendo la primera alternativa de elección. Esta misma actitud es aplicable para aquellos casos en los que acontece una neutropenia febril a pesar de haber utilizado una profilaxis primaria.

Tratamiento de la neutropenia febril

La neutropenia febril se define como la constatación de una temperatura de más 38 °C en una única toma o de 38 °C en dos tomas continuas separadas por al menos 1 h, acompañado de un recuento de 500 o menos neutrófilos/mm^3 o de menos de 1.000 si se prevé una disminución por debajo de 500 mm^3 en los días siguientes. Las guías de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) y Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) no recomiendan el uso rutinario de G-CSF como tratamiento en

Tabla 4. Factores de riesgo de neutropenia febril	
Neutropenia profunda	< 100/mm^2
Neutropenia prolongada	> 7 días de duración
Enfermedad primaria no controlada	
Edad	> 65 años
Neumonía	
Hipotensión	
Disfunción multiorgánica	Síndrome séptico
Infección fúngica	
Hospitalización en el momento de la neutropenia febril	

una neutropenia febril no complicada. En estos casos el tratamiento de elección es la utilización del antibiótico de amplio espectro adecuado para cada situación o específico para un tipo en concreto de infección en caso de conocerse.

Se puede considerar la utilización de G-CSF en situaciones especiales, como en los casos de riesgo incrementado de complicaciones relacionadas con una infección asociada a la neutropenia, o características predictivas de mal pronóstico en un paciente con neutropenia febril (cuya mortalidad asociada se incrementa hasta el 15%) (Tabla 4). Los médicos deben identificar los pacientes con riesgo elevado de complicaciones relacionadas con infección, como por ejemplo alteraciones hemodinámicas o disfunciones orgánicas[13-16]. En un metaanálisis con más de 1.500 pacientes incluidos con neutropenia febril se ha confirmado que con la utilización de G-CSF en el tratamiento de esta complicación se consigue una reducción en la estancia hospitalaria y recuperación de neutrófilos así como una mejoría marginal en la mortalidad[17]. Ninguna guía recomienda el uso de G-CSF para el tratamiento de las neutropenias afebriles. En la tabla 5 se describen los distintos tipos de G-CSF disponibles recomendados por las guías de actuación así como su esquema de administración[18].

ALTERACIONES DE LA SERIE ROJA

La anemia es la alteración hematológica más frecuente del paciente oncológico. Se define como anemia la presencia de niveles de hemoglobina por debajo de 13 g en el varón y 12 en la mujer según la Organización Mundial de la Salud (OMS). Existen diferentes clasificaciones y grados de anemia dependiendo de los grupos de trabajo, como queda reflejado en la tabla 6. La anemia en el paciente con cáncer puede atribuirse a múltiples causas. La incidencia e intensidad de la anemia aumenta con la progresión de la enfermedad, y es generalmente una anemia característica de las enfermedades crónicas. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la hemólisis, el sangrado, la

Tabla 5. Tipos de G-CSF: formulación y administración	
EORTC	Filgrastim, lenograstim y pegfilgrastim: eficacia clínica en la prevención de neutropenia febril y complicaciones relacionadas con neutropenia febril
	Eficacia adicional puede ser conseguida con pegfilgrastim, pero requiere mayor aclaración
ASCO	No recomendación en la elección de la formulación
	La desventaja del G-CSF diario justifica el desarrollo racional de pegfilgrastim Administración 24-72 h post-QT; continuar hasta RAN al menos de 2-3/10^9/l. Pegfilgrastim, administrado una vez, 24 h post-QT
NCCN	Evidencia categoría 1 de la eficacia de filgrastim y pegfilgrastim y categoría 2B para sargramostim Recomendaciones de administración similares a las de ASCO

Tabla 6. Grados y clasificación de la anemia

Grado	Definición	OMS (g/dl)	NCI; ECOG
0	No anemia	> 11	
1	Leve	9,5-10,9	10
2	Moderada	8-9,4	8-10
3	Grave	6,5-7,9	6,5-7,9
4	Riesgo vital	< 6,5	< 6,5
5	Muerte		

malnutrición, o la ocupación medular pueden ser otras posibles causas de dicha anemia. Excepto en los tratamientos prolongados, el tratamiento citotóxico no suele ser causa de anemia grave en el paciente con cáncer a pesar de que se dañen las células madre pluripotenciales primitivas o la célula progenitora comprometida con la serie eritroide. No obstante, los antimetabolitos, especialmente los antagonistas del ácido fólico, las antipurinas, las antipirimidinas y algunos agentes alquilantes, son especialmente activos en la alteración de la síntesis de eritroblastos. Esos fármacos producen cambios megaloblásticos y macrocitosis en el recuento sanguíneo periférico similares a los que se producen en la anemia megaloblástica por déficit de vitamina B_{12} o ácido fólico. La macrocitosis es también muy frecuente y llamativa en pacientes en tratamiento continuo con hidroxiurea[19]. Complicaciones graves de la QT son el síndrome hemolítico-urémico (SHU) y la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT). El SHU está caracterizado por la existencia de una anemia hemolítica microangiopática y un fracaso renal agudo. Esta complicación fue inicialmente descrita en relación con la administración de mitomicina C. El riesgo es mayor cuando la dosis total administrada de dicho fármaco supera los 70 mg/m^2, y puede exacerbarse con la transfusión de sangre. La complicación es raramente reversible, y no responde bien al tratamiento con corticoides y/o plasmaféresis[20]. Este síndrome también ha sido descrito en relación con combinaciones de citostáticos como la bleomicina y asociaciones de cisplatino con vincristina o metotrexato, o incluso con la administración de carboplatino en monoterapia[19]. La anemia hemolítica se ha descrito como resultado de tratamientos prolongados con cisplatino, en relación, al parecer, con la lesión directa de la membrana del eritrocito[21]. La anemia sideroblástica se ha relacionado con el busulfán, pero el mecanismo por el que se produce no está claro. El mismo tipo de anemia puede desarrollarse como manifestación temprana de un síndrome mielodisplásico 1-10 años después del tratamiento quimioterápico, con mayor probabilidad si se administraron agentes alquilantes y radioterapia. La anemia sideroblástica puede preceder a una leucemia aguda no linfocítica, con características citogenéticas específicas relacionadas con alteraciones adquiridas con la QT[19].

Tratamiento de la anemia

La anemia por trastornos crónicos que se presenta en los pacientes oncológicos puede corregirse y prevenirse mediante tres herramientas. La administración de transfusiones alogénicas en el caso de necesitar una rápida recuperación de las cifras de hemoglobina en pacientes sintomáticos con cifras bajas de hemoglobina (cifras de ≤ 8 en pacientes asintomáticos o < 10 en pacientes con comorbilidades asociadas), la administración de suplementos de hierro en los casos deficitarios (ferritina < 100 y/o saturación de transferrina > 20%), preferiblemente administrada por vía endovenosa (hidróxido de

hierro 100 mg/3/semana) y la utilización de un G-CSF como la eritropoyetina (EPO).

En ese sentido, la EPO exógena cuenta entre sus indicaciones la anemia asociada al cáncer. Ha demostrado ser eficaz reducir el grado de la anemia, disminuir las necesidades transfusionales y mejorar la calidad de vida de los pacientes oncológicos sometidos o no al tratamiento antitumoral. Diversas guías de actuación recomiendan su utilización en los pacientes oncológicos que cuentan con cifras de hemoglobina inferiores a 11 g/dl.

El porcentaje de pacientes con respuesta a la EPO alcanza el 60-70%, definida como el incremento de los valores de hemoglobina en 0,5 g a la semana 2 de tratamiento, 1 g a la semana 4 siguiente a su administración o 2 g al final del tratamiento planificado. Los últimos trabajos y revisiones de expertos recomiendan la utilización de EPO exógena siempre en asociación con QT, evitando su administración de forma aislada[22].

Existen tres preparados de EPO humana recombinante en el uso clínico con una dosis y esquema de administración de eficacia probada:

- EPO α: 10.000 UI (150 UI/kg) sc. 3/semana o 40.000 UI sc. 1/semana.
- EPO β: 30.000 UI sc. 1/semana.
- Darbepoyetina α (eritropoyetina pegilada): 150 µg sc. 1/semana o 500 µg sc. una vez/3 semanas.

Todos estos productos cuentan con un mayor rendimiento en asociación con hierro y especialmente administrado por vía endovenosa.

TROMBOCITOPENIA

En un paciente con cáncer puede atribuirse generalmente al tratamiento administrado de QT o de RT. Otras causas de trombocitopenia pueden ser el secuestro esplénico, la trombocitopenia autoinmune, o la trombocitopenia secundaria a la coagulación intravascular diseminada, asociada a algunas neoplasias. La cifra normal de plaquetas en sangre oscila entre 140.000-400.000/mm^3 y el peligro o riesgo de sangrado se correlaciona de forma lineal con cifras inferiores a partir de 75.000 plaquetas/mm^3.

Tratamiento de la trombopenia

Se basa en la reposición de plaquetas alogénicas. En la actualidad se transfunden plaquetas para prevenir la hemorragia cuando su concentración en sangre es inferior a las 10.000-20.000 plaquetas. Para algunos autores este límite puede ser inferior (5.000 plaquetas/mm^3) siempre que el paciente no presente fiebre, infección activa o signos de sangrado, en cuyo caso este umbral debería estar entre 10.000-20.000[23]. Si bien la trombocitopenia secundaria al tratamiento citotóxico es una complicación frecuente, la trombocitopenia clínicamente relevante asociada a una complicación hemorrágica grave es inusual cuando se utilizan dosis convencionales[24].

Alteraciones de la coagulación

El tratamiento oncológico con el empleo tanto de agentes citotóxicos como hormonales puede alterar el sistema de coagulación e incrementar el riesgo de complicaciones hemorrágicas o tromboembólicas. Las alteraciones de la coagulación en el paciente con cáncer se correlacionan con la extensión de la enfermedad, con el inicio de la QT y la utilización de algunos agentes antitumorales. Por ejemplo, la L-asparaginasa puede inhibir la síntesis de factores de la coagulación y producir complicaciones hemorrágicas cuando inhibe los factores dependientes de vitamina K o disminuye la síntesis de fibrinógeno, incluso complicaciones trombóticas cuando produce depleción de proteína C[19].

La microangiopatía trombótica puede estar relacionada con la utilización de algún agente citotóxico como la mitomicina C, cisplatino, bleomicina o gemcitabina, entre otros. Dicha alteración en la coagulación puede dar lugar a una PTT y a un SHU. Ambos síndromes cursan con un consumo de plaquetas sin alteración de factores de coagulación con la formación de microtrombos, ocasionando disfunción de órganos afectos (SNC, riñón, etc.)[19].

Tratamientos antihormonales con tamoxifeno y progestágenos están relacionados con un incremento en los fenómenos tromboembólicos, ya de por sí incrementado en los pacientes diagnostica-

dos de cáncer por ser considerado un factor de riesgo. Sin embargo, no existe una recomendación rutinaria para el uso de profilaxis primaria con heparina de bajo peso molecular. Esa actitud sólo estaría indicada en casos de pacientes con un riesgo adicional como la inmovilización. En una enfermedad tromboembólica establecida se recomienda iniciar un tratamiento con herapinas de bajo peso molecular por vía subcutánea (p. ej. enoxaparina (Clexane® 1 U/kg/12 o 1 U/kg/d durante 5-7 días) seguido de un tratamiento de mantenimiento o preventivo (1 U/kg/d) al menos durante 6 meses. Las heparinas de bajo peso molecular son preferibles a la utilización de anticoagulantes orales como mantenimiento, dada la complejidad en el ajuste de dosis e interacciones medicamentosas con fármacos antitumorales[25-28].

Los nuevos tratamientos que actúan uniéndose al receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), fundamentalmente bevacizumab, se han relacionado con una serie de alteraciones de la hemostasia como efectos secundarios: por una parte, su utilización se asocia a mayor incidencia de sangrado, generalmente leve (subcutáneo y epistaxis), aunque se han descrito casos de hemoptisis masivas en pacientes diagnosticados de carcinoma escamoso de pulmón[29]; por otra, también se ha visto una mayor frecuencia de eventos arteriales tromboembólicos, en probable relación con la vasoconstricción e hipertensión inducida al bloquear el efecto del VEGF, que fisiológicamente tiene acción vasodilatadora[30].

BIBLIOGRAFÍA

1. Mitchell EP, Glicksman AS, Schein PS. Acute and late effects of cancer therapy and their management. En: Calabresi P, Schein PS, eds. Medical oncology. 2.ª ed. Nueva York: McGraw-Hill; 1993. p. 345-64.
2. Nathan DG. Células precursoras de la hematopoyesis. En: Weatherall DJ, Ledingham JGG, Warrell DA, eds. Tratado de medicina interna. 2.ª ed. Vol 1. Nueva York: Oxford Univeristy Press/Editorial Médica Panamericana; 1993. p. 2983-92.
3. Díaz-Rubio E, González Larriba JL, Martín Jiménez M. Bases del tratamiento del cáncer. En: Díaz-Rubio E, Guillem Porta V, eds. Oncología médica: guía de prescripción. 2.ª ed. Madrid: IM & C; 1998. p.1-21.
4. Johnston EM, Crawford J. Hematopoietic growth factors in the reduction of chemotherapeutic toxicity. Semin Oncol. 1998;25(5):552-61.
5. Hoagland HC, Gastineau DA. Hematologic complications of cancer chemotherapy. En: Perri MC, ed. The chemotherapy source book. 2.ª ed. Baltimore (MD): Williams & Wilkins; 1996. p. 433-47.
6. Kimmick GG, et al. Cancer chemotherapy in older adults: a tolerability perspective. Drugs & Aging. 1997;10(1):34-49.
7. Schwartsmann G. Complications of cytotoxic therapy. En: Peckham M, Pinedo H, Veronesi U, eds. Oxford textbook of oncology. Vol 2. Nueva York: Oxford University Press; 1995. p. 2307-27.
8. Saarto T, et al. Haematological toxicity: a marker of adjuvant chemotherapy efficacy in stage II and III breast cancer. Br J Cancer. 1997;75(5):301-5.
9. Timmer-Bonte J, et al. Prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia (FN) by antibiotics (AB) vs. antibiotics plus granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) in small cell lung cancer (SCLC): a randomized phase III study. J Clin Oncol. 2004; 22:729[abstract 8002].
10. Holmes F, et al. Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle vs. daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. J Clin Oncol. 2002;20:727-31.
11. Lyman G, et al. Incidence and predictors of low chemotherapy dose-intensity in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a nationwide study. J Clin Oncol. 2004;22:4302-11.
12. Vogel C, et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. J Clin Oncol. 2005;23:1178-84.
13. Smith TJ, et al. 2006 Update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. J Clin Oncol. 2006;24: 3187-205.
14. Aapro MS, et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. Eur J Cancer. 2006;42(15):2433-53.
15. Consenso sobre el Manejo de Factores de Crecimiento. SEOM 2006.
16. Klastersky J, et al. The multinational association for supportive care in cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. J Clin Oncol. 2000;18:3038-51.
17. Otavio AC, et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Oncol. 2005;23:4198-214.
18. NCCN. Myeloid growth factors v1. 2006: http://www.nccn.org. Last accessed August 3, 2006.
19. Gastineau DA, Hoagland HC. Hematologic effects of chemotherapy. Semin Oncol. 1992;19(5):543-50.
20. Cantrell JE, Phillips TM, Schein PS. Carcinoma-associated hemolytic uremic syndrome: a complication of mitomycin C chemotherapy. J Clin Oncol. 1985;3:723-34.
21. Doll DC, Weiss RB. Hemolytic anemia associated with antineoplastic agents. Cancer Treat Rep. 1985;69:777-82.
22. Bohlius J, et al. Recombinant human erythropoietin and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. J Natl Cancer Inst. 2006;98(10):708-14.
23. Gmür J, et al. Safety of stringent prophylactic platelet transfusion policy for patients with acute leukemia. Lancet. 1991;338:1223-6.
24. Anderson KC. Hematologic complications and blood bank support. En: Holland JF, Frei III E, Bast RC, Morton DL, Kufe DW, Weichselbaumm RR, eds. Cancer medicine. 4.ª ed. Baltimore (MD): Williams & Wilkins; 1997. p. 3155-77.
25. García Girón C. Tromboembolismo y otras complicaciones vasculares en el enfermo neoplásico. En: González Barón M, eds. Tratado de medicina paliativa y tratamiento de soporte en el enfermo con cáncer. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 1996. p. 1019-40.
26. Doll DC, Yarbro JW. Vascular toxicity associated with antineoplastic agents. Semin Oncol. 1992;19:580-96.
27. Ringenberg QS. Vascular toxicity. En: Perry MC, ed. The chemotherapy source book. Baltimore (MD): Williams & Wilkins; 1992. p. 680-8.
28. Frishman WH, et al. Quimioterapia del cáncer y toxicidad cardiovascular. Curr Probl Cardiol. 1996;9:719-77.
29. Johnson D, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advance or metastatic non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2004;22:2184-91.
30. Eskens F, Verweij J. The clinical toxicity profile of vascular endotelial growth factor (VEGF) and vascular endotelial growth factor receptor (VEGFR) targeting angiogenesis inhibitors: a review. Eur J Cancer. 2006;42:3127-39.

Toxicidad digestiva

Emilio Esteban González y Noemí Villanueva Palicio

INTRODUCCIÓN

La toxicidad digestiva, junto con la alopecia, la mielodepresión y la astenia han sido los efectos colaterales de la quimioterapia (QT) antineoplásica que más preocupación han generado en la población general y en los pacientes en particular en referencia a la QT y la radioterapia (RT). Dichas modalidades de tratamiento antineoplásico son capaces de inducir una gran variedad de efectos tóxicos, directos o indirectos, sobre el tubo digestivo (Tabla 1). Esos efectos suelen ser reversibles con el tiempo, aunque pueden contribuir a deteriorar el estado general y de nutrición de los pacientes, siendo además responsables del empeoramiento en su calidad de vida.

MUCOSITIS

Concepto

La ulceración de la mucosa gastrointestinal es un efecto frecuentemente observado tras el tratamiento con agentes citotóxicos administrados de forma sistémica asociados o no a la RT. La afectación de la mucosa de la cavidad orofaríngea (estomatitis) es la que con mayor frecuencia se presenta en la práctica clínica. Los agentes antitumorales más relacionados con su aparición pertenecen a la familia de los antimetabolitos, los antibióticos, los alcaloides de la vinca y el docetaxel. Alguno de ellos incluso ocasionan un «efecto recuerdo» o potenciador de la toxicidad local ocasionada por la RT. Por otra parte, las dosificación alta y la forma como se administran estos agentes son otras causas que pueden favorecer su aparición. Así, las infusiones prolongadas pueden ocasionar más toxicidad sobre las mucosas que la forma de administración en *bolus* del mismo fármaco tal y como sucede con el 5-fluorouracilo (5-FU).

Fisiopatología

La mucositis es el resultado de la acción de los citotóxicos sobre las células rápidamente proliferantes del epitelio basal de la mucosa gastrointestinal. El tiempo medio de renovación de esa mucosa es de aproximadamente 5-7 días, por lo que la mucositis post-QT se inicia habitualmente tras ese periodo de latencia y se resuelve en otros tantos días, produciéndose una recuperación completa de las lesiones ulcerativas[1,2]. Clínicamente, la mucositis se inicia con una sensación de quemazón en la mucosa oral que progresivamente se torna eritematosa. Posteriormente, se produce una ulceración de la mucosa bucal que puede dificultar e incluso impedir la deglución de sólidos y, en los casos más graves, de líquidos. Los grados de gravedad de esta toxicidad en la mucosa bucal inducida por la QT y/o la RT quedan reflejados en la tabla 2. Las úlceras bucales pueden infectarse por hongos o bacterias y servir de puerta de entrada al resto del organismo, especialmente cuando la mucositis se asocia a neutropenia, hecho muy frecuente ya que esos dos efectos tóxicos coinciden en su cronología. Se ha sugerido que la mala

Tabla 1. Efectos indeseables de la QT antineoplásica sobre el tubo digestivo

Directos	Mucositis	
	Emesis	
	Trastornos del ritmo intestinal	Diarrea
		Estreñimiento
	Toxicidad hepática	
Indirectos	Enteritis neutropénica	
	Hemorragia digestiva	

higiene bucal es un factor que predispone a la aparición de mucositis por QT.

Tratamiento

El tratamiento de la mucositis originada por los agentes citotóxicos es sintomático. Una vez se ha producido el daño sobre las mucosas la dieta debe ser blanda, libre de especias, evitando las comidas saladas o ácidas y fomentando una temperatura fría en los alimentos. Asegurar una buena hidratación con ingesta abundante de líquidos es otra medida indispensable en el manejo de la toxicidad. La higiene bucal debe realizarse con cepillos suaves o incluso con torundas que eviten el posible roce y desgarro de la mucosa. En fases iniciales de la mucositis se recomienda enjuagues con soluciones salinas o soluciones de bicarbonato. Se pueden emplear, asimismo, fármacos que recubren la mucosa y que ayudan a aislar las lesiones. Si la masticación y la deglución son dolorosas, pueden realizarse enjuagues bucales con fórmulas magistrales que incluyan una proporción de antiséptico, anestésico local tipo lidocaína, corticoide y antimicótico antes de las comidas. En caso de odinofagia intensa es conveniente suprimir la alimentación oral, suministrando al enfermo hidratación y, opcionalmente, nutrición parenteral hasta la resolución de las lesiones con ayuda inclusive de analgésicos sistémicos de tercer escalón.

Tabla 2. Grados de mucositis según criterios del NCI

Grado 0	No daño
Grado I	Eritema, dolor moderado, úlcera no dolorosa
Grado II	Eritema, úlcera dolorosa, permite ingesta oral
Grado III	No es posible ingesta oral
Grado IV	Requiere apoyo nutricional enteral o parenteral

Por otra parte, el sucralfato es una sal de aluminio que parece ser eficaz para disminuir la sintomatología asociada a la mucositis y su recuperación cuando se utiliza en forma de enjuagues orales en comparación con la lidocaína o placebo[3,4]. La administración de vitamina E ha demostrado mediante estudios comparativos ser eficaz al reducir la duración de la mucositis inducida por la QT[5]. Esos mismos efectos beneficiosos parecen conseguirse con la utilización de los β-carotenos (precursores de la vitamina A)[6]. El nitrato de plata es otro producto que, aplicado de forma tópica, ha demostrado ser eficaz en la reducción significativa de la mucositis inducida por RT[7]. El empleo de sustancias como corticoides sistémicos, prostaglandinas, enjuagues bucales con factores estimulantes de colonias (en especial GM-CSF) o su administración sistémica, no parecen tener un claro efecto beneficioso o superior a los descritos previamente. De forma obvia, el tratamiento adecuado de las sobreinfecciones por hongos o bacterias de las lesiones ulceradas desempeña un papel determinante para obtener una más rápida resolución del cuadro.

Prevención de la mucositis

El primer paso para la prevención o disminución de la intensidad de esta toxicidad es la de asegurar una buena higiene bucal y erradicación de focos infecciosos o piezas dentarias en mal estado en los pacientes que van a recibir un tratamiento oncológico. Se recomienda, asimismo, evitar el

Tabla 3. Problemas asociados a la emesis post-QT	
Lesiones mecánicas	Síndrome de Mallory-Weiss
	Aplastamientos vertebrales
	Eventración de cicatrices laparotómicas
Trastornos hidroelectrolíticos y metabólicos	Malnutrición
	Alcalosis hipoclorémica
	Deshidratación
	Secreción inadecuada de ADH/ hiponatremia
Modificaciones del tratamiento quimioterápico	Reducción de dosis de fármacos emetógenos
	Absorción disminuida de los citotóxicos orales
	Interrupción precoz del tratamiento
Efectos psíquicos indeseables	Repugnancia por las comidas
	Emesis anticipatoria

consumo de tabaco y alcohol. Aparte de ello, existen diversas medidas y fármacos con eficacia probada para la prevención de la mucositis.

La crioterapia de la cavidad bucal (enfriamiento de la misma durante la infusión de la QT mediante agua fría o hielo) es una maniobra recomendada para disminuir la intensidad de la mucositis inducida por 5-FU. Estudios comparativos han demostrado que chupar hielo desde 5 min previos a la administración del fármaco y durante un total de 30 min reduce de forma significativa la incidencia de mucositis sin necesidad de prolongar durante más tiempo la exposición al frío[8]. Por otra parte, el palifermin, un factor estimulante de los queratocitos (KGF), también ha demostrado su eficacia en la prevención y reducción en la intensidad de la mucositis ocasionada en este caso por dosis altas de QT y trasplante de médula ósea en pacientes con tumores hematológicos[9]. También se ha descrito una reducción en la incidencia y gravedad de la mucositis inducida por QT con la utilización de glutamina[10,11]. Existen otras sustancias empleadas en diversos estudios con resultados no concluyentes, como son los enjuagues con alopurinol o la aminofostina.

EMESIS POST-QUIMIOTERAPIA

La emesis es un síntoma muy frecuente en los enfermos con tumores malignos con un origen o etiopatogenia diverso. Por ello, en el diagnóstico diferencial debe ser tenido en cuenta su origen, ya que según su naturaleza precisarán un tratamiento específico.

Entre las causas de la emesis destaca sobre las demás aquella provocada por los agentes antineoplásicos o QT. Este tipo de emesis constituye un importante problema práctico dado que deteriora la calidad de vida de los pacientes a la vez que puede originar complicaciones que hacen peligrar el cumplimiento de la terapia prevista (Tabla 3)[12]. Por ello, el conocimiento de los diferentes problemas relacionados con la emesis asociada al tratamiento citotóxico constituye actualmente una necesidad para todas aquellas personas implicadas de una u otra forma en el tratamiento del enfermo oncológico.

Fisiopatología de la emesis

El fenómeno emético es un acto desencadenado por una gran variedad de estímulos y coordinado por una estructura central, el centro bulbar del vómito. Este centro, sensible a estímulos eléctricos pero no químicos, recibe aferencias excitadoras de diferente origen desencadenando cuando alcanza su umbral de excitación la respuesta motora emética. Dicha acción, presente sólo en los mamíferos superiores, es inicialmente un fenómeno defensivo útil cuya finalidad es el vaciamiento de la porción superior del tubo digestivo tras la ingesta de sustancias potencialmente nocivas para el organismo. Sin embargo, se constituye en un fenómeno nocivo en diversas situaciones terapéuticas en las que el organismo no parece reconocer la utilidad del tratamiento y reacciona al mismo con una respuesta que no le origina sino

Tabla 4. Neurotransmisores potencialmente implicados en la respuesta emética

Acetilcolina	
Aminas biógenas	Dopamina
	Serotonina
	Histamina
Ácido γ-aminobutírico (GABA)	
Endorfinas y encefalinas	
Péptidos neurointestinales	

perjuicios. Los estímulos capaces de desencadenar la emesis son muy diversos. La distensión o irritación del tubo digestivo, así como los estímulos procedentes de otras vísceras, originan aferencias excitadoras que alcanzan el centro del vómito a través del simpático o del vago. El aparato vestibular es otra posible fuente de estímulos de posición (cinetosis) o irritativos (laberintitis) y emite sus impulsos aferentes a través del VIII par craneal. El córtex y el sistema límbico también son capaces de enviar estímulos excitadores hacia el centro del vómito, lo que explica los vómitos psicógenos y, en el caso de la emesis post-QT, los vómitos anticipatorios mediados por un condicionamiento de tipo pavloviano. Los vómitos producidos por fármacos citotóxicos se achacaron inicialmente al estímulo de una zona quimiosensible situada en el suelo del IV ventrículo, la zona gatillo quimiorreceptora del vómito (CTZ, *chemoreceptor trigger zone*), capaz de detectar cambios en la composición química de la sangre y de enviar, en ese caso, estímulos excitadores hacia el centro del vómito, desencadenando la respuesta emética. En este sentido, los vómitos inducidos por QT parecen estar mediados por la liberación de neurotransmisores, siendo más de 30 los que se han relacionado con este fenómeno, aunque solamente tres de ellos tienen una relevancia clínica, como son dopamina, 5-HT3 (serotonina) y, más recientemente, la sustancia P. La serotonina es secretada por las células enterocromafines del intestino delgado[13] al ser estimulados los receptores 5-HT3 (S-3) por la acción de los agentes antineoplásicos. De esta manera, partirían una serie de estímulos excitadores a través del vago y del simpático intestinales alcanzando el centro del vómito y desencadenando la emesis. Asimismo, la serotonina liberada por las células enterocromafines podría estimular por vía hemática las estructuras quimiosensibles de la CTZ, que a su vez enviaría estímulos excitadores al centro del vómito para desencadenar así la respuesta emética. Los neurotransmisores potencialmente implicados en la respuesta emética se enumeran en la tabla 4. Más recientemente se ha identificado un nuevo receptor en el área postrema del suelo del IV ventrículo denominado neurocinina 1 (NK-1) y su neurotransmisor específico o sustancia P. Todos estos neurotransmisores en la actualidad pueden ser antagonizados mediante diversas moléculas que han demostrado su eficacia, siendo la base de la prevención y tratamiento de la emesis inducida por QT.

Clasificación de la emesis inducida por quimioterapia

La náusea es un fenómeno subjetivo descrito como una sensación desagradable que se presenta en la parte posterior de la garganta o del epigastrio y que puede o no culminar en un vómito. Se hace referencia al vómito cuando esta sensación finaliza con la expulsión del contenido digestivo alto a través de la cavidad oral. El vómito seco (arcada) consiste en el movimiento gástrico o esofágico para vomitar pero sin que haya expulsión de contenido. Existen tres tipos de emesis inducida por QT dependiendo de su instauración en el tiempo y los fenómenos fisiopatológicos implicados:

- La emesis aguda se produce en las primeras 24 h tras la administración de la QT. Este tipo de emesis está mediada fundamentalmente por la liberación de serotonina y, en menor medida, de la sustancia P.
- La emesis retardada empieza más de 24 h tras la QT y puede persistir hasta 7 días. Este tipo de emesis está mediado fundamentalmente por la liberación de la sustancia P y, en menor medida, por la serotonina.

Tabla 5. Clasificación emetógena de los agentes quimioterápicos

Riesgo emetógeno	Agente	
Riesgo emetógeno alto, nivel 5 (frecuencia de enesis > 90%)	Carmustina ≥ 250 mg/m^2 Cisplatino ≥ 50 mg/m^2 Ciclosfosfamida ≥ 1.500 mg/m^2	Dacarbazina Mecloretamina Streptozocina
Riesgo emetógeno moderado, nivel 4 (frecuencia de emesis 60-90%)	Amifostina > 500 mg/m^2 Busulfán > 4 mg/d Carboplatino Carmustina ≤ 250 mg/m^2 Cisplatino < 50 mg/m^2 Ciclosfosfamida 750-1.500 mg/m^2	Citarabina > 1 g/m^2 Dactinomicina Doxorubicina > 60 mg/m^2 Epirubicina > 90 mg/m^2 Melfalan > 50 g/m^2 Metotrexato > 1.000 mg/m^2 Procarbazina
Riesgo emetógeno moderado, nivel 3 (frecuencia de emesis 30-60%)	Amifostina > 300-500 mg/m^2 Trióxido Arsénico Ciclofosfamida ≤ 750 mg/m^2 Ciclofosfamida (oral) Doxorrubicina < 60 mgh/m^2 Epirrubicina ≤ 90 mg/m^2 Hexametilmelamina Idarrubicina	Ifosfamida Interleucina-1 > 12-15 MU/m^2 Irinotecan Lomustina Metotrexato 250-1.000 mg/m^2 Mitoxantrone < 15 mg/m^2 Oxaliplatino Temozolomida > 100 mg/m^2/d
Riesgo emetógeno bajo, nivel 2 (frecuencia de emesis 10-30%)	Amifostina ≤ 300 mg Bexaroteno Citarabina (dosis baja) < 200 mg/m^2 Capecitabina Docetaxel Doxorubicina liposomal Etopósido	5-Fu < 1.000 mg/m^2 Gemcitabina Metotrexato > 50 mg/m^2 < 250 mg/m^2 Mitomicina Paclitaxel Temozolimida < 100 mg/m^2/d Topotecán
Riesgo emetógeno mínimo, nivel 1 (frecuencia de emesis < 10%)	Alemtuzumab Asparaginasa IFN α Bleomicina Bortezomib Clorambucil Cladribina Dexrazoxana Denileukin diftitox Gefitinib Erlotinib Gemtuzumab ozogamicina	Hidroxiurea Imatinib mesilato Melfalán (oral baja-dosis) Metotrexato ≤ 50 mg/m^2 Pentostatina Rituximab Tioguanina Trastuzumab Valrubicina Vinblastina Vincristina Vinorelbina

– La emesis anticipada típicamente precede al segundo o ulteriores ciclos de QT, aunque puede iniciarse durante o después de la QT en cualquier ciclo. Esta forma de emesis generalmente se considera una respuesta aprendida o condicionada basada en la experiencia previa con la QT emetógena y, por lo tanto, su aparición depende del control previo eficaz o no que se haya conseguido sobre la emesis[14,15].

Factores de riesgo en el desarrollo de emesis

Existen diversos factores que influyen en la producción de la emesis dependientes del propio paciente y del tipo de agente antitumoral que va a ser empleado. Los factores que dependen del propio paciente hacen que algunos de ellos, por sus características, tengan una mayor o menor sensi-

bilidad para experimentar esta toxicidad. Así, la edad joven, el sexo femenino, el bajo o nulo consumo de alcohol, exposición previa a QT, mal estado general e incluso polimorfismos del receptor 5-HT3 propician su aparición[16,17].

Los factores relacionados con la QT incluyen la vía de administración, el esquema de dosificación y el tipo de agente utilizado. En este sentido, la capacidad emetógena de cada agente quimioterápico es diferente de unos a otros, convirtiéndose en el factor más importante a la hora de establecer una profilaxis de la emesis. En la actualidad existe una clasificación de la capacidad emetógena de los agentes quimioterápicos dependiendo de la probabilidad de emesis que puedan ocasionar como agente único. Existen cinco niveles reagrupados en tres categorías: riesgo alto (nivel 5), riesgo moderado (niveles 4 y 3) y bajo riesgo (niveles 1 y 2), como queda reflejado en la tabla 5[18].

Esta clasificación puede ser alterada al usar una poli-QT, en cuyo caso la combinación de agentes de riesgo emetógeno moderado puede pasar a un riesgo alto. El cisplatino es el prototipo de agente con riesgo emetógeno alto. Este fármaco produce un cuadro de emesis aguda intensa, que se inicia 1-3 h después de su administración y se sigue, en los enfermos que reciben dosis altas, de un cuadro menos intenso con emesis retardada que puede prolongarse hasta 7 días después[19]. Por otra parte, la combinación FAC, compuesta por agentes de riesgo moderado como la ciclofosfamida y la adriamicina además del 5-FU, puede ocasionar un riesgo de emesis similar pero más retrasada en su aparición (tras 5-12 h de latencia) persistiendo más de 48-72 h[20]. El carboplatino también tiene un tiempo de latencia de 6-10 h tras su administración y persiste unas 24 h[21,22].

Tratamiento antiemético

El tratamiento farmacológico de la emesis post-QT ha sido objeto de un importante esfuerzo de investigación clínica en los últimos 20 años, lo que ha permitido un avance significativo en el control de este síntoma. Diversos antieméticos clásicos se han mostrado eficaces en el control de la emesis inducida por QT, en particular cuando han sido utilizados a las dosis apropiadas, a menudo más altas de las tradicionalmente recomendadas. Así, las dosis altas de metoclopramida endovenosa (1-3 mg/kg en 2-5 dosis) se mostraron muy eficaces en el control de la emesis inducida por cisplatino, aunque con el riesgo de efectos extrapiramidales que han limitado su utilización clínica[23-26]. En el caso de ser utilizada dicha pauta, se ha visto que es recomendable asociar difenhidramina (50 mg v.o./ev. en 1-3 dosis) o loracepam (1-1,5 mg/m^2 v.o./ev. en 2-3 dosis) a la metoclopramida para reducir la incidencia de efectos extrapiramidales[27,28]. Las fenotiazinas (tietilperazina, clorpromazina, proclorperazina) en dosis convencionales se han mostrado eficaces sólo en el control de la emesis de moderada intensidad[24,25]. Las butirofenonas (haloperidol, droperidol) son de una eficacia similar a las fenotiazinas[29]. Los corticosteroides (dexametasona y metilprednisolona, en particular) han demostrado su capacidad en numerosos estudios cuando son utilizados aisladamente, y, lo que es más importante, potencian la acción antiemética de los restantes fármacos, en el control de la emesis aguda y, especialmente, de la diferida[30-32]. Los cannabinoides, naturales o semisintéticos (tetrahidrocannabinol, nabilone, levonantradol y otros), presentan una indiscutible actividad antiemética en los vómitos inducidos por QT, aunque sus efectos secundarios, principalmente disfóricos, dificultan su uso, especialmente en los enfermos de mayor edad[33], por lo que han caído en un desuso progresivo. Los agentes antiserotoninérgicos (ondansetrón, granisetrón, tropisetrón, dolasetrón y palonosetrón) han supuesto un enorme avance en el control de la emesis post-QT. Esos fármacos presentan unas características que los sitúan próximos al fármaco antiemético ideal en la prevención de la emesis aguda: elevada potencia antiemética, amplio espectro de actividad frente a la emesis inducida tanto por cisplatino como por otros citotóxicos, disponibilidad por vía oral o parenteral y excelente perfil toxicológico[34-38]. De forma adicional se debe destacar que el palonosetrón (fármaco 5-HT3 de segunda generación) es el único de estos agentes que ha demostrado eficacia en la emesis precoz y en la emesis tardía por un estudio comparativo[39]. Por otra

Tabla 6. Dosis y esquemas recomendados para la administración

Fármaco		Vías de administración	Dosis diaria	
			Emesis aguda	Emesis tardía
Antagonistas 5-HT3	Ondansetrón	Oral/ev.	12-24 mg/8 mg	
	Granisetrón	Oral/ev.	1-2 mg/1 mg	
	Dolasetrón	Oral/ev.	100 mg/100 mg	
	Tropisetrón	Oral/ev.	5 mg/5 mg	
	Palosetrón	ev.	0,25 mg	
Corticoides	Dexametasona	Oral/ev.	8-20 mg/8-20 mg	4-8 mg días 2-5
	Metilprednisolona	ev.	40-125 mg	
Antagonistas dopaminérgicos	Metoclopramida	Oral/ev.	20 mg/2-3 mg/kg	20 mg 3-4/d días 2-5
	Proclorperazina	Oral/ev.	10-20 mg/10-20 mg 3/d	
Antagonistas NK-1	Aprepitant	Oral	125 mg día 1	80 mg días 2 y 3

parte, el desarrollo del antagonista oral de los receptores NK-1, denominado aprepitán, ha demostrado también, mediante estudios comparativos, su utilidad en el control de la emesis global (aguda y diferida) en esquemas de QT de riesgo alto y moderado, siendo incorporado en la estrategia terapéutica antiemética. Dichos trabajos han confirmado la superioridad del aprepitán con respecto a las combinaciones consideradas como estándar que incluyen antiserotonínicos y corticoides para la prevención de la emesis global[40,41]. Este agente se elimina fundamentalmente mediante el metabolismo del CYP3A4 y, por lo tanto, puede tener interacción con otros fármacos que comparten esta vía, como agentes citotóxicos, corticoides o anticonceptivos orales, entre otros[42].

Los diferentes grupos de fármacos antieméticos que han sido utilizados con mayor o menor éxito en la prevención y tratamiento de los vómitos inducidos por QT quedan reflejados en la tabla 6. Esos mismos fármacos han servido para elaborar varias guías de actuación, coincidiendo la mayoría de ellas en las recomendaciones dadas para la prevención y tratamiento de la emesis inducida (Tabla 7).

Es recomendable asociar siempre difenhidramina (50 mg v.o./ev. en 1-3 dosis) o loracepam (1-1,5 mg/m^2 v.o./ev. en 2-3 dosis) a la metoclopramida para reducir la incidencia de efectos extrapiramidales.

A la vez que estas medidas farmacológicas, al paciente se le debe recomendar la ingestión de comidas suaves, digestivas y de escaso volumen tras la QT, ya que la distensión gástrica puede potenciar la emesis. Algunos pacientes nauseosos encuentran alivio con la ingestión de bebidas carbónicas muy frías en pequeños volúmenes, ya que ejercen un efecto anestésico sobre la mucosa gástrica. La intensidad de la emesis post-QT puede disminuirse también mediante diversas modificaciones de las condiciones del tratamiento citotóxico. Por ejemplo, el aumento del tiempo de perfusión del fármaco, el fraccionamiento de la dosis total en varios días y la administración en régimen hospitalario parecen facilitar el control de las náuseas y vómitos. Sin embargo, el tratamiento farmacológico continúa siendo el pilar fundamental del control de la emesis post-QT. El tratamiento antiemético debe instaurarse desde el primer ciclo de QT, ya que si el paciente vomita en él su control en posteriores ciclos será más difícil. Los fármacos antieméticos y su esquema terapéutico (dosis, vía, frecuencia) deben ajustarse a la intensidad esperada de la emesis, al régimen de administración (hos-

Tabla 7. Recomendaciones para la profilaxis de la emesis inducida por QT

Riesgo de emesis	Aguda (día 1)	Tardía (días 2-5)
Riesgo alto (nivel 5)	Antagonista 5-HT3 + dexametasona + aprepitant	Dexametasona días 2-4 + aprepitant días 2-3 o dexametasona días 2-4 + metoclopramida días 2-5
Riesgo moderado (nivel 3 y 4)	Antagonista 5-HT3 + dexametasona ± aprepitant	Dexametasona días 2-4 ± metoclopramida días 2-5 o antagonista 5-HT3 + dexametasona días 2-4 + aprepitant días 2-3
Riesgo bajo (nivel 2)	Dexametasona o metoclopramida	No
Riesgo muy bajo (nivel 1)	No	No

pitalario *vs* ambulatorio) y a las características de los enfermos. Por ejemplo, los enfermos ambulatorios soportan mal los antieméticos muy sedantes, y los pacientes jóvenes, la metoclopramida.

Control de la emesis anticipatoria

El método más eficaz es su prevención mediante un buen control de la emesis en ciclos previos. En el caso de producirse parece que es eficaz la utilización de técnicas de psicoterapia y benzodiacepinas con predominio de efecto amnésico[43].

Tratamiento de rescate y de la emesis refractaria

En primer lugar, deben descartarse otras posibles causas de emesis además de los agentes quimioterápicos, como la utilización de opiáceos, la presencia de gastritis, etc. Además, debe confirmarse la adecuada utilización de dosis en los agentes antiemetizantes o la posible interacción o resistencia cruzada entre distintos fármacos. Los escasos pacientes que fracasen al control de la emesis pueden recibir el tratamiento antiemético del escalón superior. En los casos de estar ya utilizando el máximo escalón de forma adecuada y no ser eficaz, es difícil conseguir un adecuado control. En dicha situación podría ser útil la asociación de un antagonista de los receptores de la dopamina como la metoclopramida[44], cambio a otro anti-5-HT3[45] o la asociación de benzodiacepinas o neurolépticos tales como la gabapentina[46]. Hoy en día, con el armamento terapéutico disponible y con su correcta aplicación se puede conseguir un control completo de la emesis en el 70% de los pacientes sometidos a un tratamiento con QT, incluidos los esquemas considerados de poder emetizante alto.

Tabla 8. Grados de gravedad de la diarrea (NCI)	
Grados	
I	Menos de 4 deposiciones/d con respecto al basal o leve aumento del drenaje por colostomía
II	4-6 deposiciones/d, aumento moderado del drenaje por colostomía, necesidad de sueroterapia menos de 24 h, no interfiere en la actividad cotidiana
III	Más de 7 días de duración, requiere sueroterapia más de 24 h, requiere hospitalización, interfiere en la actividad cotidiana
IV	Amenaza de vida (complicaciones hemodinámicas)
V	Muerte tóxica

TRASTORNOS DEL RITMO INTESTINAL

Diarrea

Concepto

La diarrea se define como un aumento en la producción de heces de escasa consistencia (masa normal de 100-200 g/d). Se trata de una reacción inespecífica del intestino a diferentes condiciones, como la presencia de una infección, alteraciones anatómicas, enfermedades inflamatorias e isquémicas, el propio tumor o a toxicidades del tratamiento antitumoral. La causa más frecuente de una diarrea aguda en un paciente oncológico es la infecciosa y su vía más común de adquisición, la fecal-oral. En la tabla 8 se describen los grados de diarrea según la clasificación del National Cancer Institute (NCI), que se basa en el número de deposiciones y la necesidad de apoyo parenteral.

Diarrea secundaria a quimioterapia

No es un efecto secundario habitual de la QT antineoplásica, aunque para algunos fármacos como la metil-glional-bis-guanihidrazona constituye el efecto limitante de dosis, y con algún otro agente o combinación su incidencia puede alcanzar hasta el 50%. El 5-FU utilizado en dosis altas originó en los estudios iniciales una diarrea hemática asociada a mucositis grave asociada a una elevada mortalidad. Asimismo, la diarrea es un efecto secundario no inusual de las pautas quimioterápicas que asocian 5-FU y ácido folínico administrados en forma de *bolus* endovenoso. El cisplatino es capaz de originar en algunos enfermos episodios diarreicos poco tiempo después de su perfusión. El ftorafur (tegafur) y el UFT (asociación de tegafur y uracilo), utilizados en forma oral en tratamientos de larga duración, pueden originar diarrea, habitualmente asociada a náuseas y vómitos, manifestaciones inespecíficas de intolerancia gastrointestinal a los fármacos. Entre los nuevos fármacos recientemente introducidos en la clínica, el CPT-11 o irinotecan puede producir dos tipos de diarrea, una aguda (inmediata a la administración) en el seno de un síndrome colinérgico que responde a atropina, y una subaguda similar a la inducida por 5-FU.

Evaluación y tratamiento de la diarrea tóxica

Debe centrarse en averiguar el grado de deshidratación y alteración electrolítica del paciente evitando que acontezca o restaurando el déficit originado. Según su grado de gravedad ello se podrá llevar a cabo de forma ambulatoria o ingresando al paciente y empleando la vía endovenosa.

No es necesario dejar el intestino en dieta absoluta salvo que existan vómitos acompañantes. Sin embargo, sí es adecuado utilizar una dieta menos copiosa y con mayor frecuencia de lo ha-

bitual, evitando productos que incluyan lactosa, café, alcohol, fibra u otros productos que incrementen la secreción luminar intestinal. Bebidas isotónicas pueden ser medidas de ayuda para mantener hidratados por vía oral a los pacientes con una diarrea grado I-II.

El empleo farmacológico de agentes antidiarreicos reduce la motilidad intestinal disminuyendo las pérdidas hidroelectrolíticas. Los agentes más comunes son los derivados opiáceos como la loperamida (2 mg/2-4 h, máximo 12 mg/d) y el difenoxilato, o agentes que contienen caolina. Los agentes anticolinérgicos pueden ser eficaces para evitar o controlar la diarrea aguda del irinotecan, pero no para el resto de las diarreas al no controlar adecuadamente éstas y tener más efectos secundarios. El octreótido (100-150 µ/8 h ev. o sc.) es eficaz en el control de la diarrea ocasionada por el 5-FU y la RT que no se controlan con loperamida. Las recomendaciones para una correcta valoración y tratamiento de la diarrea en pacientes oncológicos están reflejadas en las guías de actuación de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO)[47].

Estreñimiento

Concepto

Se define como la dificultad o infrecuencia para expulsar las heces. Suele manejarse el criterio de tres deposiciones a la semana como el límite inferior de la normalidad. El estreñimiento en el paciente oncológico puede ser el síntoma de debut de la enfermedad o desarrollarse con la evolución y/o complicación de un tratamiento. Los síntomas referidos por el paciente oncológico pueden ir desde un esfuerzo superior al habitual para defecar, heces duras, infrecuencia, tenesmo rectal, molestias abdominales, flatulencia, sensación de evacuación incompleta o disminución del número de deposiciones habituales a la semana. Existe una clínica de falsa diarrea o seudodiarrea (encopresis) consistente en la expulsión de una pequeña cantidad de residuos líquidos como expresión de un grave estreñimiento u obstrucción intestinal.

Causas de estreñimiento

Existen una serie de factores predisponentes para la aparición del estreñimiento tales como el sexo femenino y la edad avanzada. En los pacientes oncológicos, además, concurre más de una causa para su presencia. El sedentarismo, la ingesta inadecuada de líquidos y alimentos, la presencia de fisuras o hemorroides, la hipercalcemia y la polifarmacia son algunas de ellas.

El estreñimiento puede ser un efecto secundario o tóxico de diversos fármacos empleados para el tratamiento del cáncer o su paliación. El uso de los opiáceos para el control del dolor, los antiserotonínicos para la prevención de la emesis, el hierro o los agentes citotóxicos como los alcaloides de la vinca, el paclitaxel, el cisplatino o la talidomida, pueden originar estreñimiento pertinaz.

Fisiopatología del estreñimiento

Existen dos causas principales de estreñimiento. Una denominada inercia colónica, que depende del ritmo del tránsito intestinal y que se origina cuando disminuye el número de contracciones del colon o se realizan de una forma no coordinada con el colon distal. La segunda de las causas depende de una disfunción en el suelo pélvico con una acumulación de los residuos en el recto por hipotonía muscular (megacolon), en cuyo caso los laxantes son poco efectivos.

Prevención y tratamiento del estreñimiento

La prevención se basa en medidas generales, evitando el sedentarismo en lo posible, y dietéticas fomentando alimentos ricos en fibra así como una buena hidratación, siempre que estén permitidos. Se deben evitar medicamentos astringentes en lo posible, y en el caso de no poder evitarlos, deben asociarse laxantes.

Existen dos tipos de laxantes en función de su mecanismo de acción: los que ablandan las heces

y aumentan su volumen y los que estimulan el peristaltismo intestinal. Los laxantes que actúan como formadores de volumen como los que incluyen celulosa y polisacáridos contribuyen a retener agua en la luz intestinal y, por lo tanto, deben ser asociados a una ingesta abundante de líquidos para evitar la deshidratación. Ese tipo de laxantes no son adecuados para prevenir y combatir el estreñimiento secundario a opiáceos y pueden interferir en la absorción de ciertos fármacos como salicilatos y anticomiciales, pero pueden ser los ideales en el caso de colon irritable. Los laxantes osmóticos actúan atrayendo agua a la luz intestinal bien mediante la irrigación por enemas de sodio o magnesio, entre otros, con un efecto inmediato. También se pueden dar por vía oral en forma de lactulosa, manitol o sorbitol, en cuyo caso su efecto tarda en aparecer más de 24 h. Estos laxantes deberían evitarse en el caso de obstrucción intestinal o impactación fecal. Los laxantes lubricantes que incluyen aceites minerales son eficaces para disminuir el esfuerzo abdominal para la defecación y deben darse con el estomago vacío y por la noche, dado que pueden interferir con la absorción de otras sustancias y medicamentos.

Los laxantes estimulantes actúan fomentando la motilidad intestinal ejerciendo su efecto a las pocas horas de su administración. Su utilización prolongada puede ocasionar dependencia. Actúan estimulando directamente el plexo mientérico aumentando el peristaltismo, estando especialmente indicados en aquellos pacientes o casos con disminución de la motilidad intestinal. Entre ellos destacan el senna, la dantrona y los polifenólicos bisacodilo y picosulfato sódico, que suelen ejercer su acción en el plazo de 6-12 h, siendo considerados purgantes intensos, pudiendo ocasionar dolor cólico y diarrea. En ese grupo de sustancias podría incluirse la metoclopramida y la domperidona, que actuarían por su acción colinérgica periférica. Los laxantes derivados de la naltrexona son eficaces para combatir el estreñimiento ocasionado por los opiáceos, dado que contrarrestan sus efectos periféricos sin tener un efecto antagónico central. Otras medidas como la utilización de cisaprida, prostaglandinas o colchicina para combatir el estreñimiento no están confirmadas en la literatura.

ENTERITIS NEUTROPÉNICA

Concepto

Descrita inicialmente en niños afectos de leucemias agudas, en los últimos años se está reconociendo cada vez con mayor frecuencia en adultos sometidos a QT agresiva[48-50]. Esta entidad, que se caracteriza por una celulitis agranulocítica usualmente focalizada en íleon terminal y ciego, ha sido denominada también colitis necrotizante, enterocolitis neutropénica o colitis agranulocítica.

Fisiopatología y evolución clínica

La patogenia de este proceso es mal conocida, aunque parece relacionada con invasión bacteriana de la mucosa ileocecal ulcerada por la acción de la QT, lo que origina una celulitis más o menos localizada. El diagnóstico clínico exige una alta alerta clínica y un conocimiento preciso del cuadro dada la inespecificidad de los síntomas. El cuadro aparece en enfermos gravemente neutropénicos y se inicia con fiebre y dolor abdominal referido usualmente al cuadrante abdominal inferior derecho, aunque a menudo extendido al resto del abdomen. Los pacientes presentan peritonismo y dolor a la palpación en el abdomen, especialmente en fosa ilíaca derecha. A menudo existe diarrea, usualmente con contenido hemático. El diagnóstico diferencial se plantea con la colitis seudomembranosa, la colitis isquémica y la apendicitis aguda. La evolución clínica es muy variable y depende a menudo de la rapidez de la recuperación de la neutropenia. Las formas menos graves pueden evolucionar satisfactoriamente con tratamiento conservador (en especial, tratamiento antibiótico de amplio espectro, que cubra los gérmenes anaerobios), por lo que ésta es la conducta terapéutica inicial de elección. En los pacientes que evolucionan mal el tratamiento quirúrgico (resección del segmento afecto) ha sido recomendado por algunos autores, aunque su elevada mortalidad justifica las reticencias de muchos clínicos hacia esta actuación. La mortalidad

real del cuadro es desconocida, ya que la mayoría de las series publicadas en la literatura sólo incluían casos graves.

HEMORRAGIA DIGESTIVA

Es una complicación relativamente infrecuente del tratamiento quimioterápico. Puede deberse a una trombocitopenia inducida por la QT o, más frecuentemente, a una lesión mecánica gastroesofágica asociada a la emesis post-QT. En este último caso se habla de síndrome de Mallory-Weiss cuando acontece un desgarro longitudinal de la mucosa de la unión gastroesofágica asociado o no a un sangrado como consecuencia de emesis post-QT[51-53]. Durante el esfuerzo eyectivo del acto emético se producen importantes cambios en las presiones intratorácica e intraabdominal que resultan en tracciones y desplazamientos de la unión gastroesofágica, un área particularmente propensa a desgarros y laceraciones. Desde la incorporación de nuevos agentes antieméticos la frecuencia de la enfermedad ha disminuido de forma considerable. El síndrome debería sospecharse en aquellos pacientes que cursan durante la QT con una clínica de vómitos, sangrado digestivo alto asociado o no a dolor torácico. La mayoría de los casos evolucionaron favorablemente sin repercusión hemodinámica y responden al tratamiento médico en el 90% de los pacientes afectos. Dicho tratamiento consiste en el control de la emesis, la reposición hemodinámica y la descompresión gástrica. Sólo una pequeña proporción de casos precisa una reparación quirúrgica.

TOXICIDAD HEPÁTICA

En comparación con otros efectos secundarios de la QT, la toxicidad hepática inducida por la misma no constituye un problema importante por su escasa frecuencia y trascendencia. No obstante, se han identificado diversos fármacos potencialmente causantes de hepatotoxicidad. Los más usuales son el metotrexato y otros antimetabolitos (Ara-C, 6-mercaptopurina, gemcitabina), las nitrosoureas y la L-asparaginasa. La lesión hepática más usualmente vista es una moderada necrosis hepatocelular, usualmente reversible y de escasa trascendencia. En otras ocasiones, aparecen infiltración grasa o colestasis intrahepática. La 5-fluoridina puede originar colangitis esclerosante y el metotrexato oral continuo se ha asociado a fibrosis portal e incluso a cirrosis hepática[54]. Existe una particular enfermedad hepática mayor, la enfermedad venooclusiva hepática (EVH), inducida por las altas dosis de algunos citotóxicos (busulfán, tiotepa, carboplatino y otros) utilizados en asociación a trasplante de médula ósea. La RT corporal total y el trasplante alogénico incrementan el riesgo de EVH, cuya incidencia es baja, por el contrario, en el trasplante autogénico (< 1% de los casos). La EVH supone una situación clínica grave, y, dependiendo de los criterios de definición (que son fundamentalmente clínicos y analíticos), su mortalidad alcanza el 50%, sin que exista un tratamiento adecuado definido.

BIBLIOGRAFÍA

1. Peterson D. Toxicity of chemotherapy: oral lesions. En: Perry MC, Yarbro KW, ed. Toxicity of chemotherapy. Orlando: Grune & Straton, Inc; 1984;155-80.
2. Mitchel EP, Schein PS. Gastrointestinal toxicity of chemotherapeutic agents. Semin Oncol 1982;9:52-64.
3. Pffeifer P, et al. A prospective pilot study on the effect of sucralfate mouth-swishing in reducing stomatitis during radiotherapy. Acta Oncol. 1990;29:471-5.
4. Epstein JB, Wong PLW. The efficacy of sucralfate suppression in the prevention of oral mucositis due to radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1994;28:693-705.
5. Wadleigh RG, et al. Vitamin E in the treatment of chemo-induced mucositis. Am J Med. 1992;92:481-90.
6. Milis EE. The modifying effect of β-carotene on radiation and chemotherapy induced oral mucositis. Br J Cancer. 1988;57:416-20.
7. Verdi CJ. Cancer therapy and oral mucositis: an appraisal of drug prophylaxis. Drug Safety. 1993;9:185-95.
8. Mahood DA, et al. Inhibition of 5-FU-induced stomatitis by oral cryotherapy. J Clin Oncol. 1991;9:449-52.
9. Clarkson J. Palifermin improves oral mucositis after high dose chemotherapy and radiotherapy plus stem cell transplantation in people with haematological cancers. Cancer Treat Rev. 2005;31:413-6.
10. Peterson DE, Jones JB, Petit RG 2nd. Randomized, placebo-controlled trial of Saforis for prevention and treatment of oral mucositis in breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy. Cancer. 2007;109:322-31.
11. Choi K, et al. The effect of oral glutamine on 5-FU/leucovorin-induced mucositis/stomatitis assessed by intestinal permeability test. Clin Nutr. 2007;26:57-62.
12. Martin M. Undesirable effects associated with chemotherapy-induced emesis. En: Díaz-Rubio E, Martín M, eds. Antiemetic therapy: current status and future prospects. Madrid: Creaciones Elba, SA. 1992. p. 57-68.
13. Cubbedu LX, et al. Efficacy of ondansetron (GR 38032F) and the role of serotonin in cisplatin induced nausea and vomiting. N Engl J Med. 1990;322:810-6.

14. Aapro M, Kirchner V, Terrey JP. Is anticipatory nausea and vomiting a thing of the past? Proc Am Soc Clin Oncol. 1992;11:394.
15. Fernández-Marcos A, et al. Acute and anticipatory emesis in breast cancer patients. Support Care Cancer. 1996;4:370-7.
16. Berger AM, Clark-Snow RA. Cancer: principles and practice of oncology. 7.ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 2515-23.
17. Roila F, Del Favero A, Gralla RJ, Tonato M. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the Perugia Consensus Conference. Antiemetic Subcommittee. Ann Oncol. 1998;9:811-9.
18. Aranda E, Constenla M, Cortes-Funes H, et al. Spanish Working Group on Antiemetics in Oncology. Expert Rev Anticancer Ther. 2005;5:963-72.
19. Kris MG, et al. Indice course and severity of delayed nausea and vomiting following the administration of high-dose cisplatin. J Clin Oncol. 1985;3:1379-84.
20. Martín Jiménez M, et al. Tolerancia, toxicidad y aceptación del tratamiento quimioterápico adyuvante FAC (5-FU, adriamicina y ciclofosfamida) en el cáncer de mama. Análisis de 100 enfermas consecutivas. Neoplasia. 1988;5:8-14.
21. Martín M, et al. The natural course of emesis after carboplatin treatment. Acta Oncologica. 1990;29:593-5.
22. Martin M. The severity and pattern of emesis following different cytotoxic agents. Oncology. 1996;53:26-31.
23. Gralla RJ, et al. Antiemetic efficacy of high-dose metoclopramide: randomized trials with placebo and prochlorperazine in patients with chemotherapy-induced nausea and vomiting. N Engl J Med. 1981;305:905-9.
24. Moertel CG, Reitemeier RJ. Controlled clinical studies of orally administered antiemetic drugs. Gastroenterology. 1969;57:262-8.
25. Martín Jiménez M, Díaz-Rubio E, Sangro B. Results of two controlled studies on antiemetic combination against vomiting induced by 5-FU. Tumori. 1987;73:499-504.
26. Carr BI, et al. A comparison of the antiemetic efficacy of prochlorperazine and metoclopramide for the treatment of cisplatin-induced emesis: a prospective, randomized, double-blind study. J Clin Oncol. 1985;3:1127-32.
27. Rosell R, et al. Evaluation of combination antiemetic regimen including intravenous high-dose metoclopramide, dexamethasone and diphenhidramine in cisplatin based chemotherapy regimens. Cancer Treat Rep 1985;69:909-10.
28. Kriss MG, et al. Consecutive dose finding trials adding lorazepam to the combination of metoclopramide plus dexamethasone. Cancer Treat Rep. 1985;69:1257-62.
29. Grunbeerg SM, et al. Comparison of the antiemetic effect of high-dose intravenous metoclopramide and high-dose intravenous haloperidol in a randomized double-blind cross-over study. J Clin Oncol. 1984;2:782-7.
30. Martín Jiménez M, Díaz-Rubio E. Actividad antiemética de las altas dosis de metilprednisolona endovenosa en los vómitos inducidos por quimioterapia antineoplásica: resultados de un estudio controlado. Ann Med Intern. 1986;111:525-8.
31. Kris MG, et al. Improved control of cisplatin-induced emesis with high-dose metoclopramide and with conbinations of metoclopramide, dexamethasone and diphenhydramine: results of consecutive trials in 255 patients. Cancer. 1985;55:527-34.
32. Kris MG, et al. Controlling delayed vomiting: double blind, randomized trial comparing placebo, dexamethasone in patients receiving cisplatin. J Clin Oncol. 1989;7:108-12.
33. Poster DS, et al. The current status of δ-9-tetrahydrocannabinol in clinical oncology. JAMA. 1981;245:2047-51.
34. Marty M, et al. Comparison of the hidroxytriptamine 3 (serotonin) antagonist ondansetron (GR 38032F) with high-dose metoclopramide in the control of cisplatin-induced emesis. N Engl J Med. 1990;322:16-821.
35. Bonneterre J, et al. The 5-HT3 antagonist GR3832F is superior to metoclopramide in the prophylaxis of FAC/FEC-induced emesis. Proc Am Soc Clin Oncol. 1989;8:324.
36. Chevalier B. Efficacy and safety of granisetron compared with high-dose metoclopramide plus dexamethasone in patients receiving high-dose cisplatin. Eur J Cancer. 1990;26(Suppl 1):S33-6.
37. Audhuy B, et al. A double-blind, randomized comparison of the anti-emetic effect of two intravenous doses of dolasetron mesilate and granisetron in patients receiving high-dose cisplatin chemotherapy. Eur J Cancer. 1996;32:807-13.
38. Roila F, et al. A multicenter double-blind study comparing the antiemetic efficacy and safety of ondansetron plus dexamethasone vs. metoclopramide plus dexamethasone and diphenhydramine in cisplatin treated cancer patients. Proc Am Soc Clin Oncol. 1992;11:394.
39. Aapro MS, et al. A phase III, double-blind, randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy. Ann Oncol. 2006;17:1441-9.
40. Schmoll HJ, et al. Comparison of an aprepitant regimen with a multiple-day ondansetron regimen, both with dexamethasone, for antiemetic efficacy in high-dose cisplatin treatment. Ann Oncol. 2006;17:1000-6.
41. Herrstedt J, et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and emesis over multiple cycles of moderately emetogenic chemotherapy. Cancer. 2005;104:1548-55.
42. Dando TM, Perry CM. Aprepitant: a review of its use in the prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting. Drugs. 2004;64:777-94.
43. Falowfield LJ. Behavioural interventions and psychological aspects of care during chemotherapy. Eur J Cancer. 1992;28 Suppl 1:39.
44. Herrsted J, et al. Randomised, double-blind, cross-over trial of the 5-HT3 antagonist ondansetron plus the dopamine D-2 antagonist metopimazine vs. ondansetron alone in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. Ann Oncol. 1992;3 Suppl 5:183.
45. De Witt A, et al. Effective cross-over to granisetron after failure to ondansetron: a randomized double blind study in patients failing ondansetron plus dexametasone during the first 24 h following highly emetogenic chemotherapy. Br J Cancer. 2001;86:1099-110.
46. Guttuso T, Roscoe J, Griggs J. Effect of gabapentin on nausea induced by chemotherapy in patients with breast cancer. Lancet. 2003;361:1703-11.
47. Benson AB, et al. Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment induced diarrhea. J Clin Oncol. 2004;22:2918-26.
48. Starnes HF Jr, et al. Abdominal pain in neutropenic cancer patients. Cancer. 1986;57:616-21.
49. Montalbán C, et al. Enterocolitis neutropénica en el tratamiento de neoplasias linfoproliferativas. Med Clin. 1989;93:649-52.
50. Gandy W, Greenberg BR. Successful medical management of neutropenic enterocolitis. Cancer. 1983;51:1551-5.
51. Enk RE. Mallory-Weiss lesion following cancer chemotherapy. Lancet. 1977;1:927-8.
52. Lubicz S, et al. Mallory-Weiss syndrome secondary to cisplatinum chemotherapy: an usual complication. J Surg Oncol. 1982;20:247-9.
53. Fisman MC, Thilwell MP, Daly S. Mallory-Weiss tear: a complication of cancer chemotherapy. Cancer. 1983;52:2031-2.
54. Wooley PV. Hepatic and pancreatic damage produced by cytotoxic drugs. Cancer Treat Rev. 1987;10:117-37.

Alopecia

Emilio Esteban González y Pedro Pablo Berros Fombella

INTRODUCCIÓN

La alopecia constituye el efecto secundario cutáneo más frecuente ocasionado por el tratamiento antitumoral. Dicha toxicidad debe ser tenida en consideración, no por el daño y riesgo físico, sino más bien por la repercusión psicológica y de percepción corporal negativa que ejerce sobre el paciente, datos incluso confirmados en estudios comparativos con grupo control[1,2].

FISIOPATOLOGÍA DE LA ALOPECIA TÓXICA

La unidad pilosebácea está formada por el pelo y el folículo, además de la papila dérmica. El crecimiento del folículo está sometido a diversos fenómenos, tanto hormonales, psicológicos, de envejecimiento o de toxicidad a ciertos medicamentos que influyen en el desarrollo normal del mismo. En condiciones normales, estos fenómenos no alteran el equilibrio que existe entre las tres fases del crecimiento folicular como son: la fase inicial anagén o de crecimiento activo; la fase intermedia o catagén, que transcurre con una inhibición de crecimiento; y una fase final o telogén de madurez[3]. Existen diversas situaciones que pueden favorecer el crecimiento folicular, tales como la presencia de heridas, masajes o el ejercicio físico, entre otras. Por el contrario, la presencia de procesos inflamatorios e infecciones sistémicas son ejemplo de situaciones que pueden deteriorar y disminuir dicho proceso. Como antes se mencionó, tanto las hormonas sexuales como las tiroideas también influyen en el crecimiento del folículo piloso.

Después de transcurrir varios años, un pelo en fase telogén cae y es sustituido por un cabello nuevo en fase anagén que inicia su crecimiento. En condiciones normales, en el cuero cabelludo se encuentra en fase anagén un 85-90% de los pelos, mientras que sólo un 10-15% del total se encuentra en fase telogén o de madurez[3]. En esas circunstancias, se pierden cada día entre 75-100 pelos. Durante la fase de anagén, las células del folículo piloso (queratinocitos) son las que cuentan con mayor actividad mitótica del organismo. Las células responsables de la formación del pelo entran en división cada 12-24 h, lo que las hace especialmente susceptibles a la toxicidad de los agentes citotóxicos que actúan inhibiendo su multiplicación y ocasionando la alopecia. Por lo tanto, la causa principal de alopecia inducida por quimioterapia es el efluvio anágeno, es decir, una pérdida de pelo inducida por el daño celular de los pelos en fase anagén[4]. Los fármacos citotóxicos pueden producir inhibición parcial o completa de la mitosis o deterioro de los procesos metabólicos en la matriz del pelo, ocluyendo el tallo piloso y dificultando la formación de un pelo nuevo, lo que conlleva un tallo del pelo delgado y débil o un fallo completo en la formación de éste. Como consecuencia, el pelo se rompe con facilidad por traumatismos mínimos tales como el peinado, el agua del baño o el roce con la almohada. La mayoría de los pelos del cuero cabelludo están en fase anagén, y por ello es en esa zona del cuerpo donde se mani-

Tabla 1. Intensidad de alopecia ocasionada por agentes antitumorales

Grave	Moderada	Leve
Actinomicina D	Mitomicina	Cisplatino
Ciclofosfamida/ ifosfamida	Mecloretamida	5-FU
VP16	Metotrexato	Carboplatino
Vindesina/ vinblastina	Nitrosoureas	Busulfán
Antraciclinas	Bleomicina	Procarbazina
Taxanos	CCNU	Vinorelbina
	Topotecán	Gemcitabina
	Irinotecan	Mitoxantrone
		Pemetrexed

fiesta de forma más llamativa este tipo de toxicidad. En esta localización corporal, el llamado efluvio anágeno y la toxicidad originan una alopecia difusa, pero inicialmente incompleta, ya que se conservan al menos un 10-15% de los pelos que se encuentran en fase telogén. Sin embargo, en el paciente oncológico pueden asociarse otras circunstancias añadidas para la pérdida del cabello, tales como el efluvio telógeno, que suele tener una base hormonal, así como relación con estrés, cuadros infecciosos, enfermedades sistémicas, etc. y que ocasiona una pérdida del pelo maduro[3]. Si además del efluvio anágeno, característico del tratamiento citotóxico, los pacientes presentan asociado un efluvio telógeno, acaba por producirse una alopecia completa, algo que puede acontecer también debido a la sucesiva exposición a agentes citotóxicos. Zonas corporales con pelo maduro como barba, cejas, pestañas, pelo púbico y axilar se afectan en diferente grado con la exposición a agentes citotóxicos, dependiendo de la tasa mitótica y del porcentaje de pelos en fase anagén. En general, en esas zonas el porcentaje de pelos en mitosis es mucho menor, por lo que no suelen presentar una depilación completa. En general y por término medio, la pérdida de pelo se inicia entre la semanas 1 y 2 tras la administración del agente quimioterápico, y se hace más evidente entre 1-2 meses después, siendo un efecto tóxico reversible al interrumpir el tratamiento[4]. En ocasiones, puede producirse una repoblación del pelo mientras aún dura la quimioterapia cuando se trata de esquemas de tratamiento prolongado, pero el pelo suele ser más fino y menos abundante que antes de iniciar la quimioterapia. Tras interrumpirse el tratamiento antineoplásico se produce la repoblación del pelo corporal, aunque no es infrecuente que el pelo salga de forma distinta en textura, tonalidad o forma con respecto a su predecesor sin saberse con exactitud el motivo, pudiendo ser debido a una mutación ocasionada en el folículo por el tratamiento administrado. En el caso de tratar a pacientes con agentes tales como busulfán y ciclofosfamida se debe advertir del riesgo poco frecuente (pero descrito) de ocasionar una alopecia definitiva o irreversible[5].

Cualquier agente citotóxico es capaz de producir alopecia en mayor o menor grado, aunque de una forma artificiosa pueden clasificarse en tres categorías. Las pérdidas de pelo más importantes o graves tienen lugar con la doxorrubicina, taxanos, nitrosoureas y alquilantes como la ciclofosfamida e ifosfamida[4] (Tabla 1). Además, la pérdida de pelo ocasionada por los agentes citotóxicos es dosis dependiente, pudiendo influir también la vida media del fármaco, la frecuencia y duración del tratamiento así como la utilización de más de un agente asociados entre sí.

La alopecia originada por la radioterapia depende de la dosis utilizada. En ese sentido, dosis bajas (50 Gy) pueden ocasionar una alopecia parcheada y heterogénea, pero en general reversible con la interrupción del tratamiento. Con dosis de radiación superior, la alopecia originada es permanente independientemente de la zona de irradiación del cuerpo. La administración conjunta de quimioterapia y radioterapia parece que también favorece la alopecia irreversible[6].

PREVENCIÓN DE LA ALOPECIA

La gravedad psicológica y no de riesgo físico para el paciente de esta complicación ha hecho

que se intenten diversas técnicas destinadas a retrasar, paliar o evitar la pérdida de pelo durante el tratamiento antitumoral, sin que exista una evidencia clara de beneficio para todos los casos y tratamientos oncológicos.

Gorro hipotérmico

La técnica se basa en la aplicación local (en el cuero cabelludo) de una temperatura baja con la intención de ocasionar vasoconstricción local evitando la llegada del agente citotóxico a la zona. Esto se puede conseguir con gorros que incorporan bombas de aire frío o nitrógeno líquido y que se aplican 10 min antes del tratamiento y durante 30 min después. Se ha descrito que este procedimiento puede ser especialmente útil en tratamientos que incluyen antraciclinas y taxanos[7,8]. La falta de estudios comparativos y el riesgo de proteger a ciertos tumores con tendencia a originar metástasis en cuero cabelludo o en las neoplasias hematológicas han evitado su utilización de forma estandarizada.

Minoxidil

Es una sustancia que ha demostrado eficacia en el tratamiento de la alopecia androgénica con anterioridad. Un estudio comparativo entre el minoxidil tópico frente a placebo en pacientes con carcinoma de mama expuestas a antraciclinas demostró una ventaja significativa a favor del producto activo al reducir el tiempo transcurrido entre la alopecia y la recuperación del pelo, pero no en la prevención de la caída del mismo[9].

Vitaminas

La vitamina D es la que más ampliamente ha sido estudiada buscando un efecto protector contra la alopecia citotóxica. Esta acción pudiera ejercerla a través de un fenómeno protector de la mitogénesis del folículo piloso actuando como un factor de crecimiento[10].

Otros procedimientos, como la utilización de inmunomoduladores tales como el ImuVert/N-ace tilcisteína, entre otros, no tienen una aplicación clínica definida[11,12]. Una amplia y actualizada revisión de los agentes disponibles y estudiados para proteger de la alopecia ocasionada por la quimioterapia ha sido publicada por Wang, et al.[13].

BIBLIOGRAFÍA

1. Hesketh PJ, Batchelor D, Golant M, et al. Chemotherapy-induced alopecia: psychosocial impact and therapeutic approaches. Support Care Cancer. 2004;12:543-9.
2. Nolte S, Donnelly J, Kelly S, Conley P, Cobb R. A randomized clinical trial of a videotape intervention for women with chemotherapy-induced alopecia: a gynecologic group study. Oncol Nurs Forum. 2006;33(2):305-11.
3. Camacho F, Montagna W. Tricología. Enfermedades del folículo piloso. Madrid: Grupo Aula Médica; 1996.
4. Bronner AK, Hood AF. Cutaneous complications of chemotherapeutic agents. J Am Acad Dermatol. 1983;9:645-63.
5. Nevill TJ, Barnett MJ, Klingemann HG, Reece DE, Shepherd JD, Phillips GL. Regimen-related toxicity of a busulfan-cyclophosphamide conditioning regimen in 70 patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation. J Clin Oncol. 1991;9:1224-32.
6. Lawenda BD, Gagne HM, Gierga DP, et al. Permanent alopecia after cranial irradiation: dose-response relationship. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;60:879-87.
7. Grevelman EG, Breed WP. Prevention of chemotherapy-induced hair loss by scalp cooling. Ann Oncol. 2005;16:352-8.
8. Satterwhite B, Zimm S. The use of scalp hypothermia in the prevention of doxorubicin-induced hair loss. Cancer. 1984;54:34-7.
9. Duvic M, Lemak NA, Valero VA, et al. A randomized trial of minoxidil in chemotherapy-induced alopecia. J Am Acad Dermatol. 1996;35:74-8.
10. Gamady A, Koren R, Ron D, et al. Vitamin D enhances mitogenesis mediated by keratinocyte growth factor receptor keratinocytes. J Cell Biochem. 2003;83:440-9.
11. Jiménez JJ, Huang HS, Yunis AA, et al. Treatment with ImuVert/N-acetylcysteine protects rats from cyclophosphamide/cytarabine-induced alopecia. Cancer Invest. 1992;10:271-6.
12. Hussein AM. Chemotherapy-induced alopecia: new developments. South Med J. 1993;86:489-6.
13. Wang J, Lu Z, Au JL. Protection against chemotherapy-induced alopecia. Pharm Res. 2006;23(11):2505-14

Toxicidad cardiovascular

Emilio Esteban González y Beatriz Llorente Ayala

INTRODUCCIÓN

En los pacientes que padecen una enfermedad tumoral pueden existir diversas alteraciones relacionadas con el propio tumor tales como fenómenos paraneoplásicos o comorbilidades del propio sujeto, además de la toxicidad originada por los agentes citotóxicos y citostáticos empleados en el tratamiento del tumor. Esos fenómenos, de una manera aislada o asociados entre sí, pueden originar complicaciones en el sistema cardiovascular. De forma clásica se han distinguido dos tipos de toxicidad: una ejercida sobre el corazón y otra sobre el sistema vascular, que a continuación pasamos a describir.

TOXICIDAD CARDÍACA

En el curso de las últimas décadas, el pronóstico de los pacientes diagnosticados de cáncer ha mejorado de manera significativa, incrementándose tanto la supervivencia como el porcentaje de curaciones gracias a la evolución de los agentes citotóxicos, citostáticos y la radioterapia (RT). Sin embargo, a la par de esa mejoría, también ha aumentado la incidencia de efectos secundarios de dichas modalidades terapéuticas, en especial aquellos que recaen sobre el corazón de forma aguda o diferida. Se han descrito diversos mecanismos por los que se ocasiona esa toxicidad, bien a través de un daño en el miocardio o pericardio, afectando a los vasos coronarios o incluso mediante alteraciones en la conducción eléctrica (Tabla 1). Los efectos tóxicos se han relacionado de forma aislada o conjunta con diversos agentes antitumorales así como con la administración de RT en el mediastino (Tabla 2). De entre los primeros mencionados, las antraciclinas, que incluyen la adriamicina (agente más utilizado en la práctica clínica), la 4-epiadriamicina (epirrubicina) y la daunorrubicina, son los agentes que con mayor frecuencia se relacionan con este efecto secundario o no deseado, siendo las más estudiadas, y por ello suponen la base para la descripción de la toxicidad cardíaca de este capítulo.

Origen de la toxicidad cardíaca por antraciclinas

Se han propuesto varios mecanismos de toxicidad, y es posible que algunos de ellos actúen de forma solapada para provocar las múltiples lesiones intracelulares detectadas histológicamente. De esa forma, se ha descrito un daño directo de las antraciclinas sobre el ADN de las mitocondrias y una fijación a la cardiolipina de su membrana, lo que origina una alteración en la transferencia de los electrones en la cadena respiratoria y en la activación del complejo citocromo C oxidorreductasa para la síntesis de adenosina trifosfato (ATP). Todo ello, conduce a una depleción de ATP y fosfocreatina ocasionando una disminución en la contractilidad miocárdica. Además, la interacción con la cardiolipina ocasiona una reducción del oxígeno molecular originando radicales libres (superoxidación) que dañan la membrana mitocon-

Tabla 1. Tipos y grados de toxicidad cardíaca (*National Cancer Institute*)

Cardíaca	Ausente	Leve Grado I	Moderada Grado II	Grave Grado III	Con peligro para la vida Grado III
Arritmia	No	Asintomática, transitoria. No requiere tratamiento	Recidivante o persistente. No requiere tratamiento	Requiere tratamiento	Hipotensión, taquicardia, fibrilación ventricular. Requiere monitorización
Función cardíaca	No	Asintomático. Disminución de la FEVI ≤ 20% del valor basal	Asintomático. Disminución de la FEVI ≥ 20% del valor basal	ICC leve, con respuesta al tratamiento	ICC grave o resistente al tratamiento
Isquemia cardíaca	No	Aplanamiento onda T	Alteraciones asintomáticas de las ondas ST y T	Angina de pecho sin signos de infarto	Infarto agudo de miocardio
Pericardio	No	Derrame asintomático	Pericarditis (roce, dolor, alteraciones ECG)	Derrame sintomático, drenaje	Taponamiento. Requiere drenaje urgente

drial y los miocitos. La superoxidación lipídica también daña el retículo sarcoplasmático, dando todo ello lugar a alteraciones en el transporte de los canales del calcio, esenciales para los mecanismos de contracción y relajación del músculo cardíaco. Las lesiones son agravadas por la disminución simultánea durante la quimioterapia de la glutatión peroxidasa, una enzima capaz de eliminar los radicales libres. De forma adicional, se ha determinado que el corazón carece de catalasas, que también contribuyen a la eliminación de los radicales libres en otros tejidos, lo que explicaría el daño selectivo de las antraciclinas sobre el corazón[1]. En un análisis histológico, se pueden observar una serie de cambios morfológicos secuenciales en el miocardio relacionados de forma lineal con la dosis de antraciclinas administrada, o lo que es lo mismo, cada dosis del fármaco va ocasionando un daño acumulativo irreversible en el miocardio y en su reserva funcional. Se conoce una secuencia de alteraciones histológicas descritas en la escala denominada «Billingham» y que guardan una estrecha relación con la toxicidad ocasionada por las antraciclinas y su repercusión clínica, todo ello dependiente de la dosis acumulativa[2]. En ese sentido, menos de 2-2,5 puntos en dicha escala no se traducen en manifestaciones anómalas en la ecocardiografía ni en la angiocardiografía isotópica y predicen un riesgo inferior al 10% de miocardiopatía clínica con dosis adicionales de 100 mg/m^2 de adriamicina. A pesar de esta relación existente entre la dosis y los hallazgos histológicos, la obligación de realizar biopsias del miocardio de forma periódica hace poco operativa la clasificación o escala de Billingham (Tabla 3).

Presentación clínica de la toxicidad cardíaca por antraciclinas

La presentación clínica de la toxicidad cardíaca en el tiempo puede ser de tres formas: aguda, subaguda, tardía o diferida.

La toxicidad aguda aparece de forma inmediata o dentro de los días siguientes a la administración del fármaco, no guarda relación con la dosis administrada o acumulativa y puede objetivarse hasta en un 40% de los pacientes, dependiendo de la atención que se le preste en su diagnóstico. Se ex-

Tabla 2. Tipo de toxicidad cardíaca por agentes antitumorales VEGFR/PDGFR: receptores factores de crecimiento vascular y derivados de las plaquetas

Agente	Toxicidad miocardio	Toxicidad pericardio	Isquemia coronaria	Alteraciones ECG
Antraciclinas	+	+	+	+
Mitoxantrone	+			+
Amsacrina	+		+	+
Alcaloides de la vinca			+	+
Ácido retinoico	+	+		
Bleomicina			+	
Busulfán	+			
Ciclofosfamida	+	+		
Cisplatino			+	+
Dactinomicina		+		
Etopósido				+
Fluorouracilo			+	+
Ifosfamida				+
Interleucina	+	+		+
Interferón	+	+	+	+
Mostaza nitrogenada				+
Mitomicina	+			
Granisetrón				+
G-CSF; GM-CSF		+		
Herceptin	+			
Taxanos				+
Vinorelbina			+	+
Inhibidores VEGFR y PDGFR			+	+

presa como una miopericarditis secundaria a la exposición directa del fármaco, y los efectos de los picos de secreción de catecolaminas e histamina provocados por el mismo. La presentación clínica puede ser de distintas maneras: bien como alteraciones electrocardiográficas con arritmias, prolongación del QTc, anomalías en el segmento ST o extrasístoles tanto auriculares como ventriculares e incluso con derrame pericárdico o fallo cardíaco.

La toxicidad subaguda puede aparecer hasta varios meses después de la última dosis administrada, aunque lo más frecuente es que la sintomatología se aprecie dentro de los 6 meses siguientes a la utilización del fármaco. Por otra parte, su forma de instauración es más solapada con la presencia de taquicardia y/o disnea creciente, pudiendo evolucionar si no se corrige a signos de insuficiencia cardíaca congestiva y edema de pulmón.

Tabla 3. Graduación histológica de la miocardiotoxicidad por antraciclinas (escala de Billingham)

Grado	Características
0	Biopsia normal
0,5	No completamente normal, alguna evidencia toxicidad
1	Afectación de miocitos aislados o pérdida miofibrilar leve en 5% de las células
1,5	Afectación de grado 1 en 6-15% de las células
2	Afectación de grupos de miocitos con pérdida miofibrilar o vacuolización en el 16-25% de las células
2,5	Afectación de grado 2 en el 26-35% de las células
3	Afectación intensa y difusa en más de 35% de las células

La toxicidad tardía o diferida tiene lugar años después (hasta 20 años) tras haber completado un tratamiento oncológico. Su presentación varía entre una descompensación clínica de una miocardiopatía subaguda o la instauración súbita de una insuficiencia cardíaca en pacientes sin antecedentes previos. Esta última modalidad se relaciona con la presencia de una toxicidad cardíaca subclínica previa relacionada con un fármaco cardiotóxico utilizado años atrás (asociado o no a RT mediastínica) que impide compensar un daño cardíaco adicional mediado por otros mecanismos lesivos para el corazón en el transcurso de la vida de un paciente oncológico (reserva funcional cardíaca limitada)[3].

Mortalidad e incidencia de la toxicidad cardíaca por antraciclinas

La mortalidad originada por una toxicidad cardíaca en pacientes oncológicos de edad pediátrica y adultos jóvenes considerados largos supervivientes se sitúa entre el 8-6%[4,5]. La incidencia en adultos oncológicos es menos clara, aunque parece que la mortalidad cardíaca atribuida al tratamiento oncológico en este grupo de pacientes considerados como largos supervivientes de enfermedad de Hodgkin se sitúa en el 6% para los diagnosticados después de los 21 años, y en el 13% para los que eran más jóvenes[6]. En el caso de mujeres diagnosticadas de carcinoma de mama localizado y que recibieron tratamiento adyuvante con quimioterapia se ha descrito una incidencia de disfunción sistólica cardíaca del 8% entre pacientes tratadas con antraciclinas y un 0,65% de mortalidad cardiovascular con respecto al 2 y 0%, respectivamente, en las pacientes tratadas con otra quimioterapia sin antraciclinas[7].

La incidencia y gravedad de la toxicidad tardía, al igual que en la subaguda, se correlaciona con la dosis acumulativa recibida de antraciclinas. En ese sentido se han descrito episodios de fallo cardíaco del 0,15% o incluso menos, con una dosis acumulativa recibida no superior a 400 mg/m^2 de adriamicina. Por el contrario, dicho porcentaje se incrementa hasta el 7% en el caso de dosis acumulativa de más de 400-550 mg/m^2 [8]. De forma adicional, un estudio llevado a cabo por el *National Wilms Tumor Study Group* en pacientes pediátricos describe un incremento del riesgo relativo de 3,3 para desarrollar fallo cardíaco por cada 100 mg/m^2 de dosis acumulativa de adriamicina administrada[9].

En el riesgo de desarrollar toxicidad cardíaca también influyen otros factores como haber recibido RT en el mediastino, el tipo de antraciclina utilizada, comorbilidades asociadas tales como hipertensión arterial, diabetes *mellitus,* cardiopatía isquémica, así como la edad del paciente. En ese caso, los pacientes más jóvenes (especialmente < 4 años) y los adultos más mayores (> 65 años) parecen

tener un riesgo incrementado para desarrollar la toxicidad, con una incidencia acumulativa que llega al 26% cuando la dosis total administrada de antraciclinas es superior a 400 mg/m^2 [10,11].

Tratamiento de la toxicidad cardíaca por antraciclinas

Debe ir encaminado a corregir en la mayoría de los casos una disfunción ventricular izquierda de forma similar a otros tipos etiológicos de miocardiopatía dilatada. Con ese planteamiento se debe intentar controlar los síntomas de insuficiencia cardíaca (IC), evitar la progresión de la disfunción ventricular, o retrasar la aparición de clínica en los pacientes asintomáticos, intentando así aumentar la supervivencia. Los diuréticos de asa son útiles para corregir los síntomas de IC o evidencia de retención hídrica. Por otra parte, los diuréticos antagonistas de la aldosterona parecen mejoran la supervivencia de los pacientes en grado funcional III-IV. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) también alivian los síntomas de IC y la supervivencia de los pacientes, recomendándose incluso en pacientes asintomáticos pero con disfunción sistólica. Los β-bloqueantes también están indicados en el tratamiento de estos pacientes con grado funcional II-III, salvo intolerancia o contraindicación de los mismos. No está indicado el tratamiento antiarrítmico cuando se presentan arritmias ventriculares no sostenidas asintomáticas. Sin embargo, en las arritmias sintomáticas debería emplearse la amiodarona. En las arritmias ventriculares sostenidas y en los supervivientes de una muerte súbita se debe implantar un desfibrilador automático (DAI). En aquellos pacientes que permanecen en grado funcional III-IV, a pesar de tratamiento correcto y un consumo de oxígeno (VO_2) máximo inferior a 10-12 ml/kg/min, sin evidencia de tumor activo y sin otro tipo de contraindicaciones, se debe valorar trasplante cardíaco[12].

A pesar de las posibilidades de tratamiento médico, la forma más adecuada de afrontar la toxicidad cardíaca es instaurar de forma precoz mecanismos que eviten al máximo su aparición.

Prevención de la toxicidad cardíaca por antraciclinas

De entre los mecanismos preventivos de esta toxicidad, el más importante y sencillo por lo anteriormente comentado consiste en no sobrepasar una «dosis umbral tóxica acumulativa» a partir de la cual el riesgo de desarrollar un daño cardíaco con manifestación clínica se hace significativo. Con la adriamicina o su análogo menos cardiotóxico 4-epiadriamicina, se sabe que la dosis umbral acumulativa está situada en 450-550 mg/m^2 y entre 750-1.000 mg/m^2, respectivamente, cuando no existen factores de riesgo asociados (previamente comentados), en cuyo caso la dosis umbral no debería sobrepasar los 350 y 550 mg/m^2 para cada fármaco, respectivamente[8]. No obstante, la limitación arbitraria de esa dosis en algunos pacientes es inapropiada debido a las variaciones individuales que existen. Por ese motivo, otra forma de prevención se basa en «monitorizar el estado funcional cardíaco» a fin de identificar a pacientes con afectación del músculo cardíaco subaguda o preclínica y riesgo progresivo de insuficiencia cardíaca.

Dicha monitorización se puede llevar a cabo mediante vigilancia de los intervalos cronológicos sistólicos y del voltaje del electrocardiograma (ECG) o alteraciones del intervalo QT. Una prolongación del QTc mayor a 0,45 ms parece relacionarse con una injuria cardíaca subaguda precoz, incluso más sensible que la medición de la fracción ventricular de acortamiento por ecografía cardíaca[13].

La ecografía cardíaca para la valoración de la función ventricular es otro método de monitorización. Cuenta entre sus ventajas con ser de gran sensibilidad, no invasivo, de bajo coste y no exponer al paciente a radiaciones. Además, permite descartar afectación pericárdica así como estudiar la competencia valvular y calcular las presiones intracavitarias[14].

La angiocardiografía con radioisótopos es otra herramienta disponible para la valoración de la función ventricular. Puede tener la ventaja, con respecto a la ecografía convencional, de contar con parámetros objetivos ampliamente aceptados para considerar la toxicidad subaguda y modificar la dosis de los agentes tóxicos cardíacos a partir de

Tabla 4. Recomendaciones de monitorización de la miocardiotoxicidad durante la administración de adriamicina (Schwartz)

Ventriculografía isotópica (VI) basal antes de administrar una dosis acumulativa total de 100 mg/m^2 de adriamicina
Fracción de eyección ventrículo izquierdo (FEVI) condiciones normales: > 50%
VI a dosis de 250-300 mg/m^2
VI a dosis de 400 mg/m^2 en pacientes con factores de riesgo y antes de cada administración en los ciclos siguientes
VI a dosis de 450 mg/m^2 en todos los pacientes y antes de cada administración en los ciclos siguientes
Suspender la administración si disminución de FEVI 10% con descenso del valor por debajo del 50% de FEVI
FEVI < 50%
No administrar adriamicina si FEVI 30%
VI antes de cada ciclo
Suspender la administración si disminución de FEVI 10% o un valor de FEVI 30%

la valoración de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo por el método propuesto por Schwartz, et al.[15] reflejado en la tabla 4. Gracias a ese método predictivo y preventivo, parece poder reducirse la incidencia de insuficiencia cardíaca del 21 al 3%, aunque para otros autores su utilidad en prevenir la toxicidad clínica es limitada, no otorgándole más de un 60% de sensibilidad y especificidad, con el inconveniente de someter al paciente a radiaciones periódicas[16]. Estudios adicionales consideran que la valoración realizada con ese método durante el ejercicio y comparada con los parámetros obtenidos durante el reposo aumentaría su sensibilidad además de otorgarle el mejor perfil coste-efectivo para disminuir la prevalencia de la toxicidad cardíaca inducida por quimioterapia[17].

Otros procedimientos más recientes pero menos estandarizados y estudiados como la monitorización sérica de los niveles de troponina T cardíaca o del péptido natriurético atrial (ANP) y péptido natriurético cerebral (BNP) pueden tener un valor indicativo del grado de daño miocárdico agudo ocasionado por las antraciclinas. Entre ellos, la monitorización del valor máximo sérico de troponina T durante el tratamiento con adriamicina se ha relacionado de forma significativa con su dosis acumulativa en el tratamiento oncológico de pacientes con edad pediátrica, las alteraciones estructurales ventriculares vistas con posterioridad por ecocardiograma, así como con evidencia histológica del daño miocárdico ocasionado y su significado o repercusión clínica[18,19]. De forma adicional, otro trabajo clínico con asignación aleatoria ha demostrado que la elevación de la troponina tras quimioterapia es un método útil para indicar la administración precoz de fármacos inhibidores de la conversión de angiotensina, disminuyendo así de forma significativa el riesgo de desarrollar toxicidad cardíaca clínica[20].

Otra forma de tratar de disminuir el daño cardíaco puede ser planteada mediante la modificación del esquema de administración de las antraciclinas. En ese sentido, el fraccionamiento de la dosis mensual o cada 3 semanas de adriamicina dada de forma semanal ocasiona un menor grado de toxicidad[21]. Por el contrario, parece que la infusión prolongada de 48 h no cuenta con un menor efecto cardiotóxico, al menos en pacientes pediátricos tratados con adriamicina, con respecto a su administración en infusión rápida[22]. Sin embargo, en una revisión de la literatura reciente realizada por Cochrane se ha descrito una significativa reducción en el riesgo de desarrollar toxicidad cardíaca tanto subclínica como clínica en pacientes adultos cuando la administración de antraciclinas se lleva a cabo utilizando una infusión prolongada de 6 h o más. Por las características del análisis estos datos no parecen ser extrapolables a la población pediátrica[23].

Los denominados «agentes cardioprotectores» también se han utilizado como una forma preventiva de toxicidad. Esos productos actúan como barrenderos de radicales libres y quelantes del complejo hierro-doxorrubicina, destacando entre ellos el ICRF-187 o ADR-529 (cardioxane o dexrazoxane). A través de estudios valorando tanto la fracción sistólica como los datos histológicos con biopsia miocárdica, el dexrazoxane ha demostrado un

efecto protector significativo contra la toxicidad cardíaca de las antraciclinas tanto en pacientes pediátricos como en adultos, incluyendo a mujeres con carcinoma de mama[24-27]. Las dudas sobre un posible efecto protector de ese fármaco sobre las células tumorales parecen haberse disipado tras los resultados de un estudio comparativo llevado a cabo en pacientes pediátricos diagnosticados de leucemia linfoblástica aguda tratados con antraciclinas (aunque no era el objetivo principal del estudio). En el mismo, la asociación de 300 mg/m^2 de dexrazoxane con cada dosis de adriamicina no tuvo un impacto negativo en la supervivencia libre de recidiva a los 2 años con respecto a los pacientes que no recibieron el producto[28].

La disminución de la toxicidad sobre el corazón también se ha tratado de conseguir a través del desarrollo de moléculas como las antraciclinas con encapsulado en liposomas, que modifica la distribución tisular y la farmacocinética de estos compuestos con el objetivo de no permitir la actuación del agente en tejidos como el músculo cardíaco por las características de su circulación, sin alterar su acción antitumoral, mejorando, por lo tanto, su índice terapéutico. Existen tres formulaciones de antraciclinas liposomales: la daunorrubicina liposomal, la doxorrubicina liposomal no pegilada, y la pegilada. Las dos últimas son las más desarrolladas y estudiadas con aplicación clínica. La valoración de la toxicidad cardíaca de la adriamicina liposomal pegilada, con dosis acumulativas entre 440-840 mg/m^2, ha demostrado un daño histológico de 0,3 puntos en la escala de Billingham frente a 3 puntos con la administración de adriamicina convencional en controles históricos con dosis acumulativas entre 174-671 mg/m^2 [29]. De forma adicional, tanto la adriamicina liposomal pegilada como no pegilada han demostrado en estudios comparativos una similar eficacia terapéutica con una sustancial menor toxicidad cardiológica cuando se han comparado con la adriamicina convencional como agente único o en combinación[30,31]. Sin embargo, cuando se comparan a la 4-epiadriamicina utilizando dosis equimolares, la adriamicina liposomal no pegilada no parece albergar ninguna ventaja en el desarrollo o prevención de la toxicidad cardíaca[32]. Sea como fuere, de esos estudios se puede desprender que la dosis acumulativa segura, sin incrementar de forma significativa la incidencia de cardiotoxicidad, podría estar situada en torno a los 500 y 785 mg/m^2 para la adriamicina liposomal pegilada o no, respectivamente.

Por último, el incremento de la toxicidad sobre el corazón se ha relacionado con la asociación de las antraciclinas y otros agentes cardiotóxicos. En la actualidad, la toxicidad asociada con mayor repercusión clínica es la descrita con el anticuerpo monoclonal Herceptin dirigido contra el receptor HER-2 cuando se utiliza combinado con la adriamicina, y que, por el momento, obliga a evitar la administración conjunta de ambos fármacos[33].

Toxicidad cardíaca por otros agentes antitumorales

Existe una amplia lista de agentes citotóxicos y citostáticos que están relacionados con el desarrollo de algún tipo de toxicidad cardíaca, como queda reflejado en la tabla 2. A continuación se destacan algunos de ellos por ser los que con mayor frecuencia se emplean en la práctica clínica y han sido más estudiados.

Mitoxantrone

Es un antracenoide sintético con tres anillos cromófobos que guarda cierta similitud con la estructura de las antraciclinas. Este agente citotóxico, aunque menos estudiado que la adriamicina, y por mecanismos diferentes, puede ocasionar alteraciones electrocardiográficas e incluso un daño miocárdico con repercusión clínica de fallo cardíaco. Se ha descrito una tasa de insuficiencia cardíaca del 2,5% con una dosis acumulativa entre 90-140 mg/m^2 con este fármaco, en la mayoría de los casos en pacientes con antecedentes previos de exposición a antraciclinas y, por lo tanto, con un daño previo. Se recomienda la monitorización de la toxicidad subclínica mediante la determinación de la función ventricular izquierda a partir de los 60 mg/m^2 y no sobrepasar una dosis acumulativa de 160 mg/m^2 [34].

Tabla 5. Fisiopatología de la toxicidad vascular por quimioterapia
Lesión endotelial
Citostáticos vesicantes: alcaloides de la vinca, antraciclinas, taxanos Microangiopatía trombótica: bleomicina, mitomicina Enfermedad venooclusiva hepática: mitomicina, dacarbazina, ciclofosfamida
Vasospasmo
Angina inestable: fluorouracilo Fenómeno de Raynaud: bleomicina, cisplatino, alcaloides de la vinca Accidente cerebrovascular: cisplatino
Descenso de la actividad fibrinolítica
Disminución de proteínas C y S: ciclofosfamida, metotrexato, fluorouracilo Disminución de antitrombina III: tamoxifeno, L-asparaginasa
Alteraciones de la función plaquetaria
Aumento de la agregación plaquetaria: fluorouracilo Aumento del factor de Willebrand: cisplatino Alteración del factor de Willebrand: vincristina, L-asparaginasa, prednisona

Ciclofosfamida

Es un alquilante ampliamente utilizado en el tratamiento tanto de tumores sólidos como hematológicos. A dosis de 300-600 mg/m^2 no ocasiona toxicidad cardíaca, pero cuando se emplean dosis superiores a los 100 mg/kg/semana puede ocasionar una toxicidad aguda grave como una pericarditis hemorrágica con expresión clínica dentro de los 7-9 días de su administración tales como alteraciones en el electrocardiograma, taquicardia ventricular y clínica de compromiso pericárdico asociado o no a fallo cardíaco derecho[35]. En el caso de utilizar dosis altas de este fármaco se recomienda la determinación basal y monitorización de la función ventricular izquierda, que parece tener un valor predictivo de toxicidad. Este mismo cuadro de toxicidad puede ser relacionado también con otro alquilante de aplicación clínica frecuente como la ifosfamida.

5-fluorouracilo (5-FU)

Es un antimetabolito cuya toxicidad cardíaca está relacionada con una acción espástica sobre los vasos coronarios. La incidencia de dicha toxicidad se sitúa entre el 1-5% de los pacientes tratados con el fármaco. La presentación clínica puede ir desde la aparición de un dolor precordial inespecífico o incluso con características de angina e infarto de miocardio. Puede estar asociado a alteraciones electrocardiográficas como cambios en el segmento ST y arritmias acompañadas o no de elevación de enzima CK-MB. No existe evidencia de que haya distinción entre la administración en *bolus* o en infusión de 5-FU y la aparición de esta toxicidad[36]. Episodios similares han sido relacionados con otras fluoropirimidinas orales como la capecitabina[37].

TOXICIDAD VASCULAR

El tratamiento citotóxico puede ocasionar trastornos vasculares con una presentación clínica diversa tales como daño local, tromboembolismos venosos y arteriales, coagulación intravascular diseminada y hemorragias[38-41]. Los mecanismos por los que se produce dicha toxicidad vascular son múltiples y escasamente conocidos.

En la mayoría de los casos se relacionan con la producción de un daño endotelial, ocasionando vasospasmos o alteraciones en los factores de coagulación y función plaquetaria, como queda reflejado en la tabla 5.

Todos esos mecanismos de forma aislada o asociada pueden ser la causa de la mayoría de los síndromes vasculares más ampliamente descritos en la clínica y relacionados con el tratamiento citotóxico que a continuación pasamos a describir.

Extravasación y daño vesicante

Este tipo de daño consiste en el paso no intencionado de un agente citotóxico al espacio subcutáneo o perivascular ocasionando una lesión tisular local. El daño puede ir desde la mera irritación hasta la producción de una necrosis (daño vesicante) local. Entre los agentes que pueden ocasionar una lesión vesicante existen dos tipos distintos: los vesicantes con unión a ADN, que producen una quemadura ácida como las antraciclinas (a excepción de las liposomales), y los vesicantes sin unión a ADN, que producen una quemadura alcalina, siendo ejemplo de ello los alcaloides de la vinca y taxanos. Esta toxicidad puede llegar a afectar a un 20% de los pacientes oncológicos tratados con agentes citotóxicos.

Enfermedad venooclusiva pulmonar

Esta toxicidad evoluciona como una hipertensión pulmonar y se caracteriza por estrechamiento u oclusión de vénulas pulmonares por material fibrinoso rico en tejido conectivo. La clínica es de insuficiencia respiratoria por hipoxia progresiva que lleva a hipertensión pulmonar. Radiológicamente, aparece un infiltrado pulmonar difuso. Se ha observado en algunas neoplasias como linfomas, carcinoma de cabeza y cuello, carcinoma gástrico y glioblastoma tratadas con combinaciones de quimioterapia a base de bleomicina, mitomicina, carmustina u otras nitrosoureas.

Enfermedad venooclusiva hepática

Se trata de una oclusión no trombótica de las ramas intrahepáticas de las venas debido a un engrosamiento de la íntima por tejido colágeno reticular. En el síndrome de Budd-Chiari se produce oclusión trombótica de las venas hepáticas. La clínica consiste en hepatalgia, hepatomegalia, ictericia y ascitis. La trombopenia inexplicada es el dato precoz, y la biopsia hepática muestra una oclusión concéntrica, no trombótica, de pequeñas venas con necrosis centrolobulillar. El mecanismo de producción es desconocido, pero se cree que es debido a una lesión vascular directa por un agente citotóxico o sus metabolitos. Otra posibilidad es una vasculitis alérgica por la presencia de eosinofilia e infiltración linfática. Este síndrome se ha descrito hasta en un 20% de pacientes con trasplante de médula ósea tratados con carmustina, busulfán y ciclofosfamida, aunque también se ha observado asociada a la mitomicina y dacarbazina. Representa una complicación grave, con una mortalidad que ronda el 50% de los pacientes afectos.

Síndrome microangiopático trombótico

Comprende un amplio espectro de manifestaciones presentes en las siguientes entidades clínicas: anemia hemolítica microangiopática, púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome urémico hemolítico. La clínica se caracteriza por insuficiencia renal, fiebre, alteración neurológica, trombopenia y anemia. Histológicamente, las manifestaciones más típicas aparecen en el glomérulo renal: depósitos de fibrina y proliferación endotelial de capilares glomerulares y arteriolas aferentes, engrosamiento de la membrana basal, infarto y necrosis glomerular. El mecanismo de producción se considera inmune, por depósitos de inmunocomplejos del tumor o de los agentes citotóxicos. Se ha descrito hasta en un 10% de los pacientes tratados con mitomicina con dosis acumulativas de 60 mg/m^2, aunque también se ha relacionado con otros agentes como cisplatino, bleomicina y vinblastina.

Síndrome de *Raynaud*

Se caracteriza por episodios transitorios de vasoconstricción de los dedos en respuesta a cambios de temperatura. Se produce por una estenosis arterial con fenómenos de arteritis y vasculitis. Se ha descrito en el 2,6-49% de pacientes tratados con cisplatino, vinblastina y bleomicina. Guarda relación directa con la dosis acumulativa de bleomicina. El cisplatino también está relacionado con su aparición mediante alteraciones en los niveles de magnesio sérico que ocasionan vasospasmo repetitivo con traumatismo en la luz vascular. Los alcaloides de la vinca son otros de los agentes relacionados con el síndrome debido a que modifican el tono vascular. El cuadro clínico puede aparecer hasta 10 meses después de la administración de la quimioterapia, puede mejorar con el tiempo, aunque sus efectos pueden durar años. La administración de corticoides junto con la quimioterapia parece disminuir su incidencia.

Accidente cerebrovascular

Se ha descrito en relación con la administración de cisplatino, bleomicina y vinblastina en cáncer de testículo, y ciclofosfamida, metotrexato, fluorouracilo, vincristina y prednisona en cáncer de mama, con una incidencia del 1,3%. Además de las alteraciones vasculares por cisplatino, se invoca como mecanismo probable la hipertensión arterial y la hipertensión craneal provocadas por los esfuerzos del vómito.

Isquemia coronaria

Su incidencia en relación con el fluorouracilo es del 1,6-2,8%. También se ha relacionado con alcaloides de la vinca y etopósido. Otros trastornos vasculares asociados a quimioterapia son la hipotensión durante la administración de etopósido y tenipósido, con dosis altas de dacarbazina y carmustina, en probable relación con el excipiente de la presentación farmacéutica que contiene ácido cítrico. También la vincristina puede producir hipotensión ortostática por disfunción del sistema nervioso autonómico.

Alteraciones tensión arterial

La hipertensión arterial es otra alteración del sistema circulatorio relacionada en enfermos tratados con esquemas incluyendo cisplatino, vinblastina/VP16 y bleomicina. Más recientemente, la hipertensión arterial es un efecto secundario frecuentemente asociado al tratamiento con anticuerpos monoclonales y pequeñas moléculas con acción sobre los receptores de factores de crecimiento endotelial (anti-VEGFR) o su dominio tirosina cinasa intracelular, respectivamente, tales como el bevacizumab, sunitinib y sorafenib, y que obligan a una monitorización estrecha de la presión arterial de los pacientes así tratados[42].

BIBLIOGRAFÍA

1. Doroshow J. Effect of anthracycline antibiotics on oxygen radical formation in rat heart. Cancer Res. 1983;43:460-5.
2. Billingham ME, Mason JW, Brisrow MR, et al. Anthracycline cardiomiopathy monitored by morphologic changes. Cancer Treat Rep. 1978;62:865-72.
3. Goorin AM, Chauvenet AR, Pérez-Atayde AR, et al. Initial congestive heart failure, six to ten years after doxorubicin chemotherapy for childhood cancer. J Pediatr. 1990;116:144-9.
4. Mertens AC, Yasui Y, Liu Y. Pulmonary complications in survivors of childhood and adolescent cancer. Cancer. 2002;95:2431-41.
5. Moller TR, Garwicz S, Barlow L, et al. Decreasing late mortality among five-year survivors of cancer in childhood and adolescent: a population-based study in Nordic countries. J Clin Oncol. 2001;19:3173-81.
6. Aleman B, Van den Belt-Dusebout A, Klokman W, et al. Long-term cause specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. J Clin Oncol. 2003;21:3431-9.
7. Theodoulou M, Seidman A. Cardiac effect of adjuvant therapy for early breast cancer. Semin Oncol. 2003;30:730-9.
8. Von Hoff DD, Iayard MW, et al. Risk factors for doxorubicin induced congestive heart failure. Ann Inter Med. 1979;91:710-9.
9. Green DM, Grigoriev YA, Nan B, et al. Congestive heart failure after treatment for Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. J Clin Oncol. 2001;19:1926-34.
10. Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, et al. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leucemia in childhood. N Engl J Med. 1991;324:808-15.
11. Swain S, Whaley F, Ewer M. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. Cancer. 2003;97:2869-79.
12. Edwards BS, Hunt SA, Fowler MB, et al. Cardiac transplantation in patients with preexisting neoplastic diseases. Am J Cardiol. 1990;65:501.
13. Bender KS, Shematek JP, Leventhal BG, et al. QT interval prolongation associated with anthracycline cardiotoxicity. J Pediatr. 1984;105:442-4.

14. Allen A. The cardiotoxicity of chemotherapeutic drugs. En: Perry MC, ed. The chemotherapy source book. Baltimore (MD): Williams & Wilkins; 1992. p. 582-97.
15. Schwartz RG, McKenzie WB, Alexander S, et al. Congestive heart failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy: a seven-year experience using serial radionuclide angiocardiography. Am J Med. 1987;82:1109-12.
16. Vilani F, Galimberti M, Crippa F. Evaluation of ventriculum function by echocardiography and radionuclide angiography in patients treated with mitoxantrone. Drugs Exp Clin Res. 1989;15:501-5.
17. Panjrath GS, Jain D. Monitoring chemotherapy-induced cardiotoxicity: role of cardiac nuclear imaging. J Nucl Cardiol. 2006; 13(3):415-26.
18. Lipshultz SE, Rifai N, Sallan SE, et al. Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patients at risk for myocardial injury. Circulation. 1997;96:2641-8.
19. Herman EH, Zhang J, Lipshultz SE, et al. Correlation between serum levels of cardiac troponin T and the severity of the chronic cardiomyopathy induced by doxorubicin. J Clin Oncol. 1999;17:2237-43.
20. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, et al. Prevention of high-dose chemotherapy induced cardiotoxicity in high risk patients by angiotensin-conversing enzyme inhibition. Circulation. 2006; 114(23):2432-3.
21. Umsawasdi T, Valdivieso M, Booser DJ, et al. Weekly doxorubicin vs. doxorubicin every three weeks in cyclophosphamide, doxorubicin and cisplatin chemotherapy for non-small cell lung cancer. Cancer. 1989;64:1995-0.
22. Lipshultz SE, Giantris AL, Lipsitz SR, et al. Doxorubicin administration by continuous infusion is not cardioprotective: the Dana-Farber 91-01 Acute Lymphoblastic Leukemia protocol. J Clin Oncol. 2002;20:1677-82.
23. Van Dalen EC, Van der Pal HJ, Caron HN, Kremer LC. Cochrane Database Syst Rev. 2006;18(4):CD005008.
24. Lipshultz SE. Dexrazoxane for protection against cardiotoxicity effects of anthracyclines in children. J Clin Oncol. 1996;14:328-31.
25. Speyer JL, Green MD, Kramer E, et al. Protective effect of bispiperazinedione ICRF-187 against doxorubicin-induced cardiac toxicity in women with advanced breast cancer. N Engl J Med 1988; 319:745-52.
26. Schluchter LM, Hensley ML, Meropol NJ. Updated of recommendations for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol. 2002;20:2895-03.
27. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, et al. Delayed administration of dexrazoxane provides cardioprotection for patients with advanced breast cancer with doxorubicin containing therapy. J Clin Oncol. 1997;15:1333-40.
28. Lipshultz SE, Rifai N, Dalton V, et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leucemia. N Engl J Med. 2004;351:145-53.
29. Berry G, Billingham M, Alderman E, et al. The use of cardiac biopsy to demonstrate reduced cardiotoxicity in AIDS Kaposi's sarcoma patients treated with pegylated liposomal doxorubicin. Ann Oncol. 1998;9:711-6.
30. Batist G, Ramakrishanan G, Rao CS, et al. Reduced cardiotoxicity and preserved antitumor efficacy of liposome-encapsulated doxorubicin and cyclophosphamide compared with conventional doxorubicin and cyclophosphamide in a randomised, multicenter trial of metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2001;19:1444-65.
31. Harris L, Batist G, Belt R, et al. Liposome-encapsulated doxorubicin compared with conventional doxorubicin in a randomized multicenter trial as first-line therapy of metastatic breast cancer. Cancer. 2002;94:26-36.
32. Chan G, Juozoityle E, Erdkamp F, et al. Phase III trial of liposomal doxorubicin and cyclophosphamide compared with epirubicin and cyclophosphamide as first-line therapy for metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2004;15:1527-34.
33. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER-2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER-2. N Engl J Med. 2001;344:783-92.
34. Shenkenberg TD, Von Hof DD. Mitoxantrone: a new anticancer drug with significant clinical activity. Ann Inter Med. 1986;105:67-81.
35. Slavin RE, Millan JC, Mullins GM. Pathology of high-dose intermittent cyclophosphamide therapy. Hum Pathol. 1975;6:693-09.
36. De Forni M, Malet-Martino MC, Jaillais P, et al. Cardiotoxicity of high-dose continuous infusion fluorouracil: a prospective clinical study. J Clin Oncol. 1992;10(11):1795-9.
37. Van Cutse ME, Hoff PM, Blum JL, et al. Incidence of cardiotoxicity with the oral fluoropirimidine capecitabine is typical of that reported with 5-fluorouracil. Ann Oncol. 2002;72(7):2242-4.
38. Doll DC, Yarbro JW. Vascular toxicity associated with antineoplastic agents. Semin Oncol. 1992;19:580-96.
39. Ringenberg QS. Vascular toxicity. En: Perry MC, ed. The chemotherapy source book. Baltimore (MD): Williams & Wilkins; 1992. p. 680-8.
40. Frishman WH, Sung HM, Yee HCM, et al. Quimioterapia del cáncer y toxicidad cardiovascular. Curr Probl Cardiol. 1996;9:719-77.
41. García Girón C, Gómez Navarro J, Fernández Pérez Y, et al. Tromboembolismo y otras complicaciones vasculares en el enfermo neoplásico. En: González Barón M, eds. Tratado de medicina paliativa y tratamiento de soporte en el enfermo con cáncer. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 1996. p. 1019-40.
42. Eskens F, Verweij J. The clinical toxicity profile of vascular endotelial growth factor (VEGF) and vascular endotelial growth factor receptor (VEGFR) targeting angiogenesis inhibitors: a review. Eur J Cancer. 2006;42:3127-39.

Toxicidad local de la quimioterapia

Paula Jiménez Fonseca, María Luque Cabal y Ángel Jiménez Lacave

EXTRAVASACIÓN DE AGENTES CITOSTÁTICOS

La mayoría de los agentes citostáticos pueden causar, en mayor o menor grado, un daño tisular en la región donde se administran. La lesión producida es subsiguiente a la difusión de estas sustancias por el espacio perivascular o subcutáneo, constituyendo alrededor del 0,5-6%[1-3] de los eventos adversos relacionados con la administración de quimioterapia.

No todos los fármacos causan el mismo tipo de daño (Tabla 1): los agentes vesicantes son aquellos que provocan, en caso de extravasación, ampollas y/o necrosis tisular con riesgo no sólo para los tejidos blandos, sino también para los nervios, vasos y tendones incluso de forma permanente; en cambio, los agentes irritantes producen una reacción inflamatoria local sin necrosis. Dentro de los fármacos vesicantes, aquellos que se unen al ácido desoxirribonucleico (ADN) producen tras su extravasación daño tisular con evolución más prolongada y tórpida[2,4].

Existen ciertos factores que aumentan el riesgo de extravasación, como el lugar de venopunción (mayor en zonas con poca grasa subcutánea, flexuras o tendones/nervios cercanos), las características de la vena canalizada (mayor riesgo en venas de bajo calibre, esclerosadas, con flujo escaso o lento), la presencia de síndrome de vena cava superior, linfedema, flebitis, neuropatía periférica o déficit sensitivo en la extremidad, la administración de radioterapia previa en ese miembro y la técnica de venopunción. Además, la extravasación de un mismo fármaco será más dañina en función de la concentración, cantidad extravasada, velocidad del flujo venoso, secuencia de fármacos administrados y rapidez de actuación.

Para prevenir una posible extravasación, existen una serie de recomendaciones a tener en consideración:

- En los departamentos donde se administran tratamientos citostáticos deben existir guías de manejo y tratamiento de la extravasación de estos fármacos.
- La administración debe realizarse por personal especializado y entrenado.
- En caso de utilizarse una vía periférica es aconsejable usar una recién canalizada, en zonas sin esclerosis, trombosis venosa, cicatrices o miembros sin circulación defectuosa (Fig. 1). Si es posible, el lugar de infusión debe ser, en orden de preferencia, antebrazo → dorso de la mano → muñeca → fosa antecubital[5]. Se deben usar catéteres periféricos de diámetro pequeño, evitando las agujas tipo «palomilla». La zona de venopunción ha de quedar visible para una adecuada vigilancia.
- Si se va a administrar un fármaco vesicante, se recomienda colocar un reservorio subcutáneo previamente al inicio de la quimioterapia, siendo de uso obligatorio en caso de infusiones de más de 1 h de duración de este tipo de fármacos.
- Previamente al inicio de la infusión del citostático se debe comprobar la presencia de retorno venoso adecuado mediante la administración de suero fisiológico o glucosado al 5%. Además, ha de lavarse la vena antes y después de cada fármaco con 20-100 ml de solución salina o glucosada.

Tabla 1. Clasificación de citotóxicos según el daño que producen al extravasarse	
Fármacos vesicantes con unión a ADN	
Alquilantes	Mostaza nitrogenada
Antraciclinas	Doxorrubicina, epirubicina Daunorrubicina, idarubicina
Antibióticos antitumorales	Mitomicina, dactinomicina, mitoxantrona
Fármacos vesicantes sin unión a ADN	
Alcaloides de la vinca	Vinblastina, vincristina, vinorelbina
Taxanos	Paclitaxel, docetaxel
Fármacos irritantes	
Alquilantes	Carmustina, dacarbazina, ifosfamida, melfalán, tiotepa, estreptozocina
Análogos de platino	Carboplatino, cisplatino, oxaliplatino
Inhibidores de la topoisomerasa II	Teniposido, etopósido
Antraciclinas	Doxorrubicina liposomal
Fármacos no agresivos	
Asparaginasa, citarabina, cladribina, fludarabina, gemcitabina, irinotecán, topotecán, metotrexato, pentostatina	

– Es aconsejable la utilización de bombas de infusión en la administración de quimioterápicos a través de catéteres centrales, pero no en caso de agentes irritantes o vesicantes por vía periférica.
– Debe observarse a menudo la vía durante la infusión del tratamiento, y advertir al paciente que avise ante cualquier sensación de dolor, quemazón o tumefacción que aprecie. En caso de duda, valorar el cambio de vía de administración.

Presentación clínica de la extravasación de un agente quimioterápico[2,4]

El diagnóstico de una extravasación es habitualmente clínico, basado en la aparición de dolor local, sensación de quemazón, inflamación, eritema y ausencia de retorno sanguíneo (Fig. 2). Aunque generalmente cursa con dolor intenso, éste puede no estar presente en ocasiones. El dolor es generalmente seguido de eritema en las horas siguientes, con induración progresiva en días posteriores. La ulceración y necrosis de la piel pueden aparecer en las primeras semanas, y en ocasiones llega a desarrollarse una necrosis de la fascia subyacente, el tendón y el periostio. Si no se reconoce esta situación de forma temprana, se puede llegar a requerir una resección quirúrgica y desbridamiento amplios, pudiendo incluso ocasionar como secuelas una discapacidad permanente o amputación en el miembro afecto, sobre todo si ocurre en el dorso de la mano o en la muñeca[2,4].

Tratamiento de una extravasación

Manejo inicial[1,2,6]

– Detener la infusión, sin extraer inicialmente la vía para intentar no diseminar más el citostático.



Figura 1. Canalización de vena periférica en antebrazo.

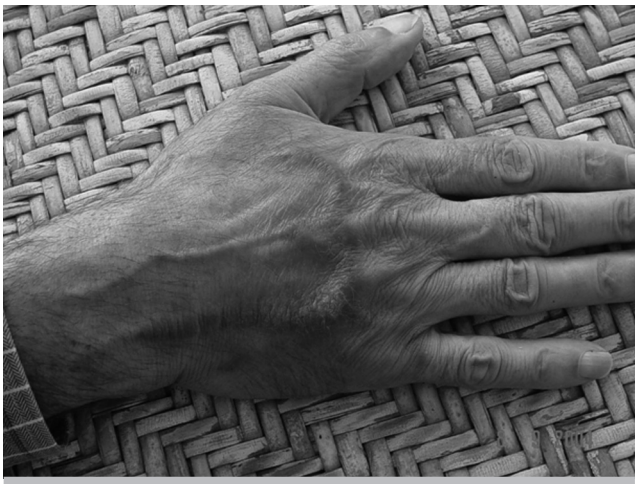


Figura 2. Extravasación de paclitaxel.

- La dosis de tratamiento restante se puede administrar a través de otra vía, preferiblemente en la extremidad contralateral.
- Aspirar a través de la vía el fármaco residual utilizando una jeringa pequeña (1-3 ml) para ayudar a disminuir su concentración en la zona.
- Si existe antídoto, se puede instilar a través de la misma vía ev.
- Extraer posteriormente la vía venosa.
- Mantener la extremidad elevada y aplicar fomentos fríos o calientes según el fármaco, sin ejercer presión en la zona.
- Instaurar analgesia.
- Contactar con el responsable del protocolo de extravasaciones y registrar el caso, incluyendo en la documentación: datos del paciente, fecha y hora del evento, clínica del paciente, lugar de inserción y tamaño de la vía, número de intentos de venopunción, técnica de administración del fármaco, fármaco extravasado, descripción de la zona, estimación de la cantidad de fármaco extravasada, medidas usadas para manejar la extravasación, proceso de notificación al especialista, consultas quirúrgicas si fueron necesarias, plan de seguimiento y datos de las personas responsables del caso. Es recomendable realizar una fotografía para facilitar el seguimiento.

Manejo específico en caso de fármacos vesicantes

Antraciclinas

Las reacciones más comunes son aquellas debidas a doxorrubicina, aunque su incidencia actualmente probablemente está por debajo del 0,5%. Otros agentes de este grupo son la dactinomicina, epirubicina, mitramicina y daunorrubicina. Estos fármacos se unen a los ácidos nucleicos en el ADN, causando directamente muerte celular. Tras la endocitólisis, la muerte de las células de alrededor puede producirse por la liberación del fármaco desde el tejido necrosado. Este proceso repetitivo perjudica la cicatrización, causando un daño tisular crónico.

En lo referente a las formulaciones liposomales hay menos casos descritos, pero parece que tanto los efectos de su extravasación como su manejo son equiparables a otras antraciclinas[7,8].

La clínica referida por el paciente suele consistir en dolor inmediato, formándose lesiones lentamente a lo largo de semanas, que se extienden localmente durante meses.

En cuanto al tratamiento se recomienda, una vez identificada la extravasación, aplicar compresas frías lo antes posible, durante 15 min 4/d las

primeras 48 h, siendo el calor perjudicial ya que puede aumentar la toxicidad cutánea según se ha observado en modelos animales[9].

Se han identificado varios antídotos útiles en esta situación:

- Dimetilsulfóxido (DMSO): se trata de un disolvente que penetra en los tejidos y aumenta la permeabilidad cutánea, y favorece la absorción del fármaco extravasado. Además, tópicamente tiene propiedades antioxidantes y antirradicales libres. En solución al 99% aplicada tópicamente en la primera hora tras la extravasación mostró eficacia en la disminución de la ulceración y daño tisular por antraciclinas en dos ensayos prospectivos[10,11]. Sus efectos secundarios son, principalmente, eritema, sensación de quemazón moderada y prurito.
- Dexrazoxano: administrado por vía ev. los primeros 3 días tras la extravasación (inicio en las primeras 6 h) a dosis de 1.000 mg/m^2 días 1-2 y 500 mg/m^2 día 3, un 98,2% de los pacientes de dos estudios prospectivos no presentaron necrosis con necesidad de cirugía tras extravasación de antraciclina[12]. Como toxicidades se deben destacar, a nivel hematológico, elevación de transaminasas transitoria, náuseas y dolor local en el punto de inyección del dexrazoxano. En un artículo recientemente publicado, se advierte una tendencia a aumentar la incidencia de segundos tumores y síndromes mielodisplásicos en pacientes pediátricos tratados por enfermedad de Hodgkin con quimioterapia (ABVE o ABVE-PC) y dexrazoxano como cardioprotector, frente a los que no recibían este último fármaco[13].

En ocasiones puede considerarse la cirugía de inicio, entre las 24 h y la primera semana de evolución, con desbridamiento extenso y cierre de la herida en un segundo tiempo. En la mayoría de los casos se opta por tratamiento conservador, pudiendo haber indicación de cirugía en caso de persistencia de la clínica o en zonas de necrosis o ulceración extensas.

De manera anecdótica, se ha descrito en la literatura un caso de carcinoma escamoso de piel en la cicatriz de una extravasación por doxorrubicina ocurrida 10 años antes[14].

Mitomicina C

Tras extravasación de mitomicina C pueden aparecer lesiones ulceradas de manera más tardía, o también a distancia del punto de venopunción. En estos casos, la administración de DMSO o la inyección local de piridoxina han mostrado utilidad en varios casos publicados[15].

Taxanos

El docetaxel puede causar eritema, ampollas y dolor en la zona de extravasación, siendo en general la evolución favorable. No existe un consenso sobre la actitud a tomar, siendo posiblemente útiles la aplicación de frío local, los corticoides, antiinflamatorios no esteroideos o DMSO[16].

El paclitaxel puede provocar necrosis y ulceración cutánea, como se ha visto en modelos animales. Su tratamiento no está claro, pudiendo ser eficaz la aplicación intradérmica de hialuronidasa, según se ha visto en modelos animales[17].

Alcaloides de la vinca

Estos fármacos no se unen al ADN, por lo que pueden ser metabolizados y aclarados, limitando el daño tisular que producen, a diferencia de las antraciclinas. En este caso, es beneficiosa la aplicación de calor local, asociada a la administración subcutánea de hialuronidasa en los tejidos circundantes (150-1.500 U)[18].

Mostaza nitrogenada

La mostaza nitrogenada o mecloretamina produce, tras su extravasación, dolor inmediato, eritema y flebitis, seguido de ulceración grave y prolongada de la zona. El antídoto existente consiste en la administración subcutánea de tiosulfato de sodio diluido (4-8 ml de solución al 10% en 10 ml de agua estéril, e inyectar 2 ml por cada miligramo de fármaco extravasado)[18].

Platinos

El cisplatino es un citotóxico irritante que puede actuar como vesicante y requerir un tratamiento local cuando se extravasan más de 20 ml o 0,5 mg/ml. El antídoto existente es el tiosulfato de sodio diluido administrado subcutáneo (4-8 ml de solución al 10% en 10 ml de agua estéril, e inyectar 2 ml por cada miligramo de fármaco extravasado), es decir, igual que en la extravasación de mostaza nitrogenada[18].

Respecto al oxaliplatino, se ha publicado un caso de extravasación del mismo durante una infusión por vena periférica que ocasionó una necrosis tisular local, precisando cirugía plástica[19]. En una serie retrospectiva de cinco casos de extravasación de moderadas-altas dosis de este fármaco los autores únicamente describen una reacción local inflamatoria, similar a una erisipela, de inicio generalmente a los 2 días del evento, sin llegar a ocasionar en ninguno de los casos absceso o necrosis[20].

TOXICIDAD DE LA QUIMIOTERAPIA INTRATECAL

La aparición de disfunción neurológica central en pacientes con cáncer es frecuente debido al propio tumor por: infiltración (metástasis cerebrales o carcinomatosis meníngea), alteraciones metabólicas (hiponatremia, hipercalcemia), síndromes paraneoplásicos (degeneración cerebelosa paraneoplásica) o por fármacos psicoactivos como los opiáceos. La quimioterapia, administrada por vía oral o parenteral, daña poco al sistema nervioso central por la baja actividad proliferativa de éste y por la protección que ejerce la barrera hematoencefálica. La quimioterapia intratecal se administra como prevención y tratamiento de la diseminación meníngea de leucemias y linfomas no Hodgkin, principalmente, y con menor eficacia en la carcinomatosis meníngea por tumores sólidos. Su aplicación se realiza con volúmenes pequeños mediante punción lumbar o tras colocación de un reservorio intraventricular. Los fármacos utilizados más habitualmente son el metotrexato y la citarabina[21], aunque también pueden aplicarse otros como Depo-Ara-C, tiotepa, BCNU, etopósido y topotecán.

Sin embargo, la administración intratecal de metotrexato, arabinósido de citosina o tiotepa aumenta el riesgo de toxicidad cerebral. Su etiopatogenia se desconoce, por lo que el tratamiento, en la mayoría de los casos, consistirá en la retirada del citotóxico implicado[22].

De manera aguda, los efectos secundarios más habituales con la quimioterapia intratecal son la aparición de náuseas, vómitos, cefalea y fiebre, siendo más infrecuentes la raquialgia, los dolores en miembros inferiores o en el lugar de punción, las parestesias y la ataxia[23].

Metotrexato intratecal[24]

Tiene utilidad en el tratamiento de la infiltración meníngea de leucemias, linfomas y tumores sólidos, así como en la profilaxis de las leucemias. Es el citotóxico capaz de producir la mayor diversidad de cuadros neurológicos centrales. Si se administra a dosis convencionales (50-500 mg/m^2/3 semanas), tanto vía oral como parenteral, menos de un 10% alcanza las meninges, por lo que no produce neurotoxicidad. Sin embargo, cuando se administra intratecal o parenteral a dosis altas (1-12 g/m^2/3 semanas) existe una probabilidad superior al 70% de complicaciones neurológicas tanto transitorias como lesiones estructurales permanentes. El riesgo de neurotoxicidad es mayor cuando se administra a pacientes con invasión meníngea que cuando se administra de forma profiláctica y cuando se administra tras radioterapia, lo que podría deberse a la alteración de la dinámica del líquido cefalorraquídeo (LCR), aumentando la concentración de metotrexato en éste. Además, parece que la alteración originada por la incorporación intracelular del ácido fólico eleva los niveles de homocisteína y de sus neurotransmisores, que actúan como tóxicos neurológicos, de ahí que se detecten mayores niveles de estos compuestos en pacientes con neurotoxicidad por metotrexato[25].

Se está estudiando si la tomografía por emisión de positrones (PET) es útil para detectar de forma precoz cambios en el metabolismo de la glucosa a nivel cerebral que se correlacionen con el daño y permitan decidir la suspensión del fármaco cuando el riesgo de neurotoxicidad sea alto[26].

Meningitis o aracnoiditis química aséptica

Se detectan alteraciones en el LCR en el 60% de los pacientes tratados con metotrexato intratecal, pero sólo se manifiesta clínicamente en el 5% con cefalea, náuseas, vómitos y rigidez nucal. Suele iniciarse a las 2 h de la administración pero puede aparecer hasta pasadas 72 h. El diagnóstico de meningitis química surge por la sospecha clínica y se confirma mediante punción lumbar con la presencia de leucorraquia con glucorraquia normal. Suele ser un cuadro autolimitado que dura entre 24-72 h y se resuelve espontáneamente sin dejar secuelas. No siempre se repite en administraciones posteriores de quimioterapia intratecal, pero si esto ocurriese debería valorarse la suspensión del fármaco.

Mielopatía transversa

Aparece en menos del 1% de los pacientes tratados con metotrexato intratecal y parece relacionado con la idiosincrasia del paciente más que con las dosis del fármaco. Suele iniciarse entre los 30 min y las 48 h posteriores a la administración. Se manifiesta con dolores en miembros inferiores, paraparesia o paraplejía y vejiga neurógena. El diagnóstico se confirma con estudio histológico que muestra una desmielinización intramedular o una necrosis medular, aunque en ocasiones no se encuentra lesión tisular. La gravedad varía desde casos transitorios con recuperación completa en días, a casos fatales con mielopatía ascendente e invalidante, aunque lo más frecuente es la recuperación parcial en semanas o meses. El tratamiento debe ser suspendido y sustituido por arabinósido de citosina, cuya administración intratecal no suele asociarse con mielopatía.

Leucoencefalopatía necrotizante

Su incidencia depende de la vía de administración del metotrexato y de si se administra o no junto con radioterapia, ya que aparece en menos del 2% de los pacientes tratados con metotrexato parenteral o intratecal, en el 10% de los tratados con radioterapia y metotrexato parenteral o intratecal, en el 40% con radioterapia a dosis menores de 30 Gy y metotrexato intratecal y parenteral, y en el 60% con radioterapia a dosis mayores de 30 Gy y metotrexato intratecal y parenteral. Su instauración es insidiosa y tardía, con cambios en la personalidad, demencia, confusión, temblor, disartria, tetraparesia espástica, ataxia y crisis convulsivas que producen un deterioro neurológico crónico irreversible. Este deterioro evoluciona durante años hasta la entrada en coma y el fallecimiento. Para el diagnóstico son útiles las técnicas de imagen y la biopsia. La TC muestra áreas de hipodensidad multifocal y calcificación de la sustancia blanca con moderada dilatación ventricular. El electroencefalograma (EEG) muestra una lentificación difusa. En la pieza histológica existe desmielinización multifocal inicialmente con lesiones axonales, seguidas de focos de necrosis con gliosis reactiva que confluyen formando zonas de destrucción donde aparecen microcalcificaciones. Se diferencia de la necrosis rádica en que no aparecen cambios vasculares ni en la sustancia gris.

Disfunción cerebral focal aguda

Afecta a menos del 2% de los enfermos tratados con altas dosis de metotrexato parenteral (> 200 mg/kg), y es debido a neurotoxicidad directa ya que la evolución clínica es paralela a los niveles de metotrexato en sangre. Se manifiesta con afasia, hemiplejía y/o crisis parciales que sue-

len aparecer unos 10 días después de la primera o la cuarta administración y se resuelven en 4 días. Aunque deje algunas secuelas, éstas no impiden continuar con el tratamiento.

Microangiopatía calcificante

Consiste en la formación de depósitos de mucopolisacáridos cálcicos en los ganglios basales y en la corteza cerebral que pueden causar cefalea, ataxia, crisis focales o alteraciones de la marcha. Suele asociarse con dosis superiores a 15 Gy de radioterapia cerebral, pero el metotrexato y el arabinósido de citosina intratecales pueden aumentar el riesgo[27].

Atrofia cortical

Es la neurotoxicidad cerebral más común, y se origina por la pérdida de sustancia gris por confluencia de focos de necrosis rádica. La asociación de metotrexato intratecal con la radioterapia condiciona un riesgo de padecerla del 50%.

Otras manifestaciones

Otras manifestaciones de la neurotoxicidad del metotrexato intratecal son:

- Hemiparesia y disartria por isquemia en la sustancia blanca.
- Defectos campimétricos por daño del II par craneal o nervio óptico.
- Leucoencefalopatía focal con hiperdensidad radiológica en torno a la cánula de un reservorio de Omaya.
- Infartos cerebrales y trombosis hialina de los vasos corticales tras la administración intracarotídea.

Arabinósido de citosina (Ara-C) intratecal

El riesgo de neurotoxicidad aumenta cuando existe insuficiencia renal con creatinina superior a 2 mg/dl, cuando el paciente tiene más de 40 años y cuando la fosfatasa alcalina tiene un valor superior a tres veces el normal[28]. La neurotoxicidad puede manifestarse con cuadros muy diversos relacionados con altas dosis de arabinósido de citosina parenteral, como la polineuropatía sensitivomotora, la encefalopatía aguda, los síndromes cerebelosos, la parálisis bulbar y seudobulbar, la mielopatía y la neuritis óptica. Su administración intratecal puede producir cuadros similares al metotrexato, pero mucho menos frecuentes, como la meningitis aséptica aguda y la mielopatía ascendente. Cuando se asocia con radioterapia o con metotrexato existe riesgo de leucoencefalopatía necrotizante.

Existe una formulación *depot* con la que se logra mantener concentraciones citotóxicas de citarabina durante más de 14 días tras la inyección única de 50 mg. En un pequeño ensayo «aleatorizado» en pacientes con carcinomatosis meníngea por tumores sólidos mostró resultados ligeramente superiores a metotrexato, con un perfil de toxicidad equiparable (tendencia a mayor meningitis química, cefalea y alteración del estado mental, y menor toxicidad sensitivomotora y visual)[21].

Toxicidad de polímero de BCNU (Gliadel®) intracraneal[29-32]

Los polímeros de BCNU exigen unos criterios rigurosos para poder administrarse en el lecho quirúrgico tras la cirugía, que hacen que sólo un 25% de los pacientes con recidiva de glioblastoma multiforme sean candidatos a ellos. Por ello, su uso es controvertido, dado que su beneficio en supervivencia puede estar en la relación con que se administra a un subgrupo de pacientes con factores de buen pronóstico. Su vida media es de 2-3 semanas frente a los 12 min del BCNU parenteral, con una difusión de 3-4 cm que aumenta si existe edema posquirúrgico. Los efectos adversos asociados con Gliadel® son locales: meningitis o encefalitis, retraso en la cicatrización, edema cerebral grave con manifestaciones clínicas de hipertensión intracraneal y crisis convulsivas. Tam-

bién produce necrosis que es difícil de diferenciar de una recidiva tumoral y que dificulta la evaluación de la respuesta tumoral.

TOXICIDAD DE LA QUIMIOTERAPIA INTRAPLEURAL

La pleurodesis consiste en la instilación de un agente esclerosante en el espacio pleural con la finalidad de causar una fibrosis que adhiera la pleura parietal a la visceral de forma permanente. Con ello se evita la acumulación de líquido pleural mediante un proceso de respuesta inflamatoria. Los agentes inyectados pueden ser talco o doxiciclina, o bien agentes citotóxicos clásicos como la bleomicina, el más usado, doxorrubicina, mitomicina o agentes biológicos como el IFN, la IL-2 o *Corynebacterium parvum*. La eficacia de estos agentes depende más del pronóstico del tumor primario y del estado general del paciente pero, en general, se sitúa entre el 70-90%. Los efectos adversos más habituales consisten en dolor local, fiebre, neumonitis o infección, esta última más en relación con la técnica que con el agente administrado. La bleomicina se absorbe en un 45%, lo que explica que cause mínima toxicidad sistémica: mielosupresión, náuseas, astenia o hipersensibilidad. Los cambios posturales para favorecer la distribución del agente en todo el espacio pleural, y el empleo de tubos y agujas de mayor grosor para la instilación, no han demostrado mayor eficacia y sí, en cambio, mayores molestias locales, infecciones y toxicidad[33].

TOXICIDAD DE LA QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL

La quimioterapia intraperitoneal se administra a través de un catéter con múltiples puntos de salida que se aloja en el peritoneo y que dispone de una cámara subcutánea donde se realiza la punción. Los fármacos con bajo aclaramiento peritoneal, alto aclaramiento corporal y elevado peso molecular son los ideales para la administración intraperitoneal, propiedades que comparten cisplatino, paclitaxel, adriamicina, 5-fluorouracilo (5-FU), mitomicina C, melfalán y metotrexato. Debido a la barrera peritoneoplasmática, estas sustancias permanecen largo tiempo dentro del abdomen antes de su eliminación a través de la sangre, lo que las hace especialmente indicadas en esta modalidad terapéutica. Si la estabilidad del fármaco lo permite es recomendable calentar las soluciones a una temperatura en torno a los 38 °C.

Las pacientes con cáncer de ovario avanzado con enfermedad mínima residual en la superficie de revestimiento o con líquido ascítico positivo para malignidad son las que más se benefician de la quimioterapia intraperitoneal con cisplatino y paclitaxel. Asimismo, el 5-FU se administra intraperitoneal para tratamiento del cáncer de estómago o colon localmente avanzado, inmediatamente después de la intervención quirúrgica[34].

Las complicaciones más frecuentes de la quimioterapia intaperitoneal son las relacionadas con la implantación del catéter: hemorragia, infección, trombosis, obstrucción y fístula de líquido ascítico, que hicieron que en un estudio reciente del *Gynecologic Oncology Group,* que ensayaba la quimioterapia intraperitoneal en cáncer de ovario, sólo el 42% de las pacientes completasen los seis ciclos de quimioterapia intraperitoneal. Otras complicaciones locales son: dolor abdominal, presente en más del 10% de las pacientes; íleo paralítico por formación de adherencias; peritonitis química; abdomen agudo, y obstrucción intestinal. La toxicidad grado IV más frecuente fue la infección local. Este estudio ha demostrado beneficios en supervivencia global de la quimioterapia intraperitoneal en cáncer de ovario a costa de una mayor toxicidad grado III y IV, probablemente debida a las dosis más altas de cisplatino en el grupo de quimioterapia intraperitoneal comparadas con las del grupo con quimioterapia sistémica, y a la reducción del aclaramiento del paclitaxel intraperitoneal administrado tras el paclitaxel endovenoso y el cisplatino intraperitoneal. La toxicidad causó una peor calidad de vida en el grupo con quimioterapia intraperitoneal que se recuperó al año de finalizado el tratamiento[35].

La quimioterapia intraperitoneal puede administrarse junto con hipertermia dado que el calor

tiene efectos antitumorales, aumenta la citotoxicidad y la penetrancia de la quimioterapia en los tejidos, disminuye las náuseas y vómitos, y consigue una distribución uniforme de los fármacos en todas las superficies de abdomen y pelvis. Al incrementar la penetración de los citotóxicos, también incrementa su toxicidad, sobre todo la respuesta inflamatoria (peritonitis química), las infecciones y el dolor local.

TOXICIDAD DE QUIMIOTERAPIA INTRAVESICAL

La instilación intravesical de 120 mg de Bacillus Calmette-Guérin (BCG), y, menos frecuentemente, de adriamicina, tiotepa o mitomicina, se lleva a cabo en carcinomas *in situ* y transicionales superficiales de vejiga (T1G3) entre 7-14 días desde la resección transuretral del cáncer. La administración se realiza tras la introducción de una sonda urinaria, una vez vaciada la vejiga, de forma lenta. Una vez instilada, se retira la sonda, permaneciendo el agente en la vejiga entre 1-3 h, variando la posición del paciente cada 15 min. La toxicidad local se da casi en el 100% de pacientes, y generalmente se manifiesta como una cistitis con dolor intenso, urgencia miccional y polaquiuria. Suele aparecer a las 2 h de la instilación y tener un curso autolimitado con una duración de 48-72 h, pero si se prolonga más de 48 h se debe posponer el tratamiento hasta la resolución completa. A veces se produce una respuesta inflamatoria local, con fiebre y disuria, tras las primeras instilaciones, y hematuria e irritabilidad vesical, después de la tercera o cuarta instilación. También puede aparecer nicturia, incontinencia urinaria, infecciones urinarias de repetición e inflamación, y dolor genital. El tratamiento debe ser sintomático con analgésicos, ajustando según la intensidad del dolor, antiinflamatorios y, en casos de fiebre e infección urinaria, antibióticos. Si el agente administrado intravesical es el BCG, que contiene micobacterias atenuadas, y se demuestra la existencia de una uretritis, orquitis, epididimitis, prostatitis granulomatosa o un absceso renal, debe suspenderse el tratamiento intravesical y administrar antibióticos como si se tratase de una tuberculosis pulmonar, es decir, isoniazida 300 mg/d y rifampicina 600 mg/d durante 3-6 meses[28,36].

TOXICIDAD DE QUIMIOTERAPIA INHALADA

La interleucina 2 recombinante (IL-2R) se ha empleado con éxito en el tratamiento de pacientes con metástasis pulmonares por cáncer renal. El esquema consiste en la administración de 36 MUI/d de IL-2R durante 5 d/semana, 12 semanas, seguidas de 1 semana de descanso, lo que constituye un ciclo. Se administran un total de tres ciclos si no existen datos de progresión tumoral o toxicidad inaceptable. La toxicidad más frecuente es la tos (40%) y la fatiga (7%), con menos del 5% de grado III/IV. En general, se trata de una vía mejor tolerada que la subcutánea o endovenosa por no asociarse con toxicidad sistémica ni vascular (síndrome de permeabilidad vascular típico de la interleucina endovenosa)[37].

TOXICIDAD DE QUIMIOTERAPIA INTRALESIONAL

La IL-2R y el factor de necrosis tumoral (TNF) se emplean en el tratamiento de las metástasis en tránsito o satelitosis del melanoma, sobre todo cuando no existen metástasis en órganos internos[38-40]. El dolor local se reduce si la solución se prepara con glucosa al 5% y albúmina al 1% en vez de sólo con agua purificada. Para evitar la toxicidad local en forma de reacción inflamatoria, en la primera sesión se administran 1,5-3 MUI sobre la lesión mayor. En las siguientes sesiones no se deben superar las 12 MUI/sesión para evitar la absorción y la toxicidad sistémica.

COMPLICACIONES DE LOS CATÉTERES

Los catéteres, mal llamados reservorios, ya que no almacenan la medicación, pueden ser de tipo

Hickman, o accesos venosos subcutáneos implantables (PICC)[41,42]. El catéter tipo Hickman es un catéter venoso central de silicona radiopaco de unos 90 cm de longitud y 1,6 mm de diámetro. El acceso venoso subcutáneo implantable es un catéter central de inserción periférica en vena cefálica o basílica, abordaje en la articulación del codo, que llega hasta la vena cava superior. Su longitud es de unos 75 cm y el calibre de 2 mm; son flexibles, maleables y biocompatibles, lo que evita las flebitis mecánicas. En uno de sus extremos está insertada una aguja de 14 G, recubierta por una protección plástica, y una pequeña guía metálica que da rigidez al catéter. En el caso de que se introduzca por técnica de Seldinguer, catéter y aguja son independientes, siendo ésta de menor calibre. En la actualidad existen catéteres con elementos antimicrobianos, como los iones de plata y poliuretano, con acción bactericida, recomendados en pacientes inmunodeprimidos. Los materiales de los catéteres suelen ser silicona, poliuretano, y deben ser radiopacos para su control. La cámara, reservorio o *port* suele ser de titanio, plástico o acero inoxidable, y lleva en su zona superior una membrana de silicona autosellable que permite punciones múltiples. El reservorio se conecta al catéter por un vástago hueco. Se implanta mediante cirugía, con anestesia local, en el tercio anterosuperior del tórax, en la vena yugular interna o subclavia, llegando el extremo proximal a la aurícula derecha o cava superior mediante control radiológico, y el extremo distal se tuneliza subcutáneamente hasta el punto de implantación del reservorio. El catéter y el reservorio quedan totalmente implantados bajo la piel[43,44]. El empleo de la yugular interna disminuye el riesgo de complicaciones, pero exige una doble maniobra de tunelización. Los problemas asociados son similares a los de la canalización de una vía central, pero en pacientes de mayor riesgo por daño tisular por radioterapia o cirugía previa en la zona, delgadez extrema u obesidad, numerosas canalizaciones previas, etc., aumentan el riesgo de complicaciones[45].

Las complicaciones de la inserción son: malposición del catéter (la más frecuente, se evita con el control radiológico durante la colocación); lesión arterial (segunda en frecuencia); neumotórax, hemotórax, hidrotórax, quilotórax; neumomediastino, hemomediastino; embolia aérea; taponamiento o perforación cardíaca, y lesión del nervio frénico o del plexo braquial.

Las complicaciones a largo plazo son: trombosis (la más frecuente, puede causar suelta de émbolos y tromboembolismo pulmonar); infección (segunda en frecuencia, puede causar flebitis, celulitis o sepsis); fragmentación del catéter, que si ocurre durante la perfusión de la quimioterapia puede dar lugar a extravasación y daño tisular[46].

La trombosis puede deberse a que la punta del catéter está situada contra la pared del vaso; en este caso se debe cambiar de posición al paciente o aumentar la presión torácica haciéndole toser o mediante la maniobra de Valsalva. Si se debe a que una capa de fibrina ha ocluido parcialmente la punta del catéter se puede irrigar abundantemente, aplicar urocinasa, dejar actuar y aspirar. Posteriormente, lavar con suero salino heparinizado. Si el catéter está obstruido por coágulos se pueden aspirar e irrigar con suero salino. Si lo anterior no logra la desobstrucción habrá que utilizar un fibrinolítico como la urocinasa.

Para disminuir el riesgo de trombosis se debe purgar con una solución heparinizada después de cada uso y dejarlo lleno de heparina diluida cuando no se usa. En la punción del catéter se debe mantener la aguja siempre conectada a la jeringa o al sistema de perfusión para evitar la embolia aérea. No se debe inyectar a presión ni con jeringas pequeñas porque se puede fisurar la silicona y extravasar la medicación[47].

Para disminuir el riesgo de infección es fundamental extremar la higiene durante las manipulaciones del catéter, cubrir con apósitos estériles, secos, adhesivos y no de plástico, y curar con povidona yodada o clorhexidina el orificio de entrada, cada 3-4 días si se manipula o cada 3-4 semanas cuando no se usa. El tapón de inyección se cambiará cada semana y siempre que se utilice el catéter en pacientes hospitalizados. La administración de antibioterapia, vancomicina o teicoplanina puede aumentar la resistencia bacteriana a los mismos y no parece prevenir la infección del dispositivo. Sin embargo, el lavado de manos por parte del personal puede prevenir hasta el 25% de las infecciones. Asimismo, la disminución del nú-

mero de manipulaciones también disminuye el riesgo de infección, ya que éste se asocia directamente con el número de veces que se canaliza el sistema[48].

BIBLIOGRAFÍA

1. Ener RA, Meglathery SB, Styler M. Extravasation of systemic hemato-oncological therapies. Ann Oncol 2004;15:858-62.
2. Goolsby TV, Lombardo FA. Extravasation of chemotherapeutic agents: prevention and treatment. Semin Oncol 2006;33:139-43.
3. Piva Adami N, et al. Risk management of extravasation of cytostatic drugs at the adult chemotherapy outpatient clinic of a university hospital. J Clin Nurs 2005;14:876-82.
4. Rudolph R, Larson D. Etiology and treatment of chemotherapeutic agent extravasation injuries: a review. J Clin Oncol 1987;5:1116-26.
5. Ignoffo RJ, Friedman MA. Therapy of local toxicities caused by extravasation of cancer chemotherapeutic drugs. Cancer Treat Rev 1980;7:17-27.
6. Mateu J, et al. Consideraciones en el manejo de la extravasación de citostáticos. Farm Hosp 1997;21(4):187-94.
7. Lockich J. Doxil extravasation injury: a case report. Ann Oncol 1999;10:735-6.
8. Saini A, et al. Recall inflammatory skin reaction after use of pegylated liposomal doxorubicin in site of previous drug extravasation. Lancet Oncol 2006;7:186-7.
9. Dorr RT, Alberts DS, Stone A. Cold protection and heat enhancement of doxorubicin skin toxicity in the mouse. Cancer Treat Rep 1985;69:431-7.
10. Olver IN, et al. A prospective study of topical dimethyl sulfoxide for treating anthracycline extravasation. J Clin Oncol 1988; 6:1732-5.
11. Berteli G, et al. Topical dimethylsulfoxide for the prevention of soft tissue injury after extravasation of vesicant cytotoxic drugs: a prospective clinical study. J Clin Oncol 1995;13:2851-5.
12. Mouridsen H, et al. Treatment of anthracycline extravasation with Savene (dexrazoxane): results from two prospective clinical multicentre studies. Ann Oncol 2007;18:546-50.
13. Tebbi CK, et al. Dexrazoxane-associated risk of acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome and other secondary malignancies in pediatric Hodgkin's disease. J Clin Oncol 2007;25:493-500.
14. Lauvin R, Miglianico L. Skin cancer occurring 10 years after the extravasation of doxorubicin. N Engl J Med 1995;332:754.
15. Schrijvers DL. Extravasation: a dreaded complication of chemotherapy. Ann Oncol 2003;14 Suppl 3:26-30.
16. Ascherman JA, Knowles SL, Attkiss K. Docetaxel (Taxotere) extravasation: a report of five cases with treatment recommendations. Ann Plast Surg 2000;45:438-41.
17. Dorr RT, Snead K, Liddil JD. Skin ulceration potential of paclitaxel in a Morse skin model *in vivo*. Cancer 1996;78:152-6.
18. Dorr R. Antidotes to vesicant chemotherapy extravasations. Blood Rev 1990;4:41-60.
19. Baur M, et al. Extravasation of oxaliplatin (Eloxatin): clinical course. Onkologie 2000;23:468-71.
20. Kretzschmar A, et al. Extravasations of oxaliplatin. J Clin Oncol 2003;21:4068-9.
21. Glantz MJ, et al. A randomized controlled trial comparing intrathecal sustained-released cytarabine (Depocyt) to intrathecal methotrexate in patients with neoplastic meningitis from solid tumors. Clin Cancer Res 1995;5:3395.
22. Mahoney DH, et al. Acute neurotoxicity in children with B-precursor acute lymphoid leucemia: an association with intermediate intravenous methotrexate and intrathecal triple therapy: a Pediatric Oncology Group study. J Clin Oncol 1998; 16:1712.
23. Zubizarreta P, et al. Efectos adversos y complicaciones agudas de la quimioterapia intratecal. Medicina Infantil 1997;4:16-20.
24. Garrido P, García López JL, González Martín A. Toxicidad de la quimioterapia. En: González Barón A, ed. Oncología clínica I. 2.ª ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 1998. p. 467-85.
25. Quinn CT, et al. Elevation of homocysteine and excitatory amino acid neurotransmitters in the CSF of children who receive methotrexate for the treatment of cancer. J Clin Oncol 1997;15:2800-6.
26. Carreras JL, et al. Aportación de la PET al diagnóstico de los tumores del SNC. Rev Cancer 2000;14(2):20-6.
27. Leibel SA, Sheline GE. Tolerance of the brain and spinal cord to conventional irradiation. En: Gutin PH, Leibel SA, Sheline GE, eds. Radiation injury to the nervous system. Nueva York: Raven Press; 1991. p. 211.
28. Garmundi AC. Guía de utilización de citostáticos. 3.ª ed. Madrid: Raíz TG; 2003. p. 52-9, 108-13.
29. Brem H, Piantadosi S, Burger PC. 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;345:1008-12.
30. Valtonen S, et al. Interstitial chemotherapy with carmustine-loaded polymers for high-grade gliomas: a randomized double-blind study. Neurosurgery 1997;41:44-9.
31. Westphal M, Hilt DC, Bortey E. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. Neurooncology 2003;5:79-88.
32. Kleinberg L, et al. Clinical course and pathologic findings after Gliadel and radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma: implication for patient management. Cancer Invest 2004;22:1-9.
33. Neragi-Miandoab S. Malignant pleural effusion, current and evolving approaches for its diagnosis and management. Lung Cancer 2006;54:1-9.
34. Scheithauer W, et al. Combined intravenous and intraperitoneal chemotherapy with fluorouracil + leucovorin vs. fluorouracil and levamisole for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. Br J Cancer 1998;77:1349.
35. Armstrong BA, et al. Gynecology Oncology Group. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. N Engl J Med 2006; 354:34-43.
36. Bohle A, et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guérin vs. mitomycine C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. J Urol 2003; 169 (1):900.
37. Esteban E, et al. Interleukin-2 based home therapy in advanced renal cancer. Oncology 2001;24(1):17-20.
38. Lienard D, Lejeune F, Ewalenko I. In transit metastases of malignant melanoma treated by high dose rTNF in combination with IFN γ and melphalan in isolation perfusion. World J Surg 1992; 16:234.
39. Álvarez-Mon M, et al. Melanoma. 1.ª ed. Madrid: Just in Time; 2005. p. 155.
40. Vaglini M, et al. Treatment of in-transit metastases from cutaneous melanoma by isolation perfusion with TNF α, melphalan and IFN γ. Dose-finding experience at the National Cancer Institute of Milan. Melanoma Res 1994;4:35.
41. Cardella JF, et al. Cumulative experience with 1273 peripherally inserted central catheters at a single institution. J Vasc Interv Radiol 1996;7:5.
42. Banton J. Using midlines and PICC lines for chemotherapy regimens. Oncol Nurs Forum 1999;26:514.
43. Carballo M. Elección de un catéter de acceso periférico. Rev Enfer Rol 2004;27(6):423-30.
44. Carrero MC. Accesos vasculares, implantación y cuidados de enfermería. Madrid: DAE; 2002.
45. Brown DF, et al. Mode of chemotherapy does not affect complications with an implantable venous access device. Cancer American Cancer Society 1997;80:966-72.
46. Viale PH. Complications associated with implantable vascular access devices in the patients with cancer. J Infus Nurs 2003;26:97.
47. Allen AW, et al. Venous thrombosis associated with the placement of peripherally inserted central catheters. J Vasc Interv Radiol 2000;11:1309.
48. May G, Davis C. Percutaneous catheters and totally implantable access system: a review of reported infection rates. J Intraven Nurs 1988;11:97.

Segundos cánceres primarios

Julio Rifà Ferrer, Antonia Perelló Martorell, Jesús Alarcón Company y Pilar Mut Sanchís

MAGNITUD DEL PROBLEMA

En las últimas décadas se ha producido un aumento significativo de la supervivencia de los pacientes con cáncer en localizaciones de gran incidencia como el cáncer de mama y, sobre todo, en tumores que se diagnostican en edades jóvenes. Este éxito, propiciado en parte por los modernos tratamientos de quimioterapia (QT) y radioterapia (RT) capaces de inducir segundos tumores, ha supuesto que los pacientes curados de un primer tumor primario tengan, como efecto adverso a largo plazo, un riesgo elevado de padecer una segunda neoplasia a lo largo de su vida.

A medida que el tiempo de supervivencia después de un primer tumor aumenta, las probabilidades de que un individuo desarrolle un nuevo tumor se incrementan. La supervivencia a los 5 años de todos los tumores ha experimentado un incremento notable. En los años 50 la supervivencia a los 5 años de todos los cánceres era de un 30%, mientras que actualmente supera el 60%[1]. Desde los años 70 el número de supervivientes de cáncer se ha triplicado, aumenta un 2% cada año, y el riesgo de ser diagnosticado de un segundo tumor maligno es el doble de la población general[2].

Se estima que en EE.UU. hay un 3,5% de la población superviviente de un cáncer[3]. Si esta proporción la aplicamos a nuestro país, alrededor de 1,5 millones de personas en España han sobrevivido a un cáncer y tienen un riesgo superior a la población general de padecer un segundo tumor. Según datos del SEER *(National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results Program)* del año 2000[4] los segundos primarios eran el 16% de la incidencia de todos los cánceres en EE.UU., estando por encima de la incidencia de cáncer de próstata, mama o pulmón.

En algunos tumores, como el linfoma de Hodgkin (LH), el riesgo de muerte por una segunda neoplasia supera a la probabilidad de morir por la propia enfermedad[5,6].

CAUSAS DE LOS SEGUNDOS TUMORES

El diagnóstico de un segundo cáncer puede ser debido a múltiples causas, entre ellas, los efectos adversos a largo plazo de los tratamientos, factores ambientales ligados al estilo de vida como la dieta, el tabaco y el alcohol, exposiciones a carcinógenos y contaminantes ligados al tipo de ocupación, factores propios del huésped, genéticos, inmunológicos u hormonales y, evidentemente, a la edad, que incrementa el riesgo natural de padecer otro tumor.

Factores relacionados con los tratamientos

Tanto la QT como la RT son una causa importante de segundas neoplasias, especialmente en pacientes jóvenes curados de su primer tumor.

Quimioterapia y hormonoterapia

Agentes alquilantes

Los agentes alquilantes aumentan el riesgo de padecer leucemias agudas mieloides (LAM), precedidas muchas veces por un síndrome mielodisplásico que evoluciona a una leucemia aguda (LA) al año de su diagnóstico, siendo el pronóstico de vida inferior a 1 año. El riesgo aumenta precozmente, en el primer y segundo año, alcanzando un pico entre los 5-10 años y disminuyendo a partir de entonces. Con menor frecuencia se han descrito leucemias linfáticas agudas.

El riesgo de LAM aumenta con la dosis acumulada de agentes alquilantes que recibe el paciente.

Inhibidores de la topoisomerasa II

Los inhibidores de la topoisomerasa II, en especial las epidofilotoxinas (etopósido), utilizados para el tratamiento de tumores curables, como el cáncer de testículo, tienen un periodo de inducción más corto que los alquilantes, 2-3 años, y el tipo de leucemias que desarrollan son monoblásticas o mielomonocíticas, sin ir precedidas de un síndrome mielodisplásico.

Algunos estudios de polimorfismos, relacionados con el metabolismo de los fármacos, han demostrado una modificación del riesgo de leucemias inducidas por inhibidores de la topoisomerasa II, siendo uno de los más relevantes el de Relling, et al.[7], que demuestra que los pacientes con un déficit de tiopurina metiltransferasa tienen un riesgo aumentado de leucemia mieloide asociada al tratamiento con etopósido.

Las antraciclinas, utilizadas ampliamente en el tratamiento del cáncer de mama adyuvante, pueden tener un riesgo aumentado de leucemias, sin embargo, debido a que se usan habitualmente en combinación con agentes alquilantes como la ciclofosfamida, este riesgo es de difícil cuantificación.

Otros quimioterápicos y hormonas

Las sales de platino y los antimetabolitos tienen un bajo potencial carcinogénico, sin embargo el cisplatino ha sido implicado como responsable de un aumento del riesgo de leucemias en las pacientes tratadas por un carcinoma de ovario, con un incremento del riesgo asociado a una mayor dosis acumulada de cisplatino[8].

La QT puede también aumentar el riesgo de tumores sólidos. El periodo de inducción, en este caso, es mucho más largo que el observado con las leucemias. En pacientes con LH, tratados únicamente con QT, se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de pulmón[9], si bien este riesgo es mucho mayor con la RT o la asociación de QT y RT. Probablemente la QT multiplica el potencial carcinogénico de la RT en la inducción de sarcomas y cáncer de pulmón.

Los agentes alquilantes, en especial la ciclofosfamida, se han relacionado con un incremento del riesgo de tumores de la vejiga urinaria con una relación dosis-respuesta significativa[10].

La hormonoterapia puede también asociarse a un mayor riesgo de cáncer. El tamoxifeno (TMX), usado en el tratamiento del cáncer de mama, incrementa de forma significativa el riesgo de cáncer de endometrio.

La terapia hormonal sustitutiva, que ha sido ampliamente indicada para el tratamiento de los trastornos de la menopausia, aumenta el riesgo de cáncer de mama, y el dietilestilbestrol, que fue utilizado en el pasado para tratar el carcinoma de próstata, puede provocar la aparición de un hepatocarcinoma.

Radioterapia

El riesgo de leucemia asociada a la RT es mucho menor que la observada con QT, con un tiempo de latencia mucho más largo, del orden de 5-9 años, y un descenso del riesgo a partir de este tiempo.

El riesgo de tumores sólidos se observa a partir de los 10 años del tratamiento con RT, siendo los órganos más sensible al desarrollo de un segundo tumor el tiroides, la mama y el tejido conectivo.

Factores genéticos

Son conocidos un cierto número de síndromes con predisposición genética a varios cánceres. Si uno de estos pacientes logra sobrevivir a un cáncer, su riesgo de desarrollar otro tumor es muy elevado.

La susceptibilidad hereditaria explica una proporción reducida de segundos tumores, si bien el aumento de riesgo se produce sobre un espectro amplio de localizaciones tumorales que se desarrollan en edades más jóvenes que los cánceres esporádicos, afectando a un gran número de miembros de la familia.

Los más conocidos son probablemente los síndromes asociados a las mutaciones BCRA 1 y BRCA 2, que presentan un riesgo de cáncer de ovario, así como de tumores de páncreas y próstata, aunque, de largo, el mayor riesgo es de un cáncer de mama contralateral, que se estima en el 30% a los 10 años.

Otros síndromes hereditarios son la poliposis adenomatosa familiar con riesgo de cáncer colorrectal, intestino delgado y gástrico. El cáncer colorrectal hereditario sin poliposis, con un riesgo aumentado de colorrectal, además de endometrio, ovario, pancreático, gástrico y de intestino delgado, síndrome ligado a mutaciones germinales de una familia de genes de reparación del ADN como el *MLH1, MSH2* y *MSH6*. El síndrome de Li-Fraumeni, ligado a una mutación germinal de p53, en la mayoría de los casos, con predisposición a cáncer de mama, sarcomas, tumores cerebrales, tumores suprarrenales y leucemias.

Otros síndromes menos frecuentes y su asociación a tumores son los siguientes:

- El retinoblastoma hereditario asociado a retinoblastoma, osteosarcoma, melanoma y pineoblastoma.
- El síndrome de ataxia-telangiectasia asociado a leucemia linfática y linfoma.
- El síndrome de Von Hippel-Lindau a carcinoma renal, feocromocitoma y tumores cerebrales.
- La neurofibromatosis tipo I a neurofibroma, neurofibrosarcoma, gliomas y LAM.
- La neurofibromatosis tipo II a schwannoma, astrocitoma, meningioma y ependimoma.

El conocimiento de todos estos síndromes es muy básico para poder aconsejar a los pacientes que ya han desarrollado una primera neoplasia sobre el riesgo de padecer otro tumor y de establecer medidas de prevención o diagnóstico precoz.

Factores ambientales

Es evidente que una de las causas más comunes de un segundo tumor primario son los factores ligados al estilo de vida o a la exposición a carcinógenos que el paciente sigue teniendo después del diagnóstico de cáncer.

El tabaco es, probablemente, el de mayor impacto. Un paciente que sobrevive a un carcinoma de cabeza y cuello y sigue fumando, tiene un alto riesgo de ser diagnosticado de un nuevo primario relacionado con el hábito de fumar como es el cáncer de pulmón, esófago, vejiga urinaria u otro primario de cabeza y cuello.

Es, por lo tanto, necesario aconsejar a un paciente que ha logrado superar un tumor relacionado con el tabaco que cese en este hábito. Además, la asociación del tabaco con otros tumores tiene, en ocasiones, implicaciones en el manejo de estos pacientes, ya que, por ejemplo, la aparición de un nódulo pulmonar en el seguimiento de un paciente con un tumor de cabeza y cuello no debe asumirse de forma automática que se trata de una recidiva de su tumor primario y debe descartarse que se trate de un segundo primario pulmonar potencialmente curable.

El alcohol es otro factor etiológico compartido por varios tumores de la esfera ORL, esófago e hígado. Por otra parte, hay que tener en cuenta que existe un efecto sinérgico del tabaco y alcohol en tumores de esófago y cabeza y cuello.

Existen factores etiológicos hormonales comunes a tumores como el cáncer de endometrio, mama y ovario.

MEDIDAS DE EFECTO PARA ESTIMAR EL RIESGO

El riesgo de que un paciente diagnosticado de un cáncer desarrolle otro cáncer está influenciado por los factores comentados en el apartado anterior,

pero, además, está en función del tiempo de supervivencia y del riesgo basal de padecer una neoplasia maligna, que se incrementa con la edad.

Es importante conocer no sólo el riesgo relativo (RR) comparado con la población general sin cáncer, sino también el exceso de riesgo en términos absolutos en comparación con esta población y, a ser posible, conocer los factores responsables de la modificación de este riesgo.

Los diseños de los estudios epidemiológicos analíticos utilizados son esencialmente de dos tipos: los estudios de cohortes y los estudios caso-control.

En los estudios de cohortes se define un grupo de pacientes ya diagnosticados de un cáncer y, por lo tanto, «expuestos», y se realiza un seguimiento de los mismos a lo largo de años para medir la incidencia de segundas neoplasias en este grupo, y se compara con la incidencia observada en los «no expuestos» (no diagnosticados previamente de cáncer) del área de donde los expuestos fue obtenida.

Los estudios de cohortes tienen la ventaja de que se pueden analizar poblaciones grandes, lo que permite detectar pequeños riesgos y evaluar con detalle los patrones de aparición de segundos tumores por edad, sexo, localización tumoral y periodos de latencia. Tienen, por el contrario, la desventaja de ser más costosos y necesitar seguimientos de muchos años. Los estudios de cohortes son especialmente útiles para evaluar el riesgo de segundos tumores en localizaciones tumorales específicas.

Los estudios caso-control se utilizan, fundamentalmente, para evaluar el riesgo de segundas neoplasias asociado a determinados tratamientos como la QT o la RT. Permiten medir los efectos de los tratamientos con mayor detalle, como la relación dosis-respuesta de los mismos. El método identifica los casos en una cohorte de pacientes con segundos tumores y los controles se obtienen de una muestra aleatoria de pacientes sin una segunda neoplasia, y se comparan los tratamientos entre los casos y los controles.

Las fuentes de información de estos estudios son los registros poblacionales y hospitalarios de cáncer y las bases de datos de grandes ensayos clínicos.

Para evaluar, en un estudio de cohortes, si el riesgo de un segundo tumor está aumentado respecto al riesgo de la población general, se pueden usar varias medidas de efecto. La primera es el RR, que es una razón de tasas de incidencia observada entre los casos de un segundo cáncer y la tasa esperada en la población general. Las tasas de incidencia tienen en cuenta el tiempo de seguimiento, en forma de personas/año.

$$RR = \frac{\text{Tasa de incidencia observada en los casos de segundo tumor}}{\text{Tasa de incidencia esperada en población general}}$$

En muchos análisis se utiliza el RR estandarizado (RRE) (SIR, *standardized incidence ratio,* en la terminología inglesa), que es la razón de tasas entre los casos observados de segundas neoplasias y los esperados de tumores primarios, ajustados por edad, sexo y año de diagnóstico de la población de donde proceden los casos (registros poblacionales, hospitalarios, etc.)

El RR puede ser un indicador poco informativo cuando el tipo de cáncer es raro en la población general, como es el caso de algunos sarcomas o leucemias. En éstos, el exceso de riesgo absoluto (ERA), que estima el exceso de casos de segundas neoplasias por personas/año de seguimiento (habitualmente por 10.000 personas/año de seguimiento) comparado con el esperado en la población general, puede ser una medida de efecto más adecuada.

$$ERA = \frac{\text{Casos observados-esperados}}{\text{Total personas/año de seguimiento}}$$

Un ejemplo que ilustra la diferente estimación del riesgo según usemos el RR o el ERA lo tenemos en el RR de leucemia en un paciente con LH, que es del orden de 20, mientras que el ERA es sólo de 12/10.000 personas/año. Por el contrario, un tumor más frecuente en la población general, como es el cáncer de pulmón, tiene un RR de 2,8 y, sin embargo, el exceso de riesgo es de 38.

Otra medida de efecto es el riesgo acumulado (RA), que nos indica la proporción de pacientes vivos que desarrollan un segundo tumor después de un tiempo «t» del diagnóstico de su primer tumor (p. ej. a los 5, 10, 15 años). El RA tiene en cuenta las causas competitivas de muerte por el primer cáncer y por cualquier otra causa.

RIESGO DE SEGUNDOS TUMORES SEGÚN EL TUMOR PRIMARIO

Linfoma de Hodgkin

Introducción

El LH fue descrito en 1832, pero ha sido durante los últimos 30 años cuando se han realizado grandes avances en su diagnóstico y tratamiento. La introducción de los amplios campos de irradiación y la poli-QT ha conducido a mejorías sustanciales en el pronóstico, permitiendo la curación en estos momentos de más del 85% de los casos. Sin embargo, en los últimos años se ha observado un aumento en la incidencia de segundos tumores en los pacientes que han padecido un LH.

El riesgo global de padecer una segunda neoplasia en comparación con la población general, establecida en dos amplios estudios, la detallamos a continuación[11,12].

El RR de leucemias es de 10-15, de 4-14 para los linfomas, de 6-11 para algunos tumores sólidos (tumores de hueso, de tejido conectivo y de tiroides) y de 2-4 para el resto de tumores sólidos (pulmón, estómago, esófago, colon, mama, cérvix y melanoma).

Las leucemias y los linfomas no Hodgkin (LNH) son enfermedades con baja incidencia en la población general, por lo tanto, un aumento en el RR no supone una alta probabilidad para el desarrollo de las mismas. Sin embargo, a pesar de que el RR de desarrollar un tumor sólido es bajo, el riesgo acumulado, con el largo seguimiento, será mucho mayor que el número de leucemias o LNH, debido a que la incidencia de tumores sólidos en la población general es mucho mayor.

El ERA es la mejor medida para estimar qué tumores contribuyen en mayor medida al desarrollo de segundas neoplasias. Comparado con la población general, el ERA de todos los tumores en pacientes afectos de un LH es de 45/10.000 pacientes/año de seguimiento. Los tumores sólidos suponen la mayoría de exceso de cáncer (30/10.000/año). El cáncer de pulmón contribuye al 10-12/10.000/año. Las leucemias y los linfomas tienen un ERA más bajo (8-9/10.000/año) (Tabla 1).

Tiempo transcurrido desde el tratamiento de un linfoma de Hodgkin

Los patrones temporales de riesgo de segundos tumores varían según el tipo de segunda neoplasia[11-13].

En la mayoría de estudios, el aumento del riesgo de leucemia tiene su pico, entre los 3-9 años tras la QT, y el riesgo disminuye en los años sucesivos. El RR de tumores sólidos es mínimo entre el primer y cuarto año de seguimiento, y aumenta constantemente con el seguimiento a partir del quinto año del primer tratamiento. Para muchos tumores sólidos (mama, tiroides) el exceso de riesgo no es evidente hasta pasados 10 e incluso 15 años de seguimiento. En estudios que incluyen seguimiento de 20 años o más se observa que el RR para tumores sólidos continúa aumentando entre los 15-20 años.

Solamente existen dos estudios que recogen los datos de 25 o más años de seguimiento[12,13]. En el estudio de Dores, et al.[12] se observó una disminución del RR para todos los tumores sólidos tras 25 años de seguimiento (RR de 3 entre los años 20-24, y de 1,8 a partir de los 25). El estudio de Dutch, et al.[13], que incluía a pacientes diagnosticados de LH antes de los 40 años de edad, demostraba un RR para tumores sólidos de 5,3 para los que vivían más de 25 años, comparado con un RR de 8,8 entre el intervalo 20-24 años de seguimiento.

El ERA de neoplasias sólidas aumenta claramente con un mayor seguimiento. A modo de ejemplo, para los pacientes que viven 20 años desde el tratamiento del LH, el ERA es de aproximadamente 100[12].

Tratamiento administrado

Los cambios en los esquemas de tratamientos del LH, como la reducción de la dosis de radiación y el uso de citostáticos menos tóxicos tienen como resultado una disminución en la mortalidad tardía.

En un estudio de 2.498 pacientes tratados en Stanford entre 1960-1995, el ERA de muerte de causas diferentes a la enfermedad fue menor en pacientes tratados entre 1980-1995, comparado con los tratados en fechas anteriores[14].

Tabla 1. RR de segundas neoplasias tras enfermedad de Hodgkin: resultados de dos estudios

	Dores, et al. (International, 2002)[12]				Swerdlow, et al. (Reino Unido, 2000)[11]			
	(n = 32,591; años diagnóstico 1935-1994)				(n = 5.519; años diagnóstico 1963-1993)			
Localización	**Casos observados**	**RR**	**IC 95%**	**ERA (por 10.000 pacientes/ año)**	**Casos observados**	**RR**	**IC 95%**	**ERA (por 10.000 pacientes/ año)**
Todas las neoplasias	2.153	2,3	2,2-2,4	47,2	322	2,9	2,6-3,2	44,5
Leucemias	249	9,9	8,7-11,2	8,8	45	14,6	10,7-19,2	8,9
LNH	162	5,5	4,7-6,4	5,2	50	14,0	10,5-18,3	9,9
Tumores sólidos	1.726	2,0	1,9-2,0	33,1	227	2,2	1,9-2,5	25,7
Boca, lengua y faringe	75	3,3	2,6-4,1	2,1	6	2,8	1,1-5,8	0,8
Esófago	29	2,8	1,8-4,0	0,7	5	2,0	0,7-4,3	0,5
Estómago	80	1,9	1,5-2,4	1,5	13	2,2	1,2-3,6	1,5
Colon	129	1,6	1,4-1,9	2,0	18	2,3	1,4-3,6	2,2
Recto	52	1,2	0,9-1,6	0,4	7	1,3	0,5-2,5	0,3
Páncreas	40	1,5	1,1-2,0	0,5	3	1,0	0,2-2,6	0
Pulmón	377	2,9	2,6-3,2	9,7	8	3,4	2,7-4,2	11,7
Mama	234	2,0	1,8-2,3	10,5	19	1,4	0,9-2,1	3,1
Cérvix y útero	37	2,0	1,4-2,7	1,6	7	2,1	0,9-4,1	0,8
Próstata	98	1,0	0,8-1,2	–0,1	4	0,8	0,2-1,7	–0,3
Vejiga	66	1,4	1,1-1,8	0,8	5	0,8	0,3-1,8	–0,2
Sistema nervioso central	36	1,5	1,1-2,1	0,5	7	2,5	1,1-4,8	0,9
Tiroides	47	4,1	3,0-5,5	1,4	5	7,6	2,7-16,4	0,9
Hueso	9	3,8	1,7-7,2	0,3	4	10,7	3,3-24,8	0,8
Tejido conectivo	32	5,1	3,5-7,2	1,0	3	3,9	1,0-10,1	0,5
Melanoma	52	1,7	1,3-2,3	0,9	6	2,3	0,9-4,6	0,7

Factores de riesgo de leucemia

La leucemia fue la primera «segunda neoplasia» sospechada tras el tratamiento de un LH, porque es la que aparece más precozmente. El mayor riesgo ocurre entre los 5-10 años tras el tratamiento. El riesgo permanece elevado, aunque en menor medida, a partir del décimo año de seguimiento.

El riesgo acumulado de LA, en series grandes, es de 1,3% a los 7 años de seguimiento y de 3,3%

a los 15 años. La mayoría de leucemias que ocurren tras un LH son LAM.

Casi todos los estudios coinciden en que la RT sola no aumenta el riesgo de leucemia, sin embargo, existe alguna evidencia de que en pacientes que reciben RT extensa el riesgo podría estar aumentado.

Los agentes quimioterápicos alquilantes aumentan el riesgo de leucemia[12]. El riesgo de LAM se asocia fuertemente con el número de ciclos de MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbazina y prednisona), esquema clásico para el tratamiento de pacientes afectos de LH. Más de seis ciclos de MOPP se asocian con un alto riesgo de leucemia, llegando a cifras de RR de 20-60 en comparación con los pacientes que reciben RT sola o menos de seis ciclos de MOPP[15].

Desde 1980 el esquema MOPP fue reemplazado progresivamente por ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina). Los pacientes tratados con el nuevo esquema (ABVD) mostraban menor riesgo de LAM que los pacientes tratados con el clásico MOPP, con riesgo acumulado a los 15 años de 0,7 y 9,5%, respectivamente. También se observó menor riesgo de LAM (1,1% a los 15 años) con regímenes que contienen dosis relativamente bajas de procarbazina, doxorrubicina y ciclofosfamida sin mecloretamina[16,17].

Una cuestión todavía no aclarada es si existe un aumento de riesgo de leucemia al asociar RT a la QT. Algunos estudios muestran un aumento de riesgo de LAM al asociar las dos terapias, mientras que otros indican que el riesgo de LAM con el tratamiento combinado es similar al de la QT sola. Un estudio de Kaldor, et al., que incluía 163 casos de leucemia, encontró que el riesgo aumentaba claramente con el número de ciclos de QT, sin embargo, entre los pacientes que recibían el mismo número de ciclos de QT, el riesgo de leucemia no aumentaba al añadir RT[18].

El tratamiento con altas dosis de QT con apoyo con autotrasplante de células progenitoras es una terapia ampliamente utilizada en la recaída del LH; se ha observado un aumento de leucemias y síndrome mielodisplásico (SMD) en los pacientes sometidos a estos procedimientos (4-15% a los 5 años)[19].

El papel de la esplenectomía, como factor de riesgo de desarrollo de leucemias, es controvertido.

El pronóstico de los pacientes con LAM tras LH es muy pobre. Solamente un 15% de ellos sobreviven al año del diagnóstico. Sin embargo, el impacto de la leucemia como segunda neoplasia en la supervivencia global de los pacientes tratados de LH es bajo, ya que el riesgo acumulado no supera el 4% a los 10 años, y debería seguir disminuyendo con la utilización de regímenes menos leucemizantes.

Factores de riesgo de los linfomas no Hodgkin

El riesgo acumulado de LNH es de 0,9% a los 6,7 años de seguimiento y de 1,6% a los 15 años[20].

Las causas del exceso de riesgo de LNH no son bien conocidas. Los LNH se diagnostican con frecuencia en pacientes inmunodeprimidos, después de trasplantes de órganos, y el LH se asocia a una inmunodepresión, especialmente de la inmunidad celular, que puede estar implicada en la etiología de un LNH.

Muchos investigadores apoyan la hipótesis de que el LNH se debe al mismo LH más que al efecto de los tratamientos. Este hecho está apoyado por estudios en los que no se encuentran diferencias entre los tratamientos recibidos (QT sola, RT sola o ambas) y el riesgo de padecer un LNH[11]. Sin embargo, en otras publicaciones el riesgo de LNH fue menor en pacientes tratados con RT sola y mayor en aquellos que eran sometidos a QT de intensificación[20]. Estos resultados controvertidos podrían ser atribuidos, en parte, a una mala clasificación del LH.

El subgrupo histológico de LH puede modificar el riesgo, siendo el riesgo de LNH mayor en la histología de predominio linfocítico que en la esclerosis nodular. Este hecho sugiere que la transformación a LNH podría ser parte de la historia natural de la variante de predominio linfocítico más que estar relacionada con el tratamiento administrado[21].

Aunque la transformación a LNH podría ser parte de la historia natural de algunos tipos de LH, también la QT de intensificación, que provoca una inmunodepresión grave, puede desempeñar un papel en el desarrollo de un LNH.

Factores de riesgo de tumores sólidos

De la mitad a dos tercios de segundas neoplasias son tumores sólidos que se diagnostican a los 15 o más años de seguimiento. El riesgo de desarrollar un tumor sólido es modificado por la edad al tratamiento, el intervalo de seguimiento y el tipo de tratamiento recibido.

El RR de tumores sólidos, comparado con la población general, es de 1,5-4,5 en estudios de largo seguimiento en adultos, y mucho mayor en niños (RR: 12). Existe un pequeño aumento del riesgo en los primeros 5 años tras el tratamiento, pero éste continúa aumentado al menos hasta los 20-30 años. El riesgo acumulado para todos los tumores sólidos es de 9-13% a los 15-20 años de seguimiento[22].

El riesgo está inversamente relacionado con la edad inicial al tratamiento. En un estudio se observó que los pacientes tratados a las edades de 31-39, 21-30 y a los 20 años o antes, en comparación con la población general, tenían un RR para desarrollar tumores sólidos de 4,9, 6,9 y 12,7, respectivamente[13].

Recientemente, se ha publicado un estudio que evaluó a 18.862 pacientes afectos de LH que seguían vivos a los 5 años; se identificaron 1.490 segundas neoplasias sólidas. El RR y el ERA disminuían al aumentar la edad al diagnóstico del LH. En los pacientes diagnosticados a los 30 años y que vivían a los 40 o más años de seguimiento, se observó un aumento de riesgo para cáncer de mama (RR: 6,1), otros tumores supradiafragmáticos (RR: 6) e infradiafragmáticos (RR: 3,7). El riesgo acumulado de ser diagnosticado de una segunda neoplasia sólida a los 30 años fue del 18% para los hombres y 26% para las mujeres, comparado con un 7 y un 9% en la población general[23].

El riesgo de tumores sólidos está aumentado con la RT. Algunos estudios han encontrado un aumento de riesgo tras QT, mientras que otros no.

Se ha observado un aumento en el riesgo de tumores sólidos, que incluye prácticamente todas las localizaciones: pulmón, mama, gastrointestinal, melanoma, de piel no melanoma, hueso, partes blandas, tiroides. En menor frecuencia: glándula salival, lengua, faringe, estómago, intestino delgado, colon, recto, páncreas, pleura, cérvix, ovario, urogenitales, esófago y cerebro.

Cáncer de pulmón

Junto con el cáncer de mama, suponen la mayoría de neoplasias sólidas en los estudios con 15 o más años de seguimiento.

El RR de cáncer de pulmón es muy bajo en los primeros 5 años de seguimiento, y aumenta a partir del quinto año hasta 20 o más años.

El riesgo de cáncer de pulmón está aumentado en pacientes tratados con RT o QT[22].

En los pacientes que han recibido RT, la mayoría de tumores se localizan dentro o cerca del campo de irradiación. Los pacientes que reciben dosis más altas parecen tener mayor riesgo. Un estudio encontró una fuerte correlación dosis-respuesta entre las dosis de RT y el riesgo de cáncer de pulmón. RR de 9,6 para la dosis de más de 9 Gy comparado con menos de 1 Gy, con una posible disminución en el riesgo para dosis de 15 Gy o mayores[24].

La QT parece desempeñar también un papel en el desarrollo de un cáncer de pulmón. En una serie de 5.519 pacientes tratados de LH, el riesgo de cáncer de pulmón fue mayor con QT (RR: 3,3), RT (RR: 2,9) y ambas (RR: 4,3)[11]. Sin embargo, no todos los estudios han podido demostrar esta relación[24].

El tabaquismo aumenta considerablemente el riesgo de cáncer de pulmón si el paciente ha sido irradiado en áreas del tórax por su LH (RR de 13 para fumadores comparado con no fumadores). El riesgo parece estar relacionado con la cantidad fumada después de la exposición a RT, pero no con la cantidad fumada previa al diagnóstico de LH[24].

Cáncer de mama

El RR de cáncer de mama en mujeres tratadas de LH es de 1,5 y el riesgo acumulado de 1-2/10.000 pacientes/año, en la mayoría de las series, aunque han sido publicadas cifras mayores[25].

El cáncer de mama tiene un tiempo de latencia largo, típicamente 10 o más años después del tratamiento, sin embargo, es la principal secuela a largo plazo, entre las mujeres tratadas con RT antes de los 30 años.

Los tres principales factores de riesgo son: la edad en el momento del tratamiento, el uso de la RT y el efecto de la QT sobre la función ovárica[26].

El riesgo de cáncer de mama es inversamente proporcional a la edad de la paciente en el momento del diagnóstico de LH. Las mujeres tratadas antes de los 16 años tienen un RR que oscila entre 17-458, y el riesgo disminuye en las pacientes con mayor edad[27]. Aisenberg, et al. observaron que el riesgo acumulado de cáncer de mama a los 25 años fue de 34, 22 y 3,5% en mujeres que recibieron RT a las edades de menos de 20 años, de 20-29 y más de 30 años, respectivamente[28].

La principal causa del elevado riesgo de cáncer de mama es la RT tipo mantel. La mayoría de los casos ocurren dentro de los campos de irradiación. La importancia de la RT y sus dosis fue evaluada en un amplio estudio que incluía a 3.817 mujeres con el diagnóstico de LH antes de los 30 años. Dosis de RT igual o mayores de 4 Gy se asociaron a un RR de 3,2 en comparación con el riesgo de pacientes que recibían menos de 4 Gy. El RR aumentó a 8 con dosis superiores a 40 Gy[29].

Otros factores que podrían alterar el riesgo de desarrollar cáncer de mama en el LH son: el efecto de la QT tipo MOPP, la esplenectomía y la irradiación esplénica. La importancia de estos factores no está todavía bien establecida.

Parece que existe un acuerdo en que la inducción de la menopausia precoz con la QT podría tener un efecto protector para el desarrollo del cáncer de mama. En un estudio caso-control se comparó el efecto del tratamiento con QT (MOPP o MOPP-*like*) con la RT, observando un menor riesgo (de forma estadísticamente significativa) de desarrollar cáncer de mama con la QT que con la RT[29]. La menopausia prematura como consecuencia de la QT o de la RT pélvica disminuyó el riesgo de cáncer de mama.

Estudios clínicos retrospectivos han descrito los rasgos clínicos de las pacientes que desarrollan cáncer de mama después del tratamiento del LH. Las pacientes con segundas neoplasias son más jóvenes, la mediana de edad al diagnóstico es de 30-40 años, y hasta un 20-25% de las pacientes tienen neoplasias de mama bilaterales. Estos hallazgos sugieren que las pacientes diagnosticadas de un LH que han recibido RT deberían iniciar los programas de cribado de cáncer de mama en edades más jóvenes que lo habitualmente recomendado para la población general[30].

Otros tumores sólidos

Los tumores óseos y de partes blandas suponen un 5-10% de todas las segundas neoplasias. El riesgo de estos tumores se asocia tanto a RT como a QT[31].

El cáncer de tiroides es poco frecuente. El ERA es de 1-2/10.000 personas/año. Representa tan sólo el 2% de las segundas neoplasias. El riesgo es mucho mayor si el tratamiento se realiza en edades muy jóvenes. Su incidencia continúa aumentando a los 20 o más años de seguimiento. La RT es claramente la principal causa de esta segunda neoplasia, debido a que el tiroides es un órgano muy radiosensible[32].

El RR de melanoma maligno es de 2, y también aparece en pacientes tratados en edades tempranas de la vida. El ERA es de 1-4/10.000 personas/año. La mayoría de lesiones ocurren en los primeros 5 años de seguimiento. El factor responsable del aumento de melanoma es desconocido.

Los tumores gastrointestinales suponen un 10% de las segundas neoplasias. El RR es de 2,5 y el ERA de 6/10.000 personas/año. Suelen aparecer a partir del quinto año de tratamiento y continúan aumentando hasta los 20 años. El riesgo es más alto en pacientes tratados antes de los 20 años de edad y parece ser mayor con un tratamiento combinado de QT y RT (RR: 3,3), menor tras RT sola (RR: 1,7) y no significativo con QT sola[33].

Linfomas no Hodgkin

En los últimos 40 años se ha observado un aumento de la incidencia de LNH y, con los nuevos tratamientos, un incremento de la supervivencia a los 5 años. Por este motivo la incidencia de segundos tumores es cada vez más importante en los largos supervivientes de un LNH[34].

El estudio de Tward[35] es, probablemente, el que reúne una muestra más numerosa. El riesgo de segundas neoplasias se analizó en 77.876 pacientes diagnosticados de un LNH entre 1973-2001 en centros participantes en el programa SEER. En 5.638 casos se diagnosticó un segundo tumor, con un RRE de 1,14 comparado con lo esperado en la población general. El aumento de riesgo varió en función de la edad en el momento del diagnóstico de LNH y del tipo de tratamiento. Globalmente no hubo diferencias de riesgo entre hombres y mujeres. La mujeres que sobrevivieron a un LNH tenían un riesgo inferior de desarrollar un cáncer de mama (RR: 0,85). Sin embargo, en las pacientes menores de 25 años en el momento del diagnóstico de un LNH, el riesgo de cáncer de mama fue significativamente superior, especialmente si habían sido expuestas a RT (RR: 4,5). En general, los pacientes irradiados tenían un exceso de riesgo de sarcomas, cáncer de mama y mesotelioma comparados con los pacientes no irradiados.

En un estudio de cohortes[36] de 2.456 pacientes con LNH, el RR de un segundo tumor estaba aumentado en un 30% (RR: 1,3; IC 95%: 1,1-1,6), sin embargo, el RR de leucemia fue mucho mayor (RR: 8,8; IC 95%: 5,1-14,1). El riesgo de leucemia se incrementó de forma significativa después de una QT (RR: 10,5; IC 95%: 5,0-19,3) y de un tratamiento combinado de QT y RT (RR: 13,0; IC 95%: 5,2-26,7). El riesgo de cáncer de pulmón y cáncer de colon también se vio significativamente incrementado, RR: 1,9 y 2,1, respectivamente, después de haber recibido QT.

Es bien conocido el potencial carcinogénico de la ciclofosfamida sobre la vejiga urinaria. En una cohorte de 6.171 pacientes[37] que sobrevivieron a un LNH se diagnosticaron 48 pacientes de cáncer del tracto urinario. Utilizando como control a 136 pacientes diagnosticados de un LNH que no habían desarrollado un cáncer de vías urinarias, se observó un aumento del riesgo de 4,5 (IC 95%: 1,5-13,6). El riesgo de cáncer de vejiga urinaria era dependiente de la dosis de ciclofosfamida. En los pacientes que recibieron una dosis acumulada de ciclofosfamida menor de 20 g el RR fue de de 2,4 (no significativo); con dosis entre 20-49 g el RR aumentó a 6 (IC 95%: 1,3-29) y a 14,5 (IC 95%: 2,3-94) con dosis acumuladas superiores a 50 g. Para los pacientes expuestos a entre 20-49 g de ciclofosfamida el exceso de riesgo absoluto es de tres cánceres vesicales por 100 LNH después de 15 años de seguimiento (1.500 personas/año), y para exposiciones de más de 50 g el exceso de riesgo es de siete tumores de vejiga.

El riesgo de leucemia está aumentado del orden de dos-ocho veces en los pacientes con LNH[38,39], siendo incluso mayor en los pacientes en edad infantil. El riesgo está asociado al tratamiento con agentes alquilantes, en especial clorambucil y ciclofosfamida. No se ha observado un riesgo diferente entre los pacientes tratados con regímenes tipo CHOP (adriamicina, bleomicina, vincristina y dacarbazina) o MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbazina y prednisona). Algunos estudios confieren un menor riesgo de leucemia a la ciclofosfamida que a la prednimustina o al clorambucil. De todas formas, el exceso de riesgo de leucemias es bajo. Sobre 10.000 pacientes tratados durante 6 meses con ciclofosfamida a dosis acumuladas bajas y seguidos durante 10 años (100.000 personas/año), sólo se espera un exceso de riesgo de cuatro leucemias agudas.

Cáncer de mama

El cáncer de mama contralateral es, sin lugar a dudas, el segundo tumor primario más frecuente en las pacientes con un cáncer de mama, siendo casi el 50% de todos los segundos primarios[40]. El RR de cáncer contralateral es de 3-4, y el riesgo anual de un 0,6-1%[41].

Varios factores de riesgo se asocian con un mayor riesgo de cáncer contralateral, como la edad joven en el momento del diagnóstico del primer primario, los carcinomas lobulillares y la no realización de QT y/u hormonoterapia.

Varios estudios aleatorizados han demostrado que el TMX, administrado durante 5 años como tratamiento adyuvante de un cáncer de mama precoz, reduce en un 45-50% el riesgo de cáncer contralateral[42].

En el estudio NSABP B-14[43], en el que se comparaba TMX con placebo, como tratamiento adyuvante, en pacientes con cáncer de mama con receptores

de estrógenos positivos, la incidencia acumulada de cáncer contralateral fue de 6,1% en el grupo placebo y 3,8% en el grupo de TMX (p = 0,007).

Los inhibidores de la aromatasa han demostrado ser más efectivos que el TMX en esta situación. El estudio ATAC[44] demostró que la incidencia de cáncer contralateral era significativamente inferior (*odds ratio* de 0,42 [IC 95%: 0,22-0,79]; p = 0,007) con anastrozol que con TMX, ambos administrados durante 5 años, como tratamiento adyuvante de un primer cáncer de mama primario.

El riesgo de cáncer contralateral no aumenta con el tratamiento radioterápico que se asocia a la tumorectomía. Obedian, et al.[45] observaron un riesgo del 10% a los 15 años tanto si la paciente había sido tratada con mastectomía como con cirugía conservadora y RT. Sin embargo, el subgrupo de pacientes menores de 45 años tenía un riesgo aumentado con la RT.

La QT adyuvante disminuye el riesgo de cáncer contralateral en las pacientes premenopáusicas[46], siendo probable que este efecto sea debido a la amenorrea precoz provocada por la misma.

El riesgo de segundos tumores, aparte del cáncer de mama contralateral, está también aumentado en las pacientes que sobreviven a un cáncer de mama. En un estudio sobre 376.825 pacientes[47], realizado en cuatro registros poblacionales escandinavos, con un seguimiento de hasta 30 años se identificaron 23.158 segundos tumores sólidos. El RRE fue de 1,15 (IC 95%: 1,14-1,17), y las pacientes que habían recibido RT tenían un riesgo mayor (RRE: 2,19). Las pacientes diagnosticadas de su cáncer de mama con menos de 40 años fueron el grupo con mayor riesgo, con un riesgo acumulado de 2,3% a los 20 años.

Numerosos estudios sugieren la asociación entre la exposición a la RT y el diagnóstico de sarcomas de partes blandas. En un estudio poblacional con casi 200.000 pacientes[48] se analizó la incidencia de sarcomas en pacientes con cáncer de mama que habían recibido RT. En la cohorte de pacientes con RT el RRE de angiosarcoma fue de 26,2 (IC 95%: 16,5-41,4) y 2,5 (IC 95%: 1,8-3,8) para el resto de sarcomas. En la cohorte de pacientes que no habían recibido RT, los RRE fueron 2,1 (IC 95%: 1,0-4,4) y 1,3 (IC 95%: 1,0-1,7), respectivamente. El riesgo de desarrollar un sarcoma alcanza su máximo a los 5-10 años del tratamiento con RT.

El riesgo de LA y SMD después de un tratamiento adyuvante con melfalán se estima en un 1,3% a los 10 años comparado con un 0,27% en las pacientes tratadas sólo con cirugía[49].

El riesgo de LA y SMD con las QT adyuvantes que emplean ciclofosfamida y adriamicina también está aumentado, aunque en una proporción menor que con melfalán[50].

La QT adyuvante tipo CMF (ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo) comporta un riesgo bajo de LA. Los datos del Instituto de Tumores de Milán[51] sobre un total de 2.465 pacientes tratadas con CMF adyuvante desde 1973-1990, y con un seguimiento medio de 15 años, mostraron un riesgo acumulado de LA no linfoblástica de 0,23% y un RR de 2,3 comparado con lo esperado en la población general.

Las LA inducidas por agentes alquilantes se diagnostican después de un intervalo de 5-7 años, están precedidas habitualmente de un SMD y se asocian casi siempre a alteraciones de los cromosomas 5 y 7. Por el contrario, las LA/SMD inducidas por la adriamicina y otros inhibidores de la topoisomerasa II se desarrollan después de un intervalo de tiempo menor (2-3 años) y están asociadas a translocaciones del brazo largo del cromosoma 11.

El riesgo de LA/SMD también se ha visto incrementado en las pacientes que fueron tratadas con altas dosis de QT con trasplante autólogo de médula ósea[52].

El cáncer de mama masculino también comporta una elevación del riesgo de tumor de mama contralateral[53,54], entre 30-90 veces superior al riesgo basal. El RR de otras segundas neoplasias es menor (RRE: 1,16-2), si bien algunos tumores se desarrollan con una incidencia mayor: melanoma RRE de 3, y estómago RRE de 2,11.

Tumores infantiles

Entre el 65-90% de los tumores infantiles sobreviven a los 5 años. Debido a la temprana edad de estos pacientes y su potencial longevidad, el riesgo de que desarrollen un segundo tumor está incrementado.

Los principales factores de riesgo son la QT y la RT. Hasta el 80% de los segundos tumores se desarrollan en áreas previamente irradiadas, con un periodo de latencia de unos 10 años[55]. Las segundas neoplasias relacionadas con la RT son los tumores de tiroides, cerebrales, cáncer de mama y piel no melanoma. En un estudio realizado en Holanda[56], con un seguimiento medio de 17 años, el riesgo de segundos tumores fue el doble después de un tratamiento con RT comparado con los pacientes que sólo recibieron QT.

En pacientes con LH de menos de 15 años tratados con RT sobre el mediastino con dosis de, al menos, 40 Gy y sin QT, el riesgo acumulado de cáncer de mama, a los 30 años de seguimiento, es del 10,3%[26]. El tratamiento de un LH con RT en edades muy jóvenes (entre 10-30 años) confiere un riesgo muy superior de cáncer de mama en relación con las tratadas por encima de los 30 años de edad[57]. Este hecho es debido, probablemente, a que el efecto de la RT tiene un potencial carcinogénico superior durante la pubertad, cuando las células mamarias proliferan rápidamente por los estímulos hormonales que se producen durante esta etapa de la vida.

También se ha observado que las pacientes tratadas con RT o con QT que desarrollaban una menopausia precoz tienen un riesgo menor de cáncer de mama que las que mantienen una función ovárica normal[58].

La LAM es la segunda neoplasia más frecuente en pacientes previamente diagnosticados de un LH tratados con QT[59] con un RRE de 34. Este riesgo es probable que haya descendido desde que se cambió la QT tipo MOPP, estándar hasta los años 80, por la combinación ABVD, con mucho menor potencial leucemógeno.

Los tumores primarios más frecuentes en la edad infantil son las leucemias, los linfomas y los tumores cerebrales. Los pacientes que sobreviven a una leucemia o linfoma constituyen la población de mayor riesgo de padecer un segundo tumor a lo largo de su vida.

Uno de los estudios más completos sobre la incidencia de segundas neoplasias en la infancia se ha publicado recientemente[60], utilizando los datos de 13 registros poblacionales de distintas partes del mundo, incluida España, abarcando una población de unos 47 millones de habitantes. Se detectaron un total de 133 segundas neoplasias en 16.540 pacientes menores de 14 años diagnosticados de leucemia o linfoma. Después de un periodo de seguimiento medio de 6,5 años, el RRE de tener una segunda neoplasia fue de 6,7 (IC 95%: 5,7-8,0). En la tabla 2 se detallan el RRE y el ERA según que el tumor primario sea una leucemia, un LH o un LNH.

Tabla 2. Riesgo de segundas neoplasias en tumores infantiles

1.er tumor	RRE	ERA
Leucemia	6,1 (IC 95%: 4,7-7,7)	75,5
LH	12,4 (IC 95%: 9,1-16,4)	331,5
LNH	3,7 (IC 95%: 2,2-5,9)	69,8

RRE: riesgo relativo estandardizado; ERA: exceso de riesgo absoluto; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.
J Natl Cancer Inst. 2007;99:790-800.

Los segundos tumores más frecuentes después de una leucemia infantil fueron, por este orden, un tumor cerebral, LNH y cáncer de tiroides. Las más frecuentes después de un LH fueron cáncer de tiroides, cáncer de mama y neoplasias cutáneas no melanoma, y las de mayor incidencia después de un LNH, cáncer de tiroides y tumor cerebral.

Tumores testiculares

Los tumores germinales de testículo son diagnosticados en pacientes jóvenes y tienen un porcentaje de curaciones muy elevado, de hasta el 95%[61], sobre todo después de la introducción de las QT basadas en cisplatino en los años 70[62]. Muchos pacientes, especialmente los seminomas, fueron tratados con RT o combinaciones de QT y RT. Estos hechos confieren a los tumores testiculares elevado riesgo de complicaciones a largo plazo, entre las que están las segundas neoplasias.

Comentaremos, en primer lugar, el riesgo de cáncer testicular contralateral. Uno de los estudios poblacionales más grandes que estudia este problema es el de Fossa, et al.[63], en el cual se incluyeron un total de 29.515 pacientes menores de 55 años, de 16 registros poblacionales de EE.UU.,

diagnosticados entre 1973-2001. Se identificaron 175 tumores testiculares sincrónicos (0,6%) y 287 metacrónicos (173 después de un seminoma y 114 después de un tumor germinal no seminoma). Los tumores sincrónicos se asociaban a estadios más avanzados de la enfermedad. El riesgo de ser diagnosticado de un tumor metacrónico fue 12 veces mayor que el de la población general (RR: 12,4; IC 95%: 11-13,9), siendo el riesgo alto en los primeros 5 años después del diagnóstico del primer tumor, decreciendo a partir de los 5 años. El riesgo acumulado de tumor metacrónico testicular a los 15 años fue del 1,9% (IC 95%: 1,7-2,1). Los pacientes tratados con QT por su tumor inicial tenían un riesgo menor de desarrollar un tumor metacrónico que los que no recibieron QT.

En la actualidad los seminomas tienen un riesgo superior de tumor contralateral que los tumores no seminomatosos. En la época anterior a la introducción del cisplatino, por el contrario, eran los tumores no seminoma los de mayor riesgo. En general los tumores no seminoma tienen una probabilidad mayor de recibir QT que los seminomas, y ésta es, posiblemente, la causa de la mayor incidencia de tumores contralaterales en los seminomas.

En un estudio europeo en pacientes tratados desde 1979-2001 la incidencia de tumor testicular contralateral fue globalmente de 1,9%; 3,2% para los pacientes con seminoma y 1,4% para los no seminoma. La mayor incidencia de tumores contralaterales se observó en los pacientes de menos de 30 años en el momento del diagnóstico de su tumor inicial[64]. En el estudio de Fossa el diagnóstico de un tumor contralateral no tuvo un efecto deletéreo sobre la supervivencia. La supervivencia a los 10 años, después de un tumor metacrónico, fue del 93%, y del 85% después de un tumor sincrónico.

La experiencia en España, comunicada por Tabernero[65], con 623 pacientes diagnosticados en dos hospitales universitarios y con un seguimiento medio de 8,6 años, mostró un riesgo acumulado de tumor testicular contralateral de 1,2% a los 15 años, algo menor que lo publicado en otros estudios.

Los resultados expuestos no indican que deba realizarse de forma rutinaria una biopsia del testículo contralateral.

El riesgo de segundos tumores de cualquier localización ha sido evaluado en largos supervivientes de tumores testiculares. En el trabajo de Travis[66] se identificaron 40.576 pacientes con tumores testiculares procedentes de 14 registros poblacionales de Europa y América del Norte diagnosticados entre 1943-2001. El estudio incluye a 7.800 pacientes con 20 años de seguimiento y 2.065 con 30 años. Con un seguimiento medio de 11,3 años fueron diagnosticados 2.285 segundos tumores primarios en esta cohorte. Entre los supervivientes de más de 10 años el RR fue de 1,9 (IC 95%: 1,8-2,1). El riesgo acumulado para todas las segundas neoplasias a los 40 años de seguimiento fue de 36% para los seminomas y 31% para los tumores germinales no seminoma, comparado con el 23% para la población general. El RR más alto fue para el cáncer gástrico (RR: 4; IC 95%: 3,2-4,8), seguido del páncreas (RR: 3,6; IC 95%: 2,8-4,6), pleura (RR: 3,4; IC 95%: 1,7-5,9), sarcomas de partes blandas (RR: 4; IC 95%: 2,3-6,3) y vejiga urinaria (RR: 2,7; IC 95%: 2,2-3,1).

El exceso absoluto de riesgo de segundas neoplasias fue de 698, destacando un exceso de 115 tumores de vejiga urinaria, 88 cánceres de estómago, 66 de colon, 63 de páncreas y 65 de pulmón. Varios estudios han encontrado un aumento del riesgo de tumores gastrointestinales y genitourinarios[67], siendo atribuido a la exposición a la RT. La localización de estos tumores coincide habitualmente con los campos de irradiación empleados para el tratamiento del tumor testicular primario. Los pacientes tratados sólo con RT tenían un RR alto (RR: 2,7; IC 95%: 2,4-3,0) para tumores de órganos incluidos en los campos de irradiación infradiafragmáticos.

Un hallazgo importante del estudio de Travis fue el fuerte incremento del exceso de riesgo de tumores sólidos asociado a la menor edad del diagnóstico de un tumor testicular. Por ejemplo, un paciente diagnosticado a la edad de 20 años tiene un exceso de riesgo cuatro veces mayor de desarrollar una segunda neoplasia que un paciente diagnosticado a los 40 años.

Los pacientes que sobreviven a un tumor testicular tienen también un riesgo aumentado de leucemia. En un estudio caso-control[68], realizado sobre una cohorte de 18.567 pacientes diagnosticados de un cáncer de testículo, el riesgo de leucemia se multiplicó por tres en los pacientes que habían recibido RT sobre áreas de médula ósea activa (área torácica

y pelvis). Se observó, además, una tendencia al aumento del riesgo con el aumento de dosis de RT. El RR estimado de leucemia se multiplicó por tres si el paciente había recibido una dosis acumulada de cisplatino de 650 (RR: 3,2; IC 95%: 1,5-8,4) y por 5,9 con dosis acumuladas de 1.000 mg (RR: 5,9; IC 95%: 2,0-26). Aunque los RR son elevados, el exceso de riesgo de leucemias es relativamente bajo. Por cada 10.000 pacientes seguidos durante 15 años (150.000 personas/año de seguimiento) se diagnostican nueve leucemias en pacientes tratados con RT, a dosis de 25 Gy, y 16 leucemias en pacientes tratados con una dosis acumulada de cisplatino de 650 mg.

CONCLUSIONES

Los segundos cánceres primarios constituyen una de las complicaciones que mayor impacto negativo pueden producir en la supervivencia de los pacientes que han logrado ser curados de un primer tumor. En algunos tumores, como la enfermedad de Hodgkin, son la primera causa de muerte.

En el siglo XXI, la supervivencia relativa (ajustada por la mortalidad natural de la población) después del diagnóstico de un cáncer es el 65%, y en algunos tumores alcanza el 95%, por lo que el número de pacientes que han sobrevivido a un cáncer es cada día mayor. Se estima que un 3,5% de la población española (1,5 millones de personas) ha podido sobrevivir a un cáncer y tiene, por lo tanto, un riesgo potencial de ser diagnosticado de otro tumor maligno a consecuencia de los tratamientos recibidos, de su elevada susceptibilidad genética o de la exposición continuada a carcinógenos ambientales.

En muchos casos, los tratamientos administrados (QT y RT) para conseguir la curación del primer tumor pueden ser la causa de segundos cánceres, si bien, en general, los beneficios obtenidos superan en gran medida este riesgo potencial. Sin embargo, es importante seguir investigando para identificar nuevos fármacos con menor poder carcinogénico y nuevas formas de administración de la RT que minimicen el riesgo de inducir un nuevo cáncer. Se desconoce, por otra parte, el papel que pueden tener las nuevas dianas terapéuticas como los anticuerpos monoclonales, antiangiogénicos, inhibidores de tirosina cinasa, etc. en el desarrollo de segundos tumores.

Finalmente, el conocimiento de los factores implicados en el desarrollo de una segunda neoplasia puede ser de gran utilidad para identificar los grupos de mayor riesgo, con el objetivo de individualizar los tratamientos e implementar programas de seguimiento, prevención primaria (evitar el hábito de fumar en los tumores relacionados con el tabaco) y diagnóstico precoz de estos segundos tumores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Travis LB. Cancer survivorship: understanding the risk. ASCO 2006 Educational Book; 2006. p. 520-3.
2. Stat Bite: Lifetime risk of being diagnosed with cancer. J Natl Cancer Inst. 2003;95:1745.
3. Travis LB, Rabkin CS, Brown LM, et al. Cancer survivorship – Genetic susceptibility and second primary cancers: research strategies and recommendations. J Natl Cancer Inst. 2006;98:15-25.
4. Ries LA, Eisner MP, Kosary CL, et al. SEER cancer statistics review. 1975-2000. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2003. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2000.
5. Hoppe RT. Hodgkin's disease: complications of therapy and excess mortality. Ann Oncol. 1997;8(Suppl):115.
6. Dores GM, Schonfeld S, Chen J, et al. Long-term cause-specific mortality among 41,146 one-year survivors of Hodgkin's lymphoma (HL). Proc ASCO. 2005;23:562.
7. Relling MV, Yanishevski Y, Nemec J, et al. Etoposide and antimetabolite pharmacology in patients who develop secondary acute myeloid leucemia. Leukemia. 1998;12:346-52.
8. Travis LB, Holowaty EJ, Bergfeldt K, et al. Risk of leukemia after platinum-based chemotherapy for ovarian cancer. N Engl J Med. 1999;340:351-7.
9. Travis LB, Gospodarowicz M, Curtis RE, Clarke EA, Andersson M, Glimelius B. Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. J Natl Cancer Inst. 2002;94:182-92.
10. Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, et al. Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. J Natl Cancer Inst. 1995;87:524-30.
11. Swerdlow AJ, Barber JA, Hudson GV, et al. Risk of second malignancy after Hodgkin's disease in a collaborative British cohort: the relation to age at treatment. J Clin Oncol. 2000;18(3):498.
12. Dores GM, Metayer C, Curtis RE, et al. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years. J Clin Oncol.2002;20 (16):3484.
13. Van Leeuwen FE, Klokman WJ, Veer MB, et al. Long-term risk of second malignancy in survivors of Hodgkin's disease treated during adolescence or young adulthood. J Clin Oncol. 2000;18 (3):487.
14. Hoppe RT. Hodgkin's disease: complications of therapy and excess mortality. Ann Oncol. 1997;8 Suppl 1:115.
15. Van Leeuwen FE, Chorus AM, Van den Belt-Dusebout AW, et al. Leukemia risk following Hodgkin's disease: relation to cumulative dose of alkylating agents, treatment with teniposide combinations, number of episodes of chemotherapy, and bone marrow damage. J Clin Oncol. 1994;12:1063.
16. Schellong G, Riepenhausen M, Creutzig U, et al. Low risk of secondary leukemias after chemotherapy without mechlorethamine in childhood Hodgkin's disease. German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Group. J Clin Oncol. 1997;15:2247.
17. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. N Engl J Med. 2003;348(24):2386.
18. Kaldor JM, Day NE, Clarke EA, et al. Leukemia following Hodgkin's disease [see comments]. N Engl J Med. 1990;322:7.

19. Metayer C, Curtis RE, Vose J, et al. Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after autotransplantation for lymphoma: a multicenter case-control study. Blood. 2003;101(5):2015.
20. Rueffer U, Josting A, Franklin J, et al. Non-Hodgkin's lymphoma after primary Hodgkin's disease in the German Hodgkin's Lymphoma Study Group: incidence, treatment, and prognosis. J Clin Oncol. 2001;19(7):2026.
21. Bennett MH, MacLennan KA, Vaughan Hudson G, et al. Non-Hodgkin's lymphoma arising in patients treated for Hodgkin's disease in the BNLI: a 20-year experience. British National Lymphoma Investigation. Ann Oncol. 1991;2 Suppl 2:83.
22. Foss Abrahamsen A, Andersen A, Nome O, et al. Long-term risk of second malignancy after treatment of Hodgkin's disease: the influence of treatment, age and follow-up time. Ann Oncol. 2002;13:1786.
23. David C, Hodgson ES, Gilbert GM, et al. Long-term solid cancer risk among 5-year survivors of Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2007;25:1489-97.
24. Van Leeuwen FE, Klokman WJ, Stovall M, et al. Roles of radiotherapy and smoking in lung cancer following Hodgkin's disease. J Natl Cancer Inst. 1995;87:1530.
25. Wolden SL, Hancock SL, Carlson RW, et al. Management of breast cancer after Hodgkin's disease. J Clin Oncol. 2000;18(4):765.
26. Travis LB, Hill D, Dores GM, et al. Cumulative absolute breast cancer risk for young women treated for Hodgkin lymphoma. J Natl Cancer Inst. 2005;97:1428.
27. Guibout C, Adjadj E, Rubino C, et al. Malignant breast tumors after radiotherapy for a first cancer during childhood. J Clin Oncol. 2005;23:197.
28. Aisenberg AC, Finkelstein DM, Doppke KP, et al. High risk of breast carcinoma after irradiation of young women with Hodgkin's disease. Cancer. 1997;79:1203.
29. Van Leeuwen FE, Klokman WJ, Stovall M, et al. Roles of radiation dose, chemotherapy, and hormonal factors in breast cancer following Hodgkin's disease. J Natl Cancer Inst. 2003;95:971.
30. Deniz K, O'Mahony S, Ross G, et al. Breast cancer in women after treatment for Hodgkin's disease. Lancet Oncol. 2003;4:207.
31. Tucker MA, D'Angio GJ, Boice JD Jr, et al. Bone sarcomas linked to radiotherapy and chemotherapy in children. N Engl J Med. 1987;317:588.
32. Tucker MA, Jones PH, Boice JD Jr, et al. Therapeutic radiation at a young age is linked to secondary thyroid cancer. The Late Effects Study Group. Cancer Res. 1991;51:2885.
33. Birdwell SH, Hancock SL, Varghese A, Cox RS, Hoppe RT. Gastrointestinal cancer after treatment of Hodgkin's disease. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997;37:67.
34. National Cancer Institute: SEER Cancer Statistics Review, 1975-2001. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2001/.
35. Tward JD, Wendland MM, Shrieve DC, Szabo A, Gaffney DK. The risk of secondary malignancies over 30 years after the treatment of non-Hodgkin lymphoma. Cancer. 2006;107:108-15.
36. Mudie NY, Swerdlow AJ, Higgins CD, et al. Risk of second malignancy after non-Hodgkin's lymphoma: a British Cohort Study. J Clin Oncol. 2006;24:1568-74.
37. Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, et al. Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. J Natl Cancer Inst. 1995;87:524-30.
38. Mudie NY, Swerdlow AJ, Higgins CD, et al. Risk of second malignancy after non-Hodgkin's lymphoma: a British Cohort Study. J Clin Oncol. 2006;24:1568-74.
39. Travis LB, Curtis RE, Stovall M, et al. Risk of leukemia following treatment for non-Hodgkin's lymphoma. J Natl Cancer Inst. 1994; 86:1450-7.
40. Harvey EB, Brinton LA. Second cancer following cancer of the breast in Connecticut, 1935-1982. Natl Cancer Inst Monogr. 1985; 68:99-112.
41. Adami HO, Bergstrom R, Hansen J. Age at first primary as a determinant of the incidence of bilateral breast cancer: cumulative and relative risks in a population-based case-control study. Cancer. 1985;55:643-7.
42. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet. 1998;351:1451-67.
43. Fisher B, Dignam J, Bryant J, et al. Five vs. more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors. J Natl Cancer Inst. 1996;88:1529-42.
44. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, et al.; ATAC Trialists' Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen vs. tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. Lancet. 2002;359:2131-9. Erratum in: Lancet. 2002;360(9344):1520.
45. Obedian E, Fischer DB, Haffty BG. Second malignancies after treatment of early-stage breast cancer: lumpectomy and radiation therapy vs. mastectomy. J Clin Oncol. 2000;18:2406-12.
46. [No authors listed] Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet. 1998;352(9132):930-42.
47. Brown LM, Chen BE, Pfeiffer RM, et al. Risk of second non-hematological malignancies among 376,825 breast cancer survivors. Breast Cancer Res Treat. 2007.
48. Huang J, Mackillop WJ. Increased risk of soft tissue sarcoma after radiotherapy in women with breast carcinoma. Cancer. 2001; 92: 172-80.
49. Fisher B, Rockette H, Fisher ER, et al. Leukemia in breast cancer patients following adjuvant chemotherapy or postoperative radiation: the NSABP experience. J Clin Oncol. 1985;3:1640-58.
50. Smith RE, Bryant J, DeCillis A, Anderson S; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Experience. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after doxorubicin-cyclophosphamide adjuvant therapy for operable breast cancer: the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Experience. J Clin Oncol. 2003;21:1195-204.
51. Valagussa P, Moliterni A, Terenziani M, Zambetti M, Bonadonna G. Second malignancies following CMF-based adjuvant chemotherapy in resectable breast cancer. Ann Oncol. 1994;5(9):803-8.
52. Laughlin MJ, McGaughey DS, Crews JR, et al. Secondary myelodysplasia and acute leukemia in breast cancer patients after autologous bone marrow transplant. J Clin Oncol. 1998;16:1008-12.
53. Auvinen A, Curtis RE, Ron E. Risk of subsequent cancer following breast cancer in men. J Natl Cancer Inst. 2002;94:1330-2.
54. Satram-Hoang S, Ziogas A, Anton-Culver H. Risk of second primary cancer in men with breast cancer. Breast Cancer Research. 2007;9:R10 (doi:10.1186/bcr1643). This article is online at: http://breast-cancer-research.com/content/9/1/R10.
55. Inskip PD. Second cancers following radiotherapy. En: Neugut AI, Meadows AT, Robinson E, eds. Multiple primary cancers. Filadelfia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 91-136.
56. Cardous-Ubbinka MC, Heinena RC, Bakkerb PJM, et al. Risk of second malignancies in long-term survivors of childhood cancer. Eur J Cancer. 2007;43:351-62.
57. Ng AK, Bernardo MV, Weller E, et al. Second malignancy after Hodgkin disease treated with radiation therapy with or without chemotherapy: long-term risks and risk factors. Blood. 2002;100:1989-96.
58. Travis LB, Hill DA, Dores GM, et al. Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. JAMA 2003;290:465-75.
59. Schonfeld SJ, Gilbert ES, Dores GM, et al. Acute myeloid leukemia following Hodgkin lymphoma: a population-based study of 35,511 patients. J Natl Cancer Inst. 2006;98:215-8.
60. Maule M, Scélo G, Pastore G, et al. Risk of second malignant neoplasms after childhood leukemia and lymphoma: an international study. J Natl Cancer Inst. 2007;99:790-800.
61. Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A, et al. EUROCARE-3 Summary: Cancer survival in Europe at the end of the 20th century. Ann Oncol. 2003;14:128-49.
62. Einhorn LH, Donohue JP. Chemotherapy for disseminated testicular cancer. Urol Clin North Am. 1977;4:407-26.
63. Fosså SD, Chen J, Schonfeld SJ, et al. Risk of contralateral testicular cancer: a population-based study of 29,515 US men. J Natl Cancer Inst. 2005;97:1056-66.
64. Theodore C, Terrier-Lacombe MJ, Laplanche A, et al. Bilateral germ cell tumours: 22-year experience at the Institut Gustave Roussy. Br J Cancer. 2004;90(1):55-9.
65. Tabernero J, Paz-Ares L, Salazar R, et al. Incidence of contralateral germ cell testicular tumors in South Europe: report of the experience at 2 Spanish university hospitals and review of the literature. J Urol. 2004;171:164-7.
66. Travis LB, Fosså SD, Schonfeld SJ, et al. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. J Natl Cancer Inst. 2005;97:1354-65.
67. Robinson D, Moller H, Horwich A. Mortality and incidence of second cancers following treatment for testicular cancer. Br J Cancer. 2007;96:529-33.
68. Travis LB, Andersson M, Gospodarowicz M, et al. Treatment-associated leukemia following testicular cancer. J Natl Cancer Inst. 2000;92:1165-71.

Sección V
Urgencias

Josep Tabernero Caturla

Capítulo 86

Infecciones en el paciente con cáncer
Rocío García Carbonero

Capítulo 87

Urgencias cardiovasculares
Daniel Lalchandani Lalchandani, Miguel Ángel Cabrera Suárez y Francisco Javier Dorta Delgado

Capítulo 88

Urgencias metabólicas
Ruth Vera García

Capítulo 89

Urgencias neurológicas
Ricardo Yaya Tur y Vicente Guillem Porta

Capítulo 90

Urgencias respiratorias oncológicas
Manuel Cobo Dols, Julia Alcaide García y Vanesa Gutiérrez Calderón

Capítulo 91

Urgencias urológicas en oncología
José Luis Pérez Gracia, José María López Picazo y Alfonso Gúrpide Ayerra

Capítulo 92

Urgencias digestivas
Juan Ramón Delgado Pérez, Encarnación González Flores y Javier Valdivia Bautista

Infecciones en el paciente con cáncer

Rocío García Carbonero

INTRODUCCIÓN

Las infecciones son una complicación frecuente en el contexto oncológico. La inmunosupresión que con frecuencia padece el paciente con cáncer hace que estas infecciones puedan ser altamente letales. Los pacientes con cáncer constituyen una población muy heterogénea, tanto por la diversidad de enfermedades neoplásicas que pueden padecer y el tipo de tratamiento que éstas requieren, como por otros factores no menos relevantes como su comorbilidad, medicación concomitante, etc. Todo ello condiciona el tipo de defecto inmunológico y su gravedad, el espectro de agentes patógenos causantes, y la probabilidad de resolución del episodio infeccioso sin complicaciones. La adecuada identificación de estos factores condicionantes y la instauración temprana de un tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro ha conseguido reducir drásticamente la mortalidad de estos pacientes. Avances más recientes han logrado la identificación prospectiva de distintos subgrupos de riesgo, lo cual permite al clínico individualizar de una manera más apropiada su abordaje terapéutico. No obstante, el empleo indiscriminado de antibióticos está empezando a generar en algunas instituciones problemas importantes de manejo debido al desarrollo de microorganismos resistentes. Por ello, resulta fundamental el empleo racional de estos fármacos, así como la instauración de medidas sanitarias de monitorización para la identificación temprana y prevención de la transmisión intrahospitalaria de estos gérmenes multirresistentes. Este capítulo revisará las bases clínicas y epidemiológicas de las infecciones en el paciente oncológico, así como aspectos fundamentales del diagnóstico, tratamiento y prevención de esta frecuente complicación oncológica.

FACTORES PREDISPONENTES

El riesgo de padecer infecciones está fundamentalmente relacionado con la intensidad y duración del tratamiento antitumoral. No obstante, otros múltiples factores asociados con la enfermedad neoplásica deterioran los mecanismos de defensa del organismo contribuyendo a incrementar el riesgo de infección. Los principales defectos de inmunidad en el paciente oncológico incluyen:

- Defectos de las células fagocíticas (neutrófilos, monocitos y macrófagos), tanto cuantitativos (neutropenia secundaria a quimioterapia [QT], radioterapia [RT] o infiltración tumoral de la médula ósea) como cualitativos (corticoides, anticuerpos anticitocinas).
- Defectos de los linfocitos T, tanto cuantitativos (linfopenia secundaria a QT, RT, anticuerpos monoclonales dirigidos frente a dianas linfocitarias o infiltración tumoral de la médula ósea) como cualitativos (corticoides, anticuerpos anticitocinas, enfermedad de Hodgkin, etc.).
- Hipogammaglobulinemia o disgammaglobulinemia (leucemia linfática crónica, linfomas de células B, mieloma múltiple, esplenectomía, corticoides, etc.).
- Pérdida de integridad de las barreras mucocutáneas (catéteres, reservorios, *stents,* muco-

sitis, enfermedad injerto contra huésped, etc.) y obstrucción mecánica de conductos y vísceras huecas (tumores endobronquiales, tumores del área ORL, tumores genitourinarios y tumores gastrointestinales y hepatobiliares)[1,2].

Un contexto oncológico particularmente vulnerable en el cual concurren con frecuencia todos estos factores se da en el paciente, generalmente afecto de una neoplasia hematológica, sometido a trasplante de progenitores hematopoyéticos, particularmente aquel sometido a trasplante de tipo alogénico. No obstante, la preponderancia de cada uno de estos defectos en el paciente trasplantado varía en el tiempo. Durante el primer mes tras el trasplante, la neutropenia es el principal defecto inmunitario. Una vez conseguida la recuperación hematológica, el paciente puede presentar defectos cualitativos de la función fagocítica secundarios al uso de corticoides u otros agentes inmunosupresores empleados en la prevención o tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped (ciclosporina, tacrolimus, alentuzumab, anticuerpos anticitocinas, etc.). Los defectos de inmunidad celular persisten durante varios meses, y los defectos de inmunidad humoral pueden perdurar incluso años, especialmente en pacientes con enfermedad injerto contra huésped crónica.

El espectro de agentes patógenos difiere en función del defecto inmunitario predominante[2]. Los defectos de la función fagocítica predisponen fundamentalmente a infecciones bacterianas y fúngicas. Las infecciones bacterianas más comunes incluyen cocos grampositivos como el estafilococo y el estreptococo, y bacilos gramnegativos como *Escherichia coli, Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Proteus, Serratia, Pseudomonas aeruginosa* y *Stenotrophomonas maltophilia.* Las infecciones fúngicas que con mayor frecuencia padecen los pacientes neutropénicos son causadas por *Candida* spp y *Aspergillus* spp. Los defectos de la inmunidad celular, por otra parte, se asocian con un perfil diferente de infecciones bacterianas (*Listeria, Salmonella, Nocardia,* micobacterias) y fúngicas (*Pneumocistis jiroveci, Histoplasma, Coccidioides,* criptococo), y tienen mayor predisposición para desarrollar infecciones virales (citomegalovirus, Epstein-Barr, varicela zoster) o protozoarias *(Toxoplasma gondii, Strongiloides stercolaris).* Finalmente, los defectos de inmunidad humoral incrementan fundamentalmente el riesgo de infecciones por gérmenes encapsulados como el *Streptococcus pneumoniae,* el *Haemophilus influenzae* o la *Neisseria meningitidis.*

EPIDEMIOLOGÍA

Infecciones bacterianas

Los patrones epidemiológicos evolucionan periódicamente en el tiempo influenciados por diversos factores, como la duración y profundidad de la neutropenia, la duración de la estancia hospitalaria, la naturaleza e intensidad de la terapia antineoplásica, la presión selectiva condicionada por las políticas locales de empleo de antibióticos, el uso de catéteres y otros aspectos relacionados con el huésped y su entorno[3-5]. Durante los años 60 y 70, la mayoría de las infecciones microbiológicamente documentadas en pacientes neutropénicos eran causadas por gérmenes gramnegativos, fundamentalmente *E. coli, Klebsiella* spp y *P. aeruginosa*[3]. Esta tendencia se invirtió a mediados de los años 80 (Fig. 1), siendo en la actualidad los microorganismos grampositivos los patógenos causantes de dos terceras partes de las bacteriemias objetivadas en pacientes con neutropenia febril[3]. Los factores que se postulan como potencialmente responsables de este cambio son múltiples, e incluyen el empleo de QT más intensiva asociada a un mayor índice de mucositis, el uso generalizado de catéteres endovenosos permanentes, la presión selectiva del empleo terapéutico y profiláctico de cefalosporinas de tercera generación y quinolonas, así como el uso frecuente de antiácidos y antihistamínicos. Las dos bacterias principalmente involucradas en esta tendencia creciente de infecciones por grampositivos son el estafilococo coagulasa negativo, en pacientes portadores de catéteres, y el *Streptococcus viridans,* en pacientes en profilaxis con quinolonas o con importante disrupción de las barreras mucosas. Otros patógenos comunes son el *Staphylococcus aureus* y otras especies de estreptococo como el neumococo o el enterococo. No obstante, los datos relativos a las bacteriemias tienden a infraestimar la amena-

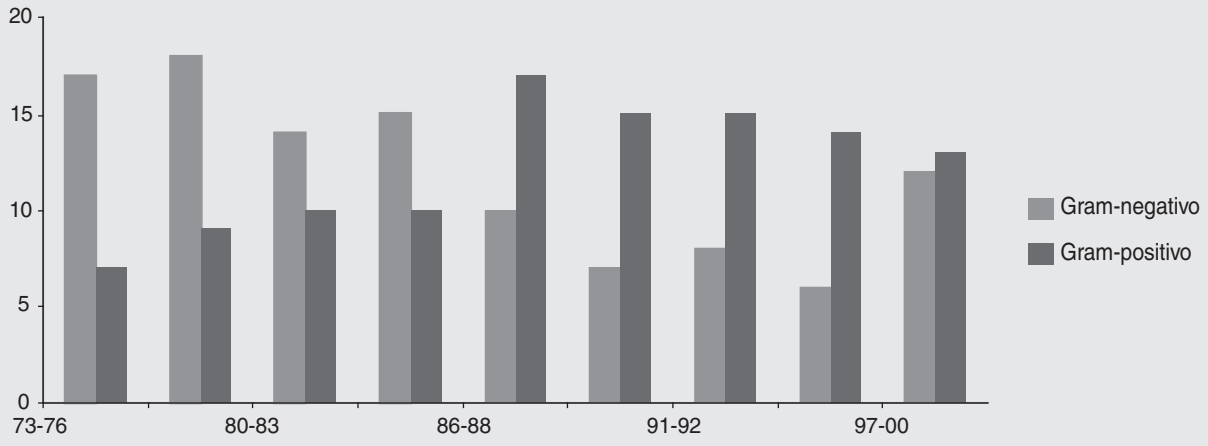


Figura 1. Evolución temporal de los patógenos causantes de bacteriemias en pacientes con neutropenia febril incluidos en distintos ensayos del *International Antimicrobial Therapy Group de la European Organization for Research and Treatment of Cancer* (IATG-EORTC).

za que aún representan las infecciones por gramnegativos en estos pacientes. De hecho, las bacteriemias únicamente justifican un 20-30% de las infecciones en el paciente neutropénico. Si tenemos en cuenta las infecciones tisulares, incluyendo las infecciones cutáneas y las infecciones del tracto respiratorio, gastrointestinal o urinario, los gérmenes gramnegativos continúan siendo los patógenos más frecuentes (Tabla 1). Este tipo de infecciones, por otra parte, asocian mayores índices de mortalidad. Además, más recientemente, parece observarse de nuevo una cierta tendencia al alza, aún por confirmar, en la incidencia de bacteriemias por bacilos gramnegativos. Los posibles factores causantes de esta nueva tendencia podrían ser tanto una reducción del uso profiláctico indiscriminado de quinolonas, como la aparición de resistencias como consecuencia del uso y abuso de estos fármacos. La incidencia de bacteriemias por gérmenes anaerobios (< 5%) ha permanecido relativamente estable a lo largo de las últimas décadas. Suceden con mayor frecuencia en pacientes con mala higiene bucal o infección periodontal, o en aquellos con procesos intraabdominales o perirrectales. Finalmente, nuevos microorganismos antes desconocidos, entre los que se incluyen el *Stomatococcus mucilaginosus*, el *Bacillus cereus,* el *Leuconostoc* spp, el *Corynebacterium jeikeium,* el *Rhodococcus* spp, la *S. maltophilia,* la *Moraxella catarrhallis,* la *Burkholderia cepacia,* y la *Bartonella* spp, son responsables de una proporción progresivamente creciente de infecciones en pacientes neutropénicos.

El empleo de antibióticos de amplio espectro, si bien ha conseguido reducir notablemente la frecuencia y letalidad de las infecciones en el paciente con cáncer, induce la aparición de microorganismos resistentes. La emergencia de resistencias antimicrobianas está empezando a generar un problema de primera magnitud en muchas instituciones[4,5]. Respecto a los gramnegativos, cabe destacar que cada vez con mayor frecuencia se están aislando cepas de enterobacterias como *E. Coli, Klebsiella* spp o *Enterobacter* productoras de β-lactamasas de espectro extendido, lo cual les confiere resistencia a la mayoría de los β-lactámicos e incluso a algunas combinaciones de β-lactámicos e inhibidores de β-lactamasas. Más recientemente, se han identificado β-lactamasas de tipo AmpC mediadas por plásmidos que confieren resistencia a los carbapenems. De hecho, en algunas instituciones hasta un 15-20% de las cepas de *P. aeruginosa* son ya resistentes a esta familia de fármacos.

Tabla 1. Incidencia de distintos patógenos bacterianos en pacientes hospitalizados en función del tipo de infección[5]

	Bacteriemia	Neumonía
Patógenos grampositivos		
S. aureus	22,8%	22,9%
Estafilococo coagulasa negativo	13,3%	0,9%
Enterococo	9,4%	1,1%
S. pneumoniae	5,3%	7,7%
Estreptococo β-hemolítico	3,6%	1,2%
S. viridans	1,4%	–
Patógenos gramnegativos		
E. coli	18,8%	4,7%
Klebsiella	7,2%	8,7%
P. aeruginosa	4,6%	18,1%
Enterobacter	3,7%	7,4%
Proteus	1,5%	1,0%
Acinetobacter	1,3%	2,3%
Serratia	1,2%	2,6%
Citrobacter	0,8%	–
S. maltophilia	0,8%	3,6%
H. influenzae	–	10,3%
M. catarrhalis	–	3,3%

La incidencia de *P. aeruginosa* resistente a quinolonas también está creciendo, siendo superior al 20% en algunos centros. Por último, existen cepas de estos microorganismos y otros patógenos, como la *S. maltophilia,* que son resistentes a todos los antibióticos de amplio espectro que habitualmente se emplean en el tratamiento de las infecciones en el paciente con cáncer, siendo únicamente sensibles a colistina o a polimixina B. Estos últimos fármacos, no obstante, tienen una eficacia clínica subóptima en el paciente neutropénico y deben emplearse siempre en combinación con otros agentes (preferiblemente β-lactámicos). En relación con los microorganismos grampositivos, es reseñable que el 70-90% de las cepas de estafilococo coagulasa negativo y más del 50% de las de *S. aureus* son meticilina resistentes. Además, hasta un 50-60% de las cepas de *S. pneumoniae* o *S. viridans* no son sensibles a la penicilina. Por otra parte, las infecciones por bacterias grampositivas intrínsecamente resistentes a la vancomicina, como *Leuconostoc* spp, *Lactobacillus* spp o *Pediococcus* spp, aunque poco comunes, son cada vez más frecuentes. Pero más preocupante que todo ello es la incidencia creciente de infecciones por enterococo (particularmente *E. faecium*) con alto nivel de resistencia a aminoglucósidos (impidiendo su interacción sinérgica con las penicilinas), alto nivel de resistencia a ampicilina y resistencia a vancomicina. Los enterococos resistentes a vancomicina (VRE) son responsables ya de hasta un tercio de las infecciones por enterococos en algunas instituciones, infecciones que conllevan una elevada tasa de mortalidad en estos pacientes. Dos antibióticos de nuevo desarrollo, linezolid y quinupristin/dalfopristin, han sido recientemente aprobados para el tratamiento de las infecciones por VRE. No obstante, dado que la completa erradicación de la colonización gastrointestinal por VRE es difícil de conseguir, la prevención de la transmisión horizontal de este microorganismo multirresistente entre el personal sanitario es esencial. La prevalencia de todas estas infecciones está muy condicionada por las políticas locales de empleo de antibióticos, y puede, por lo tanto, variar mucho de unos centros a otros. Por ello, es fundamental conocer los patrones de resistencia locales a la hora de elegir el tratamiento empírico adecuado en una determi-

nada institución, y disponer de sistemas de monitorización que permitan conocer de una manera ágil su evolución temporal.

Infecciones virales

Hasta hace relativamente poco, las infecciones virales oportunistas afectaban fundamentalmente a pacientes con neoplasias hematológicas sometidos a un trasplante alogénico de médula ósea o progenitores hematopoyéticos[6]. En los últimos años, el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos frente a antígenos linfocitarios (p. ej. anti-CD20 o anti-CD52) en el tratamiento de diferentes enfermedades oncohematológicas ha incrementado significativamente el riesgo y la gravedad de este tipo de infecciones[7]. Los pacientes pueden adquirir infecciones virales por distintos mecanismos, entre los que se incluyen la transfusión sanguínea, la exposición ambiental, la reactivación de virus endógenos latentes en el contexto de una inmunosupresión, o del propio donante del trasplante que están recibiendo. Los herpes virus continúan siendo los patógenos más relevantes en este contexto. Esta familia de virus incluye los virus del herpes simple 1 y 2 (VHS-1 y VHS-2), el virus varicela zoster (VVZ), el citomegalovirus (CMV), el virus de Epstein-Barr (VEB) y el virus herpes humano 6 (VHH-6).

El VHS se reactiva hasta en un 70% de los pacientes seropositivos que son sometidos a tratamientos quimioterápicos intensivos (leucemia, trasplante). La enfermedad herpética orofaríngea, fundamentalmente causada por VHS-1, puede ser clínicamente indistinguible de la mucositis secundaria a la propia QT. Su extensión local puede causar también esofagitis, traqueítis o neumonía. Más rara es la enfermedad herpética diseminada con afectación de piel, hígado o sistema nervioso central. La infección por VHS-2 generalmente afecta a la región anogenital. Estas infecciones se diagnostican mediante cultivo y se tratan clásicamente con aciclovir. Nuevos fármacos como valaciclovir o famciclovir tienen mejor biodisponibilidad oral que aciclovir y una vida media plasmática más prolongada, por lo que pueden ser alternativas terapéuticas preferibles en pacientes subsidiarios de tratamiento enteral. Aciclovir está indicado de manera profiláctica en pacientes VHS-seropositivo que van a recibir un trasplante alogénico de médula ósea o un tratamiento de inducción para una leucemia aguda[8,9]. Menos consenso existe en el caso del trasplante autólogo, aunque se suele recomendar también si existe alto riesgo de mucositis durante el periodo de neutropenia.

La reactivación del VVZ es típicamente una complicación tardía del trasplante alogénico, y suele suceder entre 3 meses y 1 año tras el trasplante[6,7]. En el paciente inmunodeprimido puede manifestarse como un exantema vesicular multidermatoma o diseminado, asociado con hemorragia y necrosis. También puede ocasionar una infección sistémica con afectación del árbol respiratorio, sistema nervioso central, hígado, intestino delgado o retina. El diagnóstico suele realizarse *de visu,* y se trata con aciclovir endovenoso. En casos leves puede emplearse también valaciclovir o famciclovir. Es importante prevenir la transmisión nosocomial mediante el aislamiento respiratorio y de contacto. Debe administrarse inmunoglobulina varicela zoster a pacientes inmunocomprometidos VVZ-seronegativos que han sido expuestos al virus. La vacuna de la varicela emplea virus vivos atenuados, por lo que está contraindicada en estos pacientes. No obstante, es recomendable que se vacunen los familiares de los pacientes que van a ser trasplantados, así como el personal sanitario[8,9].

El CMV es el patógeno viral potencialmente más peligroso. Antes de la implantación sistemática de la profilaxis frente a CMV, aproximadamente un 30% de los pacientes trasplantados seropositivos desarrollaban la enfermedad por CMV[6,7]. Los pacientes CMV-seropositivos que reciben injertos pobres en linfocitos T o fármacos que deplecionan las células T para prevenir o tratar la enfermedad injerto contra huésped (inmunoglobulina antitimocito, OKT3, alentuzumab) tienen mayor riesgo de desarrollar la infección. La enfermedad por CMV es menos frecuente en pacientes que reciben trasplante autólogo de médula ósea, pero no menos grave. La mortalidad puede llegar a ser de hasta un 70%. La expresión clínica de la enfermedad es variada, pudiendo ser asintomática, producir un síndrome mononucleosis-*like* o afectación

sistémica (pulmonar, hepática, gastrointestinal o retiniana). El diagnóstico generalmente se establece mediante la documentación citológica o histológica de las características inclusiones virales en el contexto de una clínica compatible. El tratamiento recomendado consiste en la combinación de ganciclovir o foscarnet (o cidofovir en caso de fracaso o intolerancia a estos fármacos) e inmunoglobulinas[6,7]. Dada su elevada mortalidad, no obstante, los esfuerzos deben focalizarse en su prevención[8,9]. Así, los pacientes seronegativos a los cuales se les trasplanta un injerto seronegativo deben recibir únicamente productos sanguíneos CMV-seronegativos y/o deplecionados de leucocitos. De esta manera se reduce el riesgo de infectarse por CMV a un 3-6% y de padecer la enfermedad a un 0,5-1,5%. En los pacientes CMV-seropositivo, la reactivación del virus puede prevenirse mediante la administración profiláctica de antivirales como ganciclovir, aciclovir o valaciclovir. Una estrategia alternativa en estos pacientes es la intervención precoz, es decir, iniciar tratamiento con ganciclovir o foscarnet tan pronto como el CMV sea detectado. La detección precoz del virus es posible hoy en día gracias a la mejora de la sensibilidad de las técnicas de cribado (PCR, antigenemia). Esto reduce la incidencia de enfermedad por CMV a un 3-6%[6].

La mayoría de los individuos adultos han sido infectados por VEB. La primoinfección es con frecuencia asintomática, si bien puede causar el síndrome de la mononucleosis. Posteriormente el virus permanece en el interior de los linfocitos B en estado latente sin causar enfermedad en individuos inmunocompetentes. No obstante, en personas con defectos importantes de la inmunidad celular (SIDA, trasplante de órgano sólido, trasplante alogénico de médula ósea), el VEB puede inducir desórdenes linfoproliferativos de células B[6,7]. Ésta es una complicación grave que sucede en menos del 2% de los pacientes entre 1-6 meses tras el trasplante. El riesgo es mayor en pacientes que reciben fármacos inmunosupresores como profilaxis o tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped o en aquellos receptores de injertos deplecionados de células T. Aunque en pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido estos desórdenes suelen responder a una reducción en la intensidad del tratamiento inmunosupresor, esta estrategia no suele ser útil en pacientes sometidos a un trasplante alogénico de médula ósea. El tratamiento antiviral tampoco suele ser eficaz. Otras estrategias terapéuticas incluyen la administración de inmunoglobulinas, linfocitos del donante, bajas dosis de QT, rituximab o anti-IL-6[6,7].

Las infecciones por virus respiratorios son cada vez diagnosticadas con mayor frecuencia en individuos con cáncer y defectos de la inmunidad celular, y tienen un impacto importante en la morbimortalidad de estos pacientes[6]. Tienen una incidencia estacional y se transmiten rápidamente a través de las secreciones respiratorias. Los métodos inmunodiagnósticos han mejorado sustancialmente, permitiendo el inicio temprano del tratamiento específico y la implementación precoz de medidas preventivas de transmisión horizontal. El virus respiratorio sincitial es el más frecuente, seguido por los rinovirus, los adenovirus, el virus de la influenza tipo A y el de la parainfluenza tipos 1 y 3. La mortalidad de estas infecciones en pacientes receptores de un trasplante alogénico oscila entre un 50-80%. El tratamiento antiviral tiene una eficacia limitada en pacientes inmunodeprimidos. No obstante, fármacos como ribavirina (endovenosa o en aerosol) o cidofovir han sido empleados con cierto éxito frente al virus respiratorio sincitial o el adenovirus. Por último, está indicada la administración anual de la vacuna de la influenza con virus inactivados a las personas inmunodeprimidas y sus contactos (personal sanitario y familiares).

Infecciones fúngicas

Son frecuentes en pacientes con neutropenia prolongada y son altamente letales. *Candida* y *Aspergillus* son los patógenos más comunes[10]. La *Candida* spp es una levadura que forma parte de la flora endógena habitual de nuestro organismo, y accede al torrente sanguíneo cuando por diversas causas se produce una disrupción de las barreras anatómicas mucocutáneas. El espectro clínico de la infección por *Candida* es amplio, desde una infección mucosa superficial a una infección

sistémica diseminada. La infección sistémica puede consistir en una candidemia, una infección de un único órgano o una candidiasis diseminada aguda o crónica (candidiasis hepatoesplénica). La especie que con mayor frecuencia causa candidemia es la *Candida albicans,* seguida de *C. glabrata, C. tropicalis,* y *C. parapsilosis.* La mortalidad asociada a una candidemia oscila entre un 30-60%. La *C. albicans* suele ser sensible a fluconazol (aunque existen ya cepas que no lo son), pero las especies de *C.* no *albicans* son generalmente resistentes.

El *Aspergillus* es un hongo filamentoso ubicuo en la tierra, cuyas conidias (esporas) se inhalan de manera habitual. El tracto respiratorio es su puerta de entrada más frecuente, siendo la mucosa respiratoria y los macrófagos alveolares la primera barrera defensiva del huésped frente a estos organismos. Por este motivo, la afectación inicial más común es sinopulmonar. En su estado de hifa, los neutrófilos circulantes son los principales responsables de controlar la infección. Por ello, hasta en un 30% de los pacientes neutropénicos la infección por *Aspergillus* eventualmente se extiende a otros órganos. La especie de *Aspergillus* más frecuente en este contexto es el *A. fumigatus.* No obstante, la proporción de especies de *A.* no *fumigatus,* como el *A. terreus,* u otros hongos oportunistas resistentes a anfotericina B como el *Fusarium, Scedosporium, Acremonium, Trichosporon biegelii* y *Scopulariopsis* parece estar aumentando paulatinamente.

NEUTROPENIA FEBRIL

Diagnóstico y evaluación clínica inicial

Las infecciones en el paciente mielosuprimido pueden cursar con síntomas y signos clínicos muy sutiles debido a una deficitaria respuesta inflamatoria, siendo con frecuencia la fiebre el único signo de presentación. Se entiende como neutropenia febril la concurrencia de neutropenia, definida como un recuento absoluto de neutrófilos igual o inferior a 500/mm^3 o igual o inferior a 1.000/mm^3 si se prevé un descenso por debajo de 500 en las 24 h subsiguientes, y fiebre, definida como una temperatura oral igual o superior a 38,3 °C (101 °F) en una única determinación o igual o superior a 38,0 °C (100,4 °F) durante más de 1 h. Se estima que entre un 50-60% de los pacientes neutropénicos con fiebre presentan una infección, y hasta un 20% desarrollan bacteriemia[3]. Esta entidad clínica, por lo tanto, es potencialmente muy peligrosa para el paciente, por lo que resulta fundamental su identificación precoz para un adecuado manejo.

La evaluación inicial de todo paciente con neutropenia febril debe incluir, en primer lugar, la realización de una historia clínica detallada, debiéndose documentar el tipo de enfermedad neoplásica y su estadio de extensión, las complicaciones infecciosas previas y posibles exposiciones epidemiológicas, la medicación concomitante que pueda incrementar el riesgo de infecciones oportunistas (corticoides, ciclosporina, etc.) y el tratamiento oncológico recibido, así como el tiempo transcurrido desde su administración. En segundo lugar, se debe llevar a cabo una exploración física completa que incluya las constantes vitales y el examen de las zonas corporales que se infectan con mayor frecuencia en estos pacientes, como encías, orofaringe, pulmón, ano y periné, piel, zonas de aspirado o biopsia, puntos de entrada de catéteres, etc. Por último, se debe realizar un hemograma, un análisis bioquímico de sangre, un sedimento de orina, una radiografía de tórax, dos hemocultivos y cultivos microbiológicos de todo lugar sospechoso clínicamente. Con todo ello se podrá establecer el diagnóstico de neutropenia febril y disponer de la información necesaria para definir el nivel de riesgo del paciente y orientar adecuadamente el tratamiento empírico inicial. Es también muy importante reevaluar con frecuencia al paciente durante todo el episodio de neutropenia febril para monitorizar la respuesta al tratamiento e identificar precozmente la aparición de signos de infección que pudieron no ser patentes en la evaluación basal.

Tratamiento antibiótico empírico inicial

Todo paciente neutropénico que desarrolla fiebre debe recibir con celeridad un tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro dada la alta probabilidad de que exista una infección oculta y

su potencial evolución fatal en el contexto de una inmunosupresión. El primer tratamiento efectivo fue publicado por Shimpf, et al., en 1971, y consistía en la combinación de carbenicilina y gentamicina[11]. Con este tratamiento se observó un incremento notable de la supervivencia de estos pacientes respecto a controles históricos, especialmente de aquellos con infección documentada por *P. aeruginosa*. Este trabajo sentó las bases para un tratamiento empírico precoz combinando un β-lactámico con actividad anti-*Pseudomonas* y un aminoglucósido. La generalización de esta práctica habitual ha logrado reducir drásticamente la mortalidad de estos episodios, y en particular la de los causados por microorganismos gramnegativos, que en los años 60 se asociaban a un 90% de mortalidad frente al 10% registrado en estudios recientes[3].

En los años 80 resurge el interés por el tratamiento antibiótico en monoterapia, motivado por el desarrollo de nuevos antibióticos de mayor espectro antimicrobiano, el cambio observado en el patrón microbiológico con un incremento en la incidencia de infecciones por gérmenes grampositivos, y la preocupación por la toxicidad renal de los aminoglucósidos en pacientes frecuentemente comedicados con otros fármacos nefrotóxicos (cisplatino, vancomicina, anfotericina B, etc.). En este contexto, Pizzo lleva a cabo el primer estudio aleatorizado en el cual se compara un tratamiento con ceftazidima en monoterapia con un tratamiento antibiótico que combinaba cefalotina, gentamicina y carbenicilina[12]. En este estudio no se observan diferencias significativas de supervivencia entre las dos ramas de tratamiento. Posteriormente, numerosos ensayos aleatorizados han demostrado que existen diversos antibióticos que pueden ser utilizados en monoterapia con similar eficacia que el tratamiento clásico de combinación. Entre ellos se incluyen cefalosporinas de tercera y cuarta generación (ceftacidina y cefepime), carbapenems (imipenem y meropenem), o combinaciones de penicilinas de amplio espectro con inhibidores de β-lactamasas (piperacilina-tazobactam). Un metaanálisis de 29 ensayos aleatorizados y 4.795 episodios de neutropenia febril concluyó que el tratamiento antibiótico empírico en monoterapia era igual de eficaz que el tratamiento combinado con un aminoglucósido[13]. No parece existir diferencias sustanciales de eficacia entre unos antibióticos y otros, con la única posible excepción de cefepime, que en algunos estudios se ha asociado con mayores índices de mortalidad[14]. Otras combinaciones ensayadas como ceftriaxona y amicacina, si bien tienen la potencial ventaja de su cómoda administración (1/d) y han demostrado ser igual de eficaces como tratamiento empírico de pacientes con neutropenia febril[15], tienen el inconveniente de su errática cobertura frente a *Pseudomonas*. También se han ensayado combinaciones de β-lactámicos y quinolonas con el fin de mejorar la eficacia frente a gérmenes gramnegativos resistentes evitando la nefrotoxicidad de los aminoglucósidos[16]. No obstante, con la actual disponibilidad de antibióticos de amplio espectro, los tratamientos antibióticos de combinación deben reservarse para pacientes inestables o en instituciones con alta prevalencia de microorganismos multirresistentes. Dado que ningún antibiótico ha demostrado una clara superioridad sobre los demás, en la elección del tratamiento empírico inicial se deben tener en cuenta también otros factores como los patrones microbiológicos locales, el perfil de toxicidad de los fármacos y su coste, la duración esperada de la neutropenia, la comorbilidad del paciente o la expresión clínica del episodio.

A pesar de la prevalencia creciente de infecciones causadas por cocos grampositivos, actualmente responsables del 65% de las bacteriemias documentadas en pacientes neutropénicos, la indicación de añadir un glucopéptido al esquema terapéutico inicial es controvertido. Por una parte, las infecciones por grampositivos suelen tener, aunque con excepciones, un curso más indolente. Esto hace que la instauración de un tratamiento antibiótico adecuado pueda generalmente diferirse hasta la obtención de un diagnóstico microbiológico de certeza. Por otra parte, diversos estudios aleatorizados y dos metaanálisis han demostrado que el empleo de vancomicina o teicoplanina en el esquema terapéutico inicial no disminuye la mortalidad causada por estas bacterias[17,18], con la posible excepción del *S. viridans*, y tiene los inconvenientes de añadir nefrotoxicidad y de favorecer el desarrollo de gérmenes resistentes. Por todo ello, la *Infectious Disease Society of America* (IDSA) únicamente recomienda la incorporación de glucopéptidos al esquema te-

rapéutico inicial en instituciones con una elevada incidencia de infecciones fulminantes por grampositivos, en situaciones clínicas asociadas a un riesgo aumentado de infecciones por *S. viridans* (profilaxis con quinolonas, mucositis grave), en pacientes con signos de infección del catéter, hipotensión o fracaso cardiovascular, o en aquellos con colonización mucosa conocida por neumococo penicilina resistente o estafilococo meticilina resistente[19]. En cualquier caso, el glucopéptido deberá suspenderse a los 3-4 días en caso de no confirmarse microbiológicamente la sospecha clínica.

Modificaciones al tratamiento antibiótico empírico inicial

El tratamiento antibiótico inicial debe ser modificado de acuerdo con la evolución clínica del paciente y los hallazgos microbiológicos. La persistencia de fiebre, a pesar de 3-5 días de un tratamiento antibiótico de amplio espectro, puede deberse a diversas causas, tanto infecciosas como no infecciosas. Entre las causas infecciosas se encuentran las infecciones por bacterias resistentes al antibiótico pautado, las infecciones por bacterias sensibles en focos de difícil esterilización (abscesos, catéter, endocarditis), las infecciones fúngicas o las infecciones por gérmenes atípicos (micobacteria, virus, toxoplasma, etc). Pero también existen múltiples procesos no infecciosos que pueden causar fiebre, como la enfermedad injerto contra huésped, la fiebre medicamentosa, las transfusiones sanguíneas, los fenómenos tromboembólicos, atelectasias, fiebre tumoral, etc. No está indicado modificar el tratamiento antibiótico inicial simplemente por el hecho de que persista la fiebre en un paciente clínicamente estable. El paciente debe ser monitorizado estrechamente, y cualquier nuevo síntoma o signo clínico debe ser investigado activamente. En la tabla 2 se recogen algunos cuadros clínicos que pueden orientar hacia posibles patógenos guiando la indicación de pruebas complementarias adicionales. En el paciente inestable con fiebre persistente la antibioterapia debe ser modificada de manera empírica, añadiendo un carbapenem, un aminoglucósido y/o vancomicina si estos antibióticos no formaban parte del esquema terapéutico inicial[1,2]. Estas modificaciones deben tener en cuenta, siempre que sea posible, los patógenos más habituales del centro y su patrón de resistencia.

Tabla 2. Posibles causas de infección en función del contexto clínico

Síntomas abdominales
– Anaerobios – Tiflitis – Colitis seudomembranosa *(Clostridium difficile)* – Patógenos entéricos *(Salmonella)*
Mucositis
– Herpes simple – *Candida* – *S. viridans* – *S. mucilaginosus* – *Capnocytophaga* spp
Neumonía
– Bacterias resistentes – *Legionella*, *Chlamydia*, etc. – Hongos – Virus
Asociados con determinados esquemas de QT
– Arabinósido de citosina – *S. viridans*, *Candida* – Fludarabina – *Listeria*, *P. jiroveci (carinii)* – Corticoides – hongos, *P. jiroveci (carinii)* – IL-2 – cocos grampositivos

Las infecciones fúngicas representan el 2-10% de las infecciones en el paciente con neutropenia febril. Esta proporción, no obstante, puede ascender hasta un 30% a medida que la fiebre y neutropenia se prolongan. Por otra parte, los tests diagnósticos son poco sensibles, y estas infecciones son altamente letales. Todo ello justifica la necesidad de un tratamiento antifúngico empírico. Varios estudios aleatorizados han demostrado que el uso empírico de anfotericina B en pacientes con neutropenia febril persistente durante más de 4-7 días, a pesar de un tratamiento antibiótico de amplio espectro, reduce la incidencia de infecciones fúngicas intercurrentes y disminuye la mortalidad por este tipo de infecciones[20]. Según estos resultados, la mayo-

ría de los autores recomiendan añadir un antifúngico al quinto día de tratamiento en pacientes con neutropenia febril que no responde a una terapia antibiótica de amplio espectro. Este umbral temporal puede acortarse en pacientes de alto riesgo (p. ej. pacientes con leucemia y antecedentes de infección fúngica previa), o alargarse si se prevé una rápida recuperación hematológica. Las formulaciones lipídicas de la anfotericina B son alternativas terapéuticas al menos tan eficaces como la anfotericina B y menos tóxicas[21]. Su elevado coste, no obstante, limita su uso en determinados contextos sociosanitarios a pacientes con insuficiencia renal o con intolerancia a la administración de la anfotericina B convencional. Fluconazol, itraconazol y voriconazol también han demostrado en estudios aleatorizados una eficacia similar a la anfotericina B en el tratamiento empírico de la neutropenia febril persistente, y son, en general, mejor tolerados[22-24], si bien no existen datos acerca de su eficacia relativa en el tratamiento de infecciones fúngicas documentadas. Dada la limitada actividad de fluconazol frente a *Aspergillus* o frente a especies de *C.* no *albicans,* no obstante, este fármaco no debe emplearse en pacientes con infecciones documentadas por estos patógenos o con un elevado riesgo de padecerlas. Finalmente, la caspofungina es un nuevo antifúngico que ha demostrado su eficacia en el tratamiento de infecciones fúngicas invasivas, incluso en casos resistentes a anfotericina B. En un estudio aleatorizado llevado a cabo en pacientes con neutropenia febril persistente, el tratamiento empírico con caspofungina fue igual de eficaz que la anfotericina B liposomal (34% de respuestas en ambos brazos del estudio), y menos tóxico[25]. Además, la mortalidad en pacientes con infección fúngica documentada fue menor en pacientes tratados con caspofungina que con anfotericina B (11 *vs* 44%; $p < 0,01$).

Duración del tratamiento

El tratamiento antibiótico debe mantenerse hasta la resolución de todo síntoma o signo de infección y la esterilización de los cultivos en caso de infecciones clínica y/o microbiológicamente documentadas, generalmente durante un mínimo de 7 días. En el caso de episodios de neutropenia febril sin foco conocido, el factor más determinante es la duración de la neutropenia. Si la neutropenia se ha resuelto, el tratamiento antibiótico puede interrumpirse en pacientes que permanecen igual o más de 48 h sin fiebre. Existe menos consenso, no obstante, en cuanto a la duración óptima del tratamiento en pacientes con resolución de la fiebre pero persistencia de la neutropenia. La mayoría de los autores consideran que el tratamiento podría interrumpirse tras 5-7 días afebriles en pacientes estables que no requieran tratamiento inmediato con QT ni la realización de ningún procedimiento invasivo, siempre que no presenten mucositis ni otros factores de riesgo relevantes y estén adecuadamente monitorizados[19,26]. De lo contrario, el tratamiento antibiótico debe mantenerse hasta la resolución de la neutropenia.

Estratificación del riesgo

La neutropenia febril es una entidad clínica muy heterogénea que incluye pacientes con riesgos muy variables de desarrollar complicaciones médicas graves o de fallecer como consecuencia del episodio infeccioso. Por ello, se han desarrollado distintos modelos que tratan de clasificar a los pacientes en función de su nivel de riesgo. El objetivo principal de los modelos de estratificación del riesgo es facilitar la identificación prospectiva de pacientes de bajo riesgo potencialmente subsidiarios de estrategias terapéuticas más simples, menos tóxicas y/o más baratas[27,28]. Actualmente existen dos modelos validados de estratificación de estos pacientes en función del riesgo (Tabla 3). El primero de ellos, el modelo de Talcott, se basó en un análisis retrospectivo, aunque posteriormente fue prospectivamente validado[29,30]. Este modelo clasifica a los pacientes en cuatro grupos:

- Pacientes ya hospitalizados en el momento de desarrollar la neutropenia febril.
- Pacientes con algún tipo de comorbilidad.
- Pacientes con enfermedad tumoral en progresión (pacientes con neoplasias hematológicas).

Tabla 3. Modelos de estratificación del riesgo en pacientes con neutropenia febril

Modelo de Talcott		Modelo MASCC		
		Característica	Peso	
Alto riesgo	Grupo 1 Pacientes hospitalizados Grupo 2 Comorbilidad grave Grupo 3 Enfermedad tumoral en progresión	Volumen de enfermedad – Asintomático o síntomas leves – Síntomas moderados No hipotensión No EPOC Tumor sólido o sin antecedentes de enfermedad fúngica previa No deshidratación	 5 3 4 4 4 3	Puntuación de riesgo MASCC < 21 identifica pacientes de alto riesgo
Bajo riesgo	Grupo 4 Pacientes ambulatorios sin factores de riesgo	Paciente ambulatorio Edad ≤ 60 años	3 2	Puntuación de riesgo MASCC ≥ 21 identifica pacientes de bajo riesgo

MASCC: *Multinational Association for Supportive Care in Cancer*; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

– Pacientes ambulatorios sin comorbilidades y con enfermedad tumoral controlada.

En este modelo se observó que los pacientes pertenecientes a los tres primeros grupos (grupos de riesgo) presentaban una incidencia de neutropenia prolongada (61%), complicaciones médicas graves (34%) y mortalidad (10%) significativamente superiores a las de los pacientes del grupo cuarto o de bajo riesgo (33, 5 y 0%, respectivamente). El segundo modelo de estratificación del riesgo es el de la *Multinational Association for Supportive Care in Cancer* (MASCC), basado en el estudio prospectivo de 1.351 pacientes pertenecientes a 20 instituciones de 15 países distintos[31]. En este modelo se define el riesgo en función de la probabilidad de resolución del episodio sin complicaciones médicas graves. Este riesgo se cuantifica en función de una serie de variables que incluyen: la expresión clínica de la enfermedad, la presencia o no de hipotensión, EPOC o deshidratación, la existencia de un tumor sólido como enfermedad de base o la ausencia de infección fúngica previa en el caso de que la enfermedad de base sea un tumor hematológico, y el hecho de que el paciente sea ambulatorio o menor de 60 años. Cada una de estas variables lleva asociada una puntuación determinada, de manera que permite obtener un índice de riesgo por el cual los pacientes con una puntuación igual o superior a 21 son clasificados como de bajo riesgo (probabilidad de resolución del episodio sin complicaciones > 90%). Los pacientes de bajo riesgo según este modelo tienen un índice de complicaciones médicas graves de un 6 y un 1% de mortalidad, frente al 39 y 14% observado, respectivamente, en pacientes de alto riesgo. El índice de clasificación de pacientes como de bajo riesgo es mayor con este modelo que con el de Talcott (63 *vs* 26%), porque es un modelo más sensible aunque menos específico, cuyo riesgo global de clasificación errónea es menor (30 *vs* 59%). El modelo de la MASCC es un modelo más sólido por su gran tamaño muestral, su validez externa (participación mundial) y el carácter prospectivo tanto de su desarrollo como de su validación. El modelo de Talcott tiene, por el contrario, la ventaja de su simplicidad. En cualquier caso, ambos modelos son válidos para identificar pacientes de bajo riesgo en los cuales ensayar estrategias terapéuticas alternativas.

Estos modelos, no obstante, son aplicables únicamente a la población adulta. Klaassen derivó prospectivamente un modelo de riesgo en población pediátrica del cual fue excluido todo paciente con anomalías en la radiografía simple de tórax o con algún tipo de comorbilidad (hipotensión, hipoxia, vómitos, diarrea o dolor que requiriera

tratamiento de apoyo endovenoso)[32]. En este modelo, la infiltración de la médula ósea, el mal estado general, un recuento absoluto de monocitos inferior a 0,1 × 10^9/l y una temperatura oral superior a 39 °C al diagnóstico fueron factores predictivos independientes de una infección bacteriana significativa en el análisis multivariante. Los pacientes con un recuento absoluto de monocitos igual o superior a 0,1 × 10^9/l en el momento de la presentación del episodio (pacientes de bajo riesgo) tenían una probabilidad de desarrollar una bacteriemia de un 5 frente a un 17% para aquellos con recuentos inferiores a esa cifra. Este modelo fue posteriormente validado en una serie independiente de pacientes. Sin embargo, en otro modelo desarrollado por Santolaya, también en población infantil, el valor predictivo del recuento monocitario o de la temperatura al diagnóstico no fue confirmado. En el modelo de Santolaya, por el contrario, los factores significativamente asociados con un mayor riesgo de infección bacteriana invasiva fueron la proteína C reactiva igual o superior a 90 mg/l, la presencia de hipotensión, un recuento plaquetario igual o inferior a 50.000/mm^3, un tiempo transcurrido desde la administración de la QT igual o inferior a 7 días, y la existencia de una recidiva leucémica como enfermedad de base[33].

Alternativas terapéuticas en los pacientes de bajo riesgo

El manejo convencional de la neutropenia febril consiste, como ya se ha comentado, en la hospitalización temprana de todo paciente neutropénico que desarrolla fiebre, y la instauración precoz de un tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro por vía parenteral. Este abordaje terapéutico, si bien muy eficaz, podría ser excesivo en determinados subgrupos de pacientes con bajo riesgo de complicaciones. En ellos se han ensayado diversas alternativas terapéuticas más sencillas, que básicamente consisten en la administración oral de los antibióticos y en el manejo ambulatorio del paciente (Fig. 1). Estas estrategias tienen la ventaja de disminuir la necesidad de catéteres endovenosos, reducir la incidencia de infecciones nosocomiales, mejorar la calidad de vida de pacientes y familiares, y limitar la toxicidad y el coste de los tratamientos. Sus principales inconvenientes son el riesgo potencial de complicaciones que puedan suceder en un contexto no apropiado para su manejo, como es el domicilio del paciente, el riesgo de la falta de adherencia a los tratamientos, y la potencial intolerancia al tratamiento oral.

Los requisitos fundamentales para un tratamiento oral son, en primer lugar, que tenga una eficacia similar al tratamiento antibiótico parenteral convencional, y, en segundo lugar, que el paciente no presente ningún impedimento para la deglución y/o absorción de estos medicamentos. Los resultados de un metaanálisis reciente avalan la equivalencia terapéutica del tratamiento oral frente al tratamiento parenteral[34-36]. En él se analizaron 2.511 episodios de neutropenia febril de bajo riesgo incluidos en 15 estudios aleatorizados que comparaban un tratamiento antibiótico oral con un tratamiento antibiótico endovenoso. En 10 de estos estudios el tratamiento oral era administrado desde el principio del episodio, y en los otros cinco el tratamiento oral se administraba secuencialmente tras 24-72 h de tratamiento endovenoso. Estos estudios se llevaron a cabo en distintos contextos terapéuticos: en ocho estudios ambas ramas de tratamiento fueron administradas con el paciente hospitalizado, en cuatro estudios ambas ramas de tratamiento fueron administradas de manera ambulatoria, y en tres los pacientes asignados a recibir tratamiento endovenoso eran hospitalizados y los pacientes asignados a recibir el tratamiento oral eran dados de alta y manejados de manera ambulatoria. En este metaanálisis se observaron similares índices de fracaso terapéutico (RR: 0,96; p = 0,59) y de mortalidad (RR: 0,83; p = 0,49) en pacientes tratados con antibióticos orales que en pacientes tratados con antibióticos parenterales.

Se puede afirmar, por lo tanto, que el tratamiento antibiótico oral es igual de eficaz que el tratamiento endovenoso, al menos en pacientes hospitalizados. Una cuestión distinta, sin embargo, es si es seguro o no administrarlo en un contexto ambulatorio. Para que el manejo ambulatorio sea seguro, es fundamental que los modelos de estratificación de riesgo sean fiables, y que los sistemas sanitarios sean eficientes y accesibles

para el paciente las 24 h del día los 365 días del año. Además, es muy importante que el paciente tenga un entorno sociofamiliar adecuado, es decir, que disponga de un acompañante las 24 h del día, que su cuidador principal esté capacitado para seguir las instrucciones necesarias, que viva a menos de 1-2 h del centro hospitalario, y que tenga acceso a un teléfono y a un medio de transporte apropiado para poder acudir al hospital en caso de que sea necesario. Si bien existen múltiples experiencias no controladas en centros seleccionados que avalan el tratamiento ambulatorio del paciente de bajo riesgo, pocos estudios aleatorizados han comparado estrictamente el manejo hospitalario del episodio frente al manejo ambulatorio. El estudio pionero en este sentido fue llevado a cabo en Paquistán por Malik, et al.[37]. En él 182 pacientes con neutropenia febril de bajo riesgo según los criterios de Talcott fueron aleatorizados a recibir ofloxacino oral en el hospital o en su domicilio. En ambas ramas del estudio el episodio se resolvió sin necesidad de modificar el tratamiento empírico inicial en el 77-78% de los casos. El 20% de los pacientes asignados a recibir el tratamiento ambulatorio requirieron posteriormente ingreso hospitalario. La mortalidad fue de un 4% para los pacientes manejados ambulatoriamente, y de un 2% para los pacientes manejados en el hospital, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Posteriormente, un estudio español aleatorizó a 100 pacientes con tumores sólidos y neutropenia febril de bajo riesgo a recibir, desde el inicio del episodio, un tratamiento hospitalario con ceftazidima y amicacina o un tratamiento ambulatorio con ofloxacino oral[38]. El índice de éxitos terapéuticos fue similar en los dos grupos (89-91%). El 16% de los pacientes asignados a tratamiento ambulatorio tuvieron que ser eventualmente hospitalizados, y sólo se objetivó un fallecimiento en la rama de tratamiento hospitalario (2%). Otro abordaje algo más conservador consiste en el manejo ambulatorio del paciente tras una pequeña estancia hospitalaria (alta precoz). En este sentido, Santolaya comparó, en 149 niños con episodios de neutropenia febril de bajo riesgo, un tratamiento hospitalario con un tratamiento ambulatorio tras una breve estancia hospitalaria de 24-36 h[39]. Ambas ramas del estudio recibieron tratamiento endovenoso durante un mínimo de 3 días (ceftriaxona y teicoplanina) con posibilidad de continuar posteriormente con tratamiento oral (cefuroxima) a criterio del médico responsable. El episodio se resolvió sin complicaciones en el 94-95% de los casos, sin diferencias significativas entre las dos ramas de tratamiento. En un estudio de diseño similar llevado a cabo por Innes en población adulta de bajo riesgo (126 pacientes), también concluyó que el alta precoz con ciprofloxacino y amoxicilina-clavulánico ofrecía similares garantías de éxito que el tratamiento convencional hospitalario con antibioterapia parenteral[40]. Otros pequeños estudios han comparado en pacientes de bajo riesgo la eficacia relativa de la administración ambulatoria, en algunos casos precedida de una breve estancia hospitalaria (alta precoz), de un tratamiento antibiótico por vía parenteral (ceftriaxona o ceftazidima ± amicacina) frente a un tratamiento administrado por vía oral (ciprofloxacino o cefixime) con similares resultados para los dos abordajes terapéuticos. Estas pequeñas experiencias parecen indicar que el manejo ambulatorio es probablemente eficaz y seguro en poblaciones seleccionadas de pacientes, si bien estos resultados deben ser interpretados con precaución ya que ninguno de los estudios publicados hasta la fecha ha sido diseñado con un tamaño muestral suficiente para demostrar equivalencia.

Teniendo en cuenta todo esto, la IDSA y la *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* consideran que el empleo de antibioterapia oral de manera ambulatoria, precedido o no de un breve ingreso hospitalario, es una alternativa terapéutica razonable en pacientes bien seleccionados con neutropenia febril de bajo riesgo en contextos sociosanitarios adecuados[19]. En adultos se recomienda el empleo de ciprofloxacino en combinación con amoxicilina-clavulánico. En pacientes alérgicos a β-lactámicos puede sustituirse este último fármaco por clindamicina. El empleo de quinolonas en población pediátrica, no obstante, es controvertido por su potencial riesgo de artropatía. En este contexto el empleo de cefixime oral parece más prudente en países en los cuales este fármaco esté disponible. En la figura 2 se resume una propuesta de algoritmo terapéutico basado en el riesgo.

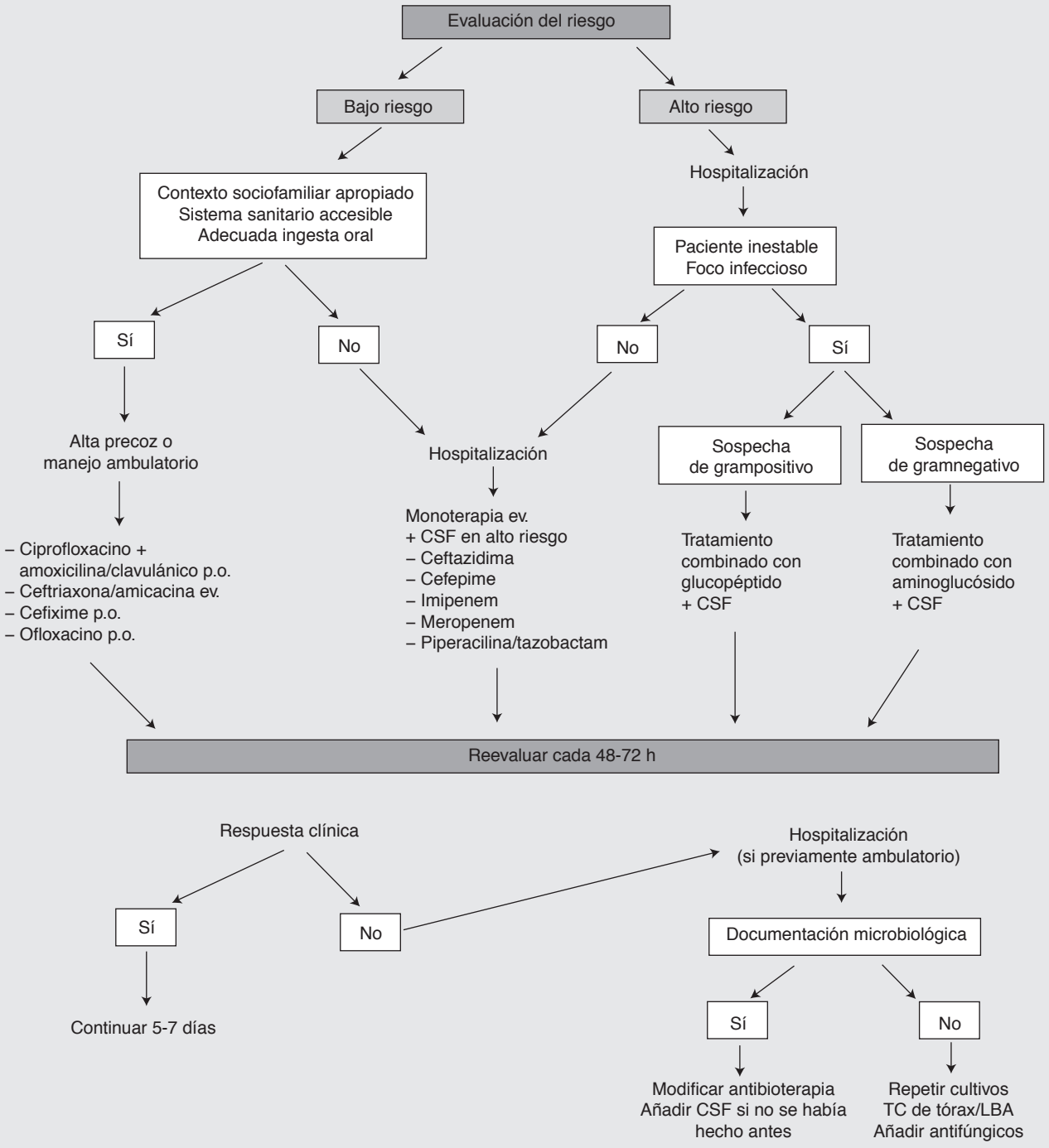


Figura 2. Algoritmo terapéutico de la neutropenia febril basado en el riesgo.

Tratamiento de apoyo con factores estimuladores de colonias granulopoyéticas

Los factores estimuladores de colonias (CSF, *colony-stimulating factors*) granulocíticas (G-CSF) o granulocíticas-macrofágicas (GM-CSF) son citocinas que promueven la proliferación, diferenciación y función de las células progenitoras y maduras de estirpe mieloide. Por ello, su papel en el tratamiento y prevención de la neutropenia febril ha sido extensamente evaluado. Múltiples ensayos aleatorizados han demostrado que el empleo de CSF en pacientes con neutropenia febril establecida reduce significativamente la duración de la neutropenia[41-43]. Más controvertidos han sido, no obstante, los resultados obtenidos en otras variables de mayor relevancia clínica, como el tiempo de hospitalización, la incidencia de complicaciones médicas, el coste o la mortalidad de los episodios. Esta disparidad de resultados puede ser explicado, al menos en parte, porque estos ensayos fueron realizados en poblaciones muy heterogéneas de pacientes no seleccionadas en función del riesgo. En análisis de subgrupos parece, sin embargo, que los pacientes que más podrían beneficiarse del empleo terapéutico de los CSF serían aquellos con neutropenias profundas o prolongadas o con infecciones graves. Según estas observaciones, posteriormente se llevó a cabo en España un estudio aleatorizado multicéntrico en el cual se incluyeron 205 pacientes con neutropenia febril de alto riesgo seleccionados según los criterios de Talcott[42]. Este estudio demostró que el empleo de factores en este contexto no sólo reducía significativamente la duración de la neutropenia, sino que también acortaba la duración del tratamiento antibiótico y de la hospitalización, disminuyendo, como consecuencia de ello, el coste global del episodio. Consistente con estos hallazgos, un reciente metaanálisis ha demostrado que el empleo terapéutico de CSF en pacientes con neutropenia febril reduce de manera significativa la estancia hospitalaria, con una tendencia en el límite de la significación estadística a una reducción en la mortalidad infecciosa de estos episodios[43]. El coste-efectividad del empleo terapéutico de CSF, no obstante, no pudo ser evaluado en este metaanálisis por ausencia de datos en la mayoría de los estudios publicados, aunque presumiblemente será de mayor magnitud a mayor coste del sistema sanitario[44].

Teniendo en cuenta todo esto, las últimas guías de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) y de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), si bien desaconsejan el empleo de CSF en episodios de neutropenia febril no complicados, concluyen que su uso debe ser considerado o es recomendable en pacientes con alto riesgo de complicaciones infecciosas o con factores predictivos de una mala evolución clínica[45]. Estos factores de alto riesgo incluyen una neutropenia previsiblemente profunda o prolongada, la edad superior a los 65 años, el estar previamente hospitalizados en el momento de desarrollar el episodio infeccioso, o el tener una neoplasia oncohematológica no controlada de base, comorbilidades serias o una infección tisular grave (neumonía, sepsis, infección fúngica invasiva, etc.).

PREVENCIÓN DE LAS INFECCIONES EN EL PACIENTE NEUTROPÉNICO

Como ya se ha comentado, la neutropenia febril continúa siendo una de las principales causas de morbimortalidad en el paciente con cáncer. Por otra parte, las complicaciones infecciosas son causa frecuente de reducciones de dosis y de retrasos en la administración de la QT, lo cual puede comprometer la efectividad del tratamiento antineoplásico en determinados contextos clínicos. Además, su manejo es costoso e impacta negativamente en la calidad de vida de los pacientes y sus familiares. Por todo ello, su prevención resulta fundamental.

Ambientes protegidos

Consiste en generar ambientes con baja carga microbiológica con el fin de reducir el riesgo de colonización e infección en pacientes neutropénicos o gravemente inmunosuprimidos (p. ej. receptores de trasplante alogénico). No obstante, la ausencia de una evidencia clínica sólida que de-

muestre la eficacia de esta estrategia preventiva, el exceso de trabajo y el coste que su implementación implican, así como sus inconvenientes desde el punto de vista emocional y afectivo para el paciente, han hecho que estas medidas de aislamiento aplicadas inicialmente a este tipo de pacientes se hayan hecho sustancialmente menos restrictivas en la mayoría de los centros en el momento actual.

Entre las medidas generalmente aplicadas se encuentra la exclusión de la dieta, en pacientes neutropénicos, de vegetales crudos debido a su alto contenido en bacterias gramnegativas (*E. coli, Klebsiella* o *Pseudomonas*). Se sigue recomendando el empleo de filtros HEPA *(high-efficiency particulate air)* para la prevención de infecciones fúngicas en pacientes sometidos a trasplante alogénico o con neutropenia prolongada, si bien existen estudios aleatorizados bien diseñados que no han demostrado un beneficio claro de esta práctica habitual[46]. Finalmente, el lavado de manos antes y después del contacto con el paciente, frecuentemente descuidado en muchos hospitales, continúa siendo la medida más eficaz para prevenir la infección nosocomial.

Profilaxis antibacteriana

La prevención de infecciones bacterianas en pacientes neutropénicos se ha logrado efectivamente mediante la administración oral de distintos antibióticos, si bien a expensas de algunos inconvenientes, como vamos a discutir. El grueso de la evidencia lo ofrecen los estudios llevados a cabo con quinolonas o trimetoprima-sulfametoxazol en pacientes neutropénicos sin fiebre. Engels llevó a cabo un metaanálisis de 18 ensayos aleatorizados en los cuales se comparaba el empleo profiláctico de quinolonas frente a trimetoprima-sulfametoxazol o placebo[47]. En él se demostró que la profilaxis con quinolonas reducía un 80% la incidencia de infecciones por bacterias gramnegativas, y como consecuencia de ello la incidencia global de infecciones microbiológicamente documentadas, si bien no tenía un impacto significativo en la mortalidad de estos episodios. Trimetoprima-sulfametoxazol era menos eficaz que las quinolonas en su protección frente a infecciones por gramnegativos. La incidencia de infecciones por bacterias grampositivas, por el contrario, no se vio modificada por el empleo profiláctico de estos antibióticos. Con el fin de mejorar la cobertura antimicrobiana frente a bacterias grampositivas se han ensayado distintas combinaciones de quinolonas con otros fármacos como rifampicina, amoxicilina, penicilina, roxitromicina o vancomicina. Nueve ensayos aleatorizados que comparaban el empleo de quinolonas profilácticas solas o en combinación con un antibiótico con actividad frente a grampositivos fueron analizados conjuntamente en un metaanálisis[48]. En él se concluyó que el tratamiento profiláctico de combinación disminuía significativamente la incidencia de infecciones estreptocócicas y por estafilococo coagulasa negativo, y, en consecuencia, la incidencia global de bacteriemias en estos pacientes. Sin embargo, la profilaxis frente a grampositivos no modificó la frecuencia de infecciones clínicamente documentadas, de episodios febriles sin foco conocido o la mortalidad infecciosa, incrementando los efectos secundarios fundamentalmente gastrointestinales.

Más recientemente, se han publicado dos grandes trabajos que evalúan el papel de una quinolona de última generación, levofloxacino, como profilaxis antibacteriana en distintos contextos clínicos. El primero de ellos es un estudio italiano aleatorizado doble ciego que incluyó a 760 pacientes con neutropenia de muy alto riesgo, básicamente pacientes hematológicos o pacientes con tumores sólidos sometidos a trasplante[49]. La incidencia de episodios febriles se redujo significativamente en los pacientes que recibieron levofloxacino profiláctico frente a aquellos que recibieron placebo (65 *vs* 85%; p = 0,001), aunque la mortalidad infecciosa fue similar para los dos grupos (3 *vs* 5%; p = 0,15). El segundo estudio, de diseño similar al previo, fue realizado en pacientes neutropénicos de menor riesgo infeccioso[50]. En él también se demuestra una reducción significativa de eventos febriles en los pacientes tratados con levofloxacino profiláctico, aunque la magnitud de dicha reducción es mucho menor que en el estudio previo (7,9 *vs* 3,5%; p < 0,001).

La profilaxis antibiótica, por lo tanto, reduce de una manera significativa la incidencia de fiebre y de infecciones microbiológicamente docu-

mentadas en pacientes neutropénicos, siendo esta reducción de mayor magnitud a mayor riesgo. No obstante, no ha demostrado reducir la mortalidad de estos episodios, y su impacto a medio-largo plazo en el desarrollo de resistencias en la comunidad es incierto pero se intuye que puede ser de gran magnitud. Por todo ello, las últimas recomendaciones de la IDSA desaconsejan el uso indiscriminado de antibióticos profilácticos en pacientes neutropénicos sin fiebre[9,19]. Su empleo puede estar justificado en determinados contextos de alto riesgo, como es el tratamiento de inducción de una leucemia aguda o el trasplante alogénico de médula ósea. Menos consenso existe respecto a su posible indicación en pacientes sometidos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

Profilaxis antifúngica

La neutropenia prolongada es uno de los principales factores de riesgo de padecer infecciones fúngicas en los pacientes con cáncer. Uno de los fármacos más estudiados en la prevención de este tipo de infecciones en pacientes neutropénicos ha sido el fluconazol. Se ha demostrado en diversos estudios aleatorizados que el fluconazol profiláctico reduce significativamente el riesgo de candidiasis mucosa e invasiva en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea[51]. Similares efectos han sido observados en pacientes con leucemia, aunque los resultados en esta población de pacientes han sido menos consistentes. Además, en un estudio realizado en receptores de trasplante alogénico se observó que los pacientes que recibían profilaxis con fluconazol presentaban una reducción significativa de la incidencia de enfermedad injerto contra huésped intestinal y de mortalidad causada por *Candida*. El principal inconveniente del empleo de fluconazol profiláctico es el potencial desarrollo de especies de *Candida* resistentes a este fármaco y su falta de actividad frente a hongos filamentosos como el *Aspergillus*.

Otros fármacos de la familia de los azoles como el itraconazol, por el contrario, sí son activos frente a *Aspergillus*. De hecho, algunos estudios aleatorizados en los cuales este fármaco fue comparado frente a fluconazol como profilaxis antifúngica demostraron una menor incidencia de infecciones invasivas por hongos filamentosos en los pacientes que recibieron itraconazol. No obstante, un metaanálisis de cinco estudios comparativos de itraconazol frente a fluconazol no observó diferencias significativas en la incidencia de infecciones fúngicas documentadas, infecciones fúngicas invasivas, mortalidad por infección fúngica o mortalidad global entre las dos alternativas terapéuticas[52]. Además, los pacientes tratados con itraconazol profiláctico sufrieron con mayor frecuencia efectos secundarios como toxicidad hepática o gastrointestinal que les obligaron a suspender el fármaco. En todo caso, se recomienda el empleo de su formulación en solución con ciclodextrina, ya que la errática biodisponibilidad oral de su formulación en cápsulas es altamente desaconsejable en pacientes inmunosuprimidos. Por último, otros fármacos de esta familia como voriconazol están siendo evaluados en el momento actual como agentes profilácticos frente a fluconazol.

La eficacia de la profilaxis antifúngica ha sido confirmada en un metaanálisis de 38 ensayos clínicos aleatorizados (7.014 pacientes) en los cuales se evaluaba el papel de distintos azoles (fluconazol, itraconazol, ketoconazol, miconazol) o de anfotericina B a dosis bajas en la prevención de este tipo de infecciones en pacientes con neutropenia grave[51]. En este metaanálisis se demostró una reducción significativa de la incidencia de infecciones fúngicas superficiales o sistémicas en los pacientes que recibían profilaxis, así como de la mortalidad causada por hongos. No se observaron diferencias significativas en la frecuencia de aspergilosis invasiva ni en la mortalidad global de los pacientes. No obstante, sí se observó una reducción de la mortalidad en aquellos estudios que incluyeron a pacientes sometidos a trasplante de médula ósea o con neutropenias prolongadas.

A partir de la evidencia disponible, la IDSA recomienda el empleo de fluconazol profiláctico en pacientes que van a recibir un injerto alogénico de médula ósea desde el primer día postrasplante hasta la recuperación hematológica[9,19]. En los pacientes que van a recibir un trasplante autólogo hay más controversia, aunque la mayoría

de los expertos recomiendan la profilaxis antifúngica sólo en aquellos pacientes en los cuales se prevé una afectación mucosa extensa o una neutropenia muy prolongada, o que presentan otros factores de riesgo como padecer una neoplasia hematológica (linfoma o leucemia) o haber recibido tratamiento con fludarabina o 2-clorodesoxiadenosina.

Más recientemente, nuevos fármacos de la familia de las equinocandinas también están siendo evaluados en este contexto. Un estudio aleatorizado ha comparado la eficacia como profilaxis antifúngica de micafungina frente a fluconazol en 882 pacientes sometidos a trasplante de médula ósea[53]. La incidencia de candidiasis fue similar en las dos ramas del estudio (1%), pero la incidencia de aspergilosis invasiva fue algo menor para los pacientes tratados con micafungina (0,2 *vs* 1,5%; p = 0,07). Globalmente, la eficacia profiláctica antifúngica fue mayor para micafungina que para fluconazol durante el periodo de neutropenia (80 *vs* 73,5%; p = 0,03).

Empleo profiláctico de factores estimuladores de colonias granulopoyéticas

Otra estrategia preventiva consiste en la administración profiláctica de CSF. Los estudios iniciales demostraron que la coadministración de CSF con esquemas de QT muy mielosupresores (asociados a más de un 40% de neutropenias febriles) reducía de manera significativa la incidencia de neutropenia febril hasta en un 50%, si bien no tenía ningún impacto en la supervivencia de los pacientes. En este contexto la profilaxis primaria con CSF se consideraba coste-efectiva y, por lo tanto, recomendable[54]. El umbral de coste-efectividad, no obstante, se reduce a medida que se incrementa la eficacia profiláctica y se encarece el coste de la hospitalización. Por ello, nuevos datos clínicos y estudios economicistas más recientes avalan el empleo de CSF profilácticos con regímenes de QT menos mielosupresores (riesgo de neutropenia febril > 20%), como a continuación se expone[44].

Las propiedades farmacológicas de los CSF han sido notablemente mejoradas con el desarrollo de una nueva molécula, el filgrastim pegilado o pegfilgrastim. Su mayor tamaño molecular disminuye la eliminación renal del fármaco aumentando su vida media plasmática. Ello permite una administración más conveniente para el paciente (una vez por ciclo en vez de diariamente) y reduce el riesgo de la falta de adherencia a los tratamientos. Por otra parte, el aclaramiento de pegfilgrastim está mediado fundamentalmente por los neutrófilos, de manera que los niveles del fármaco permanecen elevados en plasma mientras los niveles de neutrófilos son bajos, y se reducen rápidamente cuando se produce la recuperación de la neutropenia, produciendo menores niveles de leucocitosis en la fase de recuperación hematológica comparado con filgrastim no pegilado. Dos ensayos pivotales de similar diseño y resultados consistentes llevaron al registro del fármaco con esta indicación[55]. En ambos estudios mujeres con cáncer de mama tratadas con una combinación de docetaxel y doxorrubicina fueron aleatorizadas a recibir profilaxis con pegfilgrastim el día 2 del ciclo, seguido de placebo diario o filgrastim diario hasta un recuento de neutrófilos igual o superior a 10×10^9/l o durante 14 días. La duración de la neutropenia grave fue similar con pegfilgrastim que con filgrastim en todos los ciclos de QT, y, sin embargo, pegfilgrastim redujo de una manera significativa la incidencia de neutropenia febril comparado con filgrastim no pegilado (19 *vs* 11%; p < 0,05). El pegfilgrastim también se ha ensayado con esquemas de QT menos mielosupresores como docetaxel en monoterapia[56]. En un estudio aleatorizado llevado a cabo también en pacientes con cáncer de mama tratadas con este fármaco se demostró que pegfilgrastim disminuía significativamente el desarrollo de episodios de neutropenia febril frente a placebo (17 *vs* 1%; p < 0,0001).

Los beneficios del empleo de CSF profilácticos han sido confirmados en un reciente metaanálisis que incluyó 14 estudios aleatorizados llevados a cabo con distintos factores (filgrastim, lenograstim o pegfilgrastim)[57]. En él no sólo se vio que los CSF reducían la incidencia de neutropenia febril (37 *vs* 20%; RR: 0,54; p < 0,001), sino que además reducían de manera significativa la mortalidad infecciosa (4,4

vs 2,4%; RR: 0,55; p < 0,005). Por todo ello, las nuevas guías de ASCO recomiendan el empleo de CSF de manera preventiva con esquemas de QT asociados a incidencias de neutropenia febril igual o superior a 20%[45]. Se puede considerar la reducción de este umbral si existen otros factores de riesgo asociados, como presencia de infecciones activas, extenso tratamiento previo con QT o RT, edad avanzada, etc., sobre todo, si la intención terapéutica es curativa. En cualquier caso, el desarrollo y validación de modelos que permitan predecir mejor el riesgo individual de desarrollo de complicaciones infecciosas ayudará, sin duda, a la mejor selección de los pacientes que potencialmente se puedan beneficiar en mayor medida de estos tratamientos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Paz-Ares L, García-Carbonero R. Medical emergencies. En: Cavalli F, Hansen H, Kay S, eds. Textbook of medical oncology. 3.ª ed. Londres: Martin Dunitz; 2004. p. 271-398.
2. Segal B, Walsh T, Gea-Bancloche J, Holland S. Infections in the cancer patient. En: DeVita V, Hellman S, Rosenberg S, eds. Principles and practice of oncology. 7.ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 2461-514.
3. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. Clin Infect Dis. 2005;40 Suppl 4:240-5.
4. Rolston KV. Challenges in the treatment of infections caused by gram-positive and gram-negative bacteria in patients with cancer and neutropenia. Clin Infect Dis. 2005;40 Suppl 4:246-52.
5. Jones RN. Contemporary antimicrobial susceptibility patterns of bacterial pathogens commonly associated with febrile patients with neutropenia. Clin Infect Dis. 1999;29:495-502.
6. Hebart H, Einsele H. Specific infectious complications after stem cell transplantation. Support Care Cancer. 2004;12:80-5.
7. Gentile G. Recent developments in new and old viral infections. Rev Clin Exp Hematol. 2005;9:3.
8. Sullivan KM, Dykewicz CA, Longworth DL, et al. Preventing opportunistic infections after hematopoietic stem cell transplantation: the Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America, and American Society for Blood and Marrow Transplantation Practice Guidelines and beyond. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2001:392-421.
9. Dykewicz CA. Centers for Disease Control and Prevention (US); Infectious Diseases Society of America; American Society of Blood and Marrow Transplantation. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. Clin Infect Dis. 2001;33:139-44.
10. Bhatti Z, Shaukat A, Almyroudis NG, Segal BH. Review of epidemiology, diagnosis, and treatment of invasive mould infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. Mycopathologia. 2006;162:1-15.
11. Schimpff S, Satterlee W, Young VM, Serpick A. Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. N Engl J Med. 1971;284:1061-5.
12. Pizzo PA, Hathorn JW, Hiemenz J, et al. A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. N Engl J Med. 1986; 315:552-8.
13. Furno P, Bucaneve G, Del Favero A. Monotherapy or aminoglycoside-containing combinations for empirical antibiotic treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2002;2:231-42.
14. Paul M, Yahav D, Fraser A, Leibovici L. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Antimicrob Chemother. 2006;57:176-89.
15. Furno P, Dionisi MS, Bucaneve G, Menichetti F, Del Favero A. Ceftriaxone vs. β-lactams with anti-pseudomonal activity for empirical, combined antibiotic therapy in febrile neutropenia: a meta-analysis. Support Care Cancer. 2000;8:293-301.
16. Bliziotis IA, Michalopoulos A, Kasiakou SK, et al. Ciprofloxacin vs. an aminoglycoside in combination with a β-lactam for the treatment of febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. Mayo Clin Proc. 2005;80:1146-56.
17. Vardakas KZ, Samonis G, Chrysanthopoulou SA, Bliziotis IA, Falagas ME. Role of glycopeptides as part of initial empirical treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet Infect Dis. 2005;5:431-9.
18. Paul M, Borok S, Fraser A, Vidal L, Leibovici L. Empirical antibiotics against gram-positive infections for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Antimicrob Chemother. 2005;55:436-44.
19. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis. 2002;34:730-51.
20. [No authors listed]. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Am J Med. 1989;86:668-72.
21. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. N Engl J Med. 1999;340:764-71.
22. Winston DJ, Hathorn JW, Schuster MG, Schiller GJ, Territo MC. A multicenter, randomized trial of fluconazole vs. amphotericin B for empiric antifungal therapy of febrile neutropenic patients with cancer. Am J Med. 2000;108:282-9.
23. Boogaerts M, Winston DJ, Bow EJ, et al.; Itraconazole Neutropenia Study Group. Intravenous and oral itraconazole vs. intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 2001;135:412-22.
24. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al.; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. N Engl J Med. 2002;346:225-34.
25. Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, et al. Caspofungin vs. liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. N Engl J Med 2004;351: 1391-402.
26. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, et al. Duration of empiric antibiotic therapy in granulocytopenic patients with cancer. Am J Med. 1979;67:194-200.
27. García-Carbonero R, Paz-Ares L. Antibiotics and growth factors in the management of fever and neutropenia in cancer patients. Curr Opin Hematol. 2002;9:215-21.
28. Sánchez-Muñoz A, García-Carbonero R, Cortés-Fúnes H, Paz-Ares L. Evolving treatment of fever and neutropenia in cancer patients. Rev Oncología. 2002;4:297-307.
29. Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, Goldman L. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. Arch Intern Med. 1988;148:2561-8.
30. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. J Clin Oncol. 1992;10:316-22.
31. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. J Clin Oncol. 2000;18:3038-51.
32. Klaassen RJ, Goodman TR, Pham B, Doyle JJ. "Low-risk" prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. J Clin Oncol. 2000;18:1012-9.
33. Santolaya ME, Álvarez AM, Becker A, et al. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia, and fever. J Clin Oncol. 2001;19:3415-21.
34. Kern WV, Cometta A, Bock R, et al. Oral vs. intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocitopenia who are receiving cancer chemotherapy. N Engl J Med. 1999; 341:312-8.

35. Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, et al. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. N Engl J Med. 1999;341:305-11.
36. Vidal L, Paul M, Ben Dor I, Soares-Weiser K, Leibovici L. Oral vs. intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. J Antimicrob Chemother. 2004;54:29-37.
37. Malik IA, Khan WA, Karim M, Aziz Z, Khan MA. Feasibility of outpatient management of fever in cancer patients with low-risk neutropenia: results of a prospective randomized trial. Am J Med. 1995;98:224-31.
38. Hidalgo M, Hornedo J, Lumbreras C, et al. Outpatient therapy with oral ofloxacin for patients with low risk neutropenia and fever: a prospective, randomized clinical trial. Cancer. 1999;85:213-9.
39. Santolaya ME, Álvarez AM, Avilés CL, et al. Early hospital discharge followed by outpatient management vs. continued hospitalization of children with cancer, fever, and neutropenia at low risk for invasive bacterial infection. J Clin Oncol. 2004;22:3784-9.
40. Innes HE, Smith DB, O'Reilly SM, Clark PI, Kelly V, Marshall E. Oral antibiotics with early hospital discharge compared with inpatient intravenous antibiotics for low-risk febrile neutropenia in patients with cancer: a prospective randomised controlled single centre study. Br J Cancer. 2003;89:43-9.
41. Mayordomo JI, Rivera F, Díaz-Puente MT, et al. Improving treatment of chemotherapy-induced neutropenic fever by administration of colony-stimulating factors. J Natl Cancer Inst. 1995; 87:803-8.
42. García-Carbonero R, Mayordomo JI, Tornamira MV, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of high-risk febrile neutropenia: a multicenter randomized trial. J Natl Cancer Inst. 2001;93:31-8.
43. Clark O, Lyman GH, Castro A, et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Oncol. 2005;23:4198-214.
44. Lyman GH. Guidelines of the National Comprehensive Cancer Network on the use of myeloid growth factors with cancer chemotherapy: a review of the evidence. J Natl Compr Canc Netw. 2005; 3:557-71.
45. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. J Clin Oncol. 2006; 24:3187-205.
46. Eckmanns T, Ruden H, Gastmeier P. The influence of high-efficiency particulate air filtration on mortality and fungal infection among highly immunosuppressed patients: a systematic review. J Infect Dis. 2006;193:1408-18.
47. Engels EA, Lau J, Barza M. Efficacy of quinolone prophylaxis in neutropenic cancer patients: a meta-analysis. J Clin Oncol. 1998; 16:1179-87.
48. Cruciani M, Malena M, Bosco O, Nardi S, Serpelloni G, Mengoli C. Reappraisal with meta-analysis of the addition of gram-positive prophylaxis to fluoroquinolone in neutropenic patients. J Clin Oncol. 2003;21:4127-37.
49. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, et al.; Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) Infection Program. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. N Engl J Med. 2005;353:977-87.
50. Cullen M, Steven N, Billingham L, et al. Simple investigation in neutropenic individuals of the frequency of infection after chemotherapy ± antibiotic in a number of tumours (SIGNIFICANT) Trial Group. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. N Engl J Med. 2005;353:988-98.
51. Bow EJ, Laverdiere M, Lussier N, Rotstein C, Cheang MS, Ioannou S. Antifungal prophylaxis for severely neutropenic chemotherapy recipients: a meta-analysis of randomized-controlled clinical trials. Cancer. 2002;94:3230-46.
52. Vardakas KZ, Michalopoulos A, Falagas ME. Fluconazole vs. itraconazole for antifungal prophylaxis in neutropenic patients with haematological malignancies: a meta-analysis of randomised-controlled trials. Br J Haematol. 2005;131:22-8. Erratum in: Br J Haematol. 2006;132:665.
53. Van Burik JA, Ratanatharathorn V, Stepan DE, et al.; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Micafungin vs. fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Clin Infect Dis. 2004;39:1407-16.
54. Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, et al. American Society of Clinical Oncology. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. J Clin Oncol. 2000;18:3558-85.
55. Siena S, Piccart MJ, Holmes FA, Glaspy J, Hackett J, Renwick JJ. A combined analysis of two pivotal randomized trials of a single dose of pegfilgrastim per chemotherapy cycle and daily filgrastim in patients with stage II-IV breast cancer. Oncol Rep. 2003;10:715-24.
56. Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. J Clin Oncol. 2005;23:1178-84.
57. Kuderer N, Crawford J, Dale G, Lyman G. Meta-analysis of prophylactic granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in cancer patients receiving chemotherapy. Proc Am Soc Clin Oncol. 2005 [abstract 8.117].

Urgencias cardiovasculares

Daniel Lalchandani Lalchandani, Miguel Ángel Cabrera Suárez y Francisco Javier Dorta Delgado

SÍNDROME DE LA VENA CAVA SUPERIOR

Definición y consideraciones históricas

El síndrome de la vena cava superior (SVCS) está constituido por el conjunto de signos y síntomas derivados de la obstrucción, tanto de forma aguda como subaguda, del flujo sanguíneo que retorna a la aurícula derecha a través de la vena cava superior (VCS).

Se caracteriza principalmente por edema facial, cervical y de la raíz de las extremidades, disnea de distinto grado, ingurgitación venosa yugular y colateralización venosa, así como otra serie de síntomas que serán descritos a continuación.

El SVCS fue descrito por primera vez en la segunda mitad del siglo XVIII como consecuencia de la obstrucción del flujo venoso a causa de un aneurisma aórtico luético. Posteriormente, la etiología infecciosa se ha visto sustituida a lo largo de los años y de manera progresiva por la causa tumoral, sobre todo después de la Segunda Guerra Mundial[1,2].

Fisiopatología

La VCS es el tronco venoso principal de drenaje de la sangre a la aurícula derecha de la mitad superior del tórax, y se forma por la confluencia de los troncos venosos braquiocefálicos izquierdo y derecho a los cuales desembocan a su vez las venas yugulares internas y subclavias de ambos lados (Fig. 1).

En su trayecto se rodea de la arteria pulmonar, la arteria aorta, numerosas estructuras linfáticas, la tráquea, el bronquio principal derecho y el esternón.

Es una estructura fácilmente colapsable debido a las características de su pared, la baja presión venosa central y la limitación del espacio que atraviesa dicha estructura vascular.

El sistema de la vena ácidos es una vía colateral importante de la VCS y está formado por las venas subcostales y las lumbares ascendentes del lado derecho, por lo que, cuando la obstrucción de la VCS se produce por encima del orificio de drenaje de la vena ácigos, el síndrome derivado es mejor tolerado, ya que la sangre se desvía por las venas de la pared torácica e ilíaca regresando al corazón a través de la vena cava inferior[3-5].

Otras vías colaterales son los plexos vertebrales, los vasos mamarios, paraespinosos y esofágicos.

Etiología

En la actualidad, el cáncer es la principal causa de SVCS, siendo el carcinoma broncogénico el responsable de hasta el 85% de los casos.

Anatomopatológicamente destaca el carcinoma microcítico de pulmón como causante de hasta el 65% de los casos, siendo el carcinoma epidermoide el siguiente en frecuencia dentro de los carcinomas de pulmón.

La segunda causa más frecuente la constituye el linfoma no Hodgkin, especialmente el linfoblástico y el difuso de células grandes B, con una incidencia del SVCS del 20 y 7%, respectivamente.

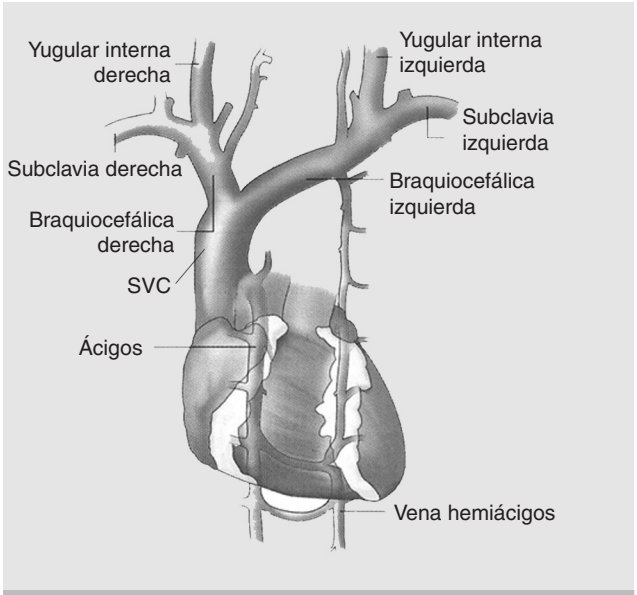


Figura 1. Localización anatómica de la VCS.



Figura 2. Presentación clínica del síndrome de la VCS.

Aproximadamente, el 5% de los casos, y con una incidencia en aumento progresivo, viene determinada por causas no malignas, destacando la trombosis inducida por catéteres venosos centrales, sistemas de administración de quimioterapia (catéter tipo Hickmann, Broviac, Leopard, o sistemas con reservorio tipo Port-a-cath), marcapasos o catéter para monitorización de la presión de la arteria pulmonar (catéter de Swan-Ganz)[6,7].

Manifestaciones clínicas

En la mayor parte de los síndromes está presente la disnea, de carácter leve o moderado, como síntoma más frecuente en las principales series de pacientes estudiadas (hasta en el 60% de los casos).

Otros síntomas son el dolor torácico, la tos, la disfagia y la sensación de presión cefálica.

Con menor frecuencia se observan el edema cervicofacial y de raíz de extremidades superiores, la cianosis, el estridor y los síntomas neurológicos (convulsiones, obnubilación y coma), estos últimos determinantes de la extrema gravedad y urgencia vital del cuadro cuando se manifiestan (Fig. 2).

Diagnóstico

La sospecha clínica es el arma principal y la más importante individualmente para el diagnóstico del SVCS, obteniendo la confirmación mediante las distintas técnicas de imagen de las que disponemos.

La radiografía simple de tórax con imágenes compatibles con ensanchamiento mediastínico, masa hiliar derecha u ocupación del lóbulo superior derecho pulmonar nos da, junto con las distintas manifestaciones clínicas, una alta sospecha diagnóstica.

La tomografía computarizada (TC) con contraste es capaz de evidenciar lesiones tumorales tanto dentro como fuera de la VCS, así como trombos y la circulación colateral derivada de estos procesos.

Asimismo, en los casos donde no existe filiación histológica cuando se sospecha etiología maligna, permite realizar punciones con aspiración mediante aguja fina (PAAF) guiada mediante esta técnica de imagen, para obtener un diagnóstico definitivo.

La cavografía (con contraste o la realizada mediante técnicas de medicina nuclear) nos permite orientar también la estrategia terapéutica y es especialmente útil en los casos de SVCS de naturaleza trombótica.

Otras técnicas capaces de aportar datos importantes en la detección de la causa responsable del SVCS son la TC de emisión fotónica simple,

la ecocardiografía transesofágica y la resonancia magnética nuclear (RM).

Generalmente debemos conocer el diagnóstico histológico antes de iniciar el tratamiento, salvo en aquellas situaciones en las que el SVCS suponga una urgencia vital para el paciente, ya que si el tratamiento, en el caso de que fuese basado en la radioterapia, se iniciase antes, podría llegar a ser imposible la filiación de la naturaleza del proceso causal.

El diagnóstico etiológico definitivo se consigue en la mayor parte de los casos por medio de los siguientes procedimientos:

- Broncoscopia.
- TC-PAAF.
- Biopsia ganglionar.
- Citología de esputo.
- Toracocentesis.
- Marcadores tumorales.
- Biopsia de médula ósea.
- Toracotomía.
- Mediastinoscopia (la que mayor tasa de diagnósticos da, así como complicaciones).

Tratamiento

Existe poca evidencia clínica de que el SVCS no corregido sea potencialmente mortal. El tratamiento de emergencia está indicado sólo en presencia de disfunción cerebral, disfunción del gasto cardíaco u obstrucción de la vía aérea.

Como primera medida, e independientemente del tratamiento que vayamos a aplicar, son de gran ayuda unas medidas de apoyo con las que se pretende disminuir la presión venosa y mejorar el gasto cardíaco, que consisten en:

- Reposo absoluto.
- Elevación de la cabecera de la cama.
- Oxigenoterapia.
- Furosemida.
- Corticoterapia.

Radioterapia

Es el tratamiento más frecuente tras conocer la etiología maligna del síndrome. La dosis total oscila entre 3.000-6.000 cGy, aunque ésta depende del estado general del paciente, de la localización anatómica, del tipo histológico del tumor maligno subyacente y de la finalidad, terapéutica o paliativa, del tratamiento.

Los síntomas pueden resolverse de manera espectacular incluso sin que se haya restablecido la capacidad de la VCS. La mejoría es evidente en un plazo de 3-7 días en la mayoría de los pacientes. Se observa una respuesta completa en aproximadamente el 75% de los linfomas y en el 25% de los cánceres de pulmón.

Virtualmente, todos los pacientes con linfoma tienen, al menos, una respuesta parcial, mientras que cerca de un 15% de los pacientes afectos de cáncer de pulmón no experimentan un beneficio real derivado del tratamiento.

La supervivencia depende de la causa subyacente y de su tratamiento adecuado. En conjunto, la media de supervivencia ronda los 6 meses y depende claramente de la causa. Salvo en el caso del carcinoma microcítico del pulmón, la aparición del SVCS empobrece el pronóstico del proceso oncológico que lo origina[8].

Quimioterapia

Forma la base del tratamiento del SVCS cuando éste está producido por el carcinoma microcítico de pulmón o el linfoma (de elección es el tratamiento combinado en estas dos situaciones), consiguiendo una alta tasa de resolución de la obstrucción de la VCS[9].

Endoprótesis

En las ocasiones en las que, debido a la gravedad del cuadro, es preciso iniciar un tratamiento a pesar de no conocer la causa, es de gran utilidad la implantación de endoprótesis vasculares vía percutánea, que nos permite el control del SVCS sin interferir en posteriores maniobras diagnósticas y/o terapéuticas.

Se consigue un alivio sintomático completo en el 75-95% de los casos a las 24-48 h.

Las complicaciones, aunque poco frecuentes, son la trombosis aguda, la hemorragia, la reoclusión y la muerte por arritmias cardíacas.

En varios estudios recientes se ha defendido la implantación de endoprótesis como tratamiento de primera línea en pacientes con SVCS de causa maligna[10].

Anticoagulación y fibrinólisis

Útiles en los SCVS de etiología trombótica, como tratamiento único o en combinación con la colocación de endoprótesis vasculares.

Cirugía

La descompresión quirúrgica de la obstrucción aguda de la VCS e incompetencia de las válvulas yugulosubclavias consiste en la reconstrucción o en la realización de un *bypass* en la VCS utilizando un injerto de la vena safena o realizando un *bypass* con las venas safena y axilar, los cuales pueden realizarse bajo anestesia local.

COMPLICACIONES CARDÍACAS DERIVADAS DEL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO

Aunque éstas se comentan detalladamente en otro capítulo de este tratado, a continuación se citan las más frecuentes:

- Pericarditis o pancarditis por radiación: se observa en alrededor del 3% de los pacientes que han recibido más de 4.000 cGy de radiación en la cadena mamaria interna, pudiendo surgir hasta años después de aplicado el tratamiento.
- Cardiopatía inducida por antraciclinas: puede ser aguda (arritmias o derrames, síndrome miocarditis-pericarditis) o crónica (desde disfunción ventricular subclínica hasta fallo cardíaco congestivo manifiesto).
- Toxicidad por 5-FU: origina predominantemente cardiopatía de tipo isquémica.
- Toxicidad por ciclofosfamida: puede producir necrosis miocárdica y miocarditis hemorrágica.
- Toxicidad por mitoxantrona: puede disminuir la fracción de eyección de un 1-3%.
- Toxicidad por paclitaxel: desde bradicardia asintomática (lo más frecuente) hasta defectos de conducción, isquemia cardíaca y taquicardia ventricular.
- Toxicidad por IFN α: asociada a disfunción cardíaca reversible.
- Toxicidad por IL-2: asociada con la producción de arritmias.

TAPONAMIENTO CARDÍACO

Introducción

El corazón está separado del resto de las vísceras mediastínicas mediante el pericardio. El saco pericárdico normalmente contiene de 5-10 ml de un líquido seroso que lubrica al corazón, permite que se contraiga con la mínima fricción, mantiene la posición anatómica del corazón, y sirve de barrera frente a la infección. Las alteraciones pericárdicas podemos clasificarlas de la siguiente forma:

- Pericarditis aguda, con o sin derrame:
  - Serosa: características de las inflamaciones no infecciosas (fiebre reumática, *lupus*, esclerodermia, hiperazoemia y tumores).
  - Fibrinosa y serofibrinosa: son las formas más frecuentes, generalmente secundarias a IAM (síndrome de Dressler), hiperazoemia, irradiación del tórax, fiebre reumática, *lupus*, traumatismos, cirugía cardíaca.
  - Supurada o purulenta.
  - Hemorrágica: TBC, neoplasias, diátesis hemorrágicas.
  - Caseosa: TBC, hongos.
- Derrame pericárdico (DP): por acumulación de líquido de cualquier etiología en la bolsa pericárdica, que puede producirse de forma aguda, subaguda o crónica.

– Taponamiento cardíaco: entidad clínica producida cuando la presión que ejerce el líquido pericárdico supera la de las cavidades cardíacas acortándose progresivamente la diástole, disminuyendo la *compliance* cardíaca y, por lo tanto, convirtiendo a la sístole en una contracción inefectiva que termina provocando colapso circulatorio.
– Pericarditis constrictiva: situación en que, por diversas situaciones fisiopatológicas, se pierde la normal elasticidad del pericardio, por engrosamiento o por la presencia de adherencias entre las hojas visceral y parietal del mismo, reduciéndose el funcionamiento normal del corazón.

En esta sección nos detendremos en el escenario clínico del derrame, y sobre todo del taponamiento cardíaco, situación de urgencia cardiovascular.

Etiología. Clasificación

La causa más frecuente es el tumor metastásico, bien en el corazón o en el pericardio. Los tumores que afectan al pericardio rara vez afectan al músculo cardíaco. La invasión del miocardio puede ocurrir con linfomas, leucemia o melanoma metastásico. La presencia de derrame en pacientes con cáncer no debe presumir que éste lo sea. En varias series publicadas con 272 pacientes, la etiología maligna se identificó en un 60%[11-14]. En el resto, la forma idiopática era la forma más frecuente, y la secundaria a radioterapia constituía el 10-20%. Aproximadamente, un tercio de los casos con cáncer de pulmón o cáncer de mama en estadio terminal tiene signos de metástasis o DP en la autopsia, aunque sólo un pequeño número de ellos han tenido síntomas. Los tumores más implicados en el derrame neoplásico son, además de los ya citados mama y pulmón, los linfomas, constituyendo entre todos aproximadamente el 75% de las causas, viniendo por detrás melanomas, sarcomas, tumores gastrointestinales, origen desconocido, renales, ginecológico, etc.[15].

Existen series publicadas de pacientes en que la presencia de DP maligno se sitúa próximo al 10%, con presencia, además, de células malignas en las estaciones ganglionares de drenaje en prácticamente el 100%[16]. Los estudios de pacientes que debutan con clínica de pericarditis o taponamiento muestran una incidencia del 6-15%[17,18], y cuando es hemorrágico las posibilidades alcanzan el 25%[19]. Otros aspectos que nos orientan hacia un posible origen neoplásico son la velocidad de aparición, con rápida instauración de la clínica, ausencia de respuesta al tratamiento, y la concomitancia con derrame pleural.

La presencia de líquido en el pericardio también puede ser consecuencia del tratamiento con diversos agentes, como antraciclinas[20], ciclofosfamida[21], dihidro-5-azacitidina[22], aunque estas situaciones rara vez cursan como taponamiento. Otras causas menos frecuentes son los tumores primarios (sarcomas, mixomas, lipomas).

Fisiopatología

El líquido pericárdico es el resultado de un ultrafiltrado de plasma. Las células neoplásicas llegan a él por invasión directa de un tumor adyacente en el pulmón o el mediastino, o por diseminación hematógena o linfática. La mayoría son consecuencia de la progresión en contra de la circulación de las células a través de los canales linfáticos que drenan el corazón y el miocardio. El pericardio visceral es responsable de la mayor parte del drenaje del pericardio. El drenaje linfático es limitado, por lo que la más mínima alteración se traduce en derrame. La dinámica y la física de fluidos en la cavidad pericárdica son idénticas a las que actúan en la cavidad pleural, es decir, están gobernadas por la ecuación de Starling. La obstrucción del drenaje venoso y linfático secundario a la invasión neoplásica provoca un desequilibrio entre las presiones hidrostáticas y osmóticas favoreciendo la filtración capilar y la acumulación del líquido en el saco pericárdico[23]. El espacio potencial de la cavidad pericárdica es muy pequeño, y por ello los síntomas se desarrollan con rapidez, dependiendo siempre de dos factores: la distensibilidad del pericardio y la velocidad de acumulación de líquido. Cantidades pequeñas de líquido

acumuladas con rapidez deprimen el corazón e impiden el llenado diastólico, llevando sin tratamiento a un fracaso cardiovascular. EL DP puede cursar de forma asintomática, o más frecuentemente con un amplio abanico de signos y síntomas.

Las tres características principales del taponamiento cardíaco son: 1) elevación de las presiones intracardíacas; 2) la limitación del llenado ventricular, y 3) la reducción del gasto cardíaco. La cantidad de líquido pericárdico capaz de producir este estado crítico puede ser tan sólo de 200 ml, cuando el líquido se acumula rápidamente, o de hasta 2.000 ml en derrames de instauración lenta, en los que el pericardio tiene la oportunidad de acomodarse al aumento de las presiones. Tiene relación directa con el espesor del miocardio ventricular e inversa con el grosor del pericardio parietal.

Clínica

La presentación subaguda retrasa en numerosas ocasiones el diagnóstico, al ser los síntomas parecidos a una insuficiencia cardíaca, contexto clínico muy frecuente en nuestros pacientes, sobre todo en cardiópatas hipertensos y ancianos, o lo que puede ser peor, a la propia evolución de la enfermedad neoplásica. Los signos clásicos de disminución de la presión arterial, elevación de la presión venosa y tonos cardíacos débiles se suelen observar sólo en los casos de taponamiento cardíaco agudo y grave, como consecuencia de traumatismos, rotura cardíaca o hemorragias intrapericárdicas en el contexto de metástasis en la serosa. El taponamiento cardíaco también puede desarrollarse más lentamente y, en esos casos, la sintomatología puede parecerse a la de una insuficiencia cardíaca, como disnea, ortopnea, congestión hepática e hipertensión yugular. Es necesario tener en cuenta esta posibilidad, ya que en muchos casos no existe una causa evidente de enfermedad pericárdica. Se considerará taponamiento siempre que aparezcan hipotensión o aumento de la presión venosa yugular con una onda descendente «x» prominente; a diferencia de lo que ocurre en la pericarditis constrictiva, en la que la descendente «y» es prominente, en el taponamiento cardíaco es diminuta o falta. El signo de Kussmaul es raro en el taponamiento, como lo es el golpe pericárdico. Su presencia sugiere que existe un proceso de organización y constricción pericárdica además del derrame. Deben hacer pensar en un taponamiento la aparición de una ampliación del área de matidez con la percusión en la cara anterior del tórax, el pulso paradójico, la hipotensión, los campos pulmonares relativamente limpios, la disminución de los latidos de la silueta cardíaca en fluoroscopia, el agrandamiento del corazón (especialmente en las formas subagudas y crónicas), la reducción de la amplitud de los complejos QRS y la alternancia eléctrica de las ondas P, QRS y T.

El pulso paradójico consiste en una disminución inspiratoria de la presión arterial sistólica superior a la normal (10 mmHg). Cuando es muy marcado, se detecta palpando la debilidad o desaparición del pulso arterial durante la inspiración, pero generalmente se necesita medir la presión sistólica durante la inspiración lenta. Como ambos ventrículos comparten ese revestimiento firme no comprimible, que es el saco pericárdico, en el taponamiento cardíaco, el agrandamiento inspiratorio del ventrículo derecho comprime y reduce el volumen del ventrículo izquierdo; a medida que aumenta el volumen del ventrículo derecho durante la inspiración, el desplazamiento a la izquierda del tabique interventricular reduce aún más la cavidad del izquierdo. Así pues, en el taponamiento cardíaco el incremento normal de volumen del ventrículo derecho reduce de una forma excesiva y recíproca el volumen ventricular izquierdo. Además, la dificultad respiratoria aumenta las fluctuaciones de la presión intratorácica, lo que exagera el mecanismo descrito. El infarto del ventrículo derecho puede parecerse al taponamiento cardíaco con hipotensión, elevación de la presión venosa yugular, ausencia de la onda descendente, y en el pulso venoso yugular y en algunos casos pulso paradójico. No sólo aparece en el taponamiento cardíaco sino también en un tercio de los pacientes con pericarditis constrictiva. El pulso paradójico no es patognomónico de la enfermedad pericárdica debido a que puede observarse en algunos casos de *shock* hipovolémico, en la enfermedad obstructiva crónica y aguda de las vías respiratorias, y en la embolia pulmonar.

Diagnóstico

La mayoría de los derrames en pacientes con cáncer avanzado se deben a la neoplasia maligna. En una serie de 75 pacientes[24] la causa más frecuente de un DP no explicado en la población general (sin historia conocida de cáncer) fue la neoplasia maligna en el 25% de los casos, y una infección en el 27%, sin embargo entre los pacientes que tienen cáncer se espera una tasa mucho más elevada. En una serie de autopsias de 3.314 pacientes se encontraron metástasis cardíacas en el 10% de los casos que morían por su cáncer[25]. Existe también la posibilidad de diagnóstico de derrame maligno sin posibilidad de diagnóstico citológico, como sucede en algunas revisiones publicadas[11,13], donde la causa más frecuente de obstrucción linfática por el tumor podría provocar bloqueo sin afectación directa de las células malignas en el pericardio.

Radiografía y electrocardiografía

El DP en pacientes asintomáticos se detecta frecuentemente en radiografías de tórax posteroanteriores y laterales. El hallazgo clásico consiste en un ensanchamiento en botella de agua de la silueta pericárdica. Cuando están causados por enfermedad maligna, la afectación del parénquima adyacente y/o el derrame pleural se observan en el 30-50% de los casos[26]. En cuanto a los hallazgos electrocardiográficos, los vimos más arriba, elevación del ST, que se vuelve cóncavo hacia arriba, y una depresión del PR. En casos importantes de derrame aparecen otras alteraciones como el descenso progresivo del voltaje QRS y, en casos extremos, se puede apreciar el fenómeno de alternancia eléctrica caracterizada por cambios en el eje del complejo QRS en cada latido.

Ecocardiografía

Debe ser la prueba a realizar para confirmar su presencia y su traducción hemodinámica (Doppler). La bidimensional en cualquiera de sus modalidades (transtorácica, subxifoidea o transesofágica) puede definir la localización y la cantidad del derrame además de la presencia de masas. El colapso auricular y ventricular derecho son el signo ecográfico más frecuente de taponamiento cardíaco, y se identifica con una sensibilidad que va del 38-60%, y una especificidad con un rango del 50-100%. Además, permite una guía segura para proceder a realizar técnicas terapéuticas como la pericardiocentesis.

Cateterismo cardíaco

Es el método más específico para el diagnóstico de las presiones, con equivalencia entre las presiones de todas las cámaras. Sin embargo, dada la invasividad de la misma, es una exploración que no se realiza de rutina, ni suele ser necesaria.

Tomografía axial computarizada y resonancia magnética nuclear

Son también métodos sensibles para el diagnóstico de derrame, ya que pueden detectarse a partir de 50 ml de líquido pericárdico y, al igual que el ecocardiograma, proporcionan información acerca de la presencia de masas intracardíacas y su relación con grandes vasos. Da algunas claves sobre la naturaleza del líquido (hemático, seroso o quiloso). En el caso de la RM permite diferenciar entre pequeñas cantidades de líquido y grasa. Puesto que son pruebas que realizamos con frecuencia en el diagnóstico o en el estudio de extensión de pacientes con cáncer, ponen en evidencia derrames de evolución subaguda que aún no han debutado clínicamente.

Citología y biopsia

Las pruebas de imagen proporcionan información de la cantidad y de su repercusión, pero no de la naturaleza del mismo. Solamente el 50-60%

de los derrames en pacientes con cáncer dan citologías positivas según la literatura[27], con especificidad del 79%[5]. La biopsia pericárdica no resulta con frecuencia diagnóstica porque la afectación neoplásica suele ser del pericardio visceral, por donde transcurren los linfáticos epicárdicos. Sin embargo, la realización de esta técnica, con pericardioscopia que permite seleccionar las muestras, aumenta la sensibilidad más de un 90%.

Evaluación del líquido pericárdico

La presencia de DP en un paciente con cáncer y su evaluación dentro del contexto clínico, así como la actitud a tomar, dependerá de las características del mismo, del momento del diagnóstico (estudio de extensión, tras clínica de compromiso, etc.). Podremos ir desde la abstención terapéutica hasta el tratamiento. En pacientes sin historia de cáncer el tratamiento antiinflamatorio será el primer paso a dar. El líquido pericárdico, a diferencia del pleural, no puede clasificarse como trasudado o exudado. A pesar de ello, tras la obtención del mismo siempre habrá de realizarse determinación bioquímica, microbiológica y citológica.

Tratamiento

Prácticamente, el 50% de los DP que precisan drenaje son malignos. Cuando se descubre suele cambiarse la actitud terapéutica a una modalidad meramente paliativa, en particular si hay signos de taponamiento. Necesita ser individualizado y precisa la consideración de las condiciones cardiovasculares y estado clínico del paciente, así como el pronóstico de la enfermedad de base. Los puntos básicos sobre los que descansa el tratamiento son: evacuación del líquido, mejora del estado hemodinámico, prevención de la recidiva, manejo de la constricción, y tratamiento de la enfermedad de base. Basándonos en estas cuatro premisas, las formas asintomáticas no deben ser tratadas. Las mínimamente sintomáticas se pueden manejar monitorizando al paciente, evitando la depleción de volumen y con el tratamiento antineoplásico adecuado. Algunos pacientes nunca desarrollarán síntomas o precisarán tratamiento[28]. En un paciente sintomático (fatiga, disnea, etc.) debemos realizar un abordaje terapéutico, que puede consistir, en primera instancia, en un drenaje mediante pericardiocentesis para realizar *a posteriori* un tratamiento con intención definitiva. El contexto clínico del paciente y el pronóstico de la enfermedad nos llevará a tomar un camino más o menos agresivo y radical. A tener en cuenta que la ejecución del mismo nos debe llevar a resolver el cuadro clínico y a evitar la recurrencia, todo ello sin olvidar que en numerosas ocasiones el mismo tratamiento de la enfermedad de base puede resolver el problema.

Evacuación del líquido. Pericardiocentesis

Realizada de forma urgente, permite que la extracción de unos 50 ml sea suficiente para mejorar la clínica y hemodinámica del paciente. La realización con ecocardiografía permite suprimir las posibles complicaciones de esta técnica, como arritmias, perforación ventricular y neumotórax.

Tratamiento de las recurrencias

- Quimioterapia. Los tumores sensibles a la quimioterapia, como las leucemias[29-33] (en el caso del linfoma cardíaco primario, a pesar de la respuesta a los esquemas tradicionales, tiene un mal pronóstico) y los tumores de células germinales, constituyen un grupo de enfermedades en las que el tratamiento citotóxico ha demostrado en diversos estudios la prevención de la recidiva. La radioterapia ha demostrado también ser eficaz. Sin embargo, la repercusión sobre procedimientos posteriores hace que esta técnica quede relegada a situaciones paliativas y terminales, donde se rechace cualquier otra.
- Pericardiostomía con catéter prolongado. La utilización de este procedimiento permite un

drenaje más completo y, además, por la capacidad del mismo catéter, producir una pericarditis reactiva y provocar sínfisis del saco. El tubo debe permanecer hasta que el débito es de 20-30 cc en 24 h. Para minimizar las posibles complicaciones se recomienda drenaje intermitente. Esta técnica permite el control hasta en un 70-88%[34-37]; la incidencia de complicaciones oscila entre el 7-17% e incluye dolor, oclusión del catéter, infección, fiebre, neumotórax y punción ventricular.

– Pericardiostomía y esclerosis. Aunque se han usado muchos agentes, probablemente las tetraciclinas y, en concreto, la doxiciclina y minociclina han sido las más utilizadas[26,38-40], con tasas de éxito del 73-93%, y una media de instilaciones de tres, aunque más del 50% precisan más de tres. Las complicaciones incluyen: dolor, arritmias, oclusión del catéter y fiebre. Otro agente utilizado es la bleomicina, que parece tener la misma eficacia pero con menos dolor[41,42]. Existen estudios donde se han administrado otros agentes quimioterápicos como el carboplatino y el cisplatino[43], con tasas de control de hasta el 87%, aclarrubicina, mitoxantrona, IFN α-2b e IL-2[44-47]. No existen estudios prospectivos que comparen la técnica de catéter prolongado con la esclerosis. Los estudios retrospectivos apuntan a tasas de respuesta semejantes; sin embargo, en la práctica clínica diaria se realiza casi siempre la esclerosis.
– Pericardiectomía parcial o ventana pericárdica. Es el abordaje quirúrgico más utilizado en los DP, que se puede realizar con anestesia local con sedación, realizando disección del xifoides, y realizando una simple incisión en el pericardio, o bien una pequeña pericardiectomía. Permite un rápido beneficio hemodinámico en casi todos los pacientes, escasa morbimortalidad quirúrgica y una menor incidencia de recurrencia comparada con las dos técnicas anteriores; sin embargo, no existen estudios controlados que comparen tales procedimientos. La realización de esta técnica mediante toracotomía implica la realización de anestesia general, con mayor incidencia de complicaciones postoperatorias. Se reserva esta opción cuando necesite realizarse alguna intervención sobre enfermedad pulmonar simultánea o cuando se necesite una muestra mayor de pericardio para definir un diagnóstico no aclarado. Existen opciones de drenaje con derivaciones pericardioperitoneales con catéter.
– Pericardiectomía con balón. Se ha descrito como alternativa a la creación de ventana pericárdica. Consiste en la inserción de un balón desinflado mediante control ecocardiográfico, o mediante fluoroscopia. El balón, una vez en el espacio, se infla hasta que se consigue romper el pericardio, creando una ventana a través de la cual el fluido drena a la cavidad pleural o peritoneal. El éxito en la prevención de la recurrencia es del 82-100%; sin embargo, precisa equipos entrenados, siendo además la técnica de mayor aceptación entre radiólogos intervencionistas.

Entre todas las técnicas descritas realizaremos aquella que permita solucionar la situación clínica del paciente, y dependerá además del medio donde nos movamos y de la facilidad de acceso a equipos entrenados en estos procedimientos en nuestros hospitales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pérez CA, Presant CA, Van Amburg AL. Management of superior vena cava syndrome. Semin Oncol 1978;5:23-134.
2. Bell DR, Woods RI, Levi JA. Superior vena cava syndrome: a 10 year experience. Med J Aust 1986;45:566-8.
3. Parker SL, et al. Cancer statistics 1997. Cancer J Clin 1997;47:5-27.
4. Roswit B, Kaplan G, Jacobson HG. The superior vena cava obstruction syndrome in bronchogenic carcinoma: pathologic, physiology and therapeutic management. Radiology 1953;61:722-37.
5. Carlson HA. Obstruction of the superior vena cava: an experimental study. Arch Surg 1934;29:669-77.
6. Ahmann FR. Reassessment of the clinical implications of the superior vena cava syndrome. J Clin Oncol 1984;8:961-9.
7. Pérez-Soler R, et al. Clinical features and results of the superior vena cava syndrome secondary to lymphoma. J Clin Oncol 1984; 2:260-6.
8. Armstrong BA, et al. Role of irradiation in the management of superior vena cava syndrome. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1987; 1:531-9.
9. Blanke CD, Johnson DH. Treatment of small cell lung cancer. Semin Thorac Cardiovasc Surg 1997;38:513-20.
10. Miller JH, et al. Malignant superior vena cava obstruction: stent placement via subclavian route. Cardiovasc Intervent Radiol 2000; 23:155-8.
11. Wilkes JD, Fidias P, Vaikus L, Pérez RP. Malignancy-related pericardial effusion: 127 cases from the Roswell Park Cancer Institute. Cancer 1995;76:1377.
12. Gornik HL, Gerhard-Herman M, Beckman JA. Abnormal cytology predicts poor prognosis in cancer patients with pericardial effusion. J Clin Oncol 2005;23:5211.
13. Porte HL, Janecki-Delebecq TJ, Finzi L, et al. Pericardoscopy for primary management of pericardial effusion in cancer patients. Eur J Cardiothorac Surg 1999;16:28.

14. Posner MR, Coen GI, Skarin AT. Pericardial disease in patients with cancer. The differentiation of malignant from idiopatic and irradiation-induced pericarditis. Am J Med 1981;71:407.
15. Press OW, Livingston R. Management of malignant pericardial effusion and tamponade. JAMA 1987;257:1088.
16. Kline IK. Cardiac lymphatic involvement by metastatic tumor. Cancer 1979;29:799.
17. Permanyer-Miralda G, Sagristá-Sauleda J, Soler-Soler J. Primary acute pericardial disease: a prospective series of 231 consecutives patients. Am J Cardiol 1985;56:623.
18. Levy PY, Corey R, Berger P, el al. Etiologic diagnosis of 204 pericardial effusion. Medicine (Baltimore) 2003;82:385.
19. Atar S, Chiu J, Forrester JS, Siegel RJ. Bloody pericardial effusion in patients with cardiac tamponade: is the cause cancerous, tuberculous, or iatrogenic in the 1990s? Chest 1999;116:1564.
20. Bristow MR, Thompson PD, Martin RP, Mason JW, Billingham ME. Early anthracycline cardiotoxicity. Am J Med 1978;65:823-32.
21. Cazin B, Gorin NC, Laporte JP, et al. Cardiac complication after bone marrow transplantations. Cancer 1986;57:2061-9.
22. Vogelzang NJ, Herndon JE, Cirrincione C, et al. Dihydro-5-azacytidine in malignant mesothelioma: a phase II trial demonstrating activity accompanied by cardiac toxicity. Cancer and Leukemia Group B. Cancer 1997;79:2237-42.
23. Hermini A, González A, Peral V. Urgencias oncológicas. Monografías de Oncología Médica 2006;5:61-80.
24. Corey GR, Campbell PT, Van Trigt P, et al. Etiology of large pericardial effusions. Am J Med 1993;95:209.
25. Abraham KP, Reddy V, Gattuso P. Neoplasms metastatic to the heart: review of 3314 consecutive autopsies. Am J Cardiovasc Pathol 1990;3:195.
26. Shepherd FA, Morgan C, Evans WK, et al Medical management of malignant pericardial effusion by tetracycline sclerosis. Am J Cardiol 1987;60:1161.
27. Kristensen IB, Haubek A, Kristensen B, Baandrup U. The diagnostic value of pericardial cytology: an analysis of 95 cases. Acta Cytol 1991;35:149.
28. Buck M, Ingle JN, Giuliani ER, et al. Pericardial effusion in women with breast cancer. Cancer 1987;60:263.
29. Mani S, Duffy TP. Pericardial tamponade in chronic myelomonocytic leukemia. Chest 1994;106:967.
30. Strupp C, Germing U, Trommer I, Gattermann N, Aul C. Pericardial effusion in chronic myelomonocytic leukemia (CMML): a case report and review of the literature. Leuk Res 2000; 24: 1059.
31. Bradford CR, Smith SR, Wallis JP. Pericardial extramedullary haemopoiesis in chronic myelomonocytic leukaemia. J Clin Pathol 1993;46:674.
32. Yufu Y, Okada Y, Goto T, Nishimura J. Cardiac tamponade in chronic myelomonocytic leukemia: a case report. Jpn J Clin Oncol 1992;22:411.
33. Vaitkus PT, Herrmann HC, LeWinter MM. Treatment of malignant pericardial effusion. JAMA 1994;272:59.
34. Tsang TS, Seward JB, Barnes ME, et al. Outcomes of primary and secondary treatment of pericardial effusion in patients with malignancy. Mayo Clin Proc 2000;75:248.
35. McDonald JM, Meyers BF, Guthrie TJ, et al. Comparison of open subxiphoid pericardial effusion. Ann Thorac Surg 2003;76:811.
36. Allen KB, Faber LP, Warren WH, Shaar CJ. Pericardial effusion: subxiphoid pericardiostomy vs. percutaneous catheter drainage. Ann Torac Surg 1999;67:437.
37. Kopecky SL, Callahan JA, Tajik AJ, Seward JB. Percutaneous pericardial catheter drainage. Am J Cardiol 1986;58:633.
38. Maher EA, Shepherd FA, Todd TJ. Pericardial sclerosis as the primary management of malignant pericardial effusion and cardiac tamponade. J Thorac Cardiovasc Surg 1996;112:637.
39. Davi S, Rambotti P, Girgnani F. Intrapericardial tetracycline sclerosis in the treatment of malignant pericardial effusion: an analysis of thirty-three cases. J Clin Oncol 1984;2:631.
40. Lashevsky I, Ben Yosef R, Rinkevich D, et al. Intrapericardial minocycline sclerosis for malignant pericardial effusion. Chest 1996; 109:1452.
41. Shepherd FA, Morgan C, Evans WK, Ginsberg JF, Watt D, Murphy K. Medical management of malignant pericardial effusion by tetracycline sclerosis. Am J Cardiol 1987;60:1161.
42. Patz EF Jr, McAdams HP, Erasmus JJ, et al. Sclerotherapy for malignant pleural effusion: a prospective randomized trial of bleomicyn vs. doxycycline with small-bore catheter drainage. Chest 1998; 113:1305.
43. Liu G, Crump M, Goss PE, Dancey J, Shepherd FA. Prospective comparison of the sclerosing agents doxycycline and bleomycin for the primary management of malignant pericardial effusion and cardiac tamponade. J Clin Oncol 1996;14:3141.
44. Fiorentino MV, Daniele O, Morandi P, et al. Intrapericardial instillation of platin in malignant pericardial effusion. Cancer 1988; 62:1904.
45. Kawashima O, Kurihara T, Kamiyoshihara M, Sakata S, Ishikawa S, Morishita Y. Management of malignant pericardial effusion resulting from recurrent cancer with local instillation of aclarubicin hydrochloride. Am J Clin Oncol 1999;22:396.
46. Kuhn K, Purea H, Selbach J, Westerhausen M. Treatment with locally applied mitoxantrone. Acta Med Austriaca 1989;16:87.
47. Wilkins HE III, Cacioppo J, Connolly MM, Márquez G, Grays P. Intrapericardial interferon in the management of malignant pericardial effusion. Chest 1998;114:330.

Urgencias metabólicas

Ruth Vera García

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con cáncer tienen un mayor riesgo de sufrir alteraciones hidroelectrolíticas causadas bien por el mismo proceso tumoral o por complicaciones secundarias al tratamiento recibido. El conocimiento de la fisiopatología de estas alteraciones facilita al clínico su manejo lo más precozmente posible, evitando alteraciones metabólicas graves.

De todas ellas, la hipercalcemia es la más importante. Vamos a comentar las más frecuentes y otras, menos frecuentes, cuyo reconocimiento es importante porque pone en peligro la vida del paciente.

HIPERCALCEMIA

Se define la hipercalcemia como la aparición de unos niveles plasmáticos de calcio superiores a las cifras habituales de 2,25-2,57 mmol/l en varones (equivalentes a 4,5-5,2 meq/l y 9-10,3 mg/dl) y 2,22-2,54 mmol/l en mujeres (4,4-5,1 meq/l y 8,9-10,2 mg/dl).

Se trata de una complicación no inusual en oncología médica, habiéndose estimado la incidencia en su aparición en hasta un 20-30% de los pacientes oncológicos a lo largo del curso de su enfermedad, aunque se considera que puede haber un descenso en la misma desde el uso generalizado de bifosfonatos en pacientes con metástasis óseas, especialmente a partir de mediados de la década de los 90.

La hipercalcemia puede clasificarse de acuerdo con los grados de la escala del CTCAE v3.0 *Calcium,* que ha sustituido a la CTC v2.0 *Hypocalcemia and Hypercalcemia,* quedando establecida de la siguiente forma:

- Grado I. Niveles de calcio plasmático entre el valor normal y 11,5 mg/dl (2,9 mmol/l).
  Niveles de calcio plasmático ionizado entre el nivel normal y 1,5 mmol/l.
- Grado II. Niveles de calcio plasmático entre más de 11,5 y 12,5 mg/dl (3,1 mmol/l).
  Niveles de calcio plasmático ionizado entre más de 1,5 y 1,6 mmol/l.
- Grado III. Niveles de calcio plasmático entre más de 12,5 y 13,5 mg/dl (3,4 mmol/l).
  Niveles de calcio plasmático ionizado entre más de 1,6 y 1,8 mmol/l.
- Grado IV. Niveles de calcio plasmático superiores a 13, 5 mg/dl (3,4 mmol/l).
  Niveles de calcio plasmático ionizado superiores a 1,8 mmol/l.

Los ámbitos de aparición de la hipercalcemia pueden diferenciarse entre los casos en los que esta complicación aparece de forma coincidente con el diagnóstico de la enfermedad oncológica, durante el tratamiento activo de la misma, o durante los cuidados de apoyo paliativos de la enfermedad. En este último ámbito asistencial se cuenta también con algunas guías de práctica, como la del *Regional Palliative Care* de Edmonton (Alberta, Canadá).

Existen también guías de práctica clínica dirigidas específicamente al diagnóstico de la hipercalcemia, como la del programa *Toward Optimized Practice* de la *Alberta Medical Association,* revisada en enero de 2005.

Etiología

La causa fundamental de la hipercalcemia asociada al cáncer es el aumento de la resorción ósea con movilización del calcio al líquido extracelular, y secundariamente un inadecuado aclaramiento renal del calcio.

Se pueden clasificar en cuatro los tipos de hipercalcemia asociadas al cáncer: osteolítica local, humoral, secundarias a producción de vitamina D por el tumor y a la producción ectópica de hormona paratiroidea (PTH).

La hipercalcemia osteolítica se produce por destrucción directa del hueso inducida por el tumor o por sus metástasis. La humoral es mediada por factores circulantes secretados por células malignas, sin evidencia de enfermedad ósea, y que producen resorción de calcio desde el hueso. Uno de estos factores es la proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP), la cual comparte secuencia de aminoácidos y homología conformacional con la hormona paratiroidea, que se une a los mismos receptores en riñón y hueso, y afecta de la misma forma la homeostasis del calcio y del fósforo. Se han descrito niveles aumentados de la PTHrP en pacientes con tumores sólidos, pero no en neoplasias hematológicas que desarrollan hipercalcemia. Algunos linfomas producen la forma activa de la 1,25-dihidroxivitamina D, causando hipercalcemia por este mecanismo. La secreción ectópica de PTH es una causa excepcional de hipercalcemia tumoral, con muy pocos casos documentados en la literatura.

Existen factores de crecimiento circulantes que también pueden mediar en la aparición de hipercalcemia tumoral, incluyendo los *transforming growth factors* (TGF) α y β, las interleucinas 1 y 6, y los TNF α y β.

Como factor potenciador de la aparición de hipercalcemia debe citarse la inmovilidad, que aumenta la resorción cálcica del hueso. La deshidratación y los factores que pueden exacerbarla reducen la excreción renal de calcio, contribuyendo al aumento de sus niveles plasmáticos.

Las terapias hormonales (estrógenos, antiestrógenos, análogos de la LH-RH, andrógenos y progestágenos) pueden precipitar la hipercalcemia. Los diuréticos tiazídicos pueden tener un efecto similar, al aumentar la reabsorción renal del calcio. La incidencia de hipercalcemia es más frecuente en algunos tumores que en otros, variando de forma considerable en las diferentes series publicadas. Destaca especialmente su incidencia entre los pacientes con cáncer de mama y con cáncer de pulmón (especialmente los de histopatología epidermoide). El pronóstico es desfavorable, lo que implica la necesidad de plantear el inicio del tratamiento con prontitud, dado que en algunas series casi la mitad de los pacientes fallecen en el plazo de 1 mes[1].

Clínica y diagnóstico

No existe una correlación lineal entre los síntomas de la hipercalcemia y los niveles plasmáticos de calcio. El diagnóstico de esta complicación puede retrasarse porque algunos de sus síntomas son inespecíficos y pueden atribuirse a la enfermedad tumoral o a los tratamientos recibidos. Los pacientes con niveles corregidos de calcio superiores a 14 mg/dl (7 mEq/l o 3,5 mmol/l) se encuentran en general sintomáticos. Las manifestaciones clínicas se relacionan también con la rapidez de inicio de la hipercalcemia. Los síntomas de tipo neurológico o muscular son más graves en los pacientes de edad avanzada. Entre los síntomas más habituales destacan los del sistema nervioso central (confusión, delirio, debilidad muscular, etc.), los de tipo general (astenia, malestar, anorexia), los digestivos (estreñimiento, náuseas) y los secundarios a las alteraciones en la diuresis (polidipsia, poliuria). Resulta habitual que estos pacientes presenten dolor inducido por la presencia de metástasis óseas.

La hipercalcemia aumenta los niveles de proteínas en el líquido cefalorraquídeo, lo que puede asociarse a la aparición de cefalea. Puede producir también alteraciones electrocardiográficas, incluyendo elevaciones del segmento ST que pueden confundirse con la isquemia miocárdica, así como prolongaciones del intervalo P-R, ensanchamiento del complejo QRS, acortamiento del intervalo Q-T y acortamiento o ausencia del segmento ST. Aumenta asimismo la sensibilidad cardíaca a la digoxina, y puede inducir, a concentraciones séricas muy elevadas, la aparición de bloqueo auriculo-

ventricular que conduzca a una parada cardíaca. Las alteraciones renales secundarias a la hipercalcemia se manifiestan sobre todo en la aparición de poliuria, debida al efecto osmótico del calcio y a la inhibición que produce en la función de la hormona antidiurética. Pueden llegar a producir insuficiencia renal, más frecuente en los pacientes con mieloma, y litiasis renal por cristales de calcio y fosfato, situación ésta en la que debe descartarse la presencia de un hiperparatiroidismo asociado.

Los síntomas de la hipercalcemia se producen por las alteraciones en la fracción ionizada del calcio plasmático, que no se mide habitualmente en la práctica clínica, sino que se infiere a partir de la cifra total de calcio plasmático. En los pacientes con alteraciones en los niveles de albúmina se puede establecer la siguiente corrección:

Nivel corregido de calcio = (albúmina normal – albúmina del paciente) × 0,8 + calcio plasmático del paciente. Otra forma de expresarlo sería añadir 0,8 mg/dl por cada 1 g/dl de albúmina por debajo del nivel de 3,5 g/dl.

Estas fórmulas se consideran adecuadas en general para la práctica habitual, salvo en pacientes con aparición de niveles elevados de paraproteínas plasmáticas, como en los casos de mieloma.

El equilibrio ácido-base puede afectar también a la interpretación de los niveles plasmáticos de calcio. La presencia de acidosis aumenta la fracción ionizada, y la alcalosis la fracción unida a las proteínas, aunque raramente de forma significativa.

La evaluación del paciente debe dirigirse a valorar la rapidez de aparición de los síntomas, la existencia de metástasis óseas, tratamientos recientes que pueden desencadenar la hipercalcemia (como la hormonoterapia o los diuréticos tiazídicos), la predisposición a la inmovilidad o deshidratación, la existencia de ingesta excesiva de calcio o de medicamentos, como la digoxina, cuyo efecto puede potenciarse con niveles elevados de calcio. En la anamnesis se debe buscar la existencia o no de los diferentes síntomas asociados a esta complicación.

El tamaño del tumor suele ser grande en los pacientes con hipercalcemia asociada a cáncer, incluso en los casos con enfermedad localizada, salvo en algunas excepciones, como algunos tumores neuroendocrinos de pequeño tamaño.

El diagnóstico de hipercalcemia es analítico. Los estudios de laboratorio, fuera de los dirigidos a evaluar la situación de la enfermedad oncológica (marcadores tumorales, etc.) deben incluir, aparte de la determinación de los niveles de calcemia, las cifras de albúmina, urea y creatinina, PTH y otros electrólitos.

El hallazgo de niveles elevados de PTH nos va a permitir sospechar la existencia de un hiperparatiroidismo. Éste puede coexistir o ser el motivo de la hipercalcemia tumoral hasta en un 15% de los casos, especialmente en pacientes con tumores de mama, colon y linfomas, pudiendo unirse al cáncer de mama dentro del especto del síndrome de neoplasias endocrinas múltiples tipo 1 (MEN-1) o a consecuencia de la radioterapia utilizada en su tratamiento[2].

En los pacientes que se consideran en riesgo de hipercalcemia, deben considerarse actuaciones preventivas, como el aumento de la ingesta de líquidos, en caso de no estar contraindicado, la estimulación de la motilidad del paciente, el control de la emesis y de las circunstancias que puedan favorecer la deshidratación, así como de los fármacos que puedan disminuir la excreción renal de calcio o favorecer la aparición de nefrotoxicidad. La restricción de la ingesta basal de calcio se considera innecesaria.

Tratamiento

El tratamiento de la hipercalcemia asociada al cáncer ha quedado sistematizado en algunas guías de práctica clínica, aunque de ámbito generalmente reducido.

La *British Columbia Cancer Agency* dispone de una guía de práctica sobre el tratamiento de la hipercalcemia tumoral disponible *on line* e incluida dentro del apartado de protocolos de quimioterapia. Esta guía ha sido actualizada en enero de 2006.

El *QEII Health Sciences Centre/Cancer Care Nova Scotia* dispone de una guía específica sobre el ácido zoledrónico en el tratamiento de la hipercalcemia tumoral, disponible *on line* y realizada en marzo de 2001.

La *American Society of Clinical Oncology* ha desarrollado una guía de práctica específica sobre el tratamiento de la hipercalcemia en pacientes con mieloma. También tiene cierto interés la guía que ha publicado sobre la utilización de bifosfonatos en pacientes con cáncer de mama (actualizada en 2003). Sobre este tema se dispone también de otras guías *on line*, como la del *Cancer Care Ontario,* revisada en abril de 2004.

El tratamiento de la hipercalcemia sintomática debe enfocarse primero en la corrección de la deshidratación y mejora de la excreción renal de calcio, seguido de la aplicación de fármacos inhibidores de la resorción ósea.

La indicación del tratamiento debe basarse en el grado de hipercalcemia y gravedad de los síntomas.

En los pacientes con niveles corregidos superiores a 14 mg/dl (7 meq/l o 3,5 mmol/l) debe considerarse la instauración de un tratamiento agresivo de forma inmediata.

En los pacientes con hipercalcemias leves, con niveles de calcio corregido inferiores a 12 mg/dl (6 meq/l o 3 mmol/l), no se considera indicada de forma habitual la instauración inmediata de un tratamiento agresivo, debiéndose también tener en consideración la edad del paciente y la coexistencia de alteraciones o síntomas del sistema nervioso central. La hidratación seguida de observación es una opción para los pacientes asintomáticos en los que se espera una rápida respuesta de su enfermedad al tratamiento oncológico. En los pacientes sintomáticos, o en los que se espera una respuesta lenta o ausencia de respuesta al tratamiento oncológico debe considerarse, sin embargo, la instauración de un tratamiento específico para la hipercalcemia, así como medidas complementarias para disminuir la deshidratación, aumentar la movilidad y controlar el uso medicaciones psicoactivas que pudiesen empeorar los síntomas del sistema nervioso central.

En los pacientes con niveles entre 12-14 mg/dl deben considerarse las manifestaciones clínicas del paciente para elegir el tipo de tratamiento y la urgencia con la que se inicia. El primer paso debe requerir siempre la rehidratación del paciente, que puede precisar entre 3-6 l de suero fisiológico en las primeras 24 h, o con un inicio de rehidratación de 200-500 ml/h de suero fisiológico. Los diuréticos de asa inducen hipercalciuria, pero deben ser evitados hasta que no se obtenga la reexpansión de volumen, aunque las dosis moderadas de furosemida (20-40 mg/12 h) pueden ser útiles para prevenir o tratar la sobrecarga hídrica en pacientes adecuadamente rehidratados. La rehidratación suele tener un efecto temporal en el control de la hipercalcemia moderada-grave, recomendándose siempre el inicio de un tratamiento específico hipocalcemiante en ausencia de tratamientos oncológicos específicos de actuación rápida.

También debe considerarse la eliminación de la administración de calcio si el paciente está en tratamiento con apoyo de nutrición parenteral u oral o recibiendo suplementos farmacológicos de calcio.

Los bifosfonatos son el grupo de fármacos más utilizados en el tratamiento de la hipercalcemia. Se unen a la hidroxiapatita en el hueso calcificado, haciéndola resistente a la disolución hidrolítica por las fostatasas, con lo que se inhibe la resorción ósea. También disminuyen el número de osteoclastos en zonas de resorción activa y pueden prevenir la expansión de osteoclastos al inhibir su diferenciación a partir de otras células. Son más efectivos en las hipercalcemias secundarias a metástasis óseas, sin elevación de las cifras de las PTHrP, aunque parece que el zoledronato mantiene su actividad en las hipercalcemias humorales con elevación de dicha proteína.

El pamidronato (60 mg en dosis única durante 24 h) demostró en un ensayo fase III mayor eficacia que el etidronato en la reducción de los niveles de calcio y en el mantenimiento de dicho efecto. En el tratamiento de la hipercalcemia moderada se recomienda una dosis de 60-90 mg a administrar en 2-24 h[3]. La aparición del efecto hipocalcemiante se manifiesta a los 3-4 días, con un efecto máximo a los 7-10 días después de iniciado el tratamiento, que puede persistir entre 7-30 días (con una dosis única).

El zoledronato a dosis de 4 mg en 15 min se considera algo más potente que el pamidronato en el tratamiento de la hipercalcemia asociada al cáncer, consiguiendo unos niveles de calcemia a los 10 días inferiores a 10,8 mg/dl en el 88% de los pacientes, en contraposición al 70% inducido por el pamidronato[4].

El ibandronato representa otro tipo de bifosfonato parenteral de utilidad en el tratamiento de la hipercalcemia tumoral. Se ha comparado su actividad con la de pamidronato, encontrándose tasas de respuesta similares, pero una mayor duración de acción y mayor respuesta en los pacientes con cifras iniciales de calcemia muy elevadas[5]. Se puede utilizar a una dosis parenteral de 4 mg.

En comparación con la calcitonina y la plicamicina, los bifosfonatos tienen un efecto más lento, pero más efectivo en conseguir una situación de normocalcemia y más duradero. Se recomienda, por ello, iniciar su uso tan pronto como se decida comenzar a tratar la hipercalcemia. Se deben tener siempre en consideración cuando se usen los posibles efectos secundarios. La fiebre y el síndrome seudogripal resultan relativamente frecuentes y pueden durar hasta 48 h. Pueden prevenirse o paliarse con antitérmicos y pueden no producirse cuando se utiliza otro bifosfonato en sustitución. La aparición de nefrotoxicidad es poco frecuente en estos pacientes, pero deben tenerse en consideración las precauciones necesarias para su uso en casos con cierto grado de insuficiencia renal. Las potenciales complicaciones mandibulares y oculares son muy poco frecuentes en los pacientes tratados por hipercalcemia.

La calcitonina tiene un efecto opuesto a la hormona paratiroidea a nivel de la reabsorción ósea renal y ósea. La calcitonina derivada del salmón tiene un efecto mucho más potente y de mayor duración que la humana. La duración de la respuesta hipocalcemiante es muy rápida, apareciendo a las 2-4 h de su administración. La dosis inicial es de 4 UI/kg/12 h en administración subcutánea o intramuscular. Se puede escalar la dosis tras 1-2 días a 8 UI/kg/12 h, y finalmente a 6 UI/6 h si la respuesta a dosis menores es insatisfactoria. El efecto de la calcitonina desaparece, sin embargo, de forma habitual al cabo de unos pocos días, independientemente de la dosis administrada. La utilidad de este fármaco es mayor en las primeras 24-36 h de tratamiento de la hipercalcemia grave y debe ser utilizado de forma conjunta con hipocalcemiantes más potentes pero de efecto más lento. Se debe utilizar con precaución y realizar un test cutáneo previo en pacientes con alergia al pescado.

La mitramicina (también denominada plicamicina) es un inhibidor de la síntesis del ARN en los osteoclastos. La respuesta aparece a las 12 h de la administración de una dosis única endovenosa de 25-30 µg/kg en infusión corta mayor de 30 min. La respuesta máxima no se alcanza, sin embargo, hasta las 48 h de la administración y puede persistir durante 3-7 días o aún más tiempo. Las dosis pueden repetirse cada 48 h, y la administración en dosis repetidas puede controlar la hipercalcemia durante semanas, aunque, en ausencia de tratamiento oncológico específico, lo habitual es que reaparezca. El uso de este fármaco se encuentra, además, limitado por sus múltiples y potencialmente graves efectos secundarios.

El nitrato de galio es un fármaco de potente actividad en el tratamiento de la hipercalcemia, que puede ser contemplado en los pacientes refractarios a los bifosfonatos, aunque su pauta de administración en forma parenteral durante 5 días consecutivos ha limitado su utilización.

Los corticoides pueden tener utilidad en los tumores sensibles a los mismos, aunque su uso puede considerarse como coadyuvante en otros pacientes, para el mejor control de síntomas asociados, como la emesis.

La diálisis puede contemplarse en los pacientes con signos de insuficiencia renal que imposibilitan el tratamiento con hidratación parenteral y el uso de bifosfonatos, especialmente con filtrados glomerulares inferiores a 20 ml/min.

El tratamiento de la hipercalcemia puede verse dificultado por la existencia de una hipofosfatemia concurrente, que puede deberse a múltiples causas. Algunos autores recomiendan la utilización de suplementos de fosfatos vía oral cuando los niveles plasmáticos son inferiores a 2,5 mg/dl (1 mmol/l), con la intención de mantener dichos niveles entre 2,5-3,0 mg/dl, así como el nivel de creatinina sérica en cifras normales y el producto calcio-fósforo en torno a 30, expresado como la multiplicación de los niveles en mg/dl[6].

La hipercalcemia asociada al cáncer se encuentra con frecuencia en fases muy avanzadas de la enfermedad. Resulta, por ello, de importancia el enfoque del tratamiento de esta complicación desde una perspectiva de cuidados paliativos. La guía de práctica del *Regional Palliative Care*

Program de Edmonton (Alberta, Canadá) de marzo de 2005, disponible *on line*, establece seis recomendaciones generales sobre el tratamiento, y establece un procedimiento específico de procedimiento de tratamiento. El clodronato subcutáneo a dosis de 1.500 mg en 500 ml de suero salino para infusión en al menos 4 h puede ser de utilidad en este ámbito para los pacientes en los que no se plantea la canulación de una vía endovenosa[7].

Entre las áreas de desarrollo futuro en el tratamiento de la hipercalcemia tumoral se deben tener en consideración los avances en el tratamiento sistémico de la enfermedad. Los agentes que interfieren el sistema del receptor activador del ligando del factor nuclear κβ (RANKL), que conduce al reclutamiento y activación de los osteoclastos y a la resorción ósea, como la osteoprotegerina o los anticuerpos monoclonales dirigidos contra RANKL, pueden tener un papel importante en el futuro que en la actualidad queda pendiente de estudio, como en el caso de los anticuerpos monoclonales neutralizadores de la PTHrP.

HIPOCALCEMIA

Representa una complicación más frecuente pero menos significativa en los pacientes oncológicos. Puede producirse en los tumores con metástasis líticas o en los que producen calcitonina (carcinoma medular de tiroides y, en ocasiones, otras neoplasias). Puede deberse también a la utilización de fármacos hipocalcemiantes, como los bifosfonatos y el síndrome de lisis tumoral.

La hipocalcemia puede graduarse según la escala de la CTCAE v3.0 *Calcium* del NCI, que ha sustituido a la CTC v2.0 *Hypocalcemia and Hypercalcemia,* de acuerdo con los siguientes grados:

– Grado I. Niveles de calcio plasmático entre 8 mg/dl (2 mmol/l) y el valor normal.
  Niveles de calcio plasmático ionizado entre 1 mmol/l y el valor normal.
– Grado II. Niveles de calcio plasmático entre 7 mg/dl (1,75 mmol/l) y menos de 8 mg/dl.
  Niveles de calcio plasmático ionizado entre 0,9 y menos de 1 mmol/l.
– Grado III. Niveles de calcio plasmático entre 6 mg/dl (1,5 mmol/l) y menos de 7 mg/dl.
  Niveles de calcio plasmático ionizado entre 0,8 y menos de 0,9 mmol/l.
– Grado IV. Niveles de calcio plasmático menores de 6 mg/dl (1,5 mmol/l).
  Niveles de calcio plasmático ionizado menores de 0,8 mmol/l.

Se establece específicamente dentro del CTCAE v3.0 que, en caso de hipoalbuminemia, la calcemia puede aparecer como baja de forma errónea, recomendándose la utilización de la fórmula siguiente: Calcio corregido (mg/dl) = calcio total (mg/dl) – 0,8 (albúmina en g/dl – 4).

La hipocalcemia asociada al cáncer cursa habitualmente de forma asintomática. El tratamiento se reserva para los casos sintomáticos con signos de irritación muscular, estableciéndose mediante la reposición cálcica adecuada, y la corrección o prevención de las causas de la misma.

En casos de hipocalcemia secundaria a hiperparatiroidismo, administraremos calcio oral. En hipocalcemias graves, administraremos calcio endovenoso (gluconato cálcico).

ALTERACIONES DEL FÓSFORO

Las alteraciones en el metabolismo del fósforo son frecuentes en los pacientes oncológicos, pero generalmente cursan de forma asintomática.

La hipofosfatemia se define como niveles inferiores a 2,5 mg/dl (0,81 mmol/l), y puede tener múltiples causas en el paciente oncológico (desnutrición, ingesta de diuréticos y antiácidos, alcoholismo, alcalosis, nutrición parenteral, *refeeding,* etc.). Resulta asimismo frecuente en los pacientes con hipercalcemia. Se puede manifestar con debilidad muscular, insuficiencia cardíaca o con otros síntomas. Se trata habitualmente con la administración oral de fosfatos.

La hiperfosfatemia se define como niveles superiores a 4,5 mg/dl (1,46 mmol/l). Puede ser ficticia en casos de hiperproteinemia o hemólisis. Se debe generalmente a la disminución de la excreción renal en pacientes con insuficiencia renal e hipoparatiroidismo, aunque también puede ser

secundaria a lisis tumoral y a cetoacidosis. Es generalmente asintomática, y se trata con disminución de la ingesta de fosfatos y fármacos quelantes de los mismos.

HIPONATREMIA

Es una alteración metabólica frecuente en la práctica clínica habitual, y asociada con importante morbilidad, especialmente en los pacientes ancianos.

Epidemiología

En la mayoría de las ocasiones la hiponatremia es secundaria al síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH). El síndrome de SIADH se debe a la secreción mantenida de ADH, en ausencia de estímulos osmóticos, no osmóticos o de cualquier otra causa de hiponatremia. Se caracteriza por hiponatremia, hipoosmolaridad plasmática, excreción renal de sodio continuada, ausencia clínica de depleción de volumen e incapacidad para diluir al máximo la orina a pesar de la hiponatremia[8].

La producción ectópica de ADH puede aparecer con cualquier tipo de cáncer, pero se asocia más frecuentemente al cáncer de pulmón, especialmente al de célula pequeña. Aunque el 50% de los pacientes con cáncer microcítico tienen niveles altos de ADH, sólo una pequeña parte de ellos desarrolla una hiponatremia grave (menos de 120 mEq/l). Con menos frecuencia se asocia al adenocarcinoma de pulmón, próstata, páncreas, tumores de cabeza y cuello y linfomas. En algunos pacientes los niveles de ADH son normales, en estos casos la hiponatremia se atribuye a la producción del factor atrial natriurético (ANF) por parte del tumor, que inhibe la reabsorción de sodio en el túbulo proximal y la liberación de renina y aldosterona[9].

El SIADH también se ha visto asociado a fármacos quimioterápicos, además de como síndrome paraneoplásico. Así, lo vemos asociado a fármacos como la vincristina o la ciclofosfamida, y también hay algún caso descrito tras tratamiento con carboplatino[10]. Debemos tener en cuenta la asociación de este síndrome con otro tipo de fármacos no quimioterápicos pero que pueden estar recibiendo los pacientes con cáncer, como son los diuréticos, que frecuentemente nos pueden provocar hiponatremias, los agentes psicotropos como amitriptilina, morfina, clorpropamida, o en otras ocasiones la propia emesis asociada al tratamiento de quimioterapia.

Clínica y diagnóstico

La sintomatología depende de la gravedad y velocidad de instauración de la hiponatremia más que del valor absoluto sérico del sodio. La sintomatología habitual de la hiponatremia incluye letargia, náuseas, vómitos, anorexia y debilidad generalizada. Si ésta es grave o de inicio agudo pueden aparecer confusión, crisis convulsivas, coma e incluso la muerte[11].

Los criterios analíticos para el diagnóstico de SIADH son la hiponatremia (Na < 135 mmol/l), hipoosmolaridad plasmática (< 280 mOsm/kg), orina con dilución inferior a la máxima (> 200 mOsm/kg) y excreción alta de sodio en ausencia de tratamiento diurético, fármacos capaces de estimular la secreción de ADH o cuadros edematosos. Se requiere que la función tiroidea y suprarrenal sean normales.

Tratamiento

El tratamiento específico del tumor primario suele ser el tratamiento más efectivo para el SIADH. La restricción hídrica es de suma importancia en el tratamiento de todo paciente con SIADH y suele ser suficiente para corregir hiponatremias moderadas en el plazo de 3-5 días. Los pacientes con niveles séricos de sodio inferiores a 125 mEq/l no deben ingerir más de 500-700 ml/d. Si los niveles son superiores, pueden beber hasta 1.000 ml/d. La demeclociclina, administrada en

forma de 150-300 mg cuatro veces al día vía oral, induce una resistencia renal a la ADH y facilita la excreción de agua libre. Este fármaco es útil en pacientes que no toleran la restricción hídrica y que no han experimentado mejoría con la misma. En el caso de no responder a estas medidas o en hiponatremias más graves usaremos diuréticos (furosemida) e incluso aporte de sodio por infusión endovenosa. Hay que tener en cuenta que la corrección de la hiponatremia debe hacerse de una forma lenta, no superior a 25 mmol/l en las primeras 48 h, ya que una reposición rápida puede asociarse, en un pequeño porcentaje de casos, a daño cerebral por lesión desmielinizante cerebral o síndrome de desmielinización osmótica. Dada la importancia del ajuste en los niveles de sodio se están estudiando fórmulas tipo la de Androgue-Madias[12] que nos ayuden a manejar los niveles de sodio en cualquier tipo de disnatremia.

HIPERNATREMIA

Se debe normalmente a una pérdida de agua de los fluidos corporales; esto hace que se genere un movimiento de agua a través de la membrana celular, con la consiguiente deshidratación celular.

Epidemiología y etiología

Cualquier pérdida de líquidos (sudoración, fiebre, vómitos, etc.) puede provocar una ligera hipernatremia asintomática y sin grandes repercusiones clínicas. En general, la hipernatremia grave no es una complicación frecuente en oncología. Podemos encontrarnos elevaciones graves de sodio en las siguientes situaciones:

- El aporte hídrico ausente o muy reducido en fases avanzadas de la enfermedad o en situaciones en que esté comprometida la ingesta, ésta suele ser la causa más frecuente de hipernatremia.
- La diabetes insípida (producción insuficiente de hormona antidiurética, ADH), bien central o nefrogénica. A nivel central puede darse por tumores primarios o bien por metástasis a nivel del eje hipotálamo-hipofisario. Aunque es una entidad rara, los tumores que más lo dan son los de pulmón y el cáncer de mama. La diabetes insípida nefrogénica aparece cuando el riñón es incapaz de reaccionar ante niveles circulantes normales de ADH. Ésta se ha visto relacionada con el uso de fármacos tipo anfotericina B[13], diuréticos o fármacos tipo colchicina.
- Se observa diuresis osmótica y, con frecuencia, diarrea osmótica en pacientes comatosos que reciben una carga masiva de urea debido a alimentación enteral con gran contenido proteico.

Clínica y diagnóstico

La mayoría de los pacientes con hipernatremia grave son enfermos graves, siendo a veces difícil diferenciar su sintomatología de la enfermedad subyacente. Suele ser la poliuria la que hace sospechar del problema. Los síntomas son secundarios a la hipertonicidad producida por la hipernatremia, siendo desde irritabilidad hasta letargo y coma. También nos podemos encontrar síntomas como febrícula, depresión o fatiga muscular. La sintomatología, tal y como ocurría con la hiponatremia, se va a relacionar con la rapidez de instauración de la hipernatremia.

Para llegar al diagnóstico de diabetes insípida se lleva a cabo el test de la deprivación de agua. Se determina el peso basal del paciente, la concentración sérica de sodio, osmolaridad sérica y urinaria tras restricción completa de ingesta de agua. Los criterios diagnósticos son: 1) la osmolaridad urinaria no supera los 200 mOsm/kg, a menos que exista deshidratación grave; 2) la osmolaridad sérica inicial es mayor de 280 mOsm/kg; 3) la osmolaridad sérica va ascendiendo por encima del valor basal, y 4) la diuresis es mayor de 1 ml/min.

Es necesario distinguir entre una diabetes insípida central de la nefrogénica. Para ello, se estudia la respuesta renal a la ADH. Se administran

0,5 µg subcutáneos de desmopresina al final del test de deprivación de agua y se toman muestras horarias de orina en las siguientes 3 h. La osmolaridad urinaria es mayor de 400 mOsm/kg en pacientes con déficit de ADH y de 800 mOsm/kg en personas normales; en la diabetes insípida nefrogénica estos valores son inferiores.

Tratamiento

La hipernatremia grave es una situación de extrema gravedad y puede llegar a ser mortal. Se debe corregir el déficit de agua de forma lenta, no más de 2-4 mEq/h, ya que corregir el déficit de agua con demasiada rapidez puede provocar edema cerebral. Las medidas urgentes para estados de *shock* consisten en expansión de volumen plasmático con suero salino isotónico; ésta por sí misma estimula la natriuresis y favorece el descenso de los niveles plasmáticos de sodio.

En pacientes con déficit crónico de ADH se les puede tratar con clorpropamida o con desmopresina.

HIPERGLUCEMIA

Ante unos valores de glucemia mayores de 140 mg/dl, hemos de pensar en una tolerancia disminuida a la glucemia con déficit relativo de insulina. En la mayoría de los pacientes con cáncer, se produce también hipersecreción paradójica de hormona del crecimiento. La hiperglucemia puede producirse por una diabetes *mellitus,* cuya aparición precedió a la formación de un tumor; puede producirse también como consecuencia del tratamiento del tumor o por alteraciones acompañantes a algunos tumores.

Etiología

En los pacientes con cáncer, la causa más frecuente de hiperglucemia es la diabetes *mellitus.* La administración exógena de glucosa con la administración de nutrición parenteral puede provocar también hiperglucemia. Algunos fármacos usados en el tratamiento del cáncer, como los corticoides, pueden provocar hiperglucemia. También los pacientes con cáncer de próstata que reciben tratamiento hormonal con antiandrógenos presentan hiperglucemia por resistencia a la insulina. La administración de ciclofosfamida, vincristina o L-asparaginasa pueden provocar coma hiperosmolar no cetósico en pacientes con diabetes *mellitus* previa, aunque ésta fuera leve. Algunos tumores endocrinos como el glucagonoma, el somatostaninoma y el feocromocitoma, o el síndrome de Cushing producen hiperglucemia. En el síndrome de Cushing, el exceso de producción de ACTH puede producirse en la hipófisis, en tumores de la glándula suprarrenal, o puede producirse secreción ectópica de ACTH. El carcinoma microcítico de pulmón es el tumor que más frecuentemente produce secreción ectópica de ACTH, aunque también la pueden producir los timomas, carcinoides bronquiales y tumores endocrinos de los islotes pancreáticos. Excepcionalmente se han comunicado casos de hiperglucemia asociada a colangiocarcinoma o cáncer renal.

Clínica y diagnóstico

En el paciente con cáncer, la clínica de la hiperglucemia es similar a la de los pacientes diabéticos. El tipo de tumor, los tratamientos administrados y los síntomas acompañantes nos orientarán a la causa de la hiperglucemia si el paciente no era diabético conocido. La aparición de esteatorrea, eritema necrolítico migratorio, pérdida de peso con estado catabólico, estomatitis y anemia orientan hacia glucagonoma, mientras que la esteatorrea, diarrea y colelitiasis lo harán hacia somatostaninoma. La presencia de obesidad central, hirsutismo, alcalosis, hipocaliemia, hipertensión arterial y fatiga deben hacer pensar en un síndrome de Cushing. La determinación de cortisol y el test de supresión fuerte con dexametasona nos orientarán hacia la etiología del síndrome de Cushing.

Tratamiento

El tratamiento de la hiperglucemia es similar al de los pacientes con diabetes *mellitus,* y, dependiendo de los niveles de glucemia, éstos se controlarán con dieta, antidiabéticos orales o con insulina. La mejora del estado nutricional ayuda a controlar los niveles altos de glucemia. Cuando la hiperglucemia está producida por un tumor, el control de éste ayuda a controlar los niveles altos de glucemia. Ante una situación de coma hiperosmolar es importante la reposición de las pérdidas de volumen con suero salino, y el control de la glucemia que puede precisar la administración de insulina endovenosa.

SÍNDROME DE LISIS TUMORAL

El síndrome de lisis tumoral (SLT) es un conjunto de alteraciones metabólicas que se producen por la muerte de un gran número de células neoplásicas. Identificar a los pacientes de riesgo es fundamental para disminuir la alta tasa de morbilidad y mortalidad que posee este síndrome una vez instaurado.

Etiología

Aunque puede producirse de forma espontánea, el SLT ocurre más frecuentemente después del inicio de un tratamiento quimioterápico. También se ha descrito tras radiación ionizante, incluyendo irradiación corporal total en el contexto del trasplante, embolización, ablación por radiofrecuencia, tratamiento con anticuerpos monoclonales, glucocorticoides, IFN, y en el trasplante de células madre hematopoyéticas[14].

Son varios los factores que contribuyen al desarrollo del SLT: tipo de neoplasia, sensibilidad de la neoplasia al tratamiento, velocidad del recambio celular y la carga tumoral. Otros factores de riesgo son: insuficiencia renal previa, insuficiencia renal aguda poco después de haber iniciado el tratamiento, y la pobre respuesta a la hidratación. Los niveles de lactato deshidrogenasa (LDH), que suelen estar relacionados con la carga tumoral, pueden predecir el desarrollo de azotemia[15].

Por lo tanto, este síndrome se produce principalmente en enfermedades mielolinfoprolilerativas quimiosensibles y de rápido crecimiento, como las leucemias agudas y los linfomas no Hodgkin de alto grado (preferentemente el linfoma de Burkitt). No obstante, más recientemente, debido a la disponibilidad de tratamientos más efectivos, se han publicado casos en pacientes con enfermedades de curso indolente como la leucemia linfocítica crónica[16,17]. De forma más infrecuente, se ha descrito en tumores sólidos: carcinomas microcíticos, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de mama y adenocarcinomas de ovario[15].

Fisiopatología

El SLT se instaura horas o días después del inicio del tratamiento. Se produce por la liberación masiva del contenido intracelular a la sangre a una velocidad que excede la capacidad del riñón para eliminarlo. Las principales alteraciones metabólicas son: hipercaliemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia, hipocalcemia y, frecuentemente, aumento de la LDH. Cuando este síndrome no se detecta puede evolucionar a acidosis láctica y fallo renal agudo.

Clínica

La presentación clínica varía desde hallazgos analíticos asintomáticos hasta cambios clínicos secundarios a las alteraciones electrolíticas. Algunos síntomas son inespecíficos, como las náuseas, los vómitos, la debilidad y la astenia. Otros signos y síntomas están relacionados con una determinada alteración metabólica-electrolítica. La hipercaliemia es el mayor peligro inmediato, pues puede producir arritmias que desencadenen una muerte súbita. Las alteraciones electrocardiográfi-

cas más frecuentes son las ondas T picudas y el ensanchamiento del QRS. También son comunes los síntomas neuromusculares como las parestesias y los calambres, pero pueden confundirse con los síntomas de la hipocalcemia.

La hipocalcemia se produce como consecuencia directa del aumento de fosfatos en el torrente circulatorio, favoreciendo así la precipitación de fosfato cálcico en los tejidos. De forma indirecta la hipocalcemia también se produce por una disminución de los niveles plasmáticos de calcitriol (1,25-dihidroxivitamina D3)[18]. La hipocalcemia aumenta los niveles de hormona paratiroidea, con la consiguiente disminución de la reabsorción de fosfato en el túbulo proximal y el aumento de la hiperfosfaturia, que a su vez incrementa el riesgo de nefrocalcinosis y obstrucción tubular. Al igual que la hipocaliemia, la hipocalcemia puede presentarse en forma de parestesias y calambres, pero puede desarrollarse también tetania, cuadros confusionales y convulsiones. La hipocalcemia grave puede empeorar la hipocaliemia.

El SLT puede presentar durante su evolución una insuficiencia renal aguda de origen multifactorial en el que la precipitación en los túbulos renales de cristales de fosfato cálcico y ácido úrico (ya que es poco soluble en orina ácida) tienen un papel fundamental.

Prevención y tratamiento

La prevención es el paso fundamental en el manejo del SLT. Identificar a los pacientes de riesgo permite instaurar las medidas preventivas para evitar su desarrollo. La profilaxis debe iniciarse, preferiblemente, 24 h antes del inicio de la quimioterapia, y consiste en hidratación, alopurinol y quelantes orales de fosfato. La hidratación intensiva con suero salino fisiológico (3 l/m^2/d) es fundamental para conseguir una buena diuresis (al menos 100 ml/h), añadiendo si fuese preciso diuréticos osmóticos o diuréticos de asa.

El alopurinol disminuye los niveles de ácido úrico mediante la inhibición de la xantina oxidasa, la enzima responsable de transformar la hipoxantina en xantina y ésta en ácido úrico. Su efecto no se observa hasta 48-72 h de iniciado el tratamiento debido a que inhibe la síntesis de ácido úrico pero no actúa sobre el ya preexistente. El alopurinol se puede administrar vía oral o endovenosa, reservando la última opción para aquellos casos en los que no sea posible la administración oral. La dosis habitual es de 300 mg/d. De forma endovenosa se administran 200-400 mg/m^2/d. La dosis de alopurinol debe ajustarse según el aclaramiento de creatinina.

Los quelantes orales de fosfato son eficaces para el tratamiento de la hiperfosfatemia. Se administra hidróxido de aluminio a dosis de 30 ml 4/d.

Existe controversia en cuanto a la alcalinización de la orina, pues, aunque impide la cristalización del ácido úrico, también favorece la precipitación de complejos calcio-fosfato en los túbulos renales en una situación de hiperfosfatemia concomitante. Debe monitorizarse el pH urinario y mantenerlo entre 7,1-7,5, utilizando si fuese preciso bicarbonato sódico.

Una vez identificados los pacientes de riesgo se debe realizar un control analítico que incluya urea, creatinina, electrólitos, calcio, fosfato y ácido úrico, además de monitorizar el pH urinario para evitar la acidificación de la orina.

Una vez que el SLT se ha establecido, el paciente debe ser cuidadosamente monitorizado. Puede ser necesario realizar controles analíticos cada 4-6 h, y, en el caso de existir hipercaliemia o hipocalcemia, será necesaria la monitorización cardíaca y la realización de ECG hasta la corrección de las alteraciones. Debe incrementarse la hidratación, la dosis de alopurinol hasta 900 mg/d, y añadir diuréticos (furosemida 20-200 mg/4-6 h ev.). La hipercaliemia se trata con insulina, gluconato cálcico, bicarbonato sódico y resinas de intercambio iónico. En los pacientes con hiperfosfatemia e hipocalcemia puede utilizarse calcio oral. Debe evitarse la administración de calcio endovenoso, pues puede producir la precipitación de fosfato cálcico.

Las indicaciones para comenzar hemodiálisis son: hipocalcemia sintomática, fósforo sérico > 3,3 mmol/l (> 10,2 mg/dl), azotemia refractaria a tratamiento, hiperuricemia, disminución de la diuresis a pesar de la utilización de diuréticos, acidosis y sobrecarga de volumen.

HIPERURICEMIA

Etiología y fisiopatología

El ácido úrico representa el principal producto final del catabolismo de las purinas. La xantina oxidasa transforma la hipoxantina en xantina y ésta en ácido úrico. La hiperuricemia en el contexto de las enfermedades malignas es el resultado del alto recambio celular y produce una excreción aumentada de ácido úrico por el riñón. El ácido úrico es poco soluble en pH urinario ácido, favoreciendo la formación de cristales y su depósito en el parénquima renal, el túbulo distal y los túbulos colectores, con obstrucción de la luz tubular y el consiguiente fallo renal. La hiperuricemia se observa principalmente en neoplasias hematológicas y en algunos tumores sólidos de rápido crecimiento, con gran carga tumoral y quimiosensibles.

Clínica

Generalmente, los pacientes se presentan con síntomas secundarios a la uremia o con dolor en fosa renal, sugestiva de cólico nefrítico, en presencia o no de hematuria[19].

Tratamiento

- Hidratación: aproximadamente 3 l/d de suero fisiológico para conseguir una diuresis de 100 ml/h. Una hidratación intensa estimula la filtración glomerular y disminuye la carga renal de ácido úrico y, por lo tanto, la probabilidad de formación de precipitados.
- Alcalinización de la orina: impide la cristalización del ácido úrico. Se utiliza bicarbonato sódico (50-100 mmol/l). Como ya se ha comentado anteriormente, en caso de presentarse la hiperuricemia en el contexto de un SLT, la alcalinización de la orina es controvertida por favorecer también la precipitación de complejos calcio-fosfato en los túbulos renales, importante al existir hiperfosfatemia concomitante con la hiperuricemia.
- Alopurinol: el alopurinol y su metabolito, el oxipurinol, inhiben la enzima xantina oxidasa actuando sobre la síntesis de ácido úrico pero no sobre el ya preexistente, por lo que los niveles de ácido úrico no comienzan a descender hasta 48-72 h de iniciar el tratamiento. La urato oxidasa cataboliza la oxidación de ácido úrico a alantoína, que es de cinco a diez veces más soluble que el ácido úrico en orina y es rápidamente eliminada por el riñón, pero no se encuentra en humanos. La rasburicasa en una urato oxidasa recombinante. La principal ventaja sobre el alopurinol radica en su rápido inicio de acción porque la rasburicasa sí actúa sobre el ácido úrico ya existente. Todavía no está claro si es más eficaz que el alopurinol en la prevención del fallo renal agudo secundario a la hiperuricemia, y su precio es elevado. La dosis de alopurinol es de 300-600 mg/d, pero hay que tener en cuenta las posibles interacciones con otros fármacos como algunos quimioterápicos y anticoagulantes orales para el ajuste de dosis.
- Hemodiálisis en caso de nefropatía hiperuricémica con insuficiencia renal. En presencia de un paciente con hiperuricemia y oliguria no debemos olvidar descartar la obstrucción ureteral por un cálculo realizando una ecografía o una TC renal.

HIPOGLUCEMIA

Etiología y fisiopatología

Las causas de la hipoglucemia pueden ser múltiples; el momento de presentación de los síntomas (hipoglucemia en ayuno o posprandial) ayuda a distinguir entre varias etiologías. La hipoglucemia posprandial se observa principalmente en los pacientes gastrectomizados, pacientes con gastroyeyunostomías, úlcera péptica, etc. La hipoglucemia por ayuno tiene a su vez dos

mecanismos principales: el consumo de glucosa por aumento de la producción de insulina (insulinomas, tratamiento de la diabetes con insulina, sulfonilureas o meglitinida), o secundaria al consumo directo por el propio tumor (principalmente tumores mesenquimales con gran carga tumoral como el mesotelioma y tumores que secretan sustancias con actividad *insulin-like* como el IGF-1 y II). El segundo mecanismo es la producción disminuida de glucosa secundaria a la insuficiencia hormonal (insuficiencia adrenal, hipotiroidismo, deficiencia de glucagón), la malnutrición, la insuficiencia hepática o el uso concomitante de medicamentos como los β-bloqueantes, las sufonamidas, etc.

La causa más frecuente de hipoglucemia en pacientes oncológicos es la ingesta de antidiabéticos orales o el tratamiento con insulina por una diabetes *mellitus* conocida en un paciente que en ese momento precisa unas dosis menores, al variar sus hábitos alimenticios por falta de apetito (frecuente durante los tratamientos activos) o en etapas avanzadas de la enfermedad[19].

Clínica

Con cifras inferiores a 50 mg/dl de glucosa en sangre ya se identifican síntomas de hipoglucemia, caracterizados por astenia, sudoración profusa, palidez y frialdad de piel, debilidad, mareos, náuseas, y síntomas propios de sufrimiento del sistema nervioso central como obnubilación, estupor y coma. A veces los pacientes manifiestan trastornos psicóticos agudos o convulsiones[20].

Tratamiento

Para la hipoglucemia leve (glucemia 50-60 mg/dl) es suficiente administrar carbohidratos vía oral (zumos, refrescos, etc.).

Cuando la hipoglucemia es más importante es necesaria la administración de glucosa endovenosa (25-50 ml al 50% y luego glucosado al 10%) para controlar los síntomas agudos. Siempre que sea posible debe tratarse la causa desencadenante: en caso de ser secundaria a un tumor debe valorarse la resección, y si ésta no es posible la radioterapia, el *debulking,* la quimioembolización, quimioterapia o análogos de la somatostatina. Si existe contraindicación quirúrgica para la resección de un insulinoma puede intentarse también el diazóxido.

El tratamiento sintomático de la hipoglucemia se realiza con corticoides a dosis altas o con glucagón (0,5-1 mg ev., im. o sc.).

El tratamiento de la hipoglucemia posprandial es principalmente dietético. El manejo de la diabetes en un paciente con cáncer es complejo debido a la anorexia y la presencia de náuseas y vómitos. Es fundamental el ajuste dietético con suplementos calóricos, si es preciso, y el reajuste de los antidiabéticos orales y de la insulina. Una monitorización intensiva de la glucemia puede empeorar la calidad de vida del paciente. Debemos tener en cuenta la expectativa de vida del paciente antes de fijar las cifras apropiadas de glucosa en sangre, puesto que muchos pacientes no sufrirán las consecuencias derivadas de la hiperglucemia mantenida a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ralston HH, et al. Cancer-associates hypercalcemia: morbidity and mortality. Clinical experience in 126 treated patients. Ann Int Med 1990;112:499-504.
2. Conroy S, O'Malley B. Hypercalcaemia in cancer. BMJ 2005; 331:954.
3. Nussbaum SR, et al. Single-dose intravenous therapy with pamidronate for the treatment of hypercalcemia of malignancy: comparison of 30-, 60- and 90-mg dosages. Am J Med 1993;95:297-304.
4. Major P, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. J Clin Oncol 2001;19: 558-67.
5. Pecherstorfer M, et al. Efficacy and safety of ibandronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a randomized multicentric comparison to pamidronate. Support Care Cancer 2003; 11:539-47.
6. Stewart AF. Hypercalcemia associated with cancer. N Engl J Med 2005;352:373-9.
7. Walker P, et al. Subcutaneous clodronate: a study evaluating efficacy in hypercalcemia of malignancy and local toxicity. Ann Oncol 1997;8:915-6.
8. Sorensen JB, Andersen MK, Hansen HH. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in malignant disease. J Intern Med 1995;238:97-110.
9. Gross AJ, et al. Atrial natriuretic factor and arginine vasopressin production in tumor cell lines from patients with luna cancer and their relationship to serum sodium. Can Res 1993;53:67-74.

10. Yokoyama Y, et al. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone following carboplatin-paclitaxel administration in a patient with recurrent ovarian cancer. Eur J Gynaecol Oncol 2005;26(5):531-2.
11. Spinazze S, Schrijvers D. Metabolic emergencies. Crit Rev Oncol Hematol 2006;58(1):79-89.
12. Liamis G, et al. Therapeutic approach in patients with dysnatremias. Nephrol Dial Transplant 2006;21(6):1564-9.
13. Canada TW, Weavind LM, Agustin KM. Possible liposomal amphotericin B-induced nephrogenic diabetes insipidus. Ann Pharmacother 2003;37(1):70-3.
14. Tito A. Metabolic emergencies. En: DeVita V. Cancer principles and practice of oncology. 7.ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 2292-9.
15. Yeung SC, Lazo-Díaz G, Gagel R. Metabolic and endocrine emergencies. En: Holland Frei Oncologic Emergencies. Hamilton (ON): BC Decker, Inc; 2002. p. 103-4.
16. Hummel M, et al. Recurrent chemotherapy-induced tumour lysis síndrome (TLS) with renal failure in a patient with chronic lymphocytic leukemia-successful treatment and prevention of TLS with low-dose rasburicase. Eur J Haematol 2005;75: 518-21.
17. Ramachandran A, Majumdar G. Acute tumour lysis syndrome after oral fludarabine in a patient with chronic lymphocytic leukaemia. Hematol J 2004;5:528-9.
18. Ramachandran A, Majumdar G. Acute tumour lysis syndrome after oral fludarabine in a patient with chronic lymphocytic leukaemia. Hematol J 2004;5:528-9.
19. Muñoz MA. Urgencias metabólicas. En: Cortés-Funes H. Oncología médica. Madrid: Nova Sidonia Oncología, SA; 1999. p. 1641-51.
20. De Lorenzo Peñuelas A. Urgencias metabólicas en oncología. En: SEOM. Manual SEOM de Cuidados Continuos. Madrid: Dispublic, SL; 2004. p. 391-406.

Urgencias neurológicas

Ricardo Yaya Tur y Vicente Guillem Porta

INTRODUCCIÓN

Posner, en su obra acerca de las complicaciones neurológicas del paciente con cáncer[1], señala los motivos que justifican su estudio por parte del oncólogo. Según Posner, el aumento progresivo de la incidencia de estas complicaciones en el paciente oncológico, su posible impacto sobre la calidad de vida y la supervivencia, la dificultad de su diagnóstico y la necesidad de una rápida instauración de medidas terapéuticas una vez han sido diagnosticadas, hacen necesario que el oncólogo posea la formación neurológica adecuada que le permita reconocer rápidamente la naturaleza del problema de su paciente y requerir, si procede, la colaboración de los especialistas idóneos. Neurólogos, neurocirujanos, neurorradiólogos, radioterapeutas y oncólogos médicos deben asumir de un modo multidisciplinario el diagnóstico y tratamiento de estos procesos. De la adecuada colaboración de estos profesionales dependerá en gran medida el pronóstico funcional y vital del paciente.

De todas las complicaciones neurológicas que pueden afectar al paciente con cáncer, la compresión medular, el síndrome de hipertensión intracraneal y las crisis comiciales son las que requerirán con mayor frecuencia una atención urgente.

SÍNDROME DE COMPRESIÓN MEDULAR

Definiremos el síndrome de compresión medular (SCM) como el resultado de la compresión de la médula espinal o de las raíces nerviosas que forman la cola de caballo por cualquier lesión relacionada con la enfermedad neoplásica de base.

El pronóstico funcional neurológico del paciente dependerá de la rapidez del diagnóstico y de la prontitud a la hora de establecer los tratamientos adecuados. Por ello, ante la sospecha del cuadro se procederá sin más demora a la realización de las pruebas diagnósticas adecuadas y a la instauración del tratamiento idóneo.

Epidemiología y etiología

Se ha demostrado que aproximadamente el 5% de los pacientes fallecidos por una neoplasia maligna presentan una situación anatomopatológica de compresión medular en el momento de la autopsia[2]. Sin embargo, sólo entre el 1-4% de todos los pacientes con cáncer presentarán síntomas debidos a dicha situación. En el estudio de base poblacional canadiense de Loblaw, et al., un 2,5% de los pacientes con cáncer presentaron al menos un episodio de SCM en los 5 años precedentes a su fallecimiento[3]. Si no tenemos en cuenta las consultas por dolor, el SCM representa la tercera causa de complicación neurológica en el paciente oncológico tras las metástasis cerebrales y las encefalopatías toxicometabólicas.

El tumor primario que con mayor frecuencia se encuentra como responsable del SCM en los varones es el cáncer de pulmón, oscilando su frecuencia entre el 12,2-32% según las series. En las mujeres, la causa más frecuente es el cáncer de mama (12-36,6%). Otras neoplasias malignas primarias

que pueden ser causa de SCM son el cáncer de próstata (4-28,1%), el linfoma (6,3-10%), los sarcomas (2,6-9%), el cáncer de riñón (3,3-10%), el mieloma (4-9%) y los tumores del tracto gastrointestinal (4-7,1%)[1,4-8]. En la serie de Rades[9], que reunió a 1.852 pacientes irradiados por SCM entre 1992-2005, los tumores primarios más frecuentes fueron la mama (21%), próstata (19%) y pulmón (17%). La serie canadiense de Loblaw (3.458 pacientes con SCM) evidenció una preponderancia de la neoplasia de pulmón (23%), seguida de mama (21%) y próstata (18%)[3]. Entre el 3-14% de los SCM sintomáticos se presentan sin que pueda llegar a identificarse un tumor primario. Ambos sexos presentan una incidencia global de SCM similar.



Figura 1. A y B: **imagen de compresión medular en dos niveles en un paciente con metástasis óseas de un carcinoma epidermoide de pulmón. Se aprecia una fractura por aplastamiento de C6 con afectación del muro posterior y ocupación del canal espinal y una metástasis en D1 con infiltración del canal por una masa de partes blandas.**

Topografía del síndrome de compresión medular

Nivel de la lesión

La porción torácica de la médula espinal es la más frecuentemente involucrada en los casos de SCM de origen extradural. El nivel de afectación del canal medular en las distintas series oscila entre el 4,6-15% en los segmentos cervicales, entre el 52,8-81,5% en los torácicos y entre el 21,1-33,3% en los lumbosacros[1,4-6,10]. En una serie de 53 pacientes tratados mediante laminectomía por García-Pinazo, et al.[10], la compresión se produjo en la columna cervical en el 6% de los casos, en la región lumbosacra en el 33% y en la columna torácica en el 60%.

La relativamente baja incidencia de SCM encontrada en la región cervical podría explicarse por dos motivos: en primer lugar, el menor volumen óseo total que representa la columna cervical en comparación con las otras porciones, lo cual disminuiría las probabilidades de afectación metastásica por vía hematógena y, en segundo lugar, la mayor amplitud del canal medular en esta región, lo que permitiría el retraso en la aparición de los síntomas del SCM al tener la masa más espacio libre para su crecimiento antes de afectar al tejido nervioso.

En algunos pacientes, entre el 3-9% según las series, es posible encontrar afectación medular en 2 o más niveles[5,7]. Esta afectación múltiple se pone de evidencia cada vez más frecuentemente debido a la generalización del uso de la resonancia magnética nuclear (RM) como método de diagnóstico ante la sospecha de SCM (Fig. 1).

No parece existir una buena correlación entre el nivel de compresión medular y el tumor primario responsable. A pesar de ello, autores como Helweg-Larsen[4] han encontrado una mayor tendencia del cáncer de pulmón a afectar a la región torácica. Otros, como Sørensen, et al.[5], hallan una mayor propensión del cáncer de mama a afectar a los segmentos torácicos bajos.

Localización de la lesión con respecto al canal medular

Generalmente, el SCM es el resultado de la afectación del canal medular y de las estructuras nerviosas que en él se incluyen, a partir de una

lesión neoplásica que tiene su origen más allá de la duramadre. Con menor frecuencia (6% de todos los SCM), la lesión responsable de la compresión está situada por dentro de la duramadre[6]. Cuando el origen es extradural, el tumor suele afectar inicialmente al cuerpo vertebral o al arco posterior, y desde allí progresa hasta la médula espinal o la cauda equina. En ocasiones, como en el caso de tumores paraespinales (linfomas, neuroblastoma o tumores de origen renal), la invasión tumoral puede producirse a través del orificio de conjunción intervertebral y afectar a las estructuras nerviosas directamente. En otros casos la lesión se sitúa inicialmente en el espacio epidural (Fig. 1).

Si la lesión afecta a la vértebra, es importante la identificación de la región vertebral interesada debido a sus posibles implicaciones quirúrgicas. En una amplia revisión de 563 casos de afectación vertebral como causa de SCM sintomático, Constans, et al.[6] muestran que en el 44,8% de los casos se lesiona el cuerpo vertebral, en el 40,5% el arco posterior, y sólo en el 14,4% de los casos la vértebra se lesiona en toda su extensión. En el 0,3% de los pacientes fue posible identificar una metástasis en el disco intervertebral como responsable del SCM.

Fisiopatología

En el mecanismo íntimo de la afectación neurológica por compresión de la médula espinal de origen extradural intervienen fundamentalmente tres factores: la compresión directa del tejido nervioso por la masa que protruye en el interior del canal medular, el edema que acompaña a dicha masa y la isquemia que se produce en el tejido nervioso como consecuencia de lo anterior. En efecto, la masa que inicialmente se interna en el espacio epidural puede llegar a comprimir el plexo venoso alojado en él provocando una congestión venosa progresiva y el consiguiente edema vasogénico. Se ha demostrado una elevación de la síntesis de prostaglandina E_2 en los segmentos afectos, lo cual puede contribuir a la formación de dicho edema[11]. En esta fase, un tratamiento mediante corticosteroides instaurado con prontitud puede revertir los síntomas neurológicos presentes[12], dando tiempo a la aplicación del tratamiento definitivo. Si el proceso continúa, la presión puede llegar a ser de tal magnitud que el flujo sanguíneo se vea comprometido instaurándose un estado de isquemia. El paso siguiente es la desmielinización de la zona afecta, que será irreversible si la compresión se mantiene el tiempo suficiente.

Otros mecanismos propuestos como responsables del edema y la posterior lesión neuronal que se asocian al SCM son: el incremento de la síntesis local de serotonina, que aumentaría la permeabilidad vascular, y la presencia de un edema citotóxico mediado por agentes como el glutamato.

Clínica

El SCM puede ser la primera manifestación del cáncer. En la serie de base poblacional canadiense de Loblaw, et al. el 0,23% de los pacientes presentaron, como primera manifestación de su enfermedad neoplásica, un SCM[3]. Sin embargo, la frecuencia con la que el SCM se encontrará como la forma de presentación de una neoplasia no conocida hasta ese momento dependerá del tipo de institución en la que se realice el estudio. Así, en un hospital general como el *London Hospital,* hasta un 47% de los SCM diagnosticados representarán el primer signo de la enfermedad[8]. En el otro extremo, en una institución dedicada específicamente al tratamiento de pacientes neoplásicos como el *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) de Nueva York, sólo el 8% de los SCM se darán en pacientes sin cáncer conocido[1].

Cuando el paciente presenta una neoplasia conocida, el intervalo entre el diagnóstico de ésta y la aparición de un SCM varía enormemente en función del tumor primario. De este modo, en el caso del cáncer de mama podemos encontrar periodos de 20 años o más entre ambos diagnósticos. Por el contrario, en el caso del cáncer de pulmón, la mayor parte de los pacientes que son diagnosticados de un SCM presentan los primeros síntomas de éste en los 3 meses que siguen al diagnóstico de la neoplasia.

La evolución del cuadro, tras la aparición del primer síntoma, puede ser: aguda, desarrollándose el SCM completamente en las primeras 48 h (27,6% de los pacientes), subaguda, si dicha evolución se produce en el curso de 1 semana (61%), o crónica, evidenciándose el máximo nivel de deterioro neurológico pasados los 30 días del inicio de los síntomas (11,3%)[6].

Dolor

Es el síntoma más precoz del SCM en la mayor parte de las series. En un grupo de 211 pacientes estudiados en el MSKCC, el dolor fue el síntoma de presentación en el 94% de ellos. Igualmente, es el síntoma que con mayor frecuencia se encuentra presente en el momento del diagnóstico del SCM (97%)[1]. Sin embargo, la ausencia de dolor no debe descartar necesariamente este proceso, especialmente en el caso de ancianos o de niños. En estos últimos el SCM se presenta sin dolor hasta en el 20% de los casos.

En general, el dolor en el SCM se debe a la rotura del periostio vertebral por el tumor. En algunos casos la afectación de las raíces nerviosas o del tejido paravertebral, o la misma compresión de la médula espinal, pueden ser el motivo del dolor percibido por el paciente.

El dolor local producido por el SCM presenta unas características particulares que pueden ayudarnos a distinguirlo de otras algias, fundamentalmente de aquellas de origen degenerativo articular. El dolor de origen degenerativo suele resultar familiar al paciente, que refiere una historia de crisis dolorosas repetidas de larga evolución, rara vez afecta al segmento cervical o a las porciones más bajas de la región lumbar y suele aliviarse con el decúbito y los analgésicos/antiinflamatorios habituales. El dolor por SCM puede afectar a cualquier nivel de la columna vertebral, suele empeorar con el decúbito, y no acostumbra a ceder con los fármacos habituales. En cuanto a la exploración, la presencia de dolor al percutir sobre la zona afecta puede ayudar a la localización del nivel de la lesión, pero este signo sólo se encuentra en aproximadamente la mitad de los casos.

Cuando la masa responsable del SCM afecta, además, a las raíces nerviosas de ese segmento, causa un dolor de tipo radicular. Este dolor se presenta habitualmente después del dolor local y se irradia a las extremidades siguiendo los territorios definidos por los dermatomas.

Es importante identificar el SCM en esta fase de la enfermedad, cuando el síndrome neurológico completo aún no se ha desarrollado, pues, como veremos más adelante, el pronóstico se ensombrece según se van añadiendo los restantes signos clínicos que lo componen.

Pérdida de fuerza

En el momento del diagnóstico entre el 60,8-74% de los pacientes con SCM presentan pérdida de fuerza de algún miembro[1,4]. En general, esta pérdida de fuerza se debe a la lesión de la primera neurona motora por la compresión de los haces corticospinales. En este caso el paciente suele presentar una debilidad bilateral y simétrica de ambas extremidades inferiores. La debilidad es de predominio proximal al inicio del cuadro, dificultando al paciente la subida de escaleras o su incorporación desde un asiento bajo. Progresivamente se van afectando los territorios motores más distales. El examen físico revelará, además, una espasticidad, una hiperreflexia con aumento del área reflexógena, un *clonus* rotuliano y/o aquíleo y un reflejo cutaneoplantar extensor bilateral, todo ello como manifestación de un síndrome de primera neurona motora. Si la instauración de la compresión medular es muy rápida podríamos encontrar un paciente gravemente parético aunque con una flacidez y una hipoarreflexia asociadas.

En el caso de que la compresión afecte a la cola de caballo nos encontraremos ante un síndrome de segunda neurona motora. Este síndrome se manifestará por debilidad de las extremidades inferiores, inicialmente distal, dificultando al paciente el descenso de escaleras, flacidez, amiotrofia, hiporreflexia aquílea y reflejo cutaneoplantar flexor o indiferente.

En cuanto a la intensidad de la paresia en el momento del diagnóstico, entre el 23-39,2% de los

pacientes conservan la capacidad de deambulación, entre el 12,4-33,8% presentan una paresia que impide la deambulación sin ayuda, y entre el 43-48,4% son incapaces de caminar[4,6].

Alteraciones de la sensibilidad

Entre el 53-77,7% de los pacientes presentan alteraciones subjetivas u objetivas de la sensibilidad en el momento del diagnóstico[1,4]. Sólo excepcionalmente (0,5% de los casos)[1] la pérdida de la sensibilidad en un territorio es el síntoma de presentación del SCM. Habitualmente, el paciente presenta parestesias como primer síntoma de la alteración sensitiva. Tanto la sensación subjetiva como el posterior déficit objetivo de la sensibilidad suelen iniciarse en los dedos de las extremidades inferiores, y progresan de forma ascendente a medida que se instaura el SCM hasta alcanzar el nivel de la compresión. Esto último no es constante, pudiendo hallarse el punto anatómico de compresión varios segmentos por encima o por debajo del nivel sugerido por la exploración clínica. Las primeras sensibilidades en alterarse son la vibratoria y la posicional, mientras que la térmica y la dolorosa suelen conservarse durante más tiempo. Cuando el nivel de compresión es inferior a la cuarta vértebra lumbar (L4) se pondrán en evidencia los síndromes neurológicos específicos de aquellos territorios: síndrome del epicono entre L4-S2, síndrome del cono entre S3 y el cono medular, y síndrome de la cola de caballo cuando son afectadas las raíces nerviosas.

Alteraciones del sistema nervioso autonómico

Las alteraciones autonómicas se presentan como primer signo del SCM hasta en el 2,34% de los casos[6]. Desgraciadamente, dichas alteraciones se hallan presentes en un porcentaje muy elevado de los pacientes en el momento del diagnóstico (entre el 37,3-52%, según las series)[1,4]. La alteración más frecuente del sistema nervioso autonómico causada por el SCM es la pérdida del control vesical. Esta pérdida de control puede reflejarse tanto en una incontinencia urinaria como en retenciones, que ocasionalmente pueden ser indoloras. Es importante distinguir la verdadera pérdida del control esfinteriano de los «accidentes» urinarios causados por la debilidad del paciente, que se ve imposibilitado de atender por sí mismo a sus necesidades a pesar de conservar íntegra la sensación de repleción vesical.

En otras ocasiones, la alteración autonómica puede manifestarse en forma de íleo paralítico, incontinencia fecal, trastornos de la sudación, trastornos de la tensión arterial o síndrome de Claude Bernard-Horner.

Otros síntomas

Otros signos y síntomas que más raramente se encuentran en pacientes con SCM son: ataxia, probablemente como resultado de la afectación de los haces espinocerebelosos, diplopía, nistagmo, mioclonías, signo de Lhermitte y síndrome de Brown-Séquard.

Diagnóstico del síndrome de compresión medular

La evidencia de uno o varios de los síntomas anteriormente expuestos debe hacer sospechar al clínico la presencia de un SCM. El examen radiográfico de mayor utilidad para confirmar esta sospecha es, sin duda, la RM. Sin embargo, exploraciones como la radiografía simple de columna (RSC), la gammagrafía ósea, la mielografía o la tomografía axial computarizada (TC) pueden ser de gran utilidad.

Aunque es evidente que la RSC no proporcionará el diagnóstico definitivo de la compresión medular sí puede resultar orientativa, especialmente en aquellos pacientes que presenten un cuadro clínico compatible. Graus, et al.[13] encuentran un SCM en el 87% de los pacientes con un colapso vertebral mayor del 50%, en el 31% de aquellos con erosión del pedículo, y sólo en el 7%

de los pacientes que únicamente presentaban una lesión metastásica, afectando al cuerpo vertebral sin producir su colapso. Otros estudios muestran que la probabilidad de hallar una metástasis epidural es máxima (86%) cuando se combinan una clínica compatible y una alteración en la RSC. En contraste, sólo una tercera parte de los linfomas responsables de un SCM presentan una RSC alterada. Una proporción semejante se encuentra en los tumores pediátricos.

En general, la gammagrafía ósea es al menos tan sensible como la RSC, aunque menos específica, en el diagnóstico de las metástasis óseas. Por ello, es un buen método para el cribaje de dichas lesiones, si bien tampoco puede confirmar de forma definitiva el diagnóstico de SCM.

La TC de columna es más sensible y específica que las dos anteriores en la detección de metástasis vertebrales. Además, permite identificar lesiones paravertebrales y descartar procesos benignos como responsables del SCM. Sin embargo, la información que proporciona se limita al segmento de la columna vertebral estudiado.

La mielografía fue, hasta la aparición de la RM, el método diagnóstico de elección del SCM. Sin embargo, su naturaleza invasiva, la posibilidad de que la inyección del producto de contraste empeore la clínica presente y el hecho de precisar múltiples punciones en el caso de hallarse un bloqueo completo, la han relegado a un segundo plano tras la RM. Esta última exploración es en la actualidad la más indicada en el caso de sospecha clínica de SCM. Cuando se decide el uso de esta técnica como método diagnóstico, debe solicitarse el estudio de toda la extensión del canal medular. La RM resulta mínimamente invasiva, es altamente sensible y específica, permite identificar múltiples niveles de compresión y puede revelar la presencia de otras metástasis espinales, leptomeníngeas e intramedulares o de masas paravertebrales[14,15]. Lamentablemente, la RM no siempre es fácilmente accesible para todos los centros sanitarios, por lo que la TC o la mielografía pueden ser aún de utilidad.

En el diagnóstico diferencial del SCM deben considerarse procesos tales como tumores primarios medulares, tumores primarios o metástasis intradurales, malformaciones arteriovenosas, mielitis transversa, hematomas o abscesos epidurales, mielopatía rádica e incluso hernias discales.

Tratamiento de la compresión medular

El tratamiento del SCM debe instaurarse lo más rápidamente posible. Las opciones disponibles son cuatro: corticoterapia, radioterapia, quimioterapia y descompresión quirúrgica. Estas modalidades de tratamiento no son excluyentes entre sí.

Ante la sospecha de SCM debe iniciarse un tratamiento inmediato mediante corticosteroides. El beneficio de éstos se obtiene tanto por su efecto antineoplásico directo (linfoma) como por su acción antiedema[12]. La mayor parte de los autores están de acuerdo en que debe ser la dexametasona el corticosteroide a utilizar. Sin embargo, no existe un consenso en cuanto a las dosis que deben ser administradas. Esquemas de tratamiento que incluyen un *bolus* endovenoso (ev.) de 100 mg seguido de 24 mg/6 h ev., parecen tener un efecto mayor sobre el alivio del dolor local[16]. Estas altas dosis de corticoides no demostraron superioridad en el mantenimiento o mejoría de la función neurológica frente a esquemas con dosis menores (10 mg ev. seguidos de 4 mg/6 h) como se vio en el estudio de Vecht, et al., que únicamente reunió a 37 pacientes[17]. La serie de Sørensen, et al. (n = 57 pacientes), en la que se compararon altas dosis de dexametasona tras radioterapia contra radioterapia sola, demostró un incremento del porcentaje de pacientes que conservaron su capacidad de deambulación a los 3 meses del fin de la radioterapia (81 *vs* 63%; p = 0,046) a favor del grupo tratado con corticoides[18].

La radioterapia es considerada por la mayoría de los autores como el tratamiento definitivo de elección en la mayoría de los casos de SCM, recomendándose su inicio lo antes posible una vez establecido el diagnóstico. El volumen blanco debe extenderse dos cuerpos vertebrales por encima y por debajo del punto de compresión. Las dosis a administrar oscilan entre 200-300 cGy por fracción, sin sobrepasar la dosis total de 4.000 cGy, en el curso de 2-3 semanas. Algunos autores recomiendan una dosis inicial más alta por fracción

(500 cGy durante los primeros 3 días) con el fin de conseguir un efecto máximo durante las primeras horas del tratamiento. Sin embargo, ninguna de estas pautas ha podido demostrar superioridad sobre las otras en estudios aleatorizados[4,19,20].

Las indicaciones clásicas de la radioterapia en los SCM son: la presencia de tumores radiosensibles (linfoma, mieloma, carcinoma de células pequeñas de pulmón, germinomas, sarcoma de Ewing, neuroblastoma), expectativa de supervivencia inferior a 3 meses, déficit neurológico completo por debajo del nivel de compresión establecido durante más de 48 h, afectación espinal difusa o a varios niveles e imposibilidad de intervención quirúrgica en el paciente. Las indicaciones clásicas de la cirugía son, por el contrario, los tumores radiorresistentes (sarcomas, renal), inestabilidad espinal evidente, compresión debida a fragmentos óseos o a deformidad espinal, dolor intratable y fallo a la radioterapia[1,21].

Sin embargo, recientes estudios apoyan el uso precoz de la cirugía en los casos de SCM con o sin radioterapia posterior. Así, Klimo, et al. publicaron en 2005 un metaanálisis en el que se analizaron los resultados de 28 estudios con más de 1.500 pacientes tratados por SCM con radioterapia o cirugía. Si bien la mayor parte de estos estudios no eran aleatorizados, los autores concluyen que existe una ventaja de la cirugía cuando ésta se emplea inicialmente. Los datos aportados en este metaanálisis confieren a los pacientes tratados con cirugía 1,3 veces más posibilidades de conservar la capacidad de deambular tras el tratamiento que los pacientes tratados con radioterapia, y dos veces más posibilidades de recuperar dicha capacidad en el caso de iniciar el tratamiento en situación de paresia. Las tasas de éxito (pacientes ambulatorios tras tratamiento) son del 85 y 64%, respectivamente, para cirugía y radioterapia[22].

En la misma línea se encuadra el estudio de Patchell, et al., en el que se comparó la descompresión quirúrgica directa seguida de radioterapia (30 Gy en 10 fracciones) con radioterapia sola. Se consiguió reclutar un total de 101 pacientes que fueron estratificados según la institución, el tipo tumoral, el estado funcional previo y la estabilidad relativa del raquis. El 84% de los pacientes tratados con cirugía y radioterapia mantuvieron su capacidad de deambulación tras el tratamiento, mientras que sólo el 57% de los tratados únicamente con radioterapia lo consiguieron (p = 0,001). También fue superior el tratamiento combinado cuando se analizó el tiempo en que se mantuvo la capacidad de deambulación tras el tratamiento (mediana: 122 *vs* 13 días; p = 0,003), así como en el porcentaje de pacientes paréticos en el momento de la inclusión que recuperaron la capacidad de deambular tras el tratamiento (62 *vs* 19%; p = 0,01)[23]. Este último trabajo ha sido criticado por los pobres resultados obtenidos en la rama de radioterapia sola.

El papel de la quimioterapia queda limitado al caso de tumores quimiosensibles en niños, terapia adyuvante en tumores quimiosensibles en adultos y en los casos en los que no es posible un tratamiento mediante radioterapia y/o cirugía. En casos muy seleccionados, pacientes con tumores quimiosensibles y síntomas neurológicos ausentes o mínimos, podría considerarse la quimioterapia como única opción. Vela, et al.[24] publicaron los resultados de un estudio sobre 10 pacientes con SCM y linfoma no Hodgkin en el que cuatro de ellos presentaron una respuesta completa tras ser tratados con quimioterapia tipo CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona). La quimioterapia se administró como tratamiento adyuvante en cuatro pacientes y como terapia única en tres de ellos.

Pronóstico del síndrome de compresión medular y factores que lo determinan

La mediana de supervivencia de los pacientes diagnosticados de SCM en las diferentes series no se aleja mucho de los 3,6 meses referidos en el estudio prospectivo de Helweg-Larsen sobre 153 pacientes consecutivos[4]. Esta supervivencia acostumbra a ser mayor en los pacientes cuyo tumor primario es un linfoma o un cáncer de mama (mediana de 4,9 y 9,2 meses, respectivamente) que en aquellos cuya enfermedad de base es un cáncer de pulmón (1,5 meses)[5].

El factor que más influye en el pronóstico del SCM es el estado neurológico motor del paciente en el momento del diagnóstico. En el estudio de

Kim, et al.[25] resulta ser el único factor que muestra significación estadística en un análisis multivariante (p = 0,0058) cuando se le compara con otros factores también propuestos como el grado de bloqueo del canal medular o la radiosensibilidad del tumor primario. El porcentaje de pacientes que recuperan o mantienen la capacidad de deambulación tras el tratamiento oscila entre el 90-100% de aquellos que caminaban por sí mismos al iniciarse éste, entre el 36-55% de los pacientes paréticos en el momento del diagnóstico, y entre el 7-28% en el caso de los pacientes en los que la deambulación era imposible[4,25].

Otros factores que han sido también considerados como determinantes del pronóstico del SCM son: la rapidez de progresión de los síntomas, la respuesta inicial a la dexametasona, el grado de afectación sensitiva, el grado de afectación esfinteriana y la situación, anterior o posterior, de la masa responsable de la compresión con respecto al canal medular.

En la reciente serie de Rades, et al.[9], se analizaron los factores pronóstico para el control local en los pacientes con SCM y para supervivencia. En el primer caso los factores con mayor poder pronóstico a la hora de determinar el control local en estos pacientes fueron la presencia o no de metástasis viscerales en el momento de iniciarse la radioterapia (p < 0,001) y el tipo de esquema de radioterapia administrado (corto *vs* largo) (p < 0,001). Cuando se analizaron los factores pronóstico para supervivencia las variables que resultaron significativas fueron: el tipo tumoral (p < 0,001), la presencia de metástasis óseas en otras localizaciones (p = 0,018), la presencia de metástasis viscerales, el intervalo entre el diagnóstico de cáncer y la aparición del SCM (≤ 15 meses *vs* > 15 meses), el estado ambulatorio previo a la radioterapia y el tiempo de desarrollo del deterioro motor antes de la radioterapia (≤ 14 *vs* > 14 días) (p < 0,001 en todos los casos).

En la práctica diaria, el factor que probablemente determina con mayor fuerza el porvenir neurológico de un paciente con un SCM incipiente es el grado de sospecha diagnóstica que su situación provoca en el médico que le asiste. Una formación neurológica adecuada del clínico permitirá un rápido diagnóstico y la inmediata instauración del tratamiento adecuado.

HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL

El cerebro y el resto de los componentes que ocupan la cavidad intracraneal, sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR), se encuentran envueltos por un marco inextensible que es el cráneo. Cualquier aumento del volumen de uno de ellos o la aparición de una nueva estructura como un tumor primario, una metástasis o el edema asociado a ella, provocará un incremento de la presión dentro de la cavidad intracraneal. Este aumento de la presión intracraneal tratará de ser compensado inicialmente, ya sea por una disminución del volumen de los componentes no alterados o por el desplazamiento de las estructuras. Cuando estos mecanismos de compensación son superados o la aparición del nuevo volumen se produce de forma muy rápida, se hacen evidentes los signos del síndrome de hipertensión intracraneal (SHI).

Clínica

En el paciente afecto de SHI suelen hallarse uno o varios de los siguientes síntomas: cefalea, vómitos, alteraciones del nivel de conciencia, edema de papila y los signos secundarios a las diferentes herniaciones del tejido cerebral que pueden producirse como consecuencia del desplazamiento de las estructuras intracraneales.

La cefalea es el síntoma inicial en el 50% de los casos. Está causada por la tracción o irritación de la duramadre o de los vasos intracraneales. Su localización puede ser holocraneal, frontal u occipital. Su intensidad progresa a lo largo de varias semanas, aunque puede presentarse en ocasiones de forma brusca. Es característicamente más intensa por las mañanas y se agrava con maniobras como la de Valsalva. Suele aliviar tras el vómito.

El vómito «en escopetazo» referido en los textos clásicos es más frecuente en los niños, especialmente si el tumor afecta a la fosa posterior. En los adultos el vómito suele precederse de náuseas.

Las herniaciones del tejido cerebral determinan la aparición de signos tales como alteraciones pupilares, trastornos del nivel de conciencia, alteraciones del ritmo cardiorrespiratorio e incluso, en el

caso de la herniación del *uncus* del lóbulo temporal o del hipocampo, una hemiparesia homolateral a la lesión (fenómeno de Kernohan), como consecuencia de la compresión del pedúnculo contralateral por el hipocampo[1]. Sin el tratamiento adecuado, el SHI provocará la muerte del paciente.

Tratamiento

Si bien el SHI puede desarrollarse a lo largo de varias semanas e incluso meses, su descompensación constituye una verdadera situación de emergencia. El tratamiento debe ser una combinación de corticosteroides, soluciones hiperosmolares como el manitol e hiperventilación forzada. Los corticosteroides, con el fin de aprovechar su efecto antiedema[11], deben administrarse precozmente y a altas dosis, 100 mg de dexametasona en *bolus* ev. seguidos de 40-100 mg/24 h, dependiendo de la evolución del cuadro. El manitol se administrará en solución ev. al 20%, de 0,5-2 mg/kg de peso en infusión de 10-20 min. Si el paciente está inconsciente e intubado se forzará la hiperventilación hasta conseguir una pCO_2 de 25-30 mmHg. Esto provocará una vasoconstricción y, por lo tanto, la disminución del volumen sanguíneo intracraneal. Otros fármacos que pueden utilizarse en el SHI descompensado son la furosemida (15-30 min después del manitol), los barbitúricos (en caso de SHI refractario a otros tratamientos) y otros fármacos como el glicerol. En cualquier caso, no debe olvidarse que el SHI puede ser, en ocasiones, la fase final de la enfermedad del paciente afecto de un tumor cerebral primario o de metástasis cerebrales de un cáncer sistémico.

Crisis comiciales en el paciente con cáncer

La frecuencia con que los pacientes afectos de tumores cerebrales, primarios o metastásicos presentan crisis comiciales depende de la rapidez de crecimiento de dichos tumores dentro de la cavidad intracraneal y de la porción del tejido cerebral a la que afecten. Así, tumores de lento crecimiento como los oligodendrogliomas se asocian con epilepsia hasta en el 90% de los casos. Por el contrario, en el caso de las metástasis cerebrales o de los gliomas de alto grado, cuyo crecimiento es generalmente más rápido, las crisis comiciales pueden darse hasta en el 30-40% de los pacientes[1]. En el caso particular de los melanomas, cuyas metástasis cerebrales suelen situarse en el área cortical, el porcentaje de pacientes que presentan crisis comiciales en algún momento de su enfermedad puede superar el 50%[26].

Es evidente que las crisis repetidas pueden provocar un importante deterioro neurológico del paciente e incluso llevarle a la situación de *status epilepticus,* comprometiendo su vida. Por ello, el rápido control de dichas crisis es fundamental.

La necesidad de un tratamiento anticomicial profiláctico en los pacientes con metástasis cerebrales ha sido objeto de polémica en los últimos años. Sin embargo, su uso no demuestra ventajas, en estudios aleatorios, cuando se compara con placebo[27]. Posner[1] recomienda el tratamiento profiláctico sólo en el caso de metástasis por melanoma.

Ante una crisis prolongada o repetitiva, el tratamiento de elección será el diacepam ev. a la dosis de 5-10 mg. Posteriormente, se puede administrar una dosis de impregnación de fenitoína si éste va a ser el fármaco a utilizar como tratamiento a largo plazo (1.000-1.200 mg ev., sin superar los 50 mg/min y con el paciente monitorizado). No debemos olvidar que el edema cerebral puede desempeñar un papel importante en la irritación neuronal que genera la crisis. Por ello, un *bolus* de dexametasona debe considerarse en caso de ausencia de respuesta al tratamiento habitual.

La elección del fármaco adecuado como tratamiento de mantenimiento en el paciente con epilepsia secundaria a metástasis cerebrales también resulta un tema polémico. Todos los fármacos anticomiciales presentan efectos secundarios, y su manejo en el paciente con cáncer no siempre es sencillo. Posner[1] es partidario de comenzar con fenitoína (100 mg/8 h v.o.). Sin embargo, muchos pacientes reciben además tratamiento mediante corticosteroides. Éstos pueden aumentar la metabolización de fármacos como la fenitoína, alterando sus niveles plasmáticos. A su vez, la fenitoína y el fenobarbital pueden disminuir los niveles de corticosteroides en plasma.

Por otra parte, un porcentaje no despreciable de pacientes estará siendo tratado con citostáticos. Algunos de ellos, como el BCNU o el carboplatino, pueden provocar la disminución de los niveles plasmáticos de los anticonvulsivantes por un efecto de inducción enzimática. Lo mismo puede ocurrir en sentido contrario, produciéndose una disminución de la eficacia del tratamiento antineoplásico. Por este motivo, algunos autores como Vecht[28] o Wen[29] recomiendan iniciar el tratamiento con antiepilépticos no inductores enzimáticos. En cualquier caso, todos los autores están de acuerdo en que debe utilizarse inicialmente un solo fármaco, admitiéndose el tratamiento con varios fármacos sólo si las crisis no son controladas con las dosis máximas del primero.

La discusión clásica de si deben prescribirse antiepilépticos de forma profiláctica en los pacientes con tumores cerebrales primarios, metástasis cerebrales o incluso tras craneotomías parece decantarse a favor de los partidarios de la abstinencia terapéutica hasta la presentación de la primera crisis, tras la publicación de varios estudios aleatorizados y metaanálisis[30-34].

Por último, recordaremos que la colaboración con neurólogos y neurocirujanos es de suma importancia para el correcto control de los pacientes oncológicos que presenten crisis comiciales, y su colaboración debe ser requerida por el oncólogo siempre que el caso lo requiera.

BIBLIOGRAFÍA

1. Posner JB. Neurologic complications of cancer. Filadelfia (PA): FA Davis Company; 1995.
2. Barron KD, Hirano A, Araski S, et al. Experiences with metastatic neoplasms involving the spinal cord. Neurology. 1959;9:91-106.
3. Loblaw DA, Lapierre NJ, Mackillop WJ. A population-based study of malignant spinal cord compression in Ontario. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2003;15(4):211-7.
4. Helweg-Larsen S. Clinical outcome in metastatic spinal cord compression: a prospective study of 153 patients. Acta Neurol Scand. 1996;94:269-75.
5. Sørensen PS, Børgesen SE, Rasmusson B, et al. Metastatic epidural spinal cord compression: results of treatment and survival. Cancer. 1990;65:1502-8.
6. Constans JP, Divitiis E, Donzelli R, et al. Spinal metastases with neurological manifestations: review of 600 cases. J Neurosurg. 1983;59:111-8.
7. Landmann C, Hünig R, Gratzl O. The role of laminectomy in the combined treatment of metastatic spinal cord compression. Int J Radiation Oncology Biol Phys. 1992;24:627-31.
8. Stark RJ, Henson RA, Evans SJW. Spinal metastases: a retrospective survey from a general hospital. Brain. 1982;105:189-213.
9. Rades D, Fehlauer F, Schulte R, et al. Prognostic factors for local control and survival after radiotherapy of metastatic spinal cord compression. J Clin Oncol. 2006;24:3388-93.
10. García-Pinazo A, Ramírez PC, Rivas PP, et al. Utility of surgery in the treatment of epidural vertebral metastases. Acta Neurchir. 1990;103:131-8.
11. Siegal T, Shohami E, Shapira Y, et al. Indomethacin and dexamethasone treatment in experimental neoplastic spinal cord compression. Part 2: Effect on the edema and prostaglandin synthesis. Neurosurgery. 1988;22:334-9.
12. Delattre JY, Arbit E, Thaler HT, et al. A dose-response study of dexamethasone in a model of spinal cord compression caused by epidural tumor. J Neurosurg. 1989;70:920-5.
13. Graus F, Krol G, Foley KM. Early diagnosis of spinal epidural metastasis (SEM): correlation with clinical and radiological findings. Program/Proceedings American Society of Clinical Oncology. 1985; 4:269[abstract].
14. Loughrey GJ, Collins CD, Todd SM, et al. Magnetic resonance imaging in the management of suspected spinal canal disease in patients with known malignancy. Clin Radiol. 2000;55: 849- 55.
15. Cook AM, Lau TN, Tomlinson MJ, et al. Magnetic resonance imaging of the whole spine in suspected malignant spinal cord compression: impact on management. Clin Oncol (R Coll Radiol). 1998;10:39-43.
16. Greenburg HS, Kim JH, Posner JB. Epidural spinal cord compression from metastatic tumor: results of a new treatment protocol. Ann Neurol. 1980;8:361-6.
17. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Van Putten WLT, et al. Initial bolus of conventional vs. high-dose dexamethasone in metastatic spinal cord compression. Neurology. 1989;39:1255-7.
18. Sørensen S, Helweg-Larsen S, Mouridsen H, et al. Effect of high-dose dexamethasone in carcinomatous metastatic spinal cord compression treated with radiotherapy: a randomised trial. Eur J Cancer. 1994;30:22-7.
19. Maranzano E, Latini P. Effectiveness of radiation therapy without surgery in metastatic spinal cord compression: final results from a prospective trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995;32:959-67.
20. Maranzano E, Latini P, Beneventi S, et al. Radiotherapy without steroids in selected metastatic spinal cord compression patients: a phase II trial. Am J Clin Oncol. 1996;19:179-83.
21. Fuller BG, Heiss J, Oldfield EH. Oncologic emergencies. Spinal cord compression. En: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer. Principles and practice of oncology. 5.ª ed. Filadelfia (PA): JB Lippincott Company; 1997. p. 2476-86.
22. Klimo P Jr, Thompson CJ, Kestle JRW, Schmidt MH. A meta-analysis of surgery vs. conventional radiotherapy for the treatment of metastatic spinal epidural disease. Neurooncology. 2005;7:64-76.
23. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. Lancet. 2005; 366:643-8.
24. Vela D, Ribera JM, Florensa R, et al. Compresión medular en los linfomas no hodgkinianos: estudio de 10 pacientes. Med Clin (Barc). 1997;109:375-7.
25. Kim RY, Spencer SA, Meredith RF, et al. Extradural spinal cord compression: analysis of factors determining functional prognosis-prospective study. Radiology. 1990;176:279-82.
26. Byrne TN, Cascino TL, Posner JB. Brain metastasis from melanoma. J Neurooncol. 1983;1:313-7.
27. Glantz M, Friedberg M, Cole B, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled trial of anticonvulsivant prophylaxis in adults with newly diagnozed brain metastases. Program/Proceedings American Society of Clinical Oncology. 1994;13:176[abstract].
28. Vecht CJ. Brain metastases from solid extracranial tumors. Clinical diagnosis and management. En: Twijnstra A, Keyser A, Ongerboer de Visser BW, eds. Neurooncology. Primary tumors and neurological complications of cancer. Amsterdam: Elsevier; 1993. p. 198-204.
29. Wen PY, Schiff D, Kesari S, et al. Medical management of patients with brain tumors. J Neurooncol. 2006;80:313-32.
30. Glantz M, Cole B, Friedberg M, et al. A randomised blinded, placebo-controlled trial of divalproex sodium prophylaxis in adults with newly-diagnosed brain tumors. Neurology. 1996;46:985-91.
31. Forsyth PA, Weaver S, Fulton D, et al. Prophylactic anticonvulsants in patients with brain tumour. Can J Neurol Sci. 2003;30(2): 106-12.
32. De Santis A, Villani R, Sinisi M, et al. Add-on phenytoin fails to prevent early seizures after surgery for supratentorial brain tumors: a randomized controlled study. Epilepsia. 2002;43(2): 175- 82.
33. Sirven JI, Wingerchuk DM, Drazkowsky JF, et al. Seizure prophylaxis in patients with brain tumors: a meta-analysis. Mayo Clin Proc. 2004;79:1489-94.
34. Kuijen JMA, Teernstra OPM, Kessels AGH, et al. Effectiveness of antiepileptic prophylaxis used with supratentorial craniotomies: a meta-analysis. Seizure. 1996;5:291-8.

Urgencias respiratorias oncológicas

Manuel Cobo Dols, Julia Alcaide García y Vanesa Gutiérrez Calderón

HEMOPTISIS MASIVA

Definición, causas y factores predisponentes

La hemoptisis se define como la expulsión de sangre acompañada de tos, proveniente del árbol traqueobronquial. La clasificación de la hemoptisis se hace en moderada o masiva. En ocasiones se clasifica de esta forma como algo trivial, de manera arbitraria, por la dificultad que hay de cuantificar la cantidad de sangre. Pero es importante diferenciar aquella hemoptisis masiva que puede comprometer la vida y requiere asistencia médica inmediata.

La hemoptisis masiva se experimenta en aproximadamente el 5% de los pacientes con hemoptisis. La definición de hemoptisis masiva varía desde la expectoración de 100 ml de sangre en un solo episodio, hasta más de 600 ml en el curso de 24 h[1,2]. El sangrado en la vía aérea puede ocasionar compromiso vital por obstrucción aérea, hipotensión, aspiración o anemia. La hemorragia fatal ocurre en un tercio de los pacientes con hemoptisis masiva y el riesgo de muerte está directamente relacionado con la cantidad de sangre expectorada[3]. Otros factores asociados con la mortalidad incluyen el tiempo de hemorragia, la reserva pulmonar previa y la cantidad de sangre retenida en los pulmones. La muerte que se atribuye a la hemorragia endobronquial y alveolar es usualmente debida a asfixia en lugar de exanguinación.

Los factores que predisponen a la hemoptisis en pacientes con cáncer incluyen anormalidades hematológicas como la neutropenia febril o la trombocitopenia secundarias al tratamiento antineoplásico o por infiltración de la médula ósea, o bien por coagulopatía secundaria a disfunción hepática. En pacientes con enfermedades hematológicas malignas y en aquellos sometidos a trasplante de médula ósea, hay un incremento del riesgo de desarrollar infecciones fúngicas necrotizantes angioinvasivas (aspergillosis, mucormicosis), y, consecuentemente, infarto pulmonar y hemorragia. En general, los factores que contribuyen a la hemoptisis fatal son: el daño alveolar difuso, trombocitopenia, coagulopatía, infecciones virales o bacterianas, sepsis, transfusiones de sangre masivas, daño pulmonar por radiación, y daño pulmonar debido a agentes quimioterápicos.

En cualquier caso, los pacientes portadores de un carcinoma de pulmón o metástasis pulmonares de otras enfermedades malignas son los que con mayor frecuencia experimentan hemoptisis. De hecho, el carcinoma de pulmón es la causa más frecuente de hemoptisis masiva en pacientes oncológicos por encima de los 40 años. Los pacientes con carcinoma broncogénico suelen tener hemoptisis en el 10-20% de los casos, aunque sólo experimentan hemoptisis fatal en el 3%[4,5]. En orden de frecuencia, los tipos histológicos de neoplasias pulmonares que cursan con sangrado pulmonar son: el carcinoma microcítico, escamoso, adenocarcinoma y tumores carcinoides bronquiales. La hemoptisis secundaria a metástasis pulmonar es más frecuentemente asociada con melanoma, cáncer de mama, renal, laríngeo y colon. Otros tumores como el cáncer de esófago pueden

causar hemoptisis por una extensión directa al árbol traqueobronquial.

Clínica, diagnóstico e intervenciones terapéuticas

La clínica de los pacientes con hemoptisis masiva suele ser hipotensión, taquicardia, sudoración, disnea, tos, fiebre, náuseas y dolor torácico. Se debe realizar un diagnóstico diferencial de otras entidades como el sangrado del área orofaríngea y la hematemesis. Tras la confirmación de la hemoptisis, el diagnóstico se deberá enfocar a la diferenciación de sus posibles causas, desde la propia neoplasia como origen, a una simple bronquitis. El proceso diagnóstico deberá incluir una historia médica detallada, parámetros de laboratorio, radiografía de tórax, broncoscopia y escáner de tórax. Si se sospecha un desorden vascular, o no está claro el origen del sangrado, se debería realizar una angiografía pulmonar.

La gravedad de la presentación clínica dependerá de ciertos factores como la cantidad y duración del sangrado, el grado de vía aérea obstruida y de la cantidad de pulmón afectado, el estado general previo del paciente y la existencia de otras comorbilidades. La vía aérea debe ser mantenida, y se recomienda la intubación en caso de sangrado rápido, afectación ventilatoria, disnea grave o hipoxia. Los pacientes con inestabilidad hemodinámica pueden requerir administración de apoyo de volumen, oxigenoterapia, corrección de la coagulopatía y supresión de la tos. Para pacientes que sangran de un solo pulmón, y para prevenir la aspiración del pulmón no afectado, es conveniente la posición en decúbito supino, con el hemitórax afecto en posición baja. Otras medidas generales incluyen la administración de antitusígenos, antibioterapia o tratamiento antifúngico si se sospecha sobreinfección añadida por alguno de estos gérmenes, esteroides, antifibrinolíticos, etc.

El sitio de sangrado debe ser identificado. Para pacientes inestables, se procederá a la intubación selectiva unilateral guiada con broncoscopia[6,7], aunque con ciertas connotaciones. Para sangrado pulmonar del lado derecho, se intubará el bronquio principal izquierdo sobre el broncoscopio; sin embargo, en caso de hemorragia masiva izquierda, la intubación selectiva del pulmón derecho no se recomienda debido al riesgo de oclusión del lóbulo superior derecho, y una posible alternativa en este caso sería utilizar un tubo endotraqueal de doble luz para aislar el pulmón afectado[8].

Para aliviar el sangrado, se puede utilizar un balón guiado por catéter endoscópico con el objetivo de taponar el bronquio. El broncoscopio rígido ofrece, en este caso, mejoría en la capacidad de control de la vía aérea, en la habilidad de succión, y es más efectivo para quitar coágulos grandes que el fibroscopio flexible. Por su parte, el fibroscopio flexible tiene la ventaja de acceder y visualizar la vía aérea más distal. Los tratamientos broncoscópicos para la hemoptisis masiva incluyen utilización de agentes tópicos, lavado con suero salino frío y el taponamiento endobronquial[9-11].

La fotocoagulación con láser y electrocauterio también han sido utilizados en el manejo de la hemoptisis masiva con resultados variables. La fototerapia con láser sería una opción de tratamiento de tumores endobronquiales como causa del sangrado. Este procedimiento debe ser llevado a cabo con broncoscopio rígido y, en general, utilizando anestesia tópica y sedación. Las posibles complicaciones incluyen la perforación tisular, ruptura, hemorragia, combustión de la vía aérea y muerte[11,12]. Por otra parte, la electrocoagulación con plasma argón puede ser usada como un tratamiento paliativo o definitivo de la hemoptisis secundaria a lesiones endobronquiales, y puede ser usada con el fibroscopio flexible sin necesidad de intubación o anestesia general.

En caso de hemoptisis masiva secundaria a hemorragia de la circulación bronquial, la angiografía selectiva, al margen de ser diagnóstica en la mayoría de los pacientes, puede ser también terapéutica. La embolización de los vasos sangrantes puede ser llevada a cabo con espuma de alcohol de polivinilo, espirales de acero de Gianturco, partículas de gelatina reabsorbibles o de isobutil-2-cianocrilato[13]. Los pacientes que fallan a la embolización, se pueden beneficiar de la radioterapia[14]. La radioterapia inhibe el sangrado al

causar trombosis vascular y necrosis de los vasos. El tratamiento quirúrgico se suele reservar a pacientes con hemoptisis refractaria que fallan a otras modalidades terapéuticas y en pacientes con riesgo vital por compromiso cardiovascular[15].

OBSTRUCCIÓN AGUDA DE LA VÍA AÉREA

Etiología, sintomatología, diagnóstico

La localización más frecuente de obstrucción de la vía aérea suele ser la vía aérea superior, y puede ser debido a causas benignas o malignas. Los tumores que obstruyen la vía aérea superior por extensión directa son tumores primarios del área de cabeza y cuello (base de la lengua, laringe, hipofaringe, tiroides y tráquea) y pulmón. Tumores metastásicos que bloquean la vía aérea superior son: cáncer de mama, esófago, riñón, colon, melanoma, sarcoma y linfoma mediastínico[16,17]. Además de la extensión directa a la vía aérea, la obstrucción de ésta puede ser ocasionada por invasión del tumor o hemorragia y edema asociado.

Para hacer el diagnóstico diferencial, las causas no malignas de obstrucción de la vía aérea incluirían aspiración de comida o cuerpo extraño, edema, traqueomalacia grave, estenosis traqueal, infecciones (sobre todo en pacientes previamente irradiados) por hongos[18], virus[19], o bacterias[20]. En aproximadamente un 20% de los pacientes con angioedema, la obstrucción de la vía aérea puede ser mortal. El angioedema acontece en un 2-3% de los pacientes a los que se le administra paclitaxel[21], aunque ha disminuido su incidencia con el uso de esteroides y antihistamínicos como premedicación. El carcinoma de pulmón es la causa oncológica más frecuente de obstrucción de la vía aérea, seguida de las metástasis y el broncospasmo mediado por hormonas en los tumores carcinoides.

La disnea puede ser el único síntoma de la obstrucción de la vía aérea. Cuando acontece una disnea de esfuerzo, el diámetro de la vía aérea suele decrecer a 8 mm, pero cuando la disnea es de reposo, el diámetro de la vía aérea será de 5 mm, y a menudo coincide con el desarrollo de estridor. En este momento, si progresara la obstrucción, el paciente comenzaría a resollar, con ortopnea, taquicardia, sudoración, estridor y retracción de la musculatura intercostal. El estridor es un signo ominoso y la bradicardia, cianosis y muerte podrían sobrevenir rápidamente.

Para estos pacientes con obstrucción de la vía aérea, el examen clínico se debe acompañar con visualización directa de la vía aérea con laringoscopio o broncoscopio dependiendo de la localización de la lesión, y también puede ayudar a guiar un tubo endotraqueal en caso de ser necesario. La biopsia podría ser requerida en casos sin diagnóstico preciso. En pacientes con obstrucción de la vía aérea baja, la radiografía de tórax puede identificar la lesión en un 75% de los casos. Se debe inspeccionar también la cavidad oral para descartar aspiración de cuerpo extraño.

Tratamiento

Respecto al tratamiento, al margen de la posible necesidad de intubación endotraqueal, si la obstrucción afecta al tercio superior de la traquea, se podría requerir traqueostomía. La opción quirúrgica no suele ser viable en la mayoría de los casos. Otras medidas de apoyo son la administración de corticoides, broncodilatadores, etc. Otro tipo de intervenciones quirúrgicas se podrían considerar, y dependerán de la extensión de la enfermedad, la respuesta del tumor al tratamiento, el estado general y otras comorbilidades del paciente.

Para la obstrucción central de la vía aérea, los tratamientos intervencionistas pulmonares pueden llevarse a cabo con broncoscopio rígido o flexible, y pueden incluir: broncoplastia con balón, usada como medida transitoria hasta acceder al tratamiento definitivo[22], *stents* traqueobronquiales[23,24], laserterapia endobronquial[24], coagulación con plasma argón[25], criocirugía[26] y braquiterapia[27]. Se han propuesto varios algoritmos sistemáticos para el manejo de la obstrucción de la vía aérea, aunque la decisión de qué modalidad se utilizará depende de preferencias individuales. La broncoscopia intervencionista como una única modali-

Tabla 1. Ventajas y desventajas de los *stents* de silicona y metálicos

***Stents* silicona**	
Ventajas Posición reajustable No crecimiento a través del *stent* Bajo coste Poca formación de tejido de granulación	**Desventajas** Posibilidad migración Necesario broncoscopio rígido Posible adherencia por secreción
***Stents* metálicos**	
Ventajas Fácil de colocar Adecuada relación pared - diámetro interno Poder de fuerza radial Buena conformación para pared bronquial o traqueal irregular	**Desventajas** Permanente Puede haber recrecimiento del tumor por los espacios de la malla Estimulación de tejido de granulación Estimulación de epitelización y secreción La fuerza radial puede ocasionar necrosis, erosión, fístula o perforación de la pared bronquial

dad terapéutica es usada debido al acceso limitado a otras opciones o a la no disposición de equipos adecuados. Hasta ahora, no hay ensayos aleatorizados que comparen los objetivos de cada modalidad terapéutica (supervivencia, costes, calidad de vida). Es difícil demostrar beneficio en supervivencia con la broncoscopia intervencionista por la ausencia de estudios aleatorizados[28]. Se ha observado un incremento de supervivencia de más de 4 meses cuando se ha recanalizado completamente la vía aérea. Si se aplica una estrategia en combinación con diferentes técnicas simultáneas (p. ej. láser y *stent*, o bien terapia secuencial con láser, *stent* y braquiterapia), se puede prolongar el tiempo libre a la obstrucción bronquial[29].

Respecto a los *stents*, éstos pueden ser de silicona como el de Dumon, introducidos con ayuda del broncoscopio rígido, pero son escasamente útiles en la estenosis extrínseca, y suelen usarse en lesiones endobronquiales. Los *stents* metálicos autoexpandibles pueden ser introducidos con el broncoscopio flexible, y son especialmente útiles en estenosis extrínseca. El inconveniente de los *stents* metálicos es el crecimiento tumoral a través de los orificios de la propia estructura, lo cual puede paliarse cubriéndolos con cubiertas de poliuretano o láminas de silicona. Las ventajas y desventajas de los diferentes tipos de *stents* se describen en la tabla 1[30].

Se han utilizado diversos tipos de láser en el tratamiento endobronquial: (neodimio: itrio-aluminio-garnet [Nd:YAG]) (el más usado), potasio-titanio-fosfato (KTP), y dióxido de carbono (CO_2). La energía del láser puede ser conducida por un monofilamento de cuarzo y se pude usar tanto con el endoscopio rígido como con el flexible. Dependiendo de la energía, puede profundizar desde milímetros hasta varios centímetros. La efectividad en la paliación sintomática conseguida con el láser es alta, con mejorías sintomáticas que oscilan entre un 84-92%[31,32]. Incluso, se han descrito estudios en los que la terapia con láser ha obtenido beneficio en supervivencia.

La atención de la terapia fotodinámica ha crecido significativamente en los últimos años. Es una modalidad asociada a otras en el tratamiento endobronquial que no pretende sustituir la terapia con láser Nd:YAG, *stents*, etc. La mayoría de los autores la han usado en enfermedad *bulky*, pero, generalmente, los intervencionistas tienen la sensación de un beneficio limitado con este procedimiento[33,34]. La mayoría de las lesiones que se benefician de esta técnica son carcinomas *in situ* o aquellas limitadas a 4-5 mm de microinvasión[35]. La técnica consistiría en un fármaco fotosensibilizante que se administra de forma endovenosa 48-72 h antes del procedimiento. El porfímero sódico (Fotofrin) es el agente más comúnmente uti-

lizado. La molécula penetra de forma sistémica en todas las células. No es aclarado tan rápidamente en células tumorales como en otras células, y logra alcanzar en células tumorales concentraciones mayores que en los tejidos de alrededor. Se utiliza el láser argón con una energía con longitud de onda de 630 nm, que se requiere para activar intracelularmente el porfímero sódico. La reacción permite la destrucción celular por una gran variedad de mecanismos[36].

La crioterapia utiliza frío en lugar de calor. La técnica consistiría en introducir una sonda hacia la masa tumoral, y a través de ésta, administrar nitrógeno líquido (-196 °C) u óxido nitroso (-80 °C). El tejido se congela, permitiendo la destrucción de todas las células en un área aproximada de 1 cm de diámetro alrededor de la punta de la sonda. La trombosis tumoral secundaria minimiza el sangrado durante la resección del tumor. El factor limitante de este procedimiento es el tiempo que transcurre hasta la muerte y necrosis del tumor, con lo que se requiere retornar a la lesión para retirar el material necrosado, y, en ocasiones, repetir el procedimiento. Por ello, su uso está limitado en el caso de tumores de gran tamaño[37].

El electrocauterio utiliza energía eléctrica a través de diversos posibles mecanismos, para cortar y/o destruir las células del tumor. Las herramientas del electrocauterio pueden ser introducidas a través del broncoscopio flexible, y permite eliminar gran cantidad de material tumoral usando la energía eléctrica para cauterizar la zona, minimizando el sangrado tras la resección[38].

La braquiterapia endobronquial consiste en el emplazamiento de un isótopo radiactivo dentro del árbol traqueobronquial (aplicaciones temporales con alta tasa de dosis), a través de catéteres introducidos con el broncoscopio, alcanzando las lesiones endobronquiales. En caso de aplicar este tratamiento en lesiones centrales que estén causando obstrucción aguda, no pueden aplicarse como medida única en situación de emergencia, y está reservada tras la ablación del tumor por otros medios. Los isótopos radiactivos se introducen en una cápsula y se depositan endobronquialmente adyacente a la masa endobronquial, emitiendo la radiación en el curso de 10-15 min. La tasa de respuesta broncoscópica puede alcanzar un 80-87%. Los pacientes suelen haber recibido radioterapia externa con anterioridad, y pueden presentar complicaciones como hemoptisis, fístulas y neumonitis rádica[27,39].

DERRAME PLEURAL MASIVO

Etiología, sintomatología, diagnóstico

El derrame pleural masivo se describe como aquel que causa opacificación completa del hemitórax, y acontece en el 10% de todos los derrames pleurales. Aproximadamente, dos tercios de ellos son debidos a enfermedad neoplásica subyacente, y la mayoría consisten en derrames moderados-importantes (500-2.000 ml). La mayoría de los derrames son debidos a carcinoma de pulmón (36%), seguidos de mama (25%), linfoma (10%) y ovario (5%). Los derrames secundarios a enfermedad maligna pueden ser serosos, serohemáticos o hemáticos francos. La enfermedad neoplásica es la segunda causa de derrame exudativo, tras los causados por neumonías, y será la causa de un derrame transudativo sólo en el 8-20% de los casos citológicamente documentados[40,41]. Otras condiciones relacionadas con cáncer que pueden causar derrame pleural, incluyendo efectos locales y sistémicos del tumor, son hipoalbuminemia, complicaciones del tratamiento[42,43], neumonía y fallo cardíaco congestivo. Los agentes quimioterápicos asociados a derrame pleural como complicación son: metotrexato, procarbazina, ciclofosfamida, mitomicina, bleomicina, interleucina 1 y docetaxel[43].

En algunos pacientes, el derrame pleural puede no causar sintomatología, aunque, a menudo, hay un estado de enfermedad avanzada con pérdida de peso y debilidad. Los síntomas usualmente asociados al derrame pleural masivo son: disnea, ortopnea y tos. La presencia de estos síntomas generalmente es dependiente del volumen y del tiempo de instauración. La fiebre puede estar presente, y con frecuencia es secundaria a atelectasia e infección. El dolor pleurítico y el frote pleural no son componentes asociados, pero, cuando están presentes, son debidos a la extensión directa del tumor a la pleura o la pared torácica.

En el examen físico, destaca la matidez a la percusión, disminución de los sonidos respiratorios y disminución de la transmisión de las vibraciones vocales. En ocasiones, se pueden escuchar crepitantes sobre el área percutida. Los pacientes con derrames masivos (más de 1.500 ml) pueden tener un lapso inspiratorio, desviación contralateral de la tráquea y disminución de la movilización intercostal. Cuando es causado por un carcinoma de pulmón, normalmente el derrame es ipsilateral a la masa pulmonar. La obstrucción linfática también puede ser responsable de la acumulación de líquido pleural, y suele ser asociada a grandes cantidades de fluido[44]. La infiltración de ganglios linfáticos hiliares o mediastínicos por el tumor puede causar alteración del drenaje linfático desde el espacio pleural. Además, los tumores y las masas adenopáticas de gran tamaño pueden ocasionar obstrucción, atelectasias, neumonía postobstructiva y, finalmente, derrame pleural.

La presencia de derrame pleural es diagnosticada por el examen físico, con la confirmación radiológica. La etiología del derrame pleural se diagnostica usualmente por la toracocentesis[45]. Ésta consiste en un procedimiento sencillo y seguro. Para pacientes sintomáticos, la eliminación de parte de la cantidad de líquido les proporciona un alivio sintomático manifiesto. El análisis del fluido discriminará ulteriormente la naturaleza de éste, exudativo o transudativo, y puede ayudar a identificar su etiología. Se puede realizar, para el diagnóstico final, tanto citología del líquido, biopsia pleural percutánea, u otros procedimientos invasivos como biopsia pleural, broncoscopia, toracoscopia y biopsia pleural abierta.

Tratamiento

La decisión terapéutica estará basada en el grado de sintomatología del paciente, la proporción de fluido acumulado, el pronóstico, estado general, y la respuesta del tumor a las diferentes modalidades terapéuticas[46]. Los pacientes con derrame pleural masivo e inestabilidad hemodinámica, disnea significativa o desplazamiento mediastínico deberían ser sometidos a una evacuación pleural urgente. El empleo de la toracostomía dependerá de los hallazgos clínicos y radiológicos y de las características bioquímicas del derrame[47]. La efusión purulenta requiere colocación de un tubo de drenaje, al igual que si se encuentra positividad bacteriana en el Gram o en el cultivo. Si no hay buena evolución con la toracoscopia, o si hay efusión paraneumónica crónica complicada, debería considerarse para toracotomía abierta y decorticación.

La pleurodesis puede controlar los derrames recurrentes. Aproximadamente, el 70% de los pacientes con derrame secundario a un proceso maligno que no son sometidos a pleurodesis recidivarán en un intervalo de 30 días o menos, a no ser que el tratamiento específico para la neoplasia comience a ser eficaz. Los agentes esclerosantes más frecuentemente usados son: talco, bleomicina, mostazas nitrogenadas, tetraciclinas y 5-fluorouracilo. Los más efectivos son: talco, tetraciclinas y adriamicina[48,49], con efectividad del 72-90%. La pleurodesis se debe considerar en aquellos pacientes con recidiva sintomática tras la toracocentesis. La expectativa de vida es un parámetro que también hay que considerar. Alternativas para pacientes con baja expectativa de vida incluyen repetir la toracocentesis o instalar un catéter crónico[50,51].

BIBLIOGRAFÍA

1. Cahill BC, Ingbar DH. Massive hemoptysis: assessment and management. Clin Chest Med 1994;15:147-67.
2. Jean-Baptiste E. Clinical assessment and management of massive hemoptysis. Crit Car Med 2000;28:1642-7.
3. Panos RJ, Barr LF, Walsh TJ, Silverman HJ. Factors associated with fatal hemoptysis in cancer patients. Chest 1988;94:1008-13.
4. Hirshberg B, Biran I, Glazer M, Kramer MR. Hemoptysis: etiology, evaluation, and outcome in a tertiary referral hospital. Chest 1997;112:440-4.
5. Miller RR, McGregor DH. Hemorrhage from carcinoma of the lung. Cancer 1980;46:200-5.
6. Dweik RA, Stoller JK. Role of bronchoscopy in massive hemoptysis. Clin Chest Med 1999;20:89-105.
7. Karmy-Jones R, Cuschieri J, Vallieres E. Role of bronchoscopy in massive hemoptisis. Chest Surg Clin N Am 2001;11:873-906.
8. Ost D, Corbridge T. Independent lung ventilation. Clin Chest Med 1996;17:591-601.
9. Tsukamoto T, Sasaki H, Nakamura H. Treatment of hemoptysis patients by thrombin and fibrinogen thrombin infusion therapy using a fiberoptic bronchoscope. Chest 1989;96:473-6.
10. Rumbak M, Kohler G, Eastrige C, et al. Topical treatment of life threatening haemoptysis from aspergillomas. Thorax 1996;51: 253-5.
11. Freitag L. Development of a new balloon catheter for management of hemoptysis with bronchofiberscopes. Chest 1993;103:593.
12. Colt HG. Laser bronchoscopy. Chest Surg Clin N Am 1996;6:277-91.

13. Marshall TJ, Jackson JE. Vascular intervention in the thorax: bronchial artery embolization for haemoptysis. Eur Radiol 1997;7:1221-7.
14. Shneerson JM, Emerson PA, Phillips RH. Radiotherapy for massive haemoptysis from an aspergilloma. Thorax 1980;35:953-4.
15. Jougon J, Ballester M, Delcambre F, et al. Massive hemoptysis: what place for medical and surgical treatment. Eur J Cardiothorac Surg 2002;22:345.
16. Stern Y, Marshak G, Shpitzer T, Segal K, Feinmesser R. Vocal cord palsy: possible late complication of radiotherapy for head and neck cancer. Ann Otol Rhinol Laryngol 1995;104:294-6.
17. Mathisen DJ, Grillo HC. Endoscopic relief of malignant airway obstruction. Ann Thorac Surg 1989;48:469.
18. Ganesan S, Harar RP, Dawkins RS, Prior AJ. Invasive laryngeal candidiasis: a cause of stridor in the previously irradiated patient. J Laryngol Otol 1998;112:575-8.
19. López-Amado M, Yebra-Pimentel MT, García-Sarandeses A. Cytomegalovirus causing necrotizing laryngitis in a renal and cardiac transplant recipient. Head Neck 1996;18:455-7.
20. Op de Beeck K, Hermans R, Delaere PR, et al. Laryngeal squamous cell carcinoma presenting as a prelaryngeal neck abscess: report of two cases. Eur Radiol 2001;11:2479-83.
21. Price KS, Castells MC. Taxol reactions. Allergy Asthma Proc 2002; 23:205-8.
22. Sheski FD, Mathur PN. Long-term results of fiberoptic bronchoscopic balloon dilation in the management of benign tracheobronchial stenosis. Chest 1998;114:796-800.
23. Colt HG, Dumon JF. Airway stents. Present and future. Clin Chest Med 1995;16:465-78.
24. Lee P, Kupeli E, Mehta AC. Therapeutic bronchoscopy in lung cancer. Laser therapy, electrocautery, brachytherapy, stents, and photodynamic therapy. Clin Chest Med 2002;23:241-56.
25. Morice RC, Ece T, Ece F, Keus L. Endobronchial argon plasma coagulation for treatment of hemoptysis and neoplastic airway obstruction. Chest 2001;119:781-7.
26. Walsh DA, Maiwand MO, Nath AR, et al. Bronchoscopic cryotherapy for advanced bronchial carcinoma. Thorax 1990;45:509-13.
27. Chella A, Ambrogi MC, Ribechini A, et al. Combined Nd:YAG laser/HDR brachytherapy vs. Nd:YAG laser only in malignant central airway involvement: a prospective randomized study. Lung Cancer 2000;27:169-75.
28. Macha HN, Becker KO, Kemmer HP. Pattern of failure and survival in endobronchial laser resection. Chest 1994;105:1668-72.
29. Santos RS, Raftopoulos Y, Keenan RJ, Halal A, Maley RH, Landreneau RJ. Bronchoscopic palliation of primary lung cancer. Single or multimodality therapy? Surg Endosc 2004;18:931-6.
30. Simoff MJ. Endobronchial management of advanced lung cancer. Cancer Control 2001;8:337-43.
31. Cavaliere S, Foccoli P, Farina PL. Nd:YAG laser bronchoscopy: a five-year experience with 1396 applications in 1000 patients. Chest 1988;94:15-21.
32. Kvale PA, Eichenhorn MS, Radke JR, et al. YAG laser photoresection of lesions obstructing the central airways. Chest 1985;87:283-8.
33. Lam S. Photodynamic therapy of lung cancer. Semin Oncol 1994; 21:15-9.
34. Sutedja T, Lam S, LeRiche JC, et al. Response and pattern of failure after photodynamic therapy for intraluminal stage I lung cancer. J Broncho 1994;1:295-8.
35. Furuse K, Fukuoka M, Kato H, et al. A prospective phase II study on photodynamic therapy with Photofrin II for centrally located early-stage lung cancer: the Japan Lung Cancer Photodynamic Therapy Study Group. J Clin Oncol 1993;11:1852-7.
36. Moghissi K, Dixon K, Stringer M, et al. The place of bronchoscopic photodynamic therapy in advanced unresectable lung cancer: experience of 100 cases. Eur J Cardiothorac Surg 1999; 15:1-6.
37. Maiwand MO, Homasson JP. Cryotherapy for tracheobronchial disorders. Clin Chest Med 1995;16:427-43.
38. Gerasin VA, Shafirovsky BB. Endobronchial electrosurgery. Chest 1988;93:270-4.
39. Martínez E, Martínez M, Romero P, et al. Respiratory emergencies. An Sist Sanit Navar 2004;27 Suppl 3:87-97.
40. Assi Z, Caruso JL, Herndon J, Patz EF Jr. Cytologically proved malignant pleural effusions: distribution of transudates and exudates. Chest 1998;113:1302-4.
41. Ashchi M, Golish J, Eng P, O'Donovan P. Transudative malignant pleural effusions: prevalence and mechanisms. South Med J 1998; 91:23-6.
42. Libshitz HI. Radiation changes in the lung. Semin Roentgenol 1993;28:303-20.
43. Morelock SY, Sahn SA. Drugs and the pleura. Chest 1999;116:212-21.
44. Sahn SA. Pleural diseases related to metastatic malignancies. Eur Respir J 1997;10:1907-13.
45. Light RW. Clinical practice. Pleural effusion. N Engl J Med 2002; 346:1971-7.
46. Antony VB, Loddenkemper R, Astoul P, et al. Management of malignant pleural effusions. Eur Respir J 2001;18:402-19.
47. Heffner JE. Indications for draining a parapneumonic effusion: an evidence-based approach. Semin Respir Infect 1999;14:48-58.
48. Viallat JR, Rey F, Astoul P, Boutin C. Thoracoscopic talc poudrage pleurodesis for malignant effusions: a review of 360 cases. Chest 1996;110:1387-93.
49. De Campos JR, Vargas FS, De Campos Werebe E, et al. Thoracoscopy talc poudrage: a 15-year experience. Chest 2001;119:801-6.
50. Pien GW, Gant MJ, Washam CL, Sterman DH. Use of an implantable pleural catheter for trapped lung syndrome in patients with malignant pleural effusion. Chest 2001;119:1641-6.
51. Putnam JB Jr, Walsh GL, Swisher SG, et al. Outpatient management of malignant pleural effusion by a chronic indwelling pleural catheter. Ann Thorac Surg 2000;69:369-75.

Urgencias urológicas en oncología

José Luis Pérez Gracia, José María López Picazo y Alfonso Gúrpide Ayerra

Las complicaciones del aparato genitourinario se observan con frecuencia durante el tratamiento y el seguimiento de los pacientes con cáncer y pueden ser debidas tanto a la propia enfermedad como a los tratamientos empleados. Aunque en algunas ocasiones el tratamiento de estas complicaciones puede realizarse de forma conservadora, en otras debe llevarse a cabo de manera urgente para evitar la pérdida de la función renal. En este capítulo se revisarán las complicaciones urológicas más frecuentes que pueden observarse en los pacientes con cáncer, así como su tratamiento.

INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO

Las infecciones del tracto urinario son muy frecuentes en los pacientes con cáncer como consecuencia de la utilización de dispositivos en la vía urinaria, como sondas o catéteres para el tratamiento de la obstrucción urinaria; de la existencia de inmunosupresión por el tratamiento concomitante con quimioterapia o esteroides; de la aparición de obstrucción urinaria, debida al propio tumor o a la aparición de hematuria, entre otras causas; o por la presencia de distorsiones de la vía urinaria, bien por antecedentes quirúrgicos (como realización de derivaciones urinarias) o bien por invasión directa de la misma por el tumor, con destrucción de su pared, lo que facilita el paso de patógenos. Hay que tener en cuenta que los factores previamente mencionados, además de ser factores que aumentan el riesgo de desarrollar una infección urinaria, también la definen como complicada

La infección urinaria debe prevenirse evitando las causas mencionadas cuando sea posible. Hay que evitar colocar o mantener sondas urinarias que no sean necesarias. Debe recordarse que el sondaje intermitente disminuye el riesgo de infección. Una vez que se produce la infección, sus síntomas consisten en disuria, polaquiuria, tenesmo vesical, urgencia miccional y, menos frecuentemente, hematuria, fiebre o dolor abdominal. La presencia de infección debe confirmarse mediante la realización de una analítica de orina y un sedimento en los que podremos observar presencia de leucocitos (> 10/mm^3 en orina no centrifugada o > 5 por campo de 40x en orina centrifugada); nitritos, que es una determinación muy específica, pero poco sensible, especialmente para gérmenes no productores de nitritos; o bacteriuria, que se asocia con más del 90% de sensibilidad y especificidad si es significativa (> 100.000/ml) y la muestra se ha obtenido correctamente. También debe realizarse un urocultivo para identificar la etiología, utilizando una técnica correcta para evitar contaminaciones. Al igual que en la población general, son frecuentes las infecciones por *Escherichia coli,* aunque pueden encontrarse otros agentes tanto gramnegativos como grampositivos, y no pueden descartarse otros organismos menos frecuentes como hongos, especialmente *Candida.* En pacientes hospitalizados hay que tener en cuenta como posibles gérmenes causantes *Pseudomonas, Proteus,* enterococos, estafilococos, enterobacterias o *Klebsiella.* En pacientes con inmunosupresión grave secundaria a la realización de trasplante de médula ósea también hay que considerar entre las posibles etiologías las infecciones

virales, incluyendo citomegalovirus, papovavirus o influenza. El diagnóstico se realiza por cultivo viral, PCR o por inmunoensayo. Si el paciente está recibiendo tratamiento inmunosupresor, debe descartarse la presencia de neutropenia mediante un hemograma. Si existe deterioro del estado general o sospecha de infección de vías altas también debe realizarse una analítica general incluyendo al menos determinación de creatinina e ionograma, así como valorar la realización de hemocultivos. Cuando se sospeche infección de vías altas u obstrucción de la vía urinaria deben realizarse las pruebas radiológicas adecuadas, incluyendo radiografía simple de abdomen y ecografía abdominal. En caso de sospechar la existencia de un absceso, la prueba más adecuada es la tomografía axial computarizada (TC). En cuanto al tratamiento, las bacteriurias asintomáticas, especialmente en pacientes portadores de sonda, no se deben tratar, salvo cuando se vaya a realizar una manipulación urológica o exista riesgo de endocarditis. Tampoco deben emplearse antibióticos profilácticos en los pacientes sondados. El tratamiento de la cistitis o de la pielonefritis no complicada puede iniciarse de forma empírica por vía oral con una fluoroquinolona como ciprofloxacino, levofloxacino u ofloxacino o con cefalosporinas de segunda (cefuroxima) o tercera generación (cefixima), no recomendándose el uso de amoxicilina[1]. El tratamiento debe administrarse durante 3-5 días, pudiendo emplearse pautas más largas si se considera necesario. La utilización de dosis únicas de tratamiento no se recomienda. En las pielonefritis complicadas el tratamiento puede consistir en una cefalosporina de tercera generación, añadiendo otros antibióticos en función de la situación clínica. Cuando coexiste neutropenia grado IV, hay que seguir las pautas generales de tratamiento para pacientes inmunodeprimidos, incluyendo la administración de antibioterapia de amplio espectro, habitualmente con cefalosporinas de tercera generación y aminoglucósidos (ajustando la dosis a la función renal, en caso necesario), valorar la administración de factores estimulantes de colonias según las normas habituales[2] y proporcionar medidas de apoyo adecuadas. Cuando existe absceso debe valorarse el drenaje del mismo. Evidentemente, en todos los casos anteriores el tratamiento debe modificarse en función de los resultados del antibiograma.

CISTITIS

Consiste en irritación de la vejiga y puede deberse a un gran número de causas en el paciente oncológico, incluyendo infecciones, toxicidad por fármacos –especialmente la quimioterapia–, radioterapia o tratamientos intravesicales. Se manifiesta por disuria, polaquiuria, urgencia urinaria, que puede llegar a causar incontinencia y molestias pélvicas, así como hematuria en casos más importantes. Ante la presencia de cistitis, en primer lugar se debe descartar la presencia de una infección urinaria. Cuando se asocia a hematuria, hay que comprobar si existen alteraciones de la coagulación o trombocitopenia.

Cistitis por quimioterapia

Entre los tratamientos de quimioterapia que pueden producir cistitis, hay que destacar la ciclofosfamida y sus derivados, especialmente ifosfamida y trofosfamida, que se asocian a cistitis hemorrágica. La utilización de dosis altas de ciclofosfamida para el acondicionamiento de los pacientes en los primeros trasplantes de médula ósea producía cistitis hemorrágica en más de la mitad de los pacientes[3,4], una cifra que ha disminuido mucho con las medidas de prevención que se utilizan en la actualidad. Aunque en la mayoría de las ocasiones la hematuria sólo se produce a nivel microscópico, se ha descrito hematuria franca entre el 0,6-15% de los pacientes tratados con ciclofosfamida oral[5,6]. La hematuria es causada por la excreción urinaria de metabolitos de estos fármacos, principalmente de acroleína[7], aunque el mecanismo por el que estos metabolitos dañan el urotelio no es bien conocido. Cloroacetaldehído, otro metabolito procedente de la degradación de estos fármacos, también parece implicado en el desarrollo de cistitis hemorrágica, especialmente por ifosfamida, y además se ha asociado a daño renal por afectación tubular y glomerular.

La toxicidad vesical se ha descrito incluso tras una sola dosis de tratamiento, aunque se observa con mayor frecuencia tras la administración prolongada del tratamiento. A nivel histológico puede observarse cistitis aguda y crónica así como edema, hiperemia y hemorragia. También pueden observarse alteraciones en el sedimento urinario, principalmente atipia celular. La prevención de la cistitis hemorrágica se realiza mediante una hidratación adecuada y forzando la diuresis. En los casos en los que aparece cistitis hemorrágica a pesar de todas estas medidas, debe suspenderse la administración del tratamiento y valorar su sustitución por otro fármaco. En los pacientes que vayan a recibir dosis altas de ciclofosfamida, ifosfamida u otros fármacos similares, debe administrarse de forma concomitante por vía endovenosa sulfonato de mercaptoetano (mesna). Tras su administración, mesna se dimeriza (dimesna) y se excreta por la orina, donde se une a acroleína formado un complejo inerte, que no produce toxicidad. Además, mesna inhibe el metabolismo de ciclofosfamida y sus derivados a acroleína en la orina. Mesna se administra por vía endovenosa en tres dosis. Habitualmente se administra un 20% de la dosis total de ciclofosfamida o ifosfamida empleada, 15 min antes de la administración de quimioterapia, y otras dos dosis iguales a las 4 y 8 h del tratamiento[8,9]. Mesna apenas presenta toxicidad, aunque se ha descrito en algunos pacientes diarrea, cefalea, náuseas y vómitos y reacciones alérgicas cutáneas[10,11]. Dado que mesna no penetra en las células y ejerce su acción principalmente en el tracto urinario, no disminuye la actividad antitumoral de la quimioterapia. Una hidratación abundante por vía endovenosa también disminuye el riesgo de cistitis hemorrágica y, por lo tanto, su uso se recomienda junto con mesna para prevenir esta complicación. Otros agentes quimioterápicos que pueden producir cistitis con menor frecuencia son algunas camptotecinas como topotecán, que produce microhematuria en hasta el 10% de los pacientes[12].

Cistitis por radioterapia

La administración de radioterapia pélvica puede causar cistitis u otros tipos de toxicidad urinaria. Los pacientes pueden presentar cistitis aguda con frecuencia en las primeras semanas de tratamiento –se ha descrito cistitis moderada en hasta el 80% de los pacientes en algunas series–, que suele ser autolimitada y que puede acompañarse de hematuria en algunos casos. Más preocupante es la aparición de cistitis hemorrágica a largo plazo, que puede acompañarse de úlceras y fibrosis vesical –que disminuyen la capacidad vesical–, así como de estenosis ureterales. La prevención de estas complicaciones consiste en realizar una adecuada planificación del tratamiento, utilizando técnicas que disminuyan la dosis de radiación administrada a la vejiga cuando sea posible. El tratamiento es sintomático. El sondaje urinario puede eliminar las obstrucciones de la vía y disminuir los síntomas.

Cistitis por otras causas

También es posible observar cistitis como complicación de los tratamientos intravesicales, tanto con instilaciones con el bacillo de Calmette-Guerin (BCG) como con la administración de quimioterapia intravesical, que son tratamientos muy empleados en los estadios iniciales del cáncer de vejiga. Muchos pacientes que reciben instilaciones con BCG presentan disuria. A nivel histológico se produce inflamación, tanto aguda como crónica, con formación de granulomas. El tratamiento es sintomático, con administración de espasmolíticos y analgésicos, aunque en algunos casos puede llegar a ser necesario iniciar tratamiento con isoniazida o interrumpir la administración de BCG. En casos de cistitis grave por tratamiento con BCG, la instilación por vía intravesical de una solución antiinflamatoria y analgésica conteniendo nitrofurantoína, tetracaína y metilprednisolona produjo mejoría sintomática en 15 de 16 pacientes[13].

El agente quimioterápico más empleado para el tratamiento intravesical es mitomicina-C, que puede dar lugar a cistitis y hematuria en hasta un tercio de los pacientes tratados. No obstante, la hematuria con frecuencia es microscópica. Otros tratamientos que se administran por vía intravesical y que pueden dar lugar a cistitis, con o sin

hematuria, son adriamicina, tiotepa o gemcitabina, así como la fototerapia intravesical.

El desarrollo tardío de cistitis hemorrágica en pacientes trasplantados se ha asociado con infecciones virales, en concreto producidas por el poliomavirus BK. Un estudio prospectivo en 53 pacientes trasplantados identificó BK virus en el 55% de los pacientes que presentaban cistitis hemorrágica en comparación con el 11% de los pacientes sin cistitis[14]. En otro estudio llevado a cabo en 95 pacientes en los que se habían realizado trasplantes de médula ósea, el 50% de los pacientes que presentaban virus BK en orina de forma persistente desarrollaron cistitis, mientras que ninguno de los pacientes en los que no se detectó virus en la orina la presentaron[15]. La aparición tardía de cistitis en estos pacientes se ha asociado con la recuperación de la competencia inmunológica tras la inmunosupresión causada por el trasplante.

HEMATURIA

Es una complicación frecuente en los pacientes oncológicos, que puede deberse tanto al propio tumor –como un síntoma de tumores primarios urogenitales, o de la invasión del sistema urinario por otros tumores– como a los tratamientos y técnicas empleadas. Aunque en muchos casos puede no causar complicaciones, o incluso ser microscópica, en otras ocasiones puede requerir tratamiento urgente, bien porque no sea posible controlarla o porque provoque obstrucciones de la vía urinaria por formación de grandes coágulos. En primer lugar hay que descartar la presencia de trombocitopenia o alteraciones de la coagulación y corregirlas si es necesario, así como valorar si se están administrando tratamientos anticoagulantes, que se emplean con frecuencia en pacientes con cáncer. El tratamiento de la hematuria persistente requiere la realización de tratamiento de apoyo y la inserción de una sonda urinaria de gran calibre con varias luces para resolver la obstrucción y realizar un lavado vesical continuo con suero salino. Con frecuencia, esta maniobra será suficiente para que cese la hemorragia. Hay que confirmar la resolución de la obstrucción, ya que de lo contrario la irrigación continua puede aumentar la presión intravesical y producir lesiones, incluso llegando a romper la vejiga. Cuando la obstrucción no se corrige con el lavado vesical, hay que realizar una cistoscopia para eliminar los coágulos restantes y electrofulgurar los puntos de sangrado. Cuando existe una hemorragia difusa debe valorarse la instilación de un fármaco hemostático. Un tratamiento muy empleado es la formalina al 1-2%, que controla la hemorragia en hasta el 75% de los pacientes[16]. La administración de formalina requiere anestesia general o espinal para evitar el dolor producido por su potente acción irritativa sobre el urotelio. Además, debe realizarse previamente una cistografía para confirmar que no existe reflujo urinario –en cuyo caso puede bloquearse el orificio ureteral mediante un balón– o perforación vesical, que contraindicaría la administración de formalina. La administración de concentraciones superiores de formalina debe evitarse por su toxicidad[17], consistente en insuficiencia renal, estenosis uretral, fibrosis o rotura vesical, fístulas vesicorrectales o vesicovaginales, acidosis, alteraciones mentales o quemaduras de la piel[16,18,19]. Otros agentes que también se han utilizado para tratar las hemorragias vesicales son: aluminio, prostaglandinas E_2 y F_2, nitrato de plata, fenol, oxígeno hiperbárico, ácido aminocaproico, o estrógenos, entre otros. De todos ellos, los que producen mejores resultados son aluminio y prostaglandinas E_2 y F_2. La irrigación vesical con una solución de aluminio al 1% es bastante eficaz, por lo que algunos urólogos la recomiendan como tratamiento de primera elección de las hemorragias difusas, incluso antes de emplear formalina, aunque tarda varios días, en ocasiones hasta 1 semana, en ser efectiva[16,20-22]. Las prostaglandinas también son eficaces para controlar la hematuria, aunque pueden producir intensos espasmos vesicales[23]. A pesar de estos inconvenientes, la ventaja de estos tratamientos respecto a la formalina es que su administración no requiere anestesia.

En los casos en los que la hematuria persista a pesar de los tratamientos anteriores, hay que plantearse realizar maniobras más invasivas, incluyendo la embolización, la cistotomía abierta o la cistectomía con realización de derivación urinaria.

Otra alternativa es la aplicación de alta presión hidrostática intravesical, una técnica descrita por Helmstein en 1966[24], que consiste en administrar anestesia epidural para conseguir una atonía vesical y llenar la vejiga con suero salino mediante una sonda de Foley para aumentar la presión intravesical y parar la hemorragia. Este tratamiento es bastante eficaz tanto en pacientes con hematuria posradioterapia o de causa tumoral, aunque su efecto tiene una duración limitada[16].

UROPATÍA OBSTRUCTIVA

Es una complicación frecuente en pacientes oncológicos que requiere una actuación urgente para evitar la aparición de insuficiencia renal, en el caso de que la obstrucción afecte a ambos riñones, o bien la anulación funcional de un riñón, si la obstrucción sólo afecta a uno de los uréteres.

Uropatía obstructiva de vías altas

Ocurre en casi el 5% de los pacientes con cáncer y es un factor pronóstico adverso, ya que menos del 60% de los pacientes que la presentan sobreviven 6 meses[25]. La obstrucción puede producirse por invasión del uréter o del meato ureteral por el tumor primario o por metástasis, o por compresión extrínseca por el tumor o por adenopatías. El 70% de los tumores que causan obstrucción urinaria son de origen ginecológico o urológico, especialmente cáncer de cérvix, de vejiga o de próstata[26,27]. La uropatía obstructiva también puede ser causada o facilitada por complicaciones de los tratamientos antitumorales, especialmente cirugía y radioterapia. Algunas intervenciones oncológicas, como la cistectomía, pueden causar hidronefrosis leve o moderada, que no implica una verdadera obstrucción de la vía urinaria y que no precisa tratamiento si se mantiene estable.

Aunque la obstrucción aguda puede producir dolor cólico en el flanco, de manera similar a la litiasis urinaria e insuficiencia renal aguda, la obstrucción crónica de un solo riñón no produce síntomas y suele diagnosticarse como hallazgo incidental de una prueba radiológica realizada por otro motivo. La eliminación de la obstrucción bilateral es una urgencia médica que se debe realizar en todos los pacientes oncológicos porque contribuye a mejorar la calidad de vida. En pacientes con mal pronóstico a corto plazo, la eliminación de una obstrucción unilateral sin repercusión sobre la función renal puede no ser beneficiosa y, por lo tanto, debe valorarse si se deben realizar intervenciones en estos casos. Como regla general, en pacientes en los que se espera una supervivencia relativamente prolongada, y especialmente si se plantea administrar tratamiento con quimioterapia, se debe intentar eliminar la obstrucción. No obstante, si la obstrucción es de larga evolución, hay que valorar si el riñón puede haberse atrofiado, en cuyo caso la eliminación de la obstrucción puede no tener sentido. El grosor de la corteza y la eliminación de contraste en el TC son datos que pueden ayudar a valorar la funcionalidad del riñón.

La colocación de nefrostomías debe realizarse con control mediante técnicas de imagen para disminuir la frecuencia de complicaciones. Aunque su colocación es sencilla, la necesidad de llevar un tubo colector y una bolsa para recoger la orina han hecho que el uso de los *stents* ureterales sea cada vez más frecuente. Éstos pueden colocarse mediante la realización de una cistoscopia o por técnicas de radiología intervencionista. Los *stents* suelen ser sintéticos, se asocian a pocas incrustaciones y son fáciles de cambiar. Pueden ir fijados a la vejiga y a la pelvis renal, para evitar su desplazamiento. También existen prótesis metálicas autoexpandibles que son útiles para el tratamiento de estas obstrucciones. Las principales complicaciones de la colocación de estas derivaciones son: hemorragia, infección, obstrucción del catéter y dolor. Tanto las nefrostomías percutáneas como los *stents* deben cambiarse de forma periódica, habitualmente cada 4-6 meses, y deben vigilarse para evitar o detectar complicaciones como infecciones, hemorragias, desplazamiento del catéter, etc. La utilización de estas técnicas de derivación urinaria hace muy infrecuente que sea necesario recurrir a la cirugía para la resolución de las obstrucciones de la vía urinaria.

Uropatía obstructiva de vías bajas

La obstrucción del tracto inferior de la vía urinaria es una complicación que siempre debe tratarse, ya que de lo contrario conduce a la aparición de insuficiencia renal. Su causa principal es la obstrucción mecánica a nivel de la uretra, que puede producirse por invasión directa o compresión de la misma por el tumor primario, o por metástasis o bien por enfermedad benigna, incluyendo la hipertrofia benigna de próstata y las estenosis uretrales, que son una complicación habitual tras cirugía, radioterapia externa, braquiterapia, resecciones transuretrales, sondajes y otros procedimientos que se emplean con frecuencia en pacientes oncológicos. En pacientes tratados con braquiterapia prostática se ha descrito la aparición de obstrucción urinaria en hasta el 30% de los casos, aunque sólo el 10% de ellos precisó tratamiento invasivo[28]. También hay que considerar causas neurofisiológicas, que incluyen lesiones sobre el sistema nervioso central o periférico y que pueden aparecer por invasión directa del tumor (metástasis cerebrales, espinales o pélvicas), por síndromes paraneoplásicos o como consecuencia de los tratamientos recibidos, por ejemplo por intervenciones quirúrgicas que alteren la inervación local. Por último, hay que descartar causas farmacológicas. Entre los tratamientos empleados habitualmente en pacientes oncológicos, los antieméticos y los opiáceos[29], así como los anticolinérgicos, pueden desencadenar una obstrucción urinaria, especialmente en pacientes con enfermedad prostática previa y que son sometidos a hidrataciones agresivas, como ocurre en muchos de los tratamientos de quimioterapia empleados habitualmente.

La retención aguda produce dolor hipogástrico intenso y dificultad o imposibilidad de orinar. Las cifras de creatinina se elevan rápidamente, acompañadas por otras manifestaciones de insuficiencia renal aguda como hiperpotasemia o hipocalcemia. La retención crónica se manifiesta por molestias al orinar consistentes en polaquiuria, tenesmo, nicturia y en ocasiones incontinencia por rebosamiento. Se acompaña de una dilatación retrograda de la vía urinaria secundaria al aumento de presión de la orina producido por la obstrucción y que contribuye a mantener la diuresis. La insuficiencia renal se produce cuando este aumento de la presión no es suficiente para superar la obstrucción. En cuanto a las obstrucciones de causa neurofisiológica, hay que distinguir la disfunción vesical hipotónica provocada por la disección de los nervios del sistema nervioso parasimpático que controla la contracción del músculo detrusor, y la disinergia del músculo detrusor del esfínter externo, que es causada por lesiones cerebrales o medulares que interfieren con el control de la micción y que produce hipertrofia e hipertonía de la pared vesical, que provocan una obstrucción funcional. En el diagnóstico de las retenciones urinarias de causa neurofisiológica debe realizarse una valoración urodinámica y estudiarse el reflejo miccional mediante cistometrograma, estudio del flujo urinario y electromiograma del esfínter perineal[30-32].

El tratamiento de la uropatía obstructiva baja consiste en el sondaje uretral, que habitualmente se realiza con una sonda de Foley de 14-16 Ch. En sondajes de corta duración puede utilizarse una sonda de látex, que puede mantenerse durante 4-6 semanas[33]. En sondajes de larga duración, las sondas de silicona son mejor toleradas y se infectan con menos frecuencia. En pacientes difíciles de sondar, debe avisarse al urólogo para evitar lesiones uretrales, que pueden causar hematuria, infecciones graves y estenosis de la uretra. Si no es posible realizar el procedimiento, debe valorarse colocar la sonda mediante cistoscopia o la realización de una cistostomía suprapúbica percutánea. La colocación de la sonda puede ocasionar un vaciamiento demasiado rápido de la vejiga que dé lugar a una hemorragia *ex vacuo,* por lo que se recomienda pinzar la sonda a intervalos periódicos. También se puede producir una diuresis postobstructiva muy intensa, de hasta 200 ml/h durante 6-12 h, que constituye una respuesta fisiológica adecuada del organismo para regular la homeostasis, alterada por la obstrucción, y que no precisa, por lo tanto, de reposición hidroelectrolítica. La retirada de la sonda puede realizarse cuando hayan desaparecido todas o algunas de las causas de la obstrucción y cuando el paciente presente una situación adecuada. La «gimnasia» vesical mediante pinzamientos y despinzamientos

de la sonda no se recomienda en la actualidad. Cuando la sonda no puede retirarse porque no se desinfla el balón de fijación, puede romperse la válvula para desinflarlo; pincharlo con control ecográfico o llenarlo con aceite mineral, que romperá el balón al degradar el látex que lo compone[25]. Debe realizarse una cistoscopia de control para confirmar que no quedan restos del balón roto dentro de la vejiga o en la uretra.

Respecto al tratamiento específico de la uropatía obstructiva baja, en los casos de hiperplasia benigna de próstata, pueden emplearse inhibidores de la 5-α-reductasa[34], bloqueantes α-adrenérgicos, o procedimientos quirúrgicos, especialmente la resección transuretral, aunque también se realizan con menor frecuencia dilataciones y colocaciones de *stents* uretrales. En los pacientes con cáncer de próstata, el tratamiento de la enfermedad mediante prostatectomía, radioterapia o castración médica o quirúrgica debe aliviar la obstrucción urinaria. En los casos en que se realice castración médica mediante agonistas de la hormona luteinizante, es fundamental administrar previamente antiandrógenos para evitar que la elevación inicial y transitoria de la testosterona que produce este tratamiento empeore la obstrucción urinaria. En los pacientes con uropatía obstructiva de causa neurofisiológica el tratamiento de elección es el autosondaje intermitente[35], que evita la obstrucción con menos complicaciones que el sondaje continuo[36].

PRIAPISMO

Se define como una erección persistente y dolorosa no asociada a estimulación o deseo sexual, debida a un aumento inadecuado de la presión de los cuerpos cavernosos. La inmensa mayoría de los casos se producen en varones, aunque se han descrito casos aislados en mujeres. Sus causas son el aumento del flujo arterial (priapismo no isquémico o de flujo alto) o, con mucha mayor frecuencia, la disminución del drenaje venoso (priapismo isquémico o de flujo bajo)[37,38]. En la población general, el priapismo puede ser idiopático o deberse al uso de fármacos vasoactivos por vía intracavernosa para estimular la erección. El priapismo de alto flujo suele deberse a traumatismos o a malformaciones vasculares. Otra causa frecuente en otros medios es la anemia falciforme, que se considera como subtipo distinto de priapismo, llamado priapismo recurrente, y que suele ser de alto flujo. En los pacientes con cáncer, el priapismo puede observarse en casos de obstrucción del retorno venoso causada por el tumor, bien a nivel pélvico o de los cuerpos cavernosos[39], o cuando existe hiperviscosidad de la sangre secundaria a neoplasias hematológicas[40]. Posiblemente el estado de hipercoagulabilidad que se produce en los pacientes oncológicos puede ser un factor de riesgo para esta complicación. También puede observarse priapismo en pacientes oncológicos a los que se administran tratamientos por vía intracavernosa para disminuir la impotencia causada por los tratamientos contra el cáncer[41].

El priapismo isquémico o de bajo flujo debe tratarse de forma urgente, porque la hipoxia puede lesionar el endotelio de los cuerpos cavernosos, llegando a producir fibrosis e impotencia irreversibles. Se recomienda buscar atención médica cuando una erección dura más de 4 h. En la exploración física se aprecia rigidez limitada a los cuerpos cavernosos, pero normalmente no del cuerpo esponjoso ni del glande, aunque cuando éstos están afectados el episodio puede complicarse con una obstrucción urinaria a nivel uretral. El priapismo isquémico suele acompañarse de dolor, que probablemente se debe a la hipoxia tisular. El diagnóstico puede confirmarse mediante una ecografía con punción-aspiración del cuerpo cavernoso, en la que se observará sangre de color muy oscuro en el caso de priapismo de bajo flujo. En el priapismo de alto flujo, el diagnóstico puede hacerse muchas veces por medio de la historia clínica y la exploración. El dolor es menos intenso y la erección menos rígida que en el priapismo isquémico, y con frecuencia se observa un latido en el pene. La aspiración de sangre roja y la observación de flujo sanguíneo en la ecografía Doppler confirman el diagnóstico.

El tratamiento habitual del priapismo isquémico consiste en realizar aspiraciones de 5 ml de sangre del cuerpo cavernoso para favorecer la descompresión del mismo. Hay que continuar aspi-

rando sangre hasta que ésta aparezca oxigenada. En ese momento puede administrarse un agonista α-adrenérgico por vía intracavernosa. Se deben administrar analgésicos, incluyendo opiáceos o anestesia local en el pene si es necesario. La administración oral de 5 mg de terbutalina, un agonista β_2-adrenérgico, también puede ser eficaz[42,43]. Si la erección no desaparece tras varias aspiraciones, hay que considerar que el daño puede ser irreversible y habrá que valorar la realización de un *shunt*. Sin embargo, en el 90% de los pacientes con priapismo isquémico de más de 24 h de duración, el cuadro es irreversible y hay que considerar la colocación de una prótesis peneana. En el paciente con priapismo no isquémico, la sangre está oxigenada y no hay peligro de necrosis, por lo que se puede mantener una actitud expectante. Si el cuadro no cede, el tratamiento de elección es la embolización. En los pacientes con cáncer, suele aparecer priapismo isquémico, y con frecuencia estas medidas terapéuticas no son muy eficaces. El tratamiento del tumor primario puede mejorar el cuadro. En los casos que no respondan debe administrarse analgesia para controlar el dolor y eliminar la obstrucción urinaria si aparece. La radioterapia paliativa puede ser un tratamiento eficaz.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sadia Pérez D, et al. Infecciones del tracto urinario. Manual de diagnóstico y terapéutica médica. 5.ª ed. Madrid: MSD; 2003. p. 479-88.
2. Smith TJ, et al. Update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. J Clin Oncol 2006;24:3187-205.
3. Watson NA, Notley RG. Urological complications of cyclophosphamide. Br J Urol 1973;45:606-9.
4. Russo P. Urologic emergencies in the cancer patient. Semin Oncol 2000;27:284-98.
5. Stillwell TJ, et al. Cyclophosphamide-induced bladder toxicity in Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum 1988;31:465-70.
6. Talar-Williams C, et al. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener's granulomatosis. Ann Intern Med 1996;124:477.
7. Cox PJ. Cyclophosphamide cystitis: identification of acrolein as the causative agent. Biochem Pharmacol 1979;28:2045.
8. Schoenike SE, Dana WJ. Ifosfamide and mesna. Clin Pharm 1990; 9:179.
9. Dorr RT, Von Hoff DD. Cancer chemotherapy handbook. 2.ª ed. Norwalk: Appleton & Lange; 1994. p. 685-9.
10. DeVries CR, Freiha FS. Hemorrhagic cystitis: a review. J Urol 1990; 143:1-9.
11. Chu E, De Vita V. Physicians' Cancer Chemotherapy Drug Manual. Sudbury: Jones & Bartlett Publishers; 2002. p. 257.
12. Chu E, De Vita V. Physicians' Cancer Chemotherapy Drug Manual. Sudbury: Jones & Bartlett Publishers; 2002. p. 339.
13. Palou J, et al. Intravesical treatment of severe bacillus Calmette-Guerin cystitis. Int Urol Nephrol 2001;33:485-9.
14. Arthur RR, et al. Association of BK viruria with hemorrhagic cystitis in recipients of bone marrow transplants. N Engl J Med 1986; 315:230-4.
15. Bedi A, et al. Association of BK virus with failure of prophylaxis against hemorrhagic cystitis following bone marrow transplantation. J Clin Oncol 1995;13:1103-9.
16. Choong SK, et al. The management of intractable haematuria. BJU Int 2000;86:951-9.
17. Godec CJ, Gleich P. Intractable hematuria and formalin. J Urol 1983;130:688-91.
18. Vicente J, Ríos G, Caffaratti J. Intravesical formalin for the treatment of massive hemorrhagic cystitis: retrospective review of 25 cases. Eur Urol 1990;18:204.
19. Sarnak MJ, Long J, King AJ. Intravesicular formaldehyde instillation and renal complications. Clin Nephrol 1999;51:122.
20. Ostroff EB, Chenault OW Jr. Alum irrigation for the control of massive bladder hemorrhage. J Urol 1982;128:929-30.
21. Goel AK, et al. Intravesical irrigation with alum for the control of massive bladder hemorrhage. J Urol 1985;133:956-7.
22. Arrizabalaga M, et al. Treatment of massive haematuria with aluminous salts. Br J Urol 1987;60:223-6.
23. Levine LA, Jarrard DF. Treatment of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis with intravesical carboprost tromethamine. J Urol 1993;149:719-23.
24. Helmstein K. Treatment of bladder carcinoma by a hydrostatic pressure technique. Br J Urol 1972;44:434-50.
25. Coleman JA, Walther MCL. Urologic emergencies. En: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Principles and practice of oncology. 7.ª ed. Filadelfia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 2301-8.
26. Holden S, McPhee M, Grabstald H. The rationale of urinary diversion in cancer patients. J Urol 1979;121:19-21.
27. Zadra JA, et al. Non-operative urinary diversion for malignant ureteral obstruction. Cancer 1987;60:1353-7.
28. Chen AB, et al. Patient and treatment factors associated with complications after prostate brachytherapy. J Clin Oncol 2006; 24:5298-304.
29. Anderson JB, Grant JB. Postoperative retention of urine: a prospective urodynamic study. BMJ 1991;302:894-6.
30. Chancellor MB, et al. Bladder outlet obstruction vs. impaired detrusor contractility: the role of outflow. J Urol 1991;145:810-2.
31. Blaivas JG. The neurophysiology of micturition: a clinical study of 550 patients. J Urol 1982;127:958-63.
32. Blaivas JG. Obstructive uropathy in the male. Urol Clin North Am 1996;23:373-84.
33. Grasa V, et al. Emergency treatment of urological complications in cancer patients. An Sist Sanit Navar 2004;27 Suppl 3:125-35.
34. McConnell JD. Androgen ablation and blockade in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Urol Clin North Am 1990;17:661-70.
35. Lapides J, et al. Clean, intermittent self-catheterization in the treatment of urinary tract disease. J Urol 1972;107:458-61.
36. Drinka PJ. Complications of chronic indwelling urinary catheters. J Am Med Dir Assoc 2006; 7:388-92.
37. Pryor J, et al. Priapism. J Sex Med 2004;1:116-20.
38. Melman A, Serels S. Priapism. Int J Impot Res 2000;12 Suppl 4:133-9.
39. Chan PT, et al. Priapism secondary to penile metastasis: a report of two cases and a review of the literature. J Surg Oncol 1998; 68:51.
40. Winter CC, McDowell G. Experience with 105 patients with priapism: update and review of all aspects. J Urol 1988;140:980.
41. Nellans RE, Ellis LR, Kramer-Levien D. Pharmacological erection: diagnosis and treatment applications in 69 patients. J Urol 1987; 138:52-4.
42. Shantha TR, Finnerty DP, Rodríguez AP. Treatment of persistent penile erection and priapism using terbutaline. J Urol 1989;141: 1427-9.
43. Priyadarshi S. Oral terbutaline in the management of pharmacologically induced prolonged erection. Int J Impot Res 2004;16:424-6.

Urgencias digestivas

Juan Ramón Delgado Pérez, Encarnación González Flores y Javier Valdivia Bautista

DOLOR ABDOMINAL

Es el síntoma más frecuente de la enfermedad digestiva. Puede ser la manifestación clínica de un proceso agudo de carácter urgente, y además ser el único síntoma en los pacientes inmunodeprimidos en los que otras manifestaciones están enmascaradas[1-3].

La localización anatómica, las características de dicho dolor y los síntomas acompañantes nos pueden orientar en el diagnóstico. Se puede acompañar de fiebre, náuseas, vómitos, estreñimiento o diarrea.

El dolor se puede deber al tumor, a complicaciones secundarias al mismo, o ser causa de los tratamientos recibidos. Es la manifestación de procesos inflamatorios, procesos obstructivos, perforaciones y/o hemorragias[2].

Nos podemos encontrar con peritonitis debidas a una perforación intestinal, infección de vías biliares secundarias a una obstrucción biliar por un carcinoma de páncreas o de vías biliares, pielonefritis en relación con una uropatía obstructiva secundaria a un crecimiento tumoral vecino, inflamación del ciego (tiflitis) en pacientes con neutropenias profundas, dolor intenso debido a tumores retroperitoneales que comprimen estructuras nerviosas, infiltración del plexo celíaco por tumores gástricos o pancreáticos, infiltración del plexo lumbosacro por sarcomas de pelvis o cáncer de recto.

La hemorragia tumoral puede ser intraperitoneal (hemoperitoneo típico del hepatocarcinoma), retroperitoneal, intratumoral (frecuente en melanomas) o intraluminal en tumores del tracto gastrointestinal (Fig. 1).

La ascitis a tensión puede producir dolor. Puede ser gelatinosa, como en el carcinoma de ovario o seudomixoma peritoneal.

La esplenomegalia de linfomas y leucemias puede producir dolor por distensión, rotura capsular o infartos esplénicos.

Un dolor agudo puede ser causado por el tratamiento. La radioterapia puede producir enteritis y adherencias causantes de obstrucción intestinal. La neutropenia secundaria a quimioterapia puede producir infección y abscesos. Un tratamiento muy efectivo puede producir necrosis tumoral, perforación, ruptura y sangrado.

Las complicaciones derivadas del tratamiento quirúrgico pueden producir un abdomen agudo por complicaciones intestinales, ureterales o biliares, formación de abscesos o fístulas, así como adherencias.

Diagnóstico

El dolor abdominal agudo intenso que se acompaña de hipotensión y gran repercusión general precisa una evaluación rápida. Se realizará una historia clínica detallada, un cuidadoso análisis de la enfermedad oncológica de base y de los tratamientos recibidos, de las características y localización del dolor y síntomas acompañantes. En la exploración tenemos que ver si hay distensión abdominal, ascitis, dolor de rebote, defensa o rigidez abdominal, masas o visceromegalias, presencia o ausencia de ruidos intestinales.

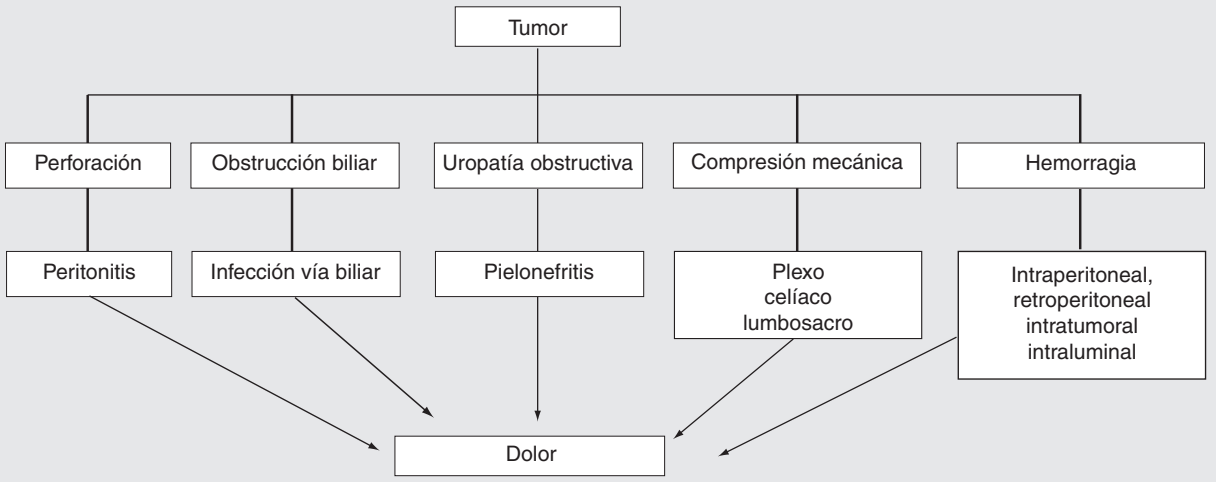


Figura 1. Causas de dolor maligno.

Las personas mayores, frágiles o debilitadas pueden tener peritonitis en ausencia de defensa muscular abdominal[2].

En las pruebas complementarias se solicitará hemograma, bioquímica con determinación de urea, creatinina, glucemia, amilasa, lipasa, pruebas de función hepática, orina, gases arteriales, Rx de tórax y abdomen en decúbito y bipedestación. Si es preciso nos ayudaremos de una ecografía abdominal, que valorará posibles abscesos, colecistitis, calibre de la vía biliar, uréteres, y/o de una TC que podrá identificar masas tumorales, signos de infarto de vísceras, hemorragias retroperitoneales o abscesos.

Tratamiento

En caso de signos de peritonitis franca no se debe perder demasiado tiempo en pruebas innecesarias, y el paciente debe ser preparado para una exploración quirúrgica[2].

El tratamiento médico de urgencia corregirá los trastornos hidroelectrolíticos y del equilibrio ácido-base que se puedan presentar, y las alteraciones hemodinámicas, si las hubiera. Se colocará una sonda nasogástrica y se iniciará tratamiento antibiótico de amplio espectro que cubra enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa* y anaerobios.

La agresividad del tratamiento dependerá del estado del paciente y de su pronóstico oncológico. En pacientes que siguen tratamiento oncológico con quimioterapia, las complicaciones quirúrgicas pueden ser mayores debido a las toxicidades de dicho tratamiento. Además, el propio deterioro o malnutrición, así como el tratamiento con esteroides o radioterapia previa, incrementan el riesgo quirúrgico.

OBSTRUCCIÓN INTESTINAL

El 70% de casos de obstrucción intestinal en pacientes oncológicos se debe al tumor o a las metástasis. Los tumores que con mayor frecuencia producen obstrucción intestinal son los colorrectales y los de ovario[4]. Las causas se resumen en la tabla 1:

- Compresión extrínseca.
- Masas intraluminales.
- Invasión del plexo nervioso intestinal.
- Invaginación intestinal (frecuente en el melanoma).

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de la obstrucción intestinal en pacientes con cáncer. Causas de obstrucción intestinal

Seudoobstrucción paraneoplásica	Seudoobstrucción aguda colónica	Obstrucción intestinal mecánica	Seudoobstrucción por fármacos
Ac antineuronales entéricos Infiltración linfocitaria del plexo mesentérico	Invasión maligna del plexo celíaco Denervación simpática	Compresión extrínseca Masas intraluminales Invaginación intestinal Adherencias	Alcaloides de la vinca

– Seudoobstrucción paraneoplásica o por fármacos (alcaloides de la vinca).

Seudoobstrucción paraneoplásica

Está bien establecida como una destrucción inmunológica del plexo mesentérico, sobre todo en caso de cáncer microcítico de pulmón[2,5]. Los pacientes se presentan con una obstrucción de intestino delgado. En caso de intervención quirúrgica, el cirujano no encuentra la causa mecánica de la obstrucción. Se produce una infiltración linfocítica del plexo mesentérico, y se encuentran anticuerpos antientéricos neuronales.

En el tratamiento utilizaremos antibióticos orales de amplio espectro para mejorar la diarrea secundaria al crecimiento bacteriano. También podemos utilizar, si no hay mejoría, osteotride.

Seudoobstrucción aguda colónica

También llamada en algunas ocasiones síndrome de Ogilvie[6], se produce una dilatación del colon de causa no mecánica, y se producen síntomas y signos similares a los de la obstrucción intestinal. Se produce en caso de situaciones médicas graves, en postoperatorios y secundarias a tratamiento con quimioterapia[7]. Puede deberse a la invasión maligna del plexo celíaco y consecuente denervación simpática. La dilatación del ciego puede llegar a producir una perforación.

La radiografía simple de abdomen demuestra la dilatación cecal, con presencia de aire en el recto, y escasos niveles en intestino delgado.

El tratamiento quirúrgico tiene una alta tasa de morbilidad y mortalidad. Con tratamiento conservador la tasa de mortalidad es del 15%, y con tratamiento quirúrgico es del 30%, que se eleva al 40% en caso de perforación. En el tratamiento utilizaremos medidas generales de apoyo y corrección de alteraciones metabólicas e hidroelectrolíticas junto a tratamiento antibiótico. La colocación de una sonda nasogástrica puede ser de utilidad, así como la colocación de un tubo rectal para descompresión.

Si el tratamiento conservador falla, o la dilatación cecal es mayor de 12 cm, se recurrirá a la colonoscopia descompresiva con o sin colocación de tubo, siempre con extrema precaución y cuidado, dado el elevado riesgo de perforación del ciego dilatado. Ocasionalmente hay que recurrir a la cecostomía descompresiva.

Obstrucción intestinal

Es una de las causas más frecuentes de cirugía abdominal urgente en pacientes de cáncer. Se producen náuseas, vómitos, estreñimiento y distensión abdominal. Se realizará una radiografía simple de abdomen (en decúbito supino y en bipedestación

o en decúbito lateral izquierdo). La localización más frecuente es en intestino delgado. La tercera parte de los pacientes con cáncer que han sufrido cirugía abdominal pueden desarrollar adherencias que causen obstrucción mecánica.

Si hay sospecha de íleo paralítico (seudoobstrucción) o de obstrucción intestinal parcial y el paciente no tiene fiebre ni leucocitosis ni signos de peritonitis, se iniciará tratamiento conservador con descompresión con sonda nasogástrica, hidratación endovenosa y reposición hidroelectrolítica. Se puede conseguir la resolución del problema en el 12-29% de los casos en 3-9 días[1,8,9]. En algunos casos se utilizarán análogos de la somatostatina (osteotride), que disminuye las secreciones gastrointestinales. Se considerará la intervención si no hay mejoría en 4-5 días.

En caso de obstrucciones muy proximales a veces hay que recurrir a gastrostomías paliativas. En caso de lesiones colorrectales obstructivas se pueden utilizar dilataciones endoscópicas[10], recanalizaciones con láser[11,12] y colocación de *stents* metálicos.

Las cirugías más frecuentes realizadas son la realización de *bypass,* la creación de estomas, las resecciones y la lisis de adherencias.

INFECCIONES

Colitis neutropénica (tiflitis)

Se trata de una infección aguda bacteriana de la pared del ciego y colon ascendente, frecuentemente por *Clostridium septicum* o por bacilos gramnegativos *(P. aeruginosa)*[2].

Se da en pacientes en tratamiento con quimioterapia, sobre todo con regímenes agresivos que producen neutropenias profundas y prolongadas, y con procesos hematológicos, sobre todo leucemias. Aparece normalmente a los 7-9 días del inicio de la neutropenia[1].

Se produce una distensión abdominal con molestias en el cuadrante inferior derecho, fiebre y signos peritoneales, diarrea acuosa y a veces sanguinolenta, en un paciente neutropénico. En el diagnóstico diferencial se incluye la perforación, la diverticulitis, la apendicitis y la colitis seudomembranosa[1].

En la radiografía de abdomen podremos objetivar una paresia y un ciego distendido. La TC refleja un engrosamiento de la pared del colon y líquido pericólico, sin evidencia de aire libre ni perforación.

La intervención quirúrgica tiene una alta mortalidad. Se debe iniciar tratamiento médico conservador con reposo intestinal, descompresión, medidas generales de reposición hídrica y electrolítica, corrección metabólica y ácido-base, y utilización de antibióticos de amplio espectro. La utilización de factores estimuladores de colonias puede ser de utilidad[2].

En el caso de pacientes con signos de perforación, peritonitis, hemorragia no controlada, o que no mejoren tras 2-3 días de tratamiento médico, se realizará tratamiento quirúrgico mediante colectomía derecha e ileostomía[1].

Abscesos

Éstos pueden ser subfrénicos, paracólicos, pericecales, pancreáticos, intraintestinales, hepáticos y esplénicos.

Mediante drenaje percutáneo se obtienen buenos resultados, excepto en el caso de los esplénicos, pancreáticos o tumorales necróticos en los que se tendría que recurrir a la cirugía abierta.

En cualquiera de los casos, una falta de mejoría clínica con drenaje percutáneo en 1-2 días nos obligaría a replantear la intervención quirúrgica[1].

Impactación fecal y úlcera colónica

Esta posibilidad se debe tener en cuenta en pacientes oncológicos, con hábito estreñido, débiles y con una respuesta inflamatoria de la mucosa colónica disminuida. Se incrementa el riesgo de isquemia y de úlcera de la pared. Puede haber progresión hasta la perforación de colon que precise rápida intervención quirúrgica[2].

Celulitis perirrectal y absceso

Es más frecuente en pacientes con neutropenia prolongada, en los que, además, los signos inflamatorios están disminuidos, y podemos encontrarnos solamente con dolor y un leve eritema como manifestación de un absceso profundo o una celulitis[2]. Realizaremos un cuidadoso examen digital y una endoscopia de σ bajo sedación. La ecografía endoscópica puede ser de utilidad[13].

El tratamiento consiste en tratamiento antibiótico y drenaje quirúrgico en caso de mala evolución.

ENTEROPATÍA POR RADIACIÓN

Esta entidad es muy frecuente en los pacientes que son tratados con radioterapia sobre el abdomen, pelvis o recto. Desde el punto de vista clínico, las lesiones evidentes desde el inicio de la radiación y hasta 8 semanas después se consideran agudas[14]. La enteritis por radiación crónica puede manifestarse meses o años después de la finalización del tratamiento o puede comenzar como enteritis aguda y persistir después de la interrupción del tratamiento. El 5-15% de las personas tratadas con radiación sobre el abdomen padecerán problemas crónicos[15]. Las variables que influyen en la manifestación y la gravedad de la enteritis por radiación comprenden: dosis y fraccionamiento, tamaño y grado del tumor, volumen del intestino normal tratado, quimioterapia concomitante y variables individuales del paciente.

Enteritis por radiación aguda

Los pacientes que padecen enteritis aguda pueden quejarse de náuseas, vómitos, retortijones, tenesmo y diarrea acuosa. A raíz del daño producido por la radiación en el ano o el recto, se pueden observar síntomas de proctitis, como descarga rectal mucoide, dolor rectal y rectorragia. Los síntomas de la enteritis aguda suelen resolverse en 2-3 semanas tras la finalización del tratamiento.

El tratamiento médico comprende el manejo de la diarrea, la deshidratación, la malabsorción y el dolor abdominal o rectal. Los síntomas suelen resolverse con tratamiento médico, antidiarreicos como loperamida o difenoxilato. Se pueden ofrecer opioides para aliviar el dolor abdominal. En caso de proctitis, una espuma de esteroides administrada rectalmente puede aliviar los síntomas. Si los síntomas se agravan a pesar de estas medidas, hay que comenzar con alimentación parenteral y se justifica una interrupción del tratamiento radioterápico.

Enteritis por radiación crónica

Los signos y los síntomas comprenden: dolor abdominal con cólicos, diarrea con sangre, tenesmo, esteatorrea, pérdida de peso, náuseas y vómitos. Con menor frecuencia se presentan: obstrucción intestinal, fístulas, perforación intestinal y hemorragia rectal masiva[16]. Puede ser difícil establecer el diagnóstico de la enteritis por radiación crónica.

Se indica el tratamiento médico de los síntomas del paciente, similares a los síntomas de la enteritis por radiación aguda, y se reserva el tratamiento con cirugía para el daño grave[17]. Menos del 2% de los pacientes que fueron tratados con radiación abdominal o pélvica necesitarán intervención quirúrgica[18]. El momento oportuno y la elección de las técnicas quirúrgicas continúan siendo, de alguna manera, temas polémicos. Se ha notificado una mortalidad operatoria y una incidencia más baja de dehiscencia anatómica con la realización de *bypass* intestinal que con la resección (36 *vs* 6% y 21 *vs* 10%, respectivamente)[19]. La cirugía debe realizarse sólo después de la evaluación minuciosa del estado clínico del paciente y el grado del daño de la radiación, porque la cicatrización de las heridas suele retardarse, por lo que se necesita alimentación parenteral prolongada postoperatoria.

MUCOSITIS

Es la reacción inflamatoria que se produce en la mucosa del tracto gastrointestinal secundaria a la acción de la radioterapia (RT) y/o de la quimioterapia (QT). La mucositis grado III ocurre en un

60% de los pacientes que reciben RT convencional y hasta en un 92% de los que reciben RT hiperfraccionada o RT-QT concomitantes[20]. Es también un efecto frecuentemente observado tras el tratamiento citotóxico con fármacos como metotrexato, 5-fluorouracilo, adriamicina, actinomicina D, bleomicina y vinorelbina. Las infusiones continuas de fármacos producen más a menudo mucositis que las inyecciones intermitentes.

Se han asociado determinados factores al riesgo de desarrollar mucositis: escasa higiene dental, consumo de sustancias irritantes como el alcohol, localización del tumor, dosis de radioterapia acumulada, radioquimioterapia concomitantes (hasta 60-100%) y edad joven.

La mucositis se inicia entre 5-7 días después de administrar RT o QT. Clínicamente, la mucositis grado III-IV cursa con aparición de ulceraciones de la mucosa oral que dificultan y pueden llegar a impedir, en casos graves, la deglución de sólidos e incluso de líquidos. Estas úlceras bucales pueden sobreinfectarse por hongos, bacterias y virus, y ser la puerta de entrada de infecciones, especialmente cuando se asocia a neutropenia. Los factores estimulantes de colonias endovenosos disminuyen la incidencia de mucositis[21].

Tratamiento

El tratamiento de la mucositis grado III-IV es sintomático[22]. La mayoría de las veces requiere ingreso para apoyo nutricional. Suele ser necesario el tratamiento analgésico, no habiéndose observado diferencias entre la administración de morfina o fentanil ni tampoco entre la infusión continua o la analgesia controlada por el paciente. Se aconseja la utilización de enjuagues bucales con anestésicos tópicos antes de las comidas. En mucositis prolongadas debe considerarse la posibilidad de infección de la mucosa que requerirá un tratamiento específico con antimicóticos como nistatina. Ante sospecha de infección herpética se aconseja tratamiento antiviral con aciclovir. Las infecciones bacterianas de la mucosa suelen estar causadas en la mayoría por bacilos gramnegativos, sin embargo, un 10% de las infecciones suelen ser de etiología estreptocócica y estafilocócica. El tratamiento antibacteriano dependerá de la sospecha etiológica y se iniciará de forma empírica, aunque en ocasiones se requiere frotis de las lesiones mucosas.

PERFORACIÓN

Es producida por complicaciones del tumor, de sus metástasis, por el tratamiento realizado o por concomitancia de enfermedad no neoplásica. En un estudio del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) se analizaron las causas de urgencia quirúrgica en 310 pacientes oncológicos, siendo la perforación la tercera causa (21%). Las complicaciones más frecuentes que representaron una urgencia digestiva fueron la obstrucción (28%), seguido de la hemorragia y perforación (24 y 21%, respectivamente)[1]. Puede producirse una perforación en cualquier punto del tracto gastrointestinal. En la mayoría de los casos cursa con un cuadro de peritonitis, caracterizado por dolor abdominal y defensa a la palpación que demanda intervención urgente.

Esófago

La perforación de un cáncer de esófago con la aparición de una mediastinitis séptica es poco frecuente, tratándose de cuadros agudos de suma gravedad. En los casos de perforaciones neoplásicas la mortalidad es muy elevada y el tratamiento quirúrgico difícilmente logra salvar la vida del paciente.

Estómago

La perforación gastroduodenal puede ocurrir en el 33-58% de los casos en el sitio donde se encuentra el tumor, sin embargo sólo 1-4% de estos cánceres de estómago se perfora. Diferentes estudios[23] concluyen que las gastrectomías en esta si-

tuación son favorables cuando se les compara con la no resección.

Intestino delgado

Las perforaciones de intestino delgado se producen por tumores primarios como carcinomas, linfomas o sarcomas y enfermedad benigna, destacando la enteritis rádica, enterocolitis neutropénica, enterocolitis seudomembranosa y oclusión por bridas. Debemos tener presente que los pacientes tratados con citostáticos o con corticoides pueden presentar una perforación oligosintomática que puede retardar el diagnóstico.

Colon y recto

La perforación del cáncer de colon es infrecuente (en una serie de MSKCC sólo el 6% presentó esta complicación). Ocurre habitualmente en el sector colónico próximo al tumor que produce obstrucción, pero en la localización tumoral la perforación es poco frecuente[24]. Actualmente, con la introducción de nuevos fármacos antiangiogénicos se han descrito casos de perforación, aunque en general de escasa incidencia (1%). En cualquier caso se requiere tratamiento médico y cirugía de urgencia.

ASCITIS MALIGNA

La ascitis consiste en la acumulación de líquido libre dentro de la cavidad peritoneal. La presencia de células tumorales la define como maligna. Aproximadamente, el 10% de todas las ascitis son tumorales, pero hasta un tercio de las ascitis en pacientes oncológicos son de otra etiología[25].

El líquido ascítico puede ser un trasudado, exudado o linfa. La acumulación de trasudado o líquido pobre en proteínas se observa en situaciones de edema generalizado y se debe a desequilibrio a nivel capilar entre las presiones hidrostática y oncótica. La presencia de exudado o líquido rico en proteínas obedece a un aumento de la permeabilidad de los capilares y se debe a infecciones, implantación tumoral en el peritoneo, hipertensión portal, estenosis del eje esplenoportal o invasión tumoral ganglionar o del parénquima hepático. La linfa es vertida a la cavidad peritoneal cuando están lesionados u obstruidos los vasos linfáticos y se caracteriza por su alto contenido en grasas[26].

De una forma práctica, se puede clasificar la ascitis según su origen en periférica y central. La ascitis periférica es la más frecuente y suele ser un exudado ocasionado por implantes tumorales en el peritoneo con interferencia mecánica del drenaje venoso o linfático y por la secreción de sustancias que aumentan la permeabilidad capilar. La ascitis central supone el 15%, y se produce cuando el tumor infiltra el parénquima hepático o comprime sus vasos linfáticos. Esto aumenta la presión hidrostática, lo cual, unido a la disminución de la presión oncótica por menor síntesis proteica hepática o simplemente por déficit de ingesta, ocasiona ascitis. En un 15% la forma es mixta y el resto se debe a infiltración retroperitoneal con obstrucción linfática y ascitis quilosa.

Diagnóstico

Produce aumento del perímetro abdominal, sensación de plenitud, indigestión, disnea, astenia, anorexia, edemas por hipoproteinemia o encefalopatía debido a insuficiencia hepática. Se detecta oleada ascítica, matidez cambiante y fluctuación en los flancos cuando existen al menos 2 l de líquido. En la radiografía simple de abdomen existe distensión de asas con apariencia de vidrio esmerilado o borramiento de la línea del músculo psoas. Mediante ecografía y TC se puede definir la cantidad y situación del líquido, así como ayudar a su extracción si se sospecha tabicación. La paracentesis de 50-100 cc confirma la existencia de líquido dentro de la cavidad y permite su estudio bioquímico, celular y microbiológico.

En el diagnóstico diferencial de la ascitis hemos de tener en cuenta las causas no malignas como

Tabla 2. Diagnóstico de la ascitis maligna

Prueba diagnóstica	Dato biológico		Causa
Paracentesis 50-100 cc	Gradiente sérico-ascitis > 11	Trasudado	Neoplasia intrahepática
		Trasudado/exudado	Neoplasia intrahepática e implantes peritoneales
	Gradiente sérico-ascitis < 11	Exudado	Implantes peritoneales
	Alto contenido graso	Quilo	Linfomas

la hipertensión portal por cirrosis, ascitis pancreática, perforación intestinal, trombosis portal y causas de edema generalizado como la insuficiencia cardíaca congestiva o el síndrome nefrótico. Producen ascitis exudativa las infecciones como la tuberculosis o la peritonitis bacteriana espontánea.

La ascitis maligna es habitualmente un exudado hemorrágico que contiene más de 2,5 g/dl de proteínas. En la ascitis de origen periférico el gradiente suero-ascitis de albúmina es menor de 11 g/l, la LDH ascítica/sérica mayor de 1, el cociente de albúmina ascítica/sérica mayor de 0,4, y contiene más de 1.000 leucocitos/µl. En la ascitis central el gradiente suero-ascitis de albúmina es mayor de 11 g/l (Tabla 2). En ocasiones la ascitis puede ser un trasudado, inicialmente por efecto de una hipertensión portal. En este caso el cociente ascítico/sérico ayudará a interpretar en qué grado contribuye esta causa.

Tratamiento

En la mayoría de los casos es paliativo. Dado que la supervivencia de los pacientes con ascitis maligna sintomática es de aproximadamente 2 meses, sólo hay que evacuarla si existe importante deterioro de la calidad de vida, y siempre sopesando los beneficios e inconvenientes de la punción.

El tratamiento con diuréticos puede ser beneficioso para aquellos pacientes en los que existe un componente central de trasudado. La diuresis debe ser lenta y mantenida sin sobrepasar la capacidad del paciente para movilizar el líquido ascítico. Se emplean diuréticos ahorradores de potasio como espironolactona o amiloride, dejando la furosemida a dosis bajas de segunda elección. La realización de paracentesis ocasiona un alivio rápido de los síntomas, y pueden retirarse de 5-10 l/sesión, siendo recomendable la reposición de albúmina para prevenir la hipovolemia con fracaso renal y la hipoproteinemia. Las complicaciones más frecuentes son la fuga de líquido ascítico, la perforación intestinal y la hemorragia[27].

En cuanto al tratamiento etiológico, sólo se realiza en procesos linfoproliferativos, cáncer de mama o de ovario, dada su quimiosensibilidad. La derivación peritoneovenosa está indicada en pacientes con supervivencia esperada superior a 3 meses y buen estado general, y no está exenta de morbilidad, siendo frecuente la obstrucción por el alto contenido proteico de la ascitis.

COMPLICACIONES HEPATOBILIARES

El hígado es un órgano esencial en la depuración de sustancias tóxicas, comportándose de forma parecida ante los insultos externos. El daño directo sobre el hepatocito y la obstrucción biliar o colestasis provocan ictericia. La colestasis puede ser intrahepática o extrahepática, y su manejo es diferente. La intrahepática puede deberse a hepatopatías virales, ser yatrogénica o por cirrosis biliar primaria. La extrahepática puede ocasionarse por causas benignas como la colelitiasis o pancreatitis, o malignas como el cáncer de cabeza de páncreas o de vesícula biliar, afectación ganglionar o

por invasión intraluminal por colangiocarcinoma. La colestasis ocasiona ictericia, coluria y prurito, así como hipocolia, esteatorrea, déficit de absorción de vitaminas liposolubles (A, D, E, K), hepatomegalia y repercusión hepática secundaria[28].

Diagnóstico

Analíticamente, observamos aumento de la fracción directa de la bilirrubina, de las enzimas de colestasis (fosfatasa alcalina, GGT y 5-nucleotidasa), alargamiento del tiempo de protrombina y aumento de los lípidos séricos. Si existe importante elevación de las enzimas de citólisis debemos considerar la posibilidad de colestasis intrahepática. En el caso de que se eleven las enzimas de colestasis sin hiperbilirrubinemia aplicamos el término de colestasis disociada, que se presenta típicamente en las infiltraciones metastásicas hepáticas, granulomatosis y en las obstrucciones biliares incompletas.

Para diagnosticar la colestasis es de elección la ecografía con una sensibilidad mayor del 90%. La TC puede ayudar a localizar el lugar exacto de la obstrucción y su causa[29]. Ante la sospecha clinicobiológica de colestasis y excluida la causa extrahepática, se aplicará tratamiento médico, mientras que en las colestasis extrahepáticas o indeterminadas emplearemos técnicas invasivas endoscópicas como la colangiografía retrógrada endoscópica (CPRE), colangiografía transparietohepática (CTH), o bien la colangiorresonancia (CPR).

La CPRE, que introduce contraste en el árbol biliar, es muy sensible y específica, y permite la toma de muestras así como la colocación de drenajes biliares. Ocasiona complicaciones en el 4,9% como pancreatitis aguda, colangitis y hemorragia. La CTH permite visualizar mejor los conductos biliares proximales y requiere la dilación previa de las vías biliares para poder acceder mejor, también obtener muestras y colocar drenajes biliares externos y/o internos. Puede ocasionar complicaciones en un 7% de los casos como colangitis, hemofilia y peritonitis[30]. Finalmente, la CPR no permite la toma de muestras ni acciones terapéuticas, pero puede ayudar a los cirujanos a definir mejor la anatomía de las vías biliares previa a su intervención. Es similar a la CPRE en sensibilidad y especificidad, si bien no es tan eficaz para diferenciar la enfermedad maligna de la benigna.

Tratamiento

De forma general, el tratamiento se efectuará con quelantes de las sales biliares como resincolestiramina o ácido ursodesoxicólico, que actúa como en el intestino delgado, siendo útil en la obstrucción parcial. Si la colestasis es intrahepática, el tratamiento depende de la etiología que lo ocasione: abstención en la hepatitis viral, trasplante hepático en colestasis crónicas como la cirrosis biliar primaria, y no existe tratamiento en la infiltración hepática difusa por carcinoma. Si la colestasis extrahepática está causada por un cálculo, su extracción puede realizarse endoscópicamente, y si la etiología es maligna, el tratamiento será paliativo en la mayoría de los casos. El tratamiento quirúrgico se lleva a cabo con carácter derivativo en pacientes en principio resecables, y se emplea un *bypass* bilioentérico con colecistoyeyunostomía o coledocoyeyunostomía. La colocación de drenajes internos-externos o *stents* se lleva a cabo mediante CTH o CPRE. El drenaje interno-externo requiere cuidados frecuentes y su cambio se realiza cada 2-3 meses. El *stent* de drenaje biliar interno metálico es el más usado en la actualidad por su durabilidad y menor número de complicaciones infecciosas[31].

HEMORRAGIA DIGESTIVA

La salida de sangre al exterior puede manifestarse de varias formas, y guarda relación con su localización respecto al ángulo de Treitz así como con la velocidad del tránsito intestinal. De acuerdo con su situación respecto a este punto anatómico se puede dividir en hemorragia digestiva alta (HDA) o baja (HDB). El manejo inicial de la hemorragia digestiva de origen tumoral no difiere de la no tumoral, por lo que nos vamos a ceñir a las consi-

deraciones propias de la etiología cancerosa.

Los tumores benignos y malignos del tracto digestivo superior sólo son los responsables de un 1-2% de los casos de HDA. Estos tumores, por lo general, son subsidiarios de tratamiento quirúrgico, siendo la electrocoagulación o fotocoagulación transendoscópicas tratamientos alternativos en casos no aptos para la cirugía o en espera de una intervención diferida.

Las causas más frecuentes de HDB son benignas: diverticulosis colónica y angiodisplasia. Los tumores, tanto malignos como benignos, rara vez causan hemorragias graves, siendo mucho más frecuentes las pérdidas crónicas o pequeñas pérdidas intermitentes. El diagnóstico de un tumor sangrante de colon puede efectuarse fácilmente mediante la colonoscopia, mientras que la identificación de una masa sangrante en el intestino delgado suele ser más difícil. En este caso, si la radiología con bario no descubre la lesión, ésta debe detectarse mediante arteriografía. El tratamiento habitualmente es quirúrgico, si bien los adenomas colónicos pueden resecarse mediante asa de diatermia en la colonoscopia. Otro tratamiento alternativo es la radioterapia hemostática en tumores rectales sangrantes.

TROMBOSIS MESENTÉRICA

Las causas para desarrollar la enfermedad tromboembólica (ETE) son comunes en el paciente oncológico y en la población general, si bien hay que tener en cuenta unos aspectos específicos que la hacen más frecuente. Padecer un tumor eleva cuatro veces el riesgo de ETE, y la quimioterapia por seis. La incidencia de ETE y cáncer es de 1/200[32]. Los tumores capaces de producir mucina, como el cáncer de páncreas y el de ovario, ciertos tratamientos hormonales y la actual profusión en el uso de catéteres venosos centrales elevan el riesgo de ETE.

Fisiopatológicamente existe un estado de hipercoagulabilidad inducido por el tumor que activa la vía extrínseca de la coagulación y el factor tisular (FT)[33]. Además, se regula negativamente el sistema fibrinolítico y el endotelio cambia su estado normal anticoagulante a uno procoagulante. También se activan las plaquetas y los monocitos/macrófagos para inducir procoagulación. El uso de catéteres de acceso venoso central cuya superficie es trombogénica activa las plaquetas y el factor X y XII para inducir trombosis. Las endotoxinas y mucopolisacáridos bacterianos que pueden colonizar estos catéteres también tienen capacidad procoagulante.

Una complicación de la ETE es la trombosis de la vena mesentérica superior. Al producirse una trombosis del lecho esplénico ésta puede evolucionar a isquemia intestinal aguda, o en otras ocasiones permanecer silente. La aparición de ascitis y dolor abdominal en un paciente con factores hipercoagulantes y cáncer son datos suficientes para sospechar la isquemia intestinal. La clínica inicial de la isquemia intestinal aguda consiste en náuseas y vómitos con heces sanguinolentas y dolor cólico periumbilical, posteriormente se sigue de una fase de mejoría del dolor con aumento de la taquicardia, taquipnea e íleo, y finalmente una fase de *shock*. En el caso de que la trombosis sea asintomática su tratamiento será médico, con heparinas de bajo peso molecular (HBPM). Se ha demostrado que este tratamiento es igual de eficaz a la heparina no fraccionada, y algunos autores afirman que el uso de HBPM 2/d es superior a una sola dosis[34]. La profilaxis primaria en pacientes graves hospitalizados portadores de cáncer está claramente indicada, y la incidencia de ETE recurrente en estos pacientes es del 24%, lo que justificaría la profilaxis secundaria. El tratamiento de la trombosis con isquemia es el tratamiento con HBPM, y es mandatoria la intervención quirúrgica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schawartzentruber DJ. Surgical emergencies. En: DeVita VT, Hellmam S, Rosemberg SA. Cancer: principles and practice of oncolgy. 5.ª ed. Filadelfia: Lippincott-Raven: 1997. p. 2500-22.
2. Raaf JH, Chung RS. Oncologic emergencies. The acute abdomen in the cancer patient. En: McDonald JS, Haller DG, Mayer RJ. Manual of oncologic therapeutics. 3.ª ed. Filadelfia: Lippincott Company; 1995. p. 365-8.
3. Wilson RE. Diagnosis of acute surgical conditions. En: Wilson RE, ed. Surgical problems in immunodepressed patients. Filadelfia: WB Saunders; 1984. p. 147.
4. Tabbarah HJ, Lowitz BB, Casciato DA. Complicaciones gastrointestinales y abdominales. En: Casciato DA, Lowitz BB. Manual de oncología clínica. 2.ª ed. Salvat; 1990. p. 545-55.
5. Lennon VA, Sas DF, Busk MF, et al. Enteric neuronal auto-antibodies in pseudo-obstruction with small cell lung carcinoma. Gastro 1991;100:137-42.

6. Olgivie H. Large intestine colic due to simpathetic deprivation: a new clinical syndrome. Br Med J 1948;2:671.
7. Dorudi S, Berry AR, Kettlewell MGW. Acute colonic pseudo-obstruction. Br J Surg 1992;79:99-103.
8. Butler JA, Cameron BL, Morrow M, et al. Small bowell obstruction in patients with a prior history of cancer. Am J Surg 1991;162:624.
9. Tang E, Davis J, Silberman H. Bowel obstruction in cancer patients. Arch Surg 1995;130:832.
10. Arrigoni A, Pennazio M, Spandre M, et al. Emergency endoscopy: recanalization of intestinal obstruction caused by colorectal cancer. Gastrointest Endosc 1994;40:576.
11. Eckhauser ML, Mansour EG. Endoscopy laser therapy for obstruction and/or bleeding colorectal carcinoma. Am Surg 1992;58:358.
12. Daneker GW Jr, Carlson GW, Hohn DC, et al. Endoscopic laser recanalization is effective for prevention and treatment of obstruction in sigmoid and rectal cancer. Arch Surg 1991; 126:1348.
13. Cataldo PA, Senagore A, Luchtefeld MA. Intrarectal ultrasound in the evaluation of perirectal abscesses. Dis Colon Rectum 1993; 36(6):554-8.
14. O'Brien PH, Jenrette JM 3rd, Garvin AJ. Radiation enteritis. Am Surg 1987;53(9):501-4.
15. Yeoh EK, Horowitz M. Radiation enteritis. Surg Gynecol Obstet 1987;165(4):373-9.
16. Kinsella TJ, Bloomer WD. Tolerance of the intestine to radiation therapy. Surg Gynecol Obstet 1980;151(2):273-84.
17. Stryker JA, Bartholomew M. Failure of lactose-restricted diets to prevent radiation-induced diarrhea in patients undergoing whole pelvis irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1986; 12(5):789-92.
18. Galland RB, Spencer J. Surgical management of radiation enteritis. Surgery 1999;(2):133-9.
19. Wobbes T, Verschueren RC, Lubbers EJ, et al. Surgical aspects of radiation enteritis of the small bowel. Dis Colon Rectum 1984; 27(2):89-92.
20. Shii A, et al. Mechanism for radiation-induced oral mucositis and the consequences. Cancer Nurs 2003;26:222-9.
21. Clakson JE, et al. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. Cochrane Database Syst Rev 2003;3.
22. Wilkes JD. Prevention and treatment of oral mucositis following cancer chemotherapy. Semin Oncol 1998;25:538-51.
23. Kasakura Y, Ajani J, Fujii M, Mochizuki F, Takayama T. Management of perforated gastric carcinoma: a report of 16 cases and review of world literature. Am Surg 2002;68(5):434-40.
24. Wilson R. Urgencias quirúrgicas. En: DeVita V Jr, Hellman S, Rosenberg SA. Cáncer: principios y práctica de oncología. 2.ª ed. Barcelona: Salvat; 1988. p. 1751-63.
25. Barlett DL. Peritoneal carcinomatosis. En: DeVita V, Hellman S, Rosenberg SA. Cáncer: principios y práctica de la oncología. Lippincott Williams & Wilkins; 6.ª ed. 2001. p. 2561-8.
26. Chung R, Podolsky DK. Cirrosis. En: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison: Principios de Medicina Interna. 15.ª ed. McGraw-Hill; 2003. p. 250-64.
27. Easson A, Bezjak A, Ross S, et al. Change in symptoms after paracentesis for symptomatic malignant ascites. J Clin Oncol. 2005:23:16S [Abstract: 6071].
28. Herrero JL, Prieto J. Ictericia. En: Farreras P, Rozman C. Medicina interna. 14.ª ed. Madrid: Hacourt; 2000. p. 348-54.
29. Freeman ML, Sielaff TD. A modern approach to malignant hiliar biliary obstruction. Rev Gastroenterol Disord 2003;3:187-201.
30. Madoff DC, Wallace MJ. Palliative treatment of unresectable bile duct cancer. Which stent? Which approach? Surg Oncol Clin N Am 2002;11:923-39.
31. Davids PH, Groen AK, Raws EA. Randomised trial of self-spanding metal stents vs. polyethylene stents for distal malignant biliary obstruction. Lancet 1992;340:1488-92.
32. Lee AY. Epidemiology and management of venous thromboembolism in patients with cancer. Thromb Res 2003;110:162-72.
33. Mousa S. Low-molecular weight heparin in thrombosis and cancer. Sem Thromb Hemost 2004;30:25-30.
34. Merli G, et al. Subcutaneous enoxaparin once- or twice-daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. Ann Intern Med 2001;134: 191-202.

Sección W
Tratamiento de soporte y otras situaciones clínicas

Manuel González Barón

Capítulo 93

Cuidados continuos en oncología
Carlos Camps Herrero, Mireia Gil Raga y Ana Blasco Cordellat

Capítulo 94

Tratamiento del dolor
Juan Carulla Torrent, Sergio Peralta Muñoz y José Manuel Pérez García

Capítulo 95

Estado nutricional y enfermedad neoplásica
Miquel Àngel Seguí Palmer, Elsa Dalmau Portulas y Eugeni Saigí Grau

Capítulo 96

Terapias complementarias y alternativas en pacientes con cáncer
Pilar Lianes Barragán, Susana Martínez Peralta y Jordi Remon Masip

Capítulo 97

Psicooncología
Fabiola Cortés-Funes Urquijo, Almudena Narváez Arróspide y Anhara García Valverde

Capítulo 98

Comunicación con el paciente
Manuel González Barón, César Gómez Raposo y Álvaro Pinto Marín

Capítulo 99

El paciente con enfermedad terminal
Manuel González Barón, César Gómez Raposo y Álvaro Pinto Marín

Cuidados continuos en oncología

Carlos Camps Herrero, Mireia Gil Raga y Ana Blasco Cordellat

INTRODUCCIÓN

Gracias a los avances obtenidos en oncología, tanto en los métodos de cribaje –que permiten un diagnóstico precoz de la enfermedad– como en el tratamiento, se ha producido una mejora de la supervivencia en las tres últimas décadas[1]. A pesar de ello el cáncer continúa siendo uno de los principales problemas de salud en el mundo. Anualmente se diagnostican 10 millones de nuevos casos y 6 millones de enfermos fallecen por esta causa[2].

En el año 2004 la incidencia de cáncer en Europa fue de 2.886.800, y el número de fallecidos 1.711.300. Se estima que un tercio de los europeos padecerá la enfermedad en el siglo XXI. Según los resultados publicados por el estudio EUROCARE-3[1], se estima una supervivencia global a los cinco años del 51% de los pacientes diagnosticados en Europa.

En el año 2000 en España se diagnosticaron 155.000 nuevos casos y se produjeron 91.623 muertes por cáncer –57.382 hombres y 34.241 mujeres–, cifra que supone el 25,6% del total de defunciones.

En el supuesto de que se cumplan las expectativas de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el año 2020 se duplicarán las cifras de incidencia de cáncer, diagnosticándose 20 millones de casos, con una mortalidad del 50-60%. Por lo tanto, el cáncer es una realidad mundial presente y futura que requiere una expectativa de tratamiento que acompañe al enfermo durante todo el proceso de la enfermedad.

El diagnóstico de cáncer es una de las situaciones más difíciles y temidas en nuestra sociedad, que produce un gran impacto emocional en el enfermo y su entorno. Es sinónimo de sufrimiento, definido como todo proceso, estado o experiencia que amenaza la integridad de la persona y altera globalmente la calidad de vida. El sufrimiento aúna componentes físicos, psicológicos, sociales, culturales y espirituales, caracterizándose por el sentimiento de impotencia y por el agotamiento de los recursos personales y psicosociales que permiten al individuo afrontar dicha amenaza. El elemento clave del mismo es la indefensión, entendiéndose como tal el estado psicológico que se produce cuando los acontecimientos son incontrolables. La indefensión provoca miedo, ansiedad, depresión y facilita una evolución de la enfermedad no deseada. El sufrimiento es, por lo tanto, emocional y subjetivo, y requiere una intervención integral e individualizada.

La oncología médica es una especialidad dedicada a la atención del enfermo desde el diagnóstico hasta la curación o el periodo terminal. En este proceso el apoyo y la paliación son nuestras principales armas. Los objetivos prioritarios de la oncología deben ser: la curación, el aumento de la supervivencia, el aumento del intervalo libre de enfermedad, la paliación de los síntomas y la mejora de la calidad de vida de los enfermos.

Un número importante de pacientes con cáncer no es curable desde el mismo momento del diagnóstico, y muchos de ellos morirán de la enfermedad. Así, la oncología médica tiene dos aparentes ámbitos de trabajo: el primero es el que busca «la curación» de los pacientes, con el máximo despliegue científico con el objetivo de devolver al paciente a la sociedad funcionalmente recuperado,

y el segundo incluye las decisiones y acciones que se van a tomar una vez que no se puede alcanzar el fin de la curación, o «paliación». Esta división del proceso de asistencia al paciente oncológico es absolutamente artificial, ya que el paciente precisa control sintomático desde el inicio de la enfermedad. Por lo tanto, es de suma importancia que la atención al paciente oncológico no se presente como una ruptura, pues el paciente vive el paso al control paliativo de su enfermedad con desesperanza, como una derrota. Desde el punto de vista de la oncología médica, se considera que ambas fases son sincrónicas, simultáneas y alternantes, surgiendo el concepto de cuidados continuos, que tienen lugar desde el diagnóstico hasta el fallecimiento, tareas que sólo se pueden llevar a cabo a través de una comunicación fluida y mantenida en el tiempo con el mismo equipo asistencial (médicos, enfermeras, psicólogos…).

PRECEDENTES HISTÓRICOS DE LOS CUIDADOS PALIATIVOS

Los cuidados paliativos (denominados movimiento *Hospice* en los países anglosajones) son un tipo de cuidados diseñados para proporcionar bienestar y apoyo a los pacientes y sus familias en las fases finales de una enfermedad terminal. Su objetivo es poner a disposición de los enfermos los conocimientos médicos y psicológicos necesarios para el control de síntomas y el apoyo emocional y espiritual durante la fase terminal en un entorno familiar.

Esta filosofía de los cuidados paliativos empieza a definirse como una nueva corriente en los años 60 en Londres, siendo su máximo exponente el *St. Christopher's Hospice,* fundado por Saunders en 1967, considerado como la cuna del moderno «movimiento *Hospice*» (lugares adecuados para el tratamiento de enfermos terminales, en unas condiciones más humanas y bajo la concepción holística de la persona) y de los cuidados paliativos[3], extendiéndose rápidamente a Canadá, EE.UU. y resto de Europa.

Desde el punto de vista histórico, en el siglo IV a.C. no se consideraba ético tratar al enfermo durante su proceso de muerte, por temor a desafiar las leyes de la naturaleza. Con la propagación de la doctrina cristiana se establece la necesidad de ayudar al enfermo que se enfrenta con una muerte próxima. Sobre el año 400 d.C. se construyó el primer hospicio, a instancias de Fabiola, discípula de San Jerónimo, con el fin de atender a los peregrinos que llegaban a Ostia desde África, Asia y el este. La palabra latina *hospes,* que significa huésped, también se utiliza para identificar lugares donde los peregrinos descansan y son bienvenidos (*hostel* u hotel).

Poco a poco, los *hospes,* al recibir también a enfermos y moribundos, se asocian a lugares donde se cuida a las personas que lo necesitan (*hospice,* hospicio u hospital). La palabra *hospice* denomina instituciones que cuidan a los moribundos, y es utilizada por primera vez en 1842 por Garnier en Lyon, Francia. Posteriormente, Aikenhead funda, en 1879, con las Hermanas de la Caridad, en Dublín, el *Lady's Hospice,* y en 1905 es fundado el *St. Joseph's Hospice* en Londres.

Saunders, en 1967, inaugura el *St. Christopher* de Londres, a partir del cual se extiende por todo el mundo el «movimiento *Hospice*», y en 1969 inicia el programa de atención domiciliaria. En 1975, Penson y Fisher crean la primera «unidad de cuidados continuos» en *Christchurch Hospital,* en Dorset. Al mismo tiempo comienza a funcionar el *Macmillan Nursing Service* para «cuidados domiciliarios» *(home care)* y los «equipos de apoyo» *(support team)* para los hospitales. En 1977, nace la denominada medicina paliativa, actualmente reconocida como especialidad por el Colegio de Médicos en el Reino Unido.

En EE.UU. se inaugura, en 1974, el primer *Hospice* de América en Branford, Connecticut, ofertando primero cuidados tipo *Hospice* en el domicilio[4]. En 1975, se crea en EE.UU. el primer equipo de apoyo hospitalario para cuidados terminales en *St. Luke's Hospital* en Nueva York.

Este concepto de equipos de apoyo es trasladado al Reino Unido, en 1977, por Bates, estableciendo el primero de ellos en el *St. Thomas's Hospital* de Londres, iniciándose simultáneamente la asistencia domiciliaria con equipos externos de control de síntomas.

El primer programa de cuidados paliativos en Canadá se establece en Montreal y Winnipeg, en 1975

(The Royal Victoria and St. Boniface Hospitals). La medicina paliativa es el término acuñado en el *Royal Victoria Hospital* de Canadá (Belfor Mount, 1977), que enmarca de forma global todos estos aspectos. De hecho, en el resto de los países europeos, éste es el término que se emplea actualmente.

En la actualidad, como complemento al pleno auge de la medicina curativa que restablece la salud del enfermo, resurge con fuerza la medicina paliativa, que instaura los principios cientificotécnicos y humanísticos para cuidar al enfermo que no puede ser curado y está abocado a morir. El envejecimiento de la población, unido al aumento de la supervivencia de enfermedades consideradas crónicas como el cáncer y el SIDA, acaecido en la sociedad durante el siglo XX, han propiciado un incremento de la demanda social en aspectos paliativos de la medicina.

La OMS define por primera vez, en 1986, los cuidados paliativos como aquellos cuidados activos totales de los pacientes que no responden al tratamiento con intención curativa y publica; en 1987, aparece la guía *Cancer pain relief and palliative care,* donde se dan recomendaciones sobre cuidados terminales en pacientes con cáncer[5].

En 1992, se crea la Sociedad Española de Cuidados Paliativos (SECPAL) con el objetivo de atender los aspectos físicos, emocionales, sociales y espirituales de las personas en situación de enfermedad avanzada, progresiva e incurable, sin posibilidades razonables de respuesta a un tratamiento específico y con una muerte previsible a corto plazo, causada ya sea por un cáncer, SIDA o cualquier otra enfermedad crónica y progresiva[6]. Como se puede comprobar, centra su esfuerzo en la fase terminal de la enfermedad, no siendo específica del cáncer.

La necesidad de ofrecer una atención continua y especializada a los pacientes con cáncer durante todo el proceso de su enfermedad, ha favorecido en la última década el desarrollo de un nuevo concepto de atención impulsado desde las sociedades de oncología médica (SEOM, ESMO, ASCO), y que bajo el término de cuidados continuos identifica programas de atención integral que incluyen la asistencia de apoyo durante la enfermedad curable, los cuidados paliativos durante el periodo crónico de la enfermedad, y los cuidados en la fase terminal de la vida.

LA REALIDAD DE LOS CUIDADOS PALIATIVOS EN ESPAÑA

Actualmente, en España están en marcha cerca de 300 programas de cuidados paliativos, más del 50% formados por médicos generales con capacidad para atender al 25% de los enfermos oncológicos. En 1982, se creó en España la primera unidad de cuidados paliativos en el Hospital Marqués de Valdecilla en el seno del Servicio de Oncología Médica del Dr. Sanz.

En el año 2000 se llevó a cabo un estudio de campo realizado en 64 servicios de oncología médica, con 43.737 camas, en el que se puso de manifiesto que más del 50% de las camas de estos servicios son ocupadas en exclusiva por pacientes en tratamiento paliativo, cuidados que suponen el 60-70% de la actividad diaria del oncólogo médico.

Los resultados de la encuesta realizada por la Sección de Cuidados Continuos de la SEOM, en 2003, siguen mostrando que el 50% de los servicios de oncología médica no disponen de unidades específicas en cuidados paliativos. Tan sólo un 20% de estas unidades dependen de servicios de oncología, mientras que el 78% restante lo hacen de unidades de domiciliación hospitalaria (UHD).

En 2006, la ESMO reconoció al Hospital Universitario de Salamanca como «Centro Europeo de Oncología Integral y Cuidados Paliativos», por su excelencia en la atención a dichos cuidados. En total son 24 los centros en toda Europa distinguidos con dicha mención, con la que también cuenta el Hospital Gregorio Marañón de Madrid.

Para la mayoría de los pacientes debe ser el oncólogo médico quien asuma la responsabilidad de la provisión y coordinación de todas las acciones llevadas a cabo a lo largo de su enfermedad[7].

La situación actual en cuidados del enfermo con cáncer es muy preocupante. La actividad en cuidados paliativos supone un coste elevado para el sistema sanitario, ya que gran parte del presupuesto que se utiliza en el tratamiento del cáncer se destina a la atención de los pacientes oncológicos en sus últimos 6 meses de vida. Disponemos de escasos recursos humanos en las unidades de oncología médica, llevando a cabo una actividad bien cualificada pero falta de estructuración. Exis-

te una cobertura insuficiente de la unidades de cuidados paliativos y una inadecuada relación con la atención primaria. No existe una adecuada coordinación entre los distintos niveles asistenciales que ofrezcan a la sociedad una asistencia continua y de calidad; asimismo, la gestión por parte de la Administración pública de los recursos asistenciales basándose en los principios de equidad y accesibilidad es totalmente inadecuada. Por ello, se impone un esfuerzo desde la oncología médica para reestructurar esta área asistencial de tan alto impacto para los pacientes. Para ello, en septiembre de 2003 se creó la Sección de Cuidados Continuos de la SEOM, cuyos objetivos son potenciar la formación, investigación y docencia de los cuidados continuos, entendiendo que, para realizar un manejo integral, se deben atender todas las fases de la enfermedad oncológica, abarcando el tratamiento de apoyo y sintomático, los cuidados paliativos del enfermo en fase avanzada y el manejo de la crisis al final de la vida, fomentando la realización de cursos formativos.

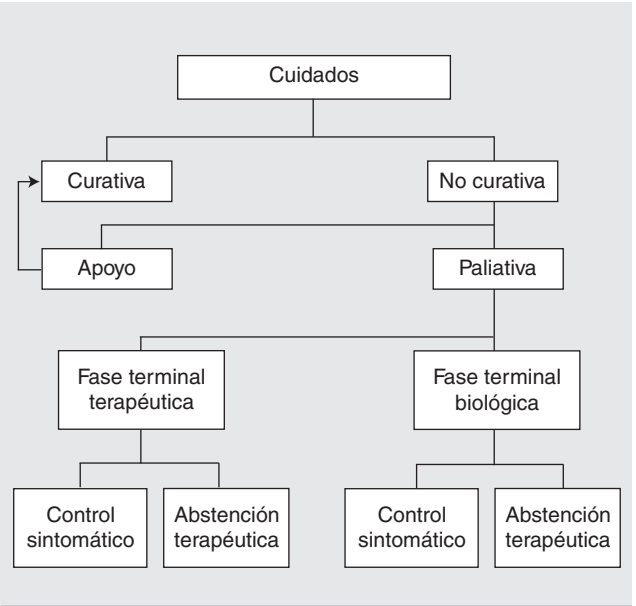


Figura 1. Concepto de cuidados continuos.

LOS CUIDADOS CONTINUOS

Concepto

En los últimos años, el cuidado del paciente oncológico ha evolucionado de manera significativa, aumentando la complejidad de sus necesidades. Basada en estos cambios surge la filosofía de los cuidados continuos en oncología, que traslada el procedimiento de actuación de los cuidados paliativos al paciente oncológico desde el diagnóstico hasta el final de su enfermedad. Con esta nueva filosofía, el dilema entre curar y cuidar ya no es excluyente, sino complementario. Se elimina así la transición entre curar y paliar, disminuyendo la sensación de derrota y el sentimiento de abandono.

Los cuidados continuos permiten atender a la demanda del enfermo y controlar los síntomas desde las etapas iniciales, disminuyendo así el número de síntomas incontrolados en la fase final. De esta forma el oncólogo médico puede priorizar desde el inicio los problemas de los pacientes y coordinar a los diferentes profesionales involucrados en los cuidados del enfermo. Los recursos empleados y la intensidad de los mismos se adaptarán en función de las necesidades concretas del individuo en cada momento, según vayan surgiendo a lo largo de la enfermedad (Fig. 1).

En 1999, la ESMO establece un grupo de trabajo dirigido por el profesor Catane, con el objeto no sólo de mejorar la calidad de los cuidados de apoyo y paliativos, sino también de coordinar los cuidados con el resto de profesionales implicados. Para ello, se definen tres conceptos que con anterioridad tendían a ser confundidos[7]:

- Los cuidados de apoyo se definen como aquellos dirigidos a mejorar el bienestar, la funcionalidad y el apoyo social de los enfermos y sus familias en todas las etapas de la enfermedad. Son, por lo tanto, aplicables de forma concomitante con las terapias específicas antineoplásicas.
- Los cuidados paliativos se definen como aquellos dirigidos a mejorar el bienestar, la funcionalidad y el apoyo social de los enfermos y sus familias cuando la curación no es posible.

– Los cuidados en la etapa final de la vida se definen como los cuidados paliativos aplicados cuando la muerte es próxima, con especial atención a los síntomas físicos, psíquicos y necesidades espirituales de los pacientes y sus familias.

La fase final de la vida es cada vez más corta, como muestra el estudio realizado por el *National Hospice and Palliative Care Organization* en 2002, que concluye que el 35% de los enfermos fallecen en menos de 7 días desde su ingreso en un programa *Hospice*[8].

Principios de actuación

La ESMO formaliza la relación entre el oncólogo médico y los cuidados continuos mediante una serie de directrices, presentadas en el año 2002 en Lugano, Suiza[7]. Esta nueva política reconoce el papel del oncólogo en los cuidados paliativos y en la etapa final de la vida, y recomienda un tratamiento continuo e integral de la enfermedad, por el que todas las intervenciones de apoyo y paliación deben adaptarse a las circunstancias individuales, familiares y sociales de cada individuo. La política de la ESMO en el tratamiento de apoyo y paliativo se basa principalmente en tres premisas:

– Definir el papel del oncólogo.
– Promover la formación del oncólogo en este campo.
– Establecer y estandarizar la provisión mínima con la que deben contar todos los centros oncológicos para el tratamiento continuo del paciente.

En concordancia con la política de las sociedades de oncología médica americanas y europeas, la Sociedad Española de Oncología Médica crea la sección de cuidados continuos, de acuerdo con los siguientes principios[9]:

– La continuidad asistencial del enfermo oncológico.
– El oncólogo especialista debe estar involucrado desde el diagnóstico inicial hasta la muerte.
– Los cuidados deben ser integrales.
– La red fundamental debe ser la atención primaria, derivando a las unidades de hospitalización domiciliaria los casos más complejos. Se debe promover un aumento de dotación de camas en centros sociosanitarios, así como para cuidados agudos en los hospitales y la creación de unidades de cuidados continuos en cada área.
– En los hospitales debe existir un comité de cuidados continuos encargado de la coordinación de los mismos.
– Debe existir coordinación de los cuidados en los centros de atención primaria.
– Se deben elaborar guías de actuación por las comunidades autónomas y protocolos de actuación en los hospitales.
– Debe existir una historia clínica unificada del enfermo ambulatorio.
– Se deben unificar los recursos del área en unidades funcionales.

El tratamiento integral del paciente requiere unos cuidados de enfermería e infraestructura paramédica dirigidos a atender las necesidades específicas de los pacientes y sus familiares. Los cuidados continuos de alta calidad requieren la cooperación y coordinación del oncólogo médico con otras disciplinas (radioterapia, cirugía, medicina paliativa…) y especialidades paramédicas (enfermería, trabajo social, psicología…).

Los principios básicos del cuidado en la etapa final de la vida son:

– Reconocimiento de la unidad familiar como base de toda actuación, ya que es el núcleo fundamental de apoyo del enfermo tanto en el ámbito hospitalario como en el domicilio.
– Reconocimiento de la dignidad personal del enfermo y sus familias.
– Cambio en la actitud de los profesionales sanitarios entendiendo las posibilidades terapéuticas existentes.
– Cuidado integral del enfermo.
– Aporte de bienestar y acompañamiento al enfermo y a la familia.
– Potenciación de las actuaciones sobre el control sintomático del paciente, favoreciendo su independencia y autonomía.
– Evitar internamientos inapropiados buscando sistemas alternativos adecuados para cada enfermo y su familia.

– Ofrecer apoyo emocional y comunicación permanente en función de las necesidades individuales.
– Garantizar las condiciones de bioseguridad en el domicilio.
– Coordinar los distintos niveles asistenciales creando equipos multidisciplinarios.
– Asegurar la identidad de cada miembro del equipo multidisciplinario y su aportación al seguimiento y atención al paciente terminal y su familia.
– Integración de los servicios sanitarios y sociales.
– Entender la muerte como un proceso natural que requiere personal sanitario entrenado.

Control de síntomas

A lo largo de la evolución de la enfermedad, los pacientes manifiestan cambios físicos y psíquicos que se expresan como síntomas. Las unidades de cuidados en oncología deben descubrir cuál es el origen del sufrimiento físico y psicológico del enfermo tanto en etapas iniciales como en fases finales de la enfermedad, basados en el concepto de cuidados continuos. Los síntomas en la enfermedad oncológica son múltiples, cambiantes y multifactoriales. Pueden ser causados por la propia enfermedad, por el tratamiento o por una enfermedad intercurrente. El tratamiento sintomático tendrá mayor protagonismo conforme avance la enfermedad. Los tratamientos curativos y sintomáticos no son excluyentes entre sí, sino que forman parte de un todo en el control de los pacientes con cáncer. Dependiendo del tipo de neoplasia al que nos enfrentemos y la fase en la que se encuentre, la balanza se inclinará más hacia una terapéutica curativa o sintomática pero sin desconexión entre un tratamiento y otro; será un tratamiento continuo.

Debemos prestar atención al enfermo, a su familia-entorno y a nosotros mismos para identificar las barreras de comunicación que existen en cada grupo y en la interrelación entre ellos. Los enfermos experimentan sentimientos de desintegración personal, de amenaza y de miedo ante la perspectiva de la enfermedad. La escasez de recursos familiares, sociales, etc. potencia el sufrimiento. La comunicación médico-paciente favorece el diálogo, la confianza, la seguridad y la esperanza de tener los síntomas controlados[10].

Por lo tanto, el control de síntomas se debe realizar durante toda la evolución de la enfermedad, atendiendo no sólo al enfermo sino también a su familia, y teniendo en cuenta aspectos físicos, psicológicos, sociales, emocionales y espirituales.

La mayoría de los pacientes presentan múltiples síntomas en etapas avanzadas de la enfermedad, a menudo relacionados entre ellos, que, unidos a las alteraciones de las funciones fisiológicas básicas como la ingesta, la respiración o la defecación, suponen una disminución de alto calado de su calidad de vida, lo que hace necesaria una evaluación clínica detallada que permita detectarlos y controlarlos.

No todos los síntomas son percibidos por el paciente en igual medida. Mientras que las náuseas están presentes en más de la mitad de los enfermos con un grado bajo de preocupación, el pensamiento recurrente de los resultados del tratamiento supone un grado alto de preocupación.

Los síntomas físicos con mayor prevalencia en los enfermos oncológicos son: dolor, trastornos gastrointestinales como náuseas y vómitos, estreñimiento y síndrome anorexia-caquexia, síntomas respiratorios como disnea, tos y hemoptisis, xerostomía y astenia. Los síntomas psicológicos más frecuentes son: ansiedad, depresión e insomnio (Tabla 1).

La investigación de los síntomas se debe realizar, por una parte, de forma individualizada, y por otra, de forma transversal, evaluando múltiples síntomas y la posible relación entre ellos. De ahí deriva el término *cluster,* definido como dos o más síntomas concurrentes que se relacionan entre sí por su etiología, mecanismo de producción, etc.[11]. Actualmente la investigación de los *clusters* se encuentra en etapas iniciales de desarrollo. Constituye un foco de interés y justifica trabajos de investigación que permitan una evaluación de su incidencia, su interacción en el paciente y la valoración de una actuación conjunta.

El dolor, la astenia, la depresión y el insomnio son síntomas frecuentes en los pacientes oncoló-

Tabla 1. Prevalencia de los síntomas en cáncer avanzado

Síntoma	%	Síntoma	%	Síntoma	%
Dolor	84	Depresión	41	Disfagia	18
Cansancio precoz	69	Tos	38	Eructos	18
Debilidad	66	Náuseas	36	Hinchazón	18
Anorexia	66	Edema	28	Sibilancias	13
Falta de energía	61	Cambios del gusto	28	Alteración de la memoria	12
Boca seca	57	Ronquera	24	Cefalea	11
Estreñimiento	52	Ansiedad	24	Sedación	10
Saciedad precoz	51	Vómito	23	Hipo	9
Disnea	50	Confusión	21	Picor	9
> 10% pérdida de peso	50	Mareo	19	Diarrea	8
Alteración del sueño	49	Dispepsia	19	Pesadillas	7

gicos. Existen diversas estrategias para afrontar el manejo de estos síntomas cuando están presentes solos o en combinación. Pese a que el tratamiento de uno de ellos mejora el control de los otros, no existe evidencia científica suficiente sobre el tratamiento coordinado de estos síntomas ni de la interrelación que existe entre ellos. Por lo tanto, la evaluación conjunta de los cuatro síntomas puede mejorar su manejo terapéutico, aunque son necesarias futuras investigaciones acerca de la definición, concurrencia, interrelación, evaluación y tratamiento de los mismos[12].

Terapias paliativas

Cuando la curación de un enfermo no es posible, es necesario establecer una planificación individualizada de los cuidados paliativos que permita un mejor control sintomático y un aumento de la calidad de vida, siendo en este momento un objetivo secundario el aumento de la supervivencia. La intención en esta etapa de la enfermedad es emplear aquellos tratamientos con un perfil de toxicidad tolerable que aporten un beneficio clínico. Es imprescindible informar al paciente y a su familia de los objetivos del tratamiento así como de las toxicidades y alternativas terapéuticas existentes. Las terapias paliativas se pueden dividir en:

- Inespecíficas (control de síntomas): aquellas dirigidas al control del síntoma y no así de la causa que lo produce, como son los analgésicos y los antieméticos.
- Específicas: aquellas dirigidas al control de los síntomas y signos de la enfermedad actuando sobre la causa que la provoca, ya sea el tumor primario o sus metástasis. La quimioterapia, la radioterapia y la cirugía paliativas son ejemplos de este tipo de terapias.

Diferentes estudios han demostrado un beneficio de la quimioterapia en pacientes con enfermedad avanzada con respecto al mejor tratamiento de apoyo en cáncer de pulmón, colorrectal, mama, vejiga, gástrico, etc. El uso de quimioterapia en tumores como el cáncer de mama y de pulmón permite el control de síntomas como dolor, astenia, anorexia, pérdida de peso, tos, disnea y hemoptisis hasta en el 60% de los casos[13].

La radioterapia paliativa supone prácticamente el 50% del total de la asistencia de un servicio de radioterapia. Su objetivo es el control de sínto-

mas y la mejora de la calidad de vida. Las principales indicaciones de radioterapia paliativa son las metástasis óseas (40%), el cáncer de pulmón (20-30%) y las metástasis en el SNC (10-15%)[14]. Es un tratamiento eficaz en el alivio sintomático en el 80-90% de las ocasiones, manteniéndose el efecto en general entre 3-6 meses.

No obstante, es necesaria una selección cuidadosa de los pacientes candidatos al tratamiento teniendo en cuenta su estado general, las enfermedades concomitantes, la extensión de la enfermedad, sus deseos, etc.

Calidad de vida

Uno de los principales objetivos de los cuidados continuos es mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familias a lo largo de toda su enfermedad mediante la prevención y el abordaje terapéutico de los problemas físicos, psíquicos y sociales.

En los últimos 15 años el estudio de la calidad de vida ha experimentado un gran auge debido principalmente a la importancia que han adquirido los cuidados continuos, al aumento de la independencia de los pacientes en la toma de decisiones y a la aparición de nuevos fármacos dirigidos a obtener un beneficio en el control de síntomas.

La definición del concepto de calidad de vida es compleja, debido a que en el bienestar de un individuo intervienen múltiples factores. El estudio de todos los factores implicados ha llevado en los últimos años al diseño de escalas complicadas con la intención de medir la calidad de vida formalmente bajo unas indicaciones concretas.

La OMS define la calidad de vida como «la percepción que el individuo tiene de su propia posición en la vida, en el contexto cultural y el sistema de valores en que vive, y en relación con sus objetivos, expectativas y preocupaciones. Todo ello influenciado por la salud física del individuo, el estado psicológico, espiritualidad y relaciones sociales».

Dado que el concepto de calidad de vida va unido íntimamente al de cuidados continuos, se hace necesario establecer instrumentos estandarizados y válidos que permitan medir el efecto de la enfermedad y el tratamiento en la vida del paciente.

Los cuestionarios utilizados en los pacientes con cáncer deben cumplir las siguientes características[15]:

- Tener un coste aceptable, ser breves y fácilmente inteligibles, con un máximo de 50 ítems de respuesta ordinal.
- Poder ser cumplimentados por el paciente para evitar sesgos.
- Ser multidimensionales, incluyendo subescalas que midan aspectos físicos, funcionales y psicosociales, y aspectos específicos de la morbilidad tumoral.
- Poseer adecuadas propiedades psicométricas y evaluados en pacientes con diferentes tipos de tumores en distintos estadios.
- Estar adaptados a la lengua y cultura del paciente.

Los cuestionarios CARES-SF, FACT, EORTC-QLQ C30 y RSCL (estos dos últimos disponibles en español) son los cuatro instrumentos más importantes utilizados en la medición de la calidad de vida de los pacientes con cáncer porque evalúan su fiabilidad y validez, por su contenido, por haber sido utilizados en gran número de pacientes y por presentar propiedades psicométricas adecuadas.

El cuestionario de calidad de vida de la EORTC QLQ-C30[16] utiliza cinco escalas funcionales para evaluar el funcionamiento físico, de *rol,* emocional, social y cognitivo, y tres escalas para la evaluación de síntomas (dolor, fatiga, náuseas y vómitos). Presenta cuestionarios suplementarios para diferentes tipos de tumores (cáncer de pulmón, mama, cabeza y cuello, etc.), que permiten una evaluación más específica dentro de ensayos clínicos, así como adaptaciones a diferentes lenguas. Por estos motivos, es, probablemente, el cuestionario más recomendable en el futuro. La escala FACT es un cuestionario principal de 33 preguntas que se agrupan en cuatro ámbitos: físico, funcional, social y emocional. También incluye subescalas para determinados tumores como pulmón, cabeza y cuello, esófago, etc.

En la actualidad está justificado analizar la calidad de vida dentro de un ensayo clínico en el que se comparen dos opciones de tratamiento que puedan influir en la misma. Es importante deter-

minar el momento en que se debe realizar la medición de la calidad de vida. En los ensayos clínicos de quimioterapia es adecuado pasar los cuestionarios al comienzo del tratamiento, en medio y al final del mismo. Por el contrario, no está justificada su medición de forma individual debido a que las escalas no han sido diseñadas con este fin, cuando no se comparan tratamientos y cuando se comparan dos fármacos con eficacia y toxicidad similares.

El 50% de los pacientes presentan este síntoma durante la fase de tratamiento activo de la enfermedad, y entre el 60-80% en fase terminal refieren dolor moderado o intenso. Por lo tanto, el control del dolor es uno de los factores más importantes en la mejora de la calidad de vida en los enfermos oncológicos. En 2005 se publicaron las recomendaciones de la Sociedad Americana del Dolor para la mejora de la calidad del tratamiento del dolor oncológico[17]. Los principales objetivos para un control del dolor de calidad son un estudio adecuado, el diagnóstico precoz, una exploración completa y frecuentes revisiones para valorar la respuesta al tratamiento. Para ello, se requiere la intervención de un equipo multidisciplinario, la participación del enfermo y su familia, y un tratamiento eficaz, seguro y adecuado a la situación sociocultural de cada individuo.

La medición del dolor se debe realizar al inicio del tratamiento y repetirse de forma periódica para valorar la eficacia del tratamiento analgésico y detectar nuevos problemas relacionados con el dolor. Las escalas más utilizadas para la medición del dolor son las de descripción simple, verbales u ordinales, las escalas visuales analógicas (EVA) y las escalas numéricas, siendo todas ellas unidimensionales. Existen métodos multidimensionales más complejos que evalúan otros aspectos relacionados con el dolor, como la frecuencia de aparición, la localización y el impacto sobre las actividades diarias.

Las EVA son un método sencillo que consiste en una línea de 10 cm en la que los extremos de intensidad del dolor se marcan a cada lado (de no dolor a máximo dolor). Han demostrado sensibilidad en la detección de la intensidad del dolor y en los cambios producidos respecto al tratamiento o al tiempo[18], así como validez en la asociación con el estado general, medidas de estrés psicológico, medidas globales de calidad de vida y pacientes ambulatorios o ingresados.

Formación del oncólogo médico

Todo licenciado en Medicina debe conocer los conceptos básicos de la medicina basada en el control de síntomas, ya que a lo largo de su ejercicio profesional se enfrentará a multitud de enfermos que requieran cuidados de esta índole. La Asociación Americana para la Educación del Cáncer, la rama educacional de la EORTC y la Sección de Cuidados Continuos de la SEOM han destacado la importancia de la introducción de los cuidados continuos en la licenciatura de Medicina.

En los últimos años se está introduciendo en los programas de formación de las facultades la Medicina Paliativa, bien como asignatura independiente, bien integrada en la asignatura de Oncología. La docencia en esta disciplina debería considerarse prioritaria en aquellas facultades donde todavía no se imparte. Sería recomendable que los alumnos pudieran realizar prácticas en un servicio de oncología médica con experiencia en cuidados continuos, para poner en práctica los conceptos teóricos. El temario debería incluir los siguientes apartados[19]:

- Definición de enfermo terminal.
- Concepto de enfermedad neoplásica progresiva.
- Concepto de calidad de vida.
- Dolor.
- Anemia y astenia.
- Nutrición. Síndrome anorexia-caquexia
- Trastornos del sueño.
- Úlceras por presión.
- Control de otros síntomas.
- Urgencias en oncología.
- Indicaciones técnicas semiinvasivas: *stent,* sondas nasogástricas y otras.
- Aspectos psicológicos del enfermo paliativo y su entorno. Ansiedad y depresión.
- Comunicación e información en oncología.
- Afrontamiento del sufrimiento.
- Aspectos éticos: ensañamiento terapéutico y eutanasia.

Habida cuenta de que es función del oncólogo médico asumir los cuidados de apoyo, paliativos y del final de la vida, éste debe recibir una formación específica y profesional mediante cursos acreditados. La falta de formación en el manejo del enfermo y su entorno en etapas avanzadas de la enfermedad puede provocar en los profesionales encargados de su cuidado sentimientos de fracaso e impotencia, con consecuencias negativas sobre el enfermo como rechazo y comunicación inadecuada. Por lo tanto, la formación específica en cuidados continuos debe formar parte del currículo del oncólogo, a través de programas de formación adecuados. Estos programas deben ser impartidos por oncólogos médicos con amplia experiencia en los cuidados paliativos y psicólogos.

Según las recomendaciones de la ESMO, las principales habilidades que debe poseer el oncólogo médico son[7]:

- Disponer de un conocimiento adecuado de los tratamientos activos antitumorales así como de los tratamientos paliativos cuando la curación no es posible. Debe estar familiarizado con conceptos como beneficio clínico, calidad de vida y análisis de riesgo/beneficio.
- Habilidad en la comunicación con el paciente y los familiares que incluya explicación del diagnóstico y opciones terapéuticas, pronóstico, riesgo y beneficio de las distintas opciones terapéuticas, explicación del papel de los cuidados paliativos.
- Manejo de las principales complicaciones oncológicas.
- Evaluación y manejo de los principales síntomas del cáncer avanzado, incluyendo dolor, disnea, astenia, náuseas y vómitos, diarrea, insomnio…
- Evaluación y manejo de los síntomas psicológicos y existenciales, incluyendo ansiedad, depresión, delirio, deseos de suicidio, deseo de muerte, duelo anticipatorio…
- Cuidados multidisciplinarios. Debe estar familiarizado con el papel de otros profesionales en el cuidado del enfermo con cáncer, así como de los de apoyo de los que dispone la comunidad.
- Búsqueda metodológica de medidas aplicables a los enfermos oncológicos sobre calidad de vida, control del dolor y otros síntomas, toma de decisiones, evaluación de las necesidades y cuidados paliativos.
- Manejo de los principales problemas éticos y principios necesarios presentes en los pacientes con enfermedad avanzada y con los principios éticos necesarios para resolver problemas relacionados con el diagnóstico y pronóstico, toma de decisiones, manejo sintomático y cuestiones que se presentan al final de la vida (sedación en el control de síntomas refractarios, hidratación y nutrición...) y relacionados con la eutanasia y el suicidio asistido.
- Prevención de los síntomas de estrés, factores que contribuyen al mismo y estrategias para prevenirlos.

El residente de oncología debe adquirir conocimientos en cuidados continuos que le permitan tratar la sintomatología del paciente en todos los periodos de la enfermedad.

Los principales objetivos de un programa de formación en cuidados continuos son[19]:

- Conocer los criterios para acceder a un programa de tratamiento paliativo.
- Recoger los datos específicos y elaborar una historia clínica de medicina paliativa.
- Aplicar habilidades de comunicación e información.
- Comprender e identificar las múltiples necesidades (físicas, psíquicas, sociales, espirituales…) del paciente y su entorno.
- Integrarse en un equipo multidisciplinario y trabajar en equipo.
- Identificar situaciones de urgencia y tratarlas adecuadamente.
- Evaluar y tratar correctamente el dolor.
- Conocer las toxicidades de los tratamientos habitualmente utilizados en cuidados continuos.
- Tratar los síntomas más frecuentes.
- Usar correctamente la vía subcutánea. Valorar las indicaciones de procedimientos especializados: ostomías, derivaciones, *stent,* drenajes, etc.
- Identificar la situación de agonía y plantear los cuidados de esta fase.

Actualmente existen cursos monográficos dirigidos a residentes de oncología que desarrollan los

conceptos básicos asistenciales de los tratamientos de apoyo y de los cuidados paliativos, favoreciendo una mejor asistencia de los enfermos oncológicos. También se imparten cursos de cuidados continuos a profesionales de especialidades paramédicas que participan en los cuidados de los enfermos oncológicos (enfermería, psicología, trabajo social, etc.).

Gracias a la realización de cursos de formación continua, reuniones científicas que permiten conocer los avances en los tratamientos de apoyo y paliativos y diferentes másters, los médicos pueden realizar una asistencia clínica e investigación más adecuada[20]. Anualmente la SEOM organiza el Curso de Formación SEOM de Cuidados Continuos para residentes. En 2006 se celebró la cuarta edición, a la que asistieron residentes de oncología médica de toda España. El interés cada vez mayor, no sólo en cuanto a formación, sino también en el ámbito de la investigación, ha llevado a la organización desde el año 2004 del Congreso SEOM de Cuidados Continuos en Oncología Médica. En octubre de 2006 se celebró el II Congreso en Sevilla, con un gran éxito, tanto en asistencia como por el número de comunicaciones.

Investigación en cuidados continuos

La investigación clínica tiene como principal objetivo conseguir el mejor resultado de proceso para una inmensa mayoría de pacientes, usando la herramienta que produce el mejor grado de evidencia posible, el ensayo clínico. El ensayo clínico garantiza el progreso de nuestro esfuerzo por aumentar la supervivencia y la calidad de vida de nuestros pacientes.

Tradicionalmente, la investigación médica en oncología se ha centrado en las fases de tratamiento activo, en perjuicio de la investigación en fases de tratamiento de apoyo o control de síntomas; así lo demuestra la escasez bibliográfica sobre esta parcela de la oncología, generada directamente por oncólogos. Esta escasez documental se halla condicionada por la escasa potencia estadística de la mayoría de los estudios, el que sean retrospectivos, o bien sean opiniones de expertos.

La investigación en cuidados continuos debe tener el mayor grado de evidencia científica posible, teniendo como objetivos los resultados en cuanto a coste, calidad de vida y satisfacción de los pacientes y sus cuidadores, siendo el objetivo principal conseguir el máximo beneficio clínico y bienestar de las personas involucradas: el paciente, el cuidador familiar y el propio equipo asistencial. Para poder asegurar la evidencia científica es preciso fomentar el desarrollo de ensayos clínicos[21].

En los últimos años, desde la puesta en práctica del concepto de cuidados continuos, se observa un aumento cuantitativo y a la vez cualitativo de los estudios en marcha, presentados en foros internacionales y publicados en revistas de prestigio. Así lo demuestran las comunicaciones presentadas en ASCO sobre este tema. En 1999 no existía categoría propia para las comunicaciones sobre cuidados paliativos, o manejo de los síntomas; en el año 2000 se recogen 190 comunicaciones agrupadas en la categoría de manejo sintomático, con especial atención a la toxicidad de los tratamientos activos. Desde el año 2001 se agrupan estas comunicaciones dentro de la categoría de cuidados al paciente, con aumento progresivo del número de comunicaciones y de su calidad.

Esto viene a demostrar el interés progresivo por este campo de la oncología, preparando el camino para nuevos avances que supondrán una mejoría de la calidad de vida y el alivio del sufrimiento de nuestros pacientes.

Coordinación asistencial

En la evolución de las fases de la historia natural del cáncer se hace esencial una asistencia multidisciplinaria. Un adecuado manejo del paciente requiere la intervención de múltiples especialistas y múltiples colectivos profesionales, incluso no sanitarios (voluntarios, consejeros espirituales…), que pueden servir de ayuda eficaz. El programa de cuidados continuos puesto en marcha al servicio del enfermo oncológico debe estar formado por un equipo interdisciplinario y multiprofesional, dirigido por la figura del oncólogo médico que coordine a estos distintos profesionales y favorezca la toma de decisiones,

Tabla 2. Componentes de un equipo multidisciplinario.

Actividades del equipo	Componentes del equipo
Atención hospitalaria	Oncólogos
Atención domiciliaria	Médicos atención primaria
Consulta externa	Diplomados de enfermería
Hospital de día	Auxiliares de clínica
Atención del duelo de la familia	Psicólogos
Reuniones interdisciplinarias	Fisioterapeutas
Docencia	Trabajador social
Investigación	Voluntariado
	Unidades domiciliarias

basadas en la mejor evidencia científica disponible, y en el consenso, en las fases de diagnóstico y tratamiento, para mejorar la eficacia y eficiencia de la atención[22]. Es indispensable que no olvidemos que nuestro eje asistencial es el hombre enfermo, y a él debemos adecuar las diferentes estructuras asistenciales con el objetivo final de evitar cualquier sufrimiento evitable (Tabla 2).

El modelo de programa se basa en una atención integral del enfermo que cubra todas sus necesidades físicas, psíquicas, sociales y espirituales. Dicha atención debe estar integrada en la red asistencial del sistema sanitario, sectorizada por áreas sanitarias y coordinada entre los niveles de atención especializada (hospitales de agudos y hospitales de apoyo) y atención primaria (consultas externas en centros de atención primaria y unidades de apoyo domiciliario). Este modelo de atención debe estar abierto a la coordinación con los recursos sociales disponibles como servicios sociales, equipos de voluntariado y organizaciones no gubernamentales.

La calidad del modelo asistencial de los cuidados continuos se basa en la ruptura de la separación física y funcional de los profesionales, estableciéndose una continuidad y homogeneidad en los cuidados ofrecidos por los profesionales en las distintas estructuras de la red asistencial del sistema sanitario. Para ello es necesaria la coordinación entre las unidades de atención primaria, el equipo de apoyo y la atención especializada, manteniendo una comunicación constante acerca de las altas, los diagnósticos, las necesidades físicas, psíquicas y sociales del paciente y el plan de actuación entre los médicos responsables de un enfermo dentro y fuera del hospital.

La implantación de este proceso debe basarse en una política gubernamental que promueva el desarrollo de programas de cuidados continuos coordinados desde la oncología e integrados en el sistema sanitario, la formación de los profesionales implicados en el proceso y la disponibilidad del material terapéutico necesario en todos y cada uno de los niveles asistenciales.

Para lograr un buen funcionamiento de los programas de cuidados continuos se debe crear una comisión específica que lleve a cabo reuniones periódicas, encargada de las funciones de promoción, resolución de problemas de coordinación, mantenimiento de los aspectos bioéticos y evaluación global de los mismos. Esta comisión debe estar formada por cada uno de los responsables de las distintas áreas de actuación: atención primaria, oncólogo, psicólogo, trabajador social, equipo de apoyo domiciliario, etc.

El médico de atención primaria tiene un papel relevante en el cuidado del enfermo, compartiendo con el oncólogo la responsabilidad del mismo. Debe ser informado del plan de actuación establecido desde el diagnóstico de la enfermedad así como del perfil de toxicidad y las complicaciones que aparecen durante su evolución. La comunicación fluida con el oncólogo permite asumir responsabilidades en los tratamientos y cuidados que requiere el paciente, disminuyendo así el grado de dependencia hospitalaria del enfermo.

Las unidades de cuidados en oncología deben tener unos objetivos claros que contemplen las diferentes fases de la enfermedad, basados en el concepto de cuidados continuos. El tratamiento debe contemplar la atención integral del paciente teniendo en cuenta los aspectos físicos, emocionales, sociales y espirituales de forma individualizada, y el propio paciente debe «consentir» y decidir sobre todas las actuaciones que se vayan a realizar. Los servicios de oncología deben estar dotados

de una infraestructura suficiente que permita identificar las necesidades de los pacientes y proporcionarles las intervenciones adecuadas.

Los requerimientos mínimos de un servicio de oncología en los cuidados continuos deben ser[7]:

- Evaluación rutinaria de los síntomas físicos y psicológicos y del apoyo social en los pacientes.
- Capacidad para detectar un control sintomático inadecuado e intervenir con la urgencia apropiada, dependiendo de la naturaleza y gravedad del problema.
- Deben poseer programas de cuidados continuos.
- Deben incorporar especialistas en trabajo social y psicólogos en su trabajo diario.
- Deben favorecer un cuidado adecuado en hospitales de cuidados continuos o servicios de cuidados paliativos cuando los pacientes requieren cuidados específicos en la etapa final de la vida.

La oncología médica es una de las especialidades en la que concurren con mayor frecuencia múltiples ramas de la medicina, por ello en la organización de la asistencia a los pacientes oncológicos es imprescindible que todas las especialidades implicadas participen en la prevención, diagnóstico y atención oncológica.

El tratamiento del cáncer requiere un grado considerable de especialización que obliga a concentrar los recursos asistenciales en algunos centros, pero, por otra parte, es imprescindible ofrecer una mayor accesibilidad al tratamiento y garantizar la continuidad asistencial del paciente oncológico.

El Servicio de Oncología del Hospital General Universitario de Valencia ha desarrollado un proyecto de ambulatorización asistencial, con la figura del oncólogo de enlace, de acuerdo con las propuestas de la Estrategia Nacional del Cáncer (2006) y el Plan Oncológico de la Comunidad Valenciana, que busca descentralizar y agilizar la sospecha diagnóstica y la prevención, la integración del tratamiento dentro del entorno familiar y social del paciente así como la visión integral de las necesidades del mismo.

Estos objetivos son prioritarios, y nos obligan a rediseñar nuestros procesos, ya que la actual estructura de los servicios implicados debe responder a las nuevas exigencias de equidad y flexibilidad. El eje principal de este cambio es la organización a partir de las necesidades de los pacientes, acercando a éstos las medidas de prevención, disminuyendo el periodo de tiempo transcurrido entre la sospecha de un cáncer y su diagnóstico, y la mayor accesibilidad al tratamiento y a los cuidados paliativos.

Es necesario plantear programas de diagnóstico rápido que permitan establecer circuitos preferentes entre atención primaria y atención oncológica especializada.

Para el correcto desarrollo de estos objetivos es fundamental la presencia del oncólogo de enlace, dentro del ámbito de los centros de especialidades, con la función de crear circuitos preferentes entre atención primaria - atención especializada y atención hospitalaria (Fig. 2).

Sus objetivos son:

- Agilizar y orientar los procesos diagnósticos: vías de diagnóstico rápido.
- Facilitar el acceso al tratamiento y establecer planes terapéuticos en las mínimas consultas posibles. Facilidad en la gestión de citas: circuitos preferentes del cáncer.
- Aumentar el rendimiento de los procesos: estratificación de las exploraciones, evitando duplicidad de consultas y exploraciones.
- Continuidad de los procesos diagnósticos y terapéuticos.
- Seguimiento activo de pacientes que ya han finalizado el tratamiento, logrando una mayor accesibilidad.
- Control más cercano de los pacientes con tratamiento sintomático o paliativo, disminuyendo el número de desplazamientos.
- Capacitación y formación continua, participando con los otros profesionales médicos ambulatorios en la actualización de los cuidados oncológicos.
- Coordinación y facilitación de los cuidados domiciliarios.
- Información especializada sobre la enfermedad desde sus fases iniciales.
- Asistencia global y continua, proporcionando la máxima calidad asistencial.

Todo ello conduce a una facilitación de la accesibilidad a los servicios para el paciente oncológico y sus familiares.

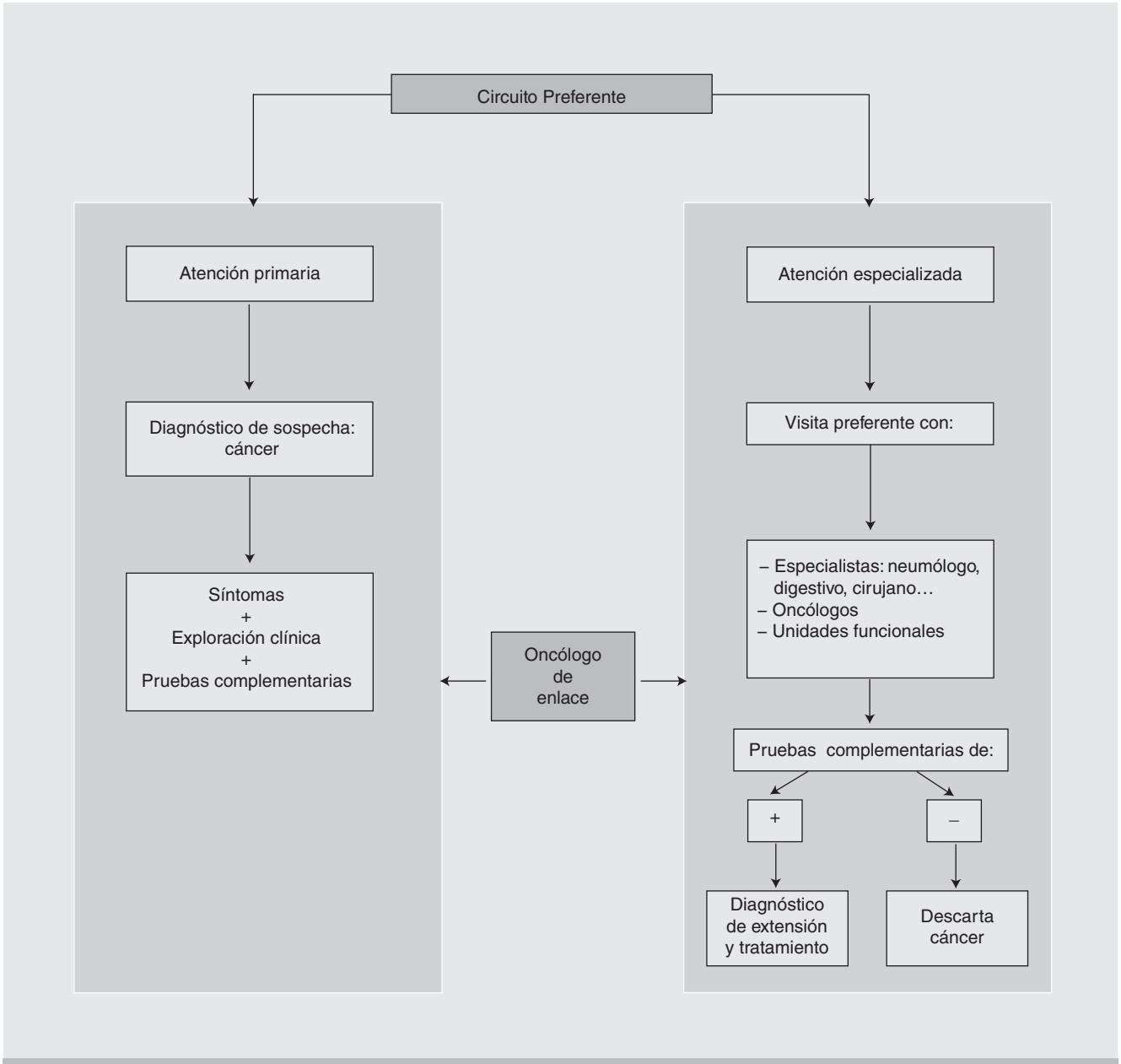


Figura 2. Las funciones del oncólogo de enlace.

CONCLUSIONES

En la actualidad, la oncología médica se concibe como una especialidad dedicada al cuidado integral del enfermo en su realidad total (física, psicológica y social), atendiendo a las necesidades cambiantes durante el proceso de su enfermedad. El oncólogo médico es quien debe asumir la coordinación de los cuidados del enfermo. Los tratamientos de apoyo deben aplicarse desde las fases

iniciales de la enfermedad para, posteriormente, cuando la curación no sea posible, emplear los cuidados paliativos y del final de la vida. Para ello, el oncólogo debe recibir una formación especializada tanto en los tratamientos antineoplásicos como en el manejo de los síntomas físicos y psicológicos del paciente.

Para lograr prestar una atención de calidad al enfermo oncológico es importante seguir las recomendaciones consensuadas[23] en el año 2006 por la ASCO y ESMO sobre el cuidado básico del paciente con cáncer, cuyo principal objetivo es asegurar un acceso de todos los enfermos a unos cuidados continuos y de calidad.

Estas recomendaciones son:

- Acceso a la información. Los enfermos deben ser informados por personal cualificado acerca de su enfermedad, las posibilidades terapéuticas existentes así como de sus riesgos y beneficios.
- Privacidad, confidencialidad y dignidad. El enfermo tiene derecho a la privacidad con respecto a su enfermedad y el tratamiento de la misma. Se debe utilizar la información médica específica de un enfermo en investigación o ensayos clínicos, siempre con su consentimiento.
- Acceso a los registros médicos. Los enfermos tienen derecho al acceso a su información médica así como a la obtención de copias de su historial.
- Servicios de prevención. Se debe informar de las medidas de prevención contra el cáncer y proveer a la población de las intervenciones preventivas basadas en la evidencia.
- Acceso a la sanidad no discriminatorio. El acceso a la sanidad de la población debe ser universal, sin discriminación por razones de religión, sexo, raza, nacionalidad, ingresos, etc.
- Consentimiento informado y capacidad de elección. Los enfermos deben participar en la toma de decisiones acerca de su tratamiento y cuidados, respetando siempre sus deseos, así como tener acceso libre a segundas opiniones acerca de su enfermedad y posibilidades terapéuticas.
- Tratamiento oncológico multidisciplinario. Un tratamiento oncológico óptimo debe ser llevado a cabo por un equipo médico multidisciplinario con la colaboración de especialidades paramédicas involucradas en sus cuidados.
- Tratamiento oncológico innovador. Los enfermos tienen derecho al acceso a las terapias más innovadoras y a la participación en ensayos clínicos relevantes que puedan mejorar los resultados terapéuticos.
- Plan de seguimiento de los supervivientes. Se debe realizar un seguimiento a los supervivientes así como una monitorización sistemática de los efectos secundarios a medio y largo plazo.
- Manejo del dolor, tratamiento de apoyo y cuidados paliativos. Todos los enfermos oncológicos deben tener acceso a tratamientos de apoyo y cuidados paliativos y del final de la vida.

Debemos insistir en que los cuidados continuos deben ser tenidos en cuenta desde el diagnóstico, y no sólo como un concepto cerrado de «cuidado paliativo» al enfermo oncológico terminal, realidad que está generando situaciones, cuando menos, discriminatorias. Si desde la oncología clínica aplicamos al paciente tumoral la incertidumbre del tratamiento de forma explícita, aseguramos siempre que, tanto si su enfermedad recidiva como si no, le administraremos en todo momento el mejor tratamiento posible.

El término «no abandonar» implica, por lo tanto, que, además de la administración de la terapia antitumoral más efectiva y de vanguardia, nosotros, como oncólogos, podemos y debemos emplear nuestros conocimientos y experiencia en el control de síntomas, junto con el apoyo psicosocial y la comunicación ajustada a la necesidad evolutiva del paciente a lo largo de todo el proceso clínico, recurriendo y trabajando dentro del equipo multidisciplinario según se precise.

Dentro de un programa de atención integral, es posible coordinar las estructuras asistenciales existentes sin crear redes sanitarias paralelas, para atender y cubrir las demandas del mayor número posible de pacientes oncológicos en fase avanzada; en esta labor consideramos la figura del oncólogo de enlace de alto valor estratégico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sant M, Aareleid T, Berrino F, et al., the EUROCARE Working Group. EUROCARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-1994-results and commentary. Ann Oncol 2003;14 Suppl 5:61-118.
2. Ferlay J, Bray F, Pisani P, et al. GLOBOCAN 2000: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, version 1.0. IARC CancerBase No. 5. Lyon: IARC Press; 2001. Disponible en: www.dep.iarc.fr/globocan/globocan.htlm.
3. Historia y desarrollo de los cuidados paliativos. Disponible en: www.secpal.com.html.
4. Hospice – An open door in a time of need. Disponible en: www.hospice.com/about.htm.
5. World Health Organization. Cancer pain relief and palliative care. Ginebra: WHO; 1990.
6. Estatutos SECPAL. Disponible en: www.secpal.com.
7. Cherny NI, Catane R, Kosmidis PA. ESMO policy on supportive and palliative care. ESMO Palliative Care Working Group. Disponible en: www.esmo.org.
8. Maltoni M, Caraceni A, Brunelli C, et al. Prognostic factors in advanced cancer patients: evidence-based clinical recommendations. A study by the Steering Committee of the European Association for Palliative Care. JCO 2005;25:6240-8.
9. Sociedad Española de Oncología Médica. Disponible en: http://www.seom.org.
10. Comunicación en oncología. Sociedad Española de Oncología Médica; 2006.
11. Miaskowski C, Dodd M, Lee K. Symptom clusters: the new frontier in symptom management research. J NCI Monographs 2004;32: 17-21.
12. Given B, Given C, Azzour F, et al. Physical functioning of elderly cancer prior to diagnosis and following initial assessment. Nurs Res 2001;50:222-32.
13. Brown J, Thorpe H, Napp V, et al. Assessment of quality of life in the supportive care setting of the big lung trial in non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2005;23(30):7417-27.
14. Skolnick AA. New study suggests radiation often underused for palliation. JAMA 1998;279:343-4.
15. Varela YA, Badia X, Gil A. Instrumentos para la medición de la calidad de vida en los pacientes con cáncer. Med Clin 1998;110: 703-8.
16. Arraras JL, Illarramendi JJ, Valerdi JJ. El cuestionario de calidad de vida de la EORTC, QLQ-C-30. Estudio estadístico de validación para muestra española. Revista de Psicología de la Salud 1995; 7(1):13-33.
17. Gordon DB, Dahl JL, Miaskowski C, et al. American pain society recommendations for improving the quality of acute and cancer pain management: American Pain Society Quality of Care Task Force. Arch Intern Med 2005;165:1574-80.
18. Jensen MP. The validity and reliability of pain measures in adults with cancer. J Pain 2003;4:2-21.
19. Gonzalez Barón M. Guía de recomendaciones en la docencia de cuidados continuos. Sevilla: Sección Cuidados Continuos de la SEOM; 2006.
20. Cohen GI. Clinical research by community oncologists. CA Cancer J Clin 2003;53:73-81.
21. Editorial. Currículum en medicina paliativa: programa de estudios. Medicina Paliativa 1995;2:5-12.
22. Camps C, Martínez N. Una nueva concepción de los cuidados paliativos en oncología: los cuidados continuos y la integración de niveles. Revista Oncología 2002;4(9):470-84.
23. From the American Society of Clinical Oncology, Alexandria, VA, and the European Society for Medical Oncology, Viganello-Lugano, Switzerland. ASCO-ESMO consensus statement on quality cancer care. Ann Oncol 2006;17:1063-4.
24. Manual SEOM de Cuidados Continuos. Sociedad Española de Oncología Médica; 2004.
25. Sanz Ortiz J. Historia del paciente con cáncer. Del gen al sentido de la vida. 2005.
26. Monografías de oncología médica 2006. Cuidados continuos en oncología.
27. González Barón M, Lacasta MA, Ordónez A. Valoración clínica en el paciente con cáncer. Madrid: Panamericana; 2006.
28. Ancoli-Israel S, Moore PJ, Jones V. The relationship between fatigue and sleep in cancer patients: a review. Eur J Cancer Care (Engl) 2001;10(4):245-55.
29. Maté J, Hollenstein MF, Gil FL. Insomnio, ansiedad y depresión en el paciente oncológico. Psicooncología 2004;1(2-3):211-30.
30. Silvestri GA, Rivera PM. Targeted therapy for the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a review of the epidermal growth factor receptor antagonists. Chest 2005;128(6):3975-84.

Tratamiento del dolor

Juan Carulla Torrent, Sergio Peralta Muñoz y José Manuel Pérez García

INTRODUCCIÓN

El 95% de los pacientes oncológicos podrían estar libres de dolor, pero la realidad es que un control óptimo de éste lo consiguen menos del 50%.

Tradicionalmente se ha asociado el dolor como una consecuencia de las fases de recaída o terminal de la enfermedad cancerosa. Es cierto que el dolor lo presentan el 75% de los pacientes encamados o en fase incurable de la enfermedad, pero también es cierto que lo sufren el 50% de los pacientes ambulatorios[1].

EPIDEMIOLOGÍA

No existen estudios epidemiológicos nacionales a gran escala sobre la incidencia y la gravedad del dolor oncológico. Los estudios disponibles son el resultado de pequeñas encuestas y estimaciones de la OMS que sugieren que un tercio de los pacientes con cáncer en tratamiento activo y del 60-90% de los pacientes con enfermedad avanzada sufren dolor de intensidad moderada-grave.

Se diagnostican 17 millones de casos nuevos de cáncer en el mundo cada año, y más de 5 millones mueren en este periodo, lo que implica un contingente colosal de personas sufriendo, significando un problema de salud pública que se ha abordado desde las más altas instancias sanitarias nacionales e internacionales.

El dolor asociado a la invasión directa del tumor es la causa más frecuente de dolor oncológico, y se identifica en un 85% de los pacientes atendidos por servicios específicos de dolor (Foley, 1979) y en el 65% de pacientes ambulatorios visitados por clínicas del dolor.

El tipo de dolor más frecuente es el de origen óseo, seguido por el dolor por infiltración de los nervios y la invasión visceral de órganos vacíos. El propio tratamiento del tumor, como causa de dolor oncológico, puede ser responsable del 15-25% del dolor percibido por pacientes tratados con quimioterapia (QT), cirugía o radioterapia (RT). Aproximadamente, el 3-10% del dolor de nuestros enfermos oncológicos puede ser de etiología no relacionada con su enfermedad de base. Twycross nos advirtió, en 1982, que los pacientes oncológicos presentan múltiples causas de dolor y de diferentes localizaciones. El 81% sufre más de dos dolores y el 34% más de tres. Portenoy (1992) refiere, en 91 pacientes encuestados con cáncer de pulmón y colon, que la mayoría sufrían dolor en las 2 semanas anteriores y el 90% experimentaba dolor más del 25% de su tiempo. La tercera parte sufría más de un dolor, y el 50% de los pacientes referían que su dolor interfería en sus actividades de la vida diaria. Cleeland, en un estudio del *Eastern Cooperative Oncology Group* (1994), informa que el 56% de los pacientes presentan dolor de moderado-grave más del 50% de su tiempo. En los casos de enfermedad avanzada, la prevalencia puede ir desde el 40% en tumores digestivos hasta el 78% en tumores ginecológicos (*WHO International Study,* 1996).

Atendiendo a la intensidad, el dolor oncológico tiene una prevalencia del 24% sin dolor, 24% con dolor ligero, 30% moderado y 21% intenso (Ahmedzai, 1997)[2].

Por otra parte, se estima que en EE.UU. el 40% de los pacientes no reciben el tratamiento adecuadamente. El estudio de prevalencia de consumo de opioides en dolor oncológico en Cataluña, sobre 880 pacientes, daba una presencia de dolor en el 78% de los casos, y de éstos, el 72% estaban siendo tratados con opioides mayores[3]. Estos datos coinciden con otros estudios de prevalencia en nuestro entorno; de 116 episodios de ingresos consecutivos en un hospital terciario por motivos de descompensación de síntomas, el 40% fueron por dolor, con presencia de dolor irruptivo (DI) en el 45% de los pacientes ingresados, independientemente del estadio de la enfermedad (Carulla, 2002, 2003).

FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR Y SÍNDROMES MÁS FRECUENTES

El dolor es una sensación, y a la vez una emoción desagradable, en relación con una lesión real o potencial de los tejidos, o que el enfermo atribuye a dicha lesión. El dolor es uno de los síntomas más frecuentes: el 60% de los pacientes que consultan al médico refieren dolor. La algología es la ciencia que se ocupa del estudio del dolor en todos sus aspectos. En 1974, se fundó la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, *International Association for the Study of Pain*). Dentro de los conceptos generales podríamos especificar dos:

- Sensibilidad: capacidad que tiene el individuo de percibir los cambios que ocurren en el medio externo o en el interior del organismo. Esos cambios se llaman estímulos.
- Sensación: capacidad de sentir las cualidades de un objeto. Se desencadena al actuar el estímulo sobre los receptores periféricos.

Al margen del estímulo físico, la mente modifica esa percepción, la cual es radicalmente subjetiva, constando así de una doble composición: un componente objetivo (etiología del dolor) y un componente subjetivo (umbral individual). Conviene tener en cuenta otras diferentes dimensiones que también influyen:

- La dimensión afectiva (ansiedad, depresión, estado confusional…).
- La dimensión cognitiva (autointerpretación del dolor, estrategias de afrontamiento…).
- La sociocultural (apoyo familiar, aspectos religiosos y espirituales, conflictos administrativos…).

Con esta definición anteriormente explicada surge el concepto de «dolor total» al integrar el dolor generado por la lesión junto con los demás factores que acentúan la intensidad, la percepción, y con ello el sufrimiento.

El dolor se divide principalmente en dos tipos, con diferentes fisiopatologías.

Dolor nociceptivo

Se produce por la estimulación física o química de los receptores del dolor o nociceptores. Responde bien a los opioides. Dentro de este dolor se diferencian los nociceptores con fibras A-δ, más grandes, más rápidas y que producen un dolor punzante. Sus fibras aferentes sinaptan con neuronas que se encuentran en las láminas I y V a nivel del sistema nervioso central; y las fibras C, más pequeñas y lentas, y que producen un dolor más pulsátil y/o urente, transcurriendo a través de la lámina II del sistema nervioso central. Dentro de éste aún se puede subdividir en dos categorías:

- Dolor somático: se presenta cuando el estímulo actúa a nivel de la piel, hueso o músculo. Es un dolor que suele estar bien localizado.
- Dolor visceral: se presenta cuando el estímulo actúa a nivel de las vísceras. Suele ser un dolor mal localizado o bien referirse hacia puntos cutáneos. Se acompaña a veces de disfunción autonómica (náuseas, sudoración…), y puede ser constante o intermitente, de tipo cólico si se trata de una víscera hueca. El paciente se suele referir a él como un dolor profundo, destructivo, opresivo…

Dolor neuropático

La IASP no publica hasta 1994 una definición del dolor neuropático: «Dolor iniciado o causado

por una lesión primaria o disfunción en el sistema nervioso». Esta extensa definición implica el concepto de que cuando el nervio está dañado, los cambios en las vías nerviosas pueden desembocar en un dolor crónico incluso en ausencia de estímulo continuado[4].

La mayor parte de los pacientes con dolor neuropático experimentan dolor crónico, que normalmente persiste más allá del tiempo normal de cicatrización o durante más de 3 meses. La parte lesionada que envía el estímulo no son los receptores sino la misma vía de conducción del dolor, ya sea a nivel del nervio, de la raíz nerviosa o de las vías nerviosas.

Distinguimos dos tipos de dolor neuropático:

– Dolor central: por ejemplo, el dolor talámico.
– Dolor periférico: ya sea como polineuropatía, o bien como mononeuritis, neuralgia lancinante, transección del nervio o compresión/inflamación del mismo.

El enfermo se refiere a él como una disestesia (hormigueo doloroso), a menudo con episodios de reagudización con dolor lancinante o como si pasase la corriente (disestesia paroxística); también podemos encontrar hiperalgesia (por disminución del umbral doloroso), alodinia (que tiene lugar cuando un estímulo que no es doloroso en condiciones normales, pasa a serlo) o hiperpatía: en ésta el umbral de excitabilidad dolorosa está aumentado, pero después de sobrepasado hay una mayor sensibilidad para los estímulos dolorosos, y ello provoca que estímulos no nocivos múltiples provoquen dolor de gran intensidad con un notable retardo en relación con el estímulo. Este dolor, a diferencia del nociceptivo, no responde bien a los opioides, debiéndose usar aquí fármacos antidepresivos o anticonvulsivantes u otros como corticoides o benzodiacepinas[5].

Otra clasificación del dolor sería en función de su duración:

– Dolor agudo (menos de 3 meses): producido por lesiones superficiales o profundas de curso agudo. Por lo general, el dolor desaparece con la lesión causal. Puede tener cierto componente de dolor «rápido» y otro «lento».
– Dolor crónico (más de 3 meses):persiste tras la desaparición de la lesión causal. Es, en general, síntoma de enfermedad persistente. Tiene escasa relación entre intensidad del dolor y la magnitud de la lesión causal. Se clasifica en benigno y maligno (oncológico).

En la fisiopatología del estímulo doloroso intervienen diferentes elementos, tales como:

– Las células lesionadas: liberadoras de potasio, ATP, prostaglandinas y leucotrienos.
– Los mastocitos: liberadores de histamina y, en consecuencia, de inflamación.
– Plaquetas: liberadoras de serotonina.
– Macrófagos: secretando citocinas (TNF, IL-1 e IL-2).

Existen diferentes segmentos dentro de la vía del dolor:

– Terminaciones nerviosas: en relación con la sustancia «p».
– Interneuronas: se dividen en dos clases. En primer lugar, las nociceptoras específicas: responden sólo a estímulos nociceptivos y son las responsables de la localización del dolor. En segundo lugar, las nociceptoras de rango dinámico amplio: responden a diferentes estímulos y se encargan de la intensidad del dolor.
– Neurotransmisores medulares:
  • Estimuladores: aminoácidos excitadores (glutamato y aspartato) y neuropéptidos (sustancia P, neurocininas, somatostatina…)
  • Inhibidores: aminoácidos (GABA, glicina) y péptidos (encefalina).
– Vías ascendentes: llegan a formar el haz espinotalámico, excepto una mínima parte que ascienden por el cordón posterior.
– Estructuras encefálicas: a través del tálamo hacia el córtex sensitivo, concretamente el área S1.
– Vías descendentes inhibitorias: tales como la sustancia gris periacueductal (su estimulación produce analgesia) y los opioides endógenos.

Así pues, es importante una primera discriminación del dolor entre los dos tipos más importantes clasificados, puesto que nos ayudará mucho en el entendimiento y el manejo del mismo.

DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN DEL DOLOR ONCOLÓGICO

Diagnóstico por etiología

- Efecto directo del tumor:
  - Metástasis óseas, con o sin fractura patológica.
  - Infiltración o compresión de estructuras nerviosas.
  - Espasmo muscular (a menudo de origen antiálgico).
  - Dolor abdominal, ya sea por invasión visceral, irritación peritoneal o estreñimiento pertinaz.
  - Dolor pélvico: tenesmo vesical o rectal.
  - Dolor por linfedema.
- Dolor inducido por el tratamiento antineoplásico o dolores yatrogénicos:
  - Por intervención quirúrgica: dolor axilar posmastectomía o síndrome del miembro fantasma.
  - Por QT: estomatitis ulcerativa o polineuropatía.
  - Por RT: mucositis, osteonecrosis o plexopatías.
- Síndromes intercurrentes ajenos al tumor y a su tratamiento:
  - Úlceras de decúbito, infecciones, neuralgia postherpética, osteoporosis, osteopatía hipertrófica, polimiositis, fibromialgia[6,7].

Evaluación del dolor oncológico

La evaluación del dolor comprenderá una historia médica del paciente así como psicológica, un examen clínico y una serie de pruebas diagnósticas. Aparte de saber la etiología, es importante saber la intensidad del mismo, lo cual supone muchas veces cierta dificultad, principalmente por el componente de subjetividad asociado[8,9].

Cuantificación del dolor oncológico

Para cuantificar un dolor nos tenemos que basar principalmente en seis dimensiones:

- Dimensión fisiológica: localización, duración y etiología.
- Dimensión sensorial: intensidad, cualidad.
- Dimensión afectiva: estado de ánimo o de ansiedad.
- Dimensión cognitiva: significado del dolor para el paciente.
- Dimensión conductual: conducta que sigue ante el dolor cada paciente.
- Dimensión sociocultural: nivel de estudios, cultura, espiritualidad, trabajo…

Instrumentos de medida

- Herramientas unidimensionales: valoran principalmente tres aspectos:
  - Intensidad: escalas verbales, numéricas, visuales analógicas o pictóricas (expresiones faciales). La escala visual analógica de intensidad (EVA)[10] es el método actual más empleado, señalando en una línea de 10 cm la intensidad que tenga de 0-10, si 0 es no dolor y 10 el peor dolor imaginable. Se consideran en ella tres niveles de intensidad: 1) dolor leve o ligero, con EVA menor de 4: escasa analgesia, no limita las actividades cotidianas del individuo; 2) dolor moderado, con EVA entre 4-6: limita considerablemente la vida cotidiana, y 3) dolor intenso o grave, con EVA mayor de 6: imposibilita la vida diaria normal, incluidos los cuidados básicos personales, necesitando opioides mayores.
  - Componente afectivo: escalas verbales, visuales o subescala afectiva de cuestionarios más complejos y difíciles de contestar por los pacientes en condiciones asistenciales de nuestro entorno.
  - Localización: mediante un dibujo del cuerpo humano.
- Otros instrumentos: cuestionarios que cumplimenta el paciente:
  - *Brief Pain Inventory*[11]. Mide la intensidad, localización y calidad del dolor. Es un cuestionario acerca de los efectos del dolor sobre el humor y funciones personales). Existe la versión traducida y validada al castellano.

- *Memorial Pain Assessment Card*[12]. Mide la intensidad del dolor, su alivio y su gravedad. Es una puntuación numérica y con adjetivos.
- *McGill Pain Questionnaire*[13]. Mide el impacto del dolor en las actividades de la vida diaria, intensidad y naturaleza del dolor. Es un cuestionario que refleja dimensiones emocionales.

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS PARA EL CONTROL DEL DOLOR ONCOLÓGICO

La analgesia, en la evolución natural de la enfermedad, está formada principalmente por dos fases: la primera de ellas sería la analgesia como «apoyo» (tratamiento específico), ayudando a otras terapias de diferente tipo, incluso terapias curativas. En un segundo lugar estaría la analgesia como «paliación» (tratamiento paliativo), siendo el paso de una a otra algo progresivo, con una frontera imposible de definir. Hay que fijar especial atención en no sólo tratar el dolor de fondo sino también las crisis agudas.

Las opciones terapéuticas que actualmente se usan son las siguientes:

– Valoración de la citorreducción tumoral, ya sea por QT, RT, hormonoterapia o quizás cirugía.
– Descartar que haya una enfermedad asociada tratable específicamente con fármacos que no sean analgésicos (infecciones con antibiótico, trombosis con heparina…).
– Analgésicos terapéuticos como tal: prevenir en éstos los efectos indeseables más típicos, como las náuseas, el estreñimiento o la intolerancia gástrica.
– Otras maniobras: como la estabilización de una fractura, la fisioterapia, la ortopedia.

Dentro de los principios básicos del uso de los fármacos analgésicos hay que tener en cuenta que, dado el tipo de dolor, es importante usar analgésicos con eficacia probada; bajo ningún concepto o situación debe plantearse el uso de placebos en condiciones asistenciales. Sólo existe una situación de uso de placebo: ensayos clínicos aleatorizados doble ciego, debiendo estar protegido el brazo control con rescates analgésicos debidamente equilibrados en potencia analgésica.

Aunque se prefiere la monoterapia, muchas veces son necesarias las combinaciones de fármacos de diferente mecanismo de acción. La administración a demanda es útil en las crisis, pero en el dolor de fondo (basal) es necesario mantener la analgesia pautada, a dosis fijas e intervalos definidos, prefiriendo siempre la vía oral o la transdérmica.

A pesar de que con el tratamiento farmacológico del dolor se puede lograr una analgesia adecuada en la mayoría de los casos, varios estudios indican que un 50-80% de los enfermos oncológicos padecen dolor rebelde porque no se realiza un tratamiento analgésico adecuado[14,15].

Aparte de los analgésicos estándar de la escala que más adelante se explica, hay que pensar en los fármacos coanalgésicos y coadyuvantes, como antidepresivos, anticonvulsivantes, anestésicos locales orales, neurolépticos, antihistamínicos, psicoestimulantes, benzodiacepinas. Otras alternativas en el tratamiento del dolor podrían ser la RT antiálgica (dolor oncológico), las bombas de perfusión (PCA, *patient controlled analgesia*), técnicas anestésicas y neuroquirúrgicas como morfina ± anestésico, vía epidural o intratecal con bloqueos neurolíticos[16].

Normas para el tratamiento del dolor episódico

Los pacientes oncológicos no sólo presentan dolor continuo, sino que pueden presentar crisis de dolor episódico: irruptivo e incidental. Se llama dolor irruptivo al de características episódicas que se manifiesta de manera espontánea, sin mediar movimiento voluntario. Se denomina dolor incidental al dolor de carácter episódico pero predecible, que resulta de un estímulo físico, habitualmente por movimientos voluntarios, masticación, movilización de un paciente encamado, etc.

El dolor por final de dosis es el dolor que aparece de forma precoz antes de la siguiente dosis.

En el uso de opioides hay unas normas prácticas básicas que se han de realizar para un correc-

to tratamiento con este fármaco[17], y son las siguientes:

– Intentar siempre el control con la vía oral.
– Administrar a intervalos regulares (no a demanda).
– Añadir un laxante y un antiemético (al inicio del tratamiento).
– Dar explicaciones al enfermo y la familia sobre el manejo, ajuste de dosis y posibles efectos secundarios.

Como ya habíamos introducido al inicio, en el tratamiento del dolor es importante la valoración del tipo de dolor y el tratamiento de excelencia demostrado por la evidencia.

Dolor nociceptivo

El dolor somático nociceptivo suele responder bien a todas las alternativas de terapia analgésica, incluyendo los analgésicos no opioides, opioides y técnicas anestésicas y neuroquirúrgicas.

Dolor neuropático

Tiene una respuesta muy variada a la analgesia opioide. En general se le considera resistente a opioides (ausencia de respuesta a pesar del incremento de la dosis). ¡Cuidado! A veces el problema es estar seguro de que se trata de un dolor neuropático y puede responder a opioides. En el tratamiento del dolor neuropático hay que considerar siempre la utilización de adyuvantes antiepilépticos, neurolépticos, antidepresivos…

Dolor idiopático

– Se utiliza esta definición para definir el dolor de origen desconocido.
– Tiene implicaciones psicológicas.
– ¡Cuidado en el paciente oncológico!
– Puede tener dolor antes de que sea evidente la causa.
– Su tratamiento se basa en la utilización de psicofármacos.

ESCALA ANALGÉSICA DE LA OMS

Como parte de un programa global de actuación, bajo el auspicio de la OMS, se crea en 1990 un proyecto que trata de promover un modelo útil y sencillo que aborde el tratamiento del dolor en pacientes oncológicos. Fruto de esta labor se desarrollan unas guías que son aceptadas en el consenso internacional por la sencillez y aplicabilidad en la práctica clínica, y que quedan reflejadas de modo práctico en lo que posteriormente se daría a conocer por la «escalera analgésica de la OMS». Con la perspectiva del tiempo y junto con la experiencia clínica, se calcula que el 75-90% de los pacientes oncológicos con algún tipo de dolor pueden ser controlados con la aplicación de esta sencilla herramienta.

La escalera utiliza tres niveles (escalones), en cada uno de los cuales combina diferentes fármacos con actividad sinérgica basándose en los principios básicos de farmacocinética y farmacología vigentes en la clínica actual. A continuación se relata brevemente la composición de cada escalón, siendo preciso el reconocer el tipo de dolor a tratar, así como el recurso de los fármacos coadyuvantes más oportunos que podemos emplear antes de progresar en el uso de fármacos de un nivel superior.

– Escalón 1: analgésicos no opioides ± coadyuvantes.
  • Dirigido a pacientes con un dolor leve o moderado.
  • Permite la combinación de varios fármacos no opioides, siempre teniendo en cuenta las características fisiopatológicas del dolor en cuestión.
– Escalón 2: introduce fármacos opioides de baja potencia junto con los fármacos coadyuvantes .
  • Dolor moderado que falla al control con el primer escalón.
  • Dependiendo siempre de las características fisiopatológicas del dolor, deberían combinarse fármacos coadyuvantes.

Tabla 1. Dosis equianalgésicas de los AINE

Analgésico	Dosis habitual (mg)
Paracetamol	650
AAS	650
Naproxeno	275
Fenacetina	650
Salicilato sódico	1.000
Metamizol	1.000
Diflunisal	250
Ibuprofeno	400
Ketoprofeno	50

– Escalón 3: analgésicos opioides, morfina como prototipo y derivados, combinando coadyuvantes específicos a cada caso concreto.

A continuación pasaremos a comentar brevemente los fármacos incluidos en cada escalón, sus características, interacciones e indicaciones según el componente fisiopatológico del dolor a tratar.

Es conveniente comentar que el término de «analgésico coadyuvante» hace referencia a fármacos cuya indicación principal no es el tratamiento del dolor, pero que según en qué contexto clinicofarmacológico sí tienen tal efecto.

Las consideraciones a tener en cuenta en el manejo de esta herramienta son:

– Siempre se elegirá el fármaco en función del dolor a tratar (nociceptivo o neuropático).
– El efecto terapéutico que deseamos conseguir.
– No obviar el perfil de toxicidad del fármaco en cuestión.
– Se iniciará por la dosis más baja con capacidad terapéutica descrita y se irá progresando, sin considerar fallo, hasta que los efectos adversos sean incontrolables.
– Conviene precisar que si un fármaco es ineficaz no implica que otros de su familia no puedan utilizarse, pudiéndose probar con asociaciones de fármacos de diferente clase, sin obviar una vez más las interacciones farmacológicas en las que podamos incurrir.
– Los analgésicos deben pautarse a dosis e intervalos fijos adecuados y debe desterrarse el miedo al poder adictivo de los opioides bien utilizados.

FÁRMACOS DE PRIMER ESCALÓN: PARACETAMOL Y COADYUVANTES

El paracetamol pertenece a la familia de los paraaminofenoles derivados de la anilina, tiene una actividad analgésica moderada (equiparable al AAS) y posee escasa actividad antiinflamatoria (Tabla 1). Farmacocinéticamente, el paracetamol se absorbe muy bien a nivel de intestino delgado, siendo la biodisponibilidad alta y dosis dependiente (80%), y la absorción más lenta con los alimentos y los fármacos que demoran el vaciamiento gástrico. También puede ser utilizado vía rectal, cuando la oral no está disponible, y endovenosa, convirtiéndolo en un agente eficaz y muy recurrido tanto en ambiente domiciliario como en atención hospitalaria.

Como reacciones adversas cabe destacar el perfil de hepatotoxicidad, al ser ésta su principal vía de metabolismo (por conjugación y oxidación con participación del citocromo P450). La intoxicación aguda produce necrosis hepática y puede complicarse con daño renal, pancreático y cardíaco, llegando a producir fallo multiorgánico. La dosis tóxica en el adulto descrita es la que excede los 6 g/24 h, siendo letal la superior a 15 g, si bien los umbrales descienden si existe enfermedad hepática concomitante. La N-acetilcisteína constituye un antídoto eficaz en el manejo de la toxicidad, siempre y cuando el fallo hepático no sea irreversible.

La dosis habitual analgésica empleada es de 500-600 mg/4 h v.o. cuando el dolor es moderado, siendo posible aumentar a 1 g/6-8 h, pero intentando no alcanzar estas dosis límites combinándolo cuando es preciso con otros agentes. Las ventajas con respecto a otros AINE es la buena tolerancia, la escasa gastrolesividad, no produciendo alteraciones de la coagulación ni de la agregación plaquetar.

Dentro del capítulo de fármacos coadyuvantes[16], cuyo concepto hemos descrito anteriormen-

te, hay que recordar que, aunque se comentan aquí, pueden utilizarse en los tres escalones sin llegar a sustituir a los fármacos primarios. Estarían incluidos:

- Corticosteroides.
- Neurolépticos.
- Ansiolíticos.
- Psicoestimulantes.
- Relajantes musculares.
- Bisfosfonatos.
- Antagonistas del receptor del N-metil-D aspartato.
- Radiofármacos.

Corticosteroides

Son los más ampliamente utilizados por su efecto analgésico y antiinflamatorio. Otros efectos beneficiosos de este grupo, y de gran relevancia para el paciente oncológico, son: aumento del apetito, efecto antiemético, euforia y acción antiedematosa. Poseen una biodisponibilidad oral del 90%, se metabolizan a nivel hepático y se eliminan por el riñón.

Las indicaciones básicas son: compresión y/o infiltración nerviosa, distensión capsular y/o de conductos, cefalea por hipertensión intracraneal, metástasis óseas. La dexametasona es el más usado por su potencia y menor actividad mineralocorticoide, y, por lo tanto, menor retención hidrosalina. Otros corticoides utilizados con diferente potencial mineral y glucocorticoide, vida media y biodisponibilidad son: prednisona, metilprednisona, hidrocortisona y cortisona. El rango de dosis es muy amplio y la respuesta del paciente variable, y debe individualizarse de acuerdo con el efecto, gravedad y diagnóstico a tratar. Existen tablas de equivalencias entre la potencia de los fármacos citados. Como efectos adversos más frecuentes pueden inducir: candidiasis orofaríngea por linfopenia, edemas, dispepsia, hiperactividad, insomnio, hiperglucemia, miopatía y osteoporosis. Excepto en la psicosis esteroidea y la úlcera corneal herpética, debe evitarse la reactivación del proceso tratado y la insuficiencia suprarrenal por supresión del eje con una retirada paulatina del corticosteroide utilizado.

Antidepresivos

De eficacia reconocida en el manejo del dolor, sobre todo con componente neuropático, donde ha demostrado un control en torno al 75%. Inhiben la recaptación de neuroestimuladores, aumentan la actividad serotoninérgica, provocan efecto analgésico directo (con dosis menores que para el efecto antidepresivo) y potencian la acción de la morfina. Están indicados en el dolor neuropático, dolor intenso no controlado con opioides, incontinencia o espasmo vesical, depresión e insomnio. Los antidepresivos tricíclicos (ADT) constituyen el paradigma conjuntamente con los ISRS, los cuales poseen menor actividad analgésica pero tienen menos efectos adversos.

Los ADT tienen buena absorción oral pero un alto metabolismo de primer paso, por lo que la biodisponibilidad es baja. Producen efectos antimuscarínicos (sequedad de boca, estreñimiento, íleo, hipotensión) y neurológicos (sedación y temblor fino). El fármaco de elección es la amitriptilina, iniciándose a dosis bajas de 10-25 mg/día, preferiblemente por la noche, en adulto, pudiendo aumentarse hasta 50-100 mg/día. Tiene potente efecto sedante y anticolinérgico, y el efecto analgésico tarda semanas en conseguirse. El abandono del tratamiento ha de ser progresivo para evitar clínica (cefaleas, mareos). Entre los ISRS, la paroxetina y el citalopram, con dosis de ataque de 10-20 mg/día, suelen ser efectivos, pudiéndose alcanzar dosis plenas de 20-40 mg, administradas preferiblemente por la noche.

Ansiolíticos

No tienen actividad analgésica, pero sí ansiolítica, miorrelajante e hipnótica, contribuyendo al alivio del dolor y el malestar emocional que condiciona el mismo. Están indicados ante: espasmos musculares, dolor crónico con ansiedad y dolor neuropático lancinante. Se usan en segunda o tercera línea, tras el fracaso de antidepresivos y anticomiciales. Los efectos adversos son: sedación, somnolencia, ataxia y disartria. Las benzodiacepinas son las más utilizadas, in-

hibiendo la actividad sináptica y aumentando la actividad endógena GABA. Se clasifican en función de su vida media:

- Vida media corta: midazolam a 7,5 mg/día (acción rápida, usado en anestesia y sedación), triazolam, alprazolam, loracepam.
- Vida media prolongada: diacepam a dosis de 5-10 mg/12-24 h. Cloracepato dipotásico, fluracepam…

La interrupción brusca en pacientes que llevan más de 3 meses puede provocar abstinencia, sobre todo en los de vida media corta.

Anticonvulsivantes

Estabilizan la membrana y alteran el flujo de calcio y sodio, bloqueando las descargas mantenidas de alta frecuencia en las neuronas. Tienen efecto analgésico probado. Indicados en dolor neuropático por desaferenciación, sobre todo dolor paroxístico lancinante. Efectos colaterales comunes al grupo son las alteraciones del SNC al introducirlos, que suelen crear tolerancia y que rara vez limitan su uso a dosis de coadyuvante.

Anticonvulsivantes de primera generación

- Carbamacepina: clásico en el tratamiento de la neuralgia postherpética. Su uso es peligroso en polifarmacia debido a sus interacciones medicamentosas.
- Clonacepam: experimentado como adyuvante ante la presencia de alodinia. Dosis de 0,5-1 mg/día, preferiblemente por la noche.
- Fenitoína: prácticamente no se usa desde la incorporación de los nuevos anticonvulsivantes.

Anticonvulsivantes de segunda generación

- Gabapentina: iniciar la titulación desde 100-300 g/12 h, hasta que se manifiesten efectos de intolerancia. La dosis más usada es la de 300-1.800 mg.
- Pregabalina: al igual que con la gabapentina, no se conocen interacciones medicamentosas, se absorbe mejor por el tracto digestivo. La titulación precisa dos o tres pasos: iniciar por 25-50 mg por la noche y escalar hasta 150-300 mg, aunque se pueden precisar dosis de hasta 600 mg/día[18].
- Topiramato: alternativa de segunda elección, dosis recomendable de 25-300 mg/día.
- Oxcarbacepina: mejor tolerada que la carbamacepina y con perfil de menor interacción medicamentosa. Debe usarse como rescate al fallo de gabapentina o carbamacepina. Dosis de 100-600 mg/día[19].

Neurolépticos

Bloquean los receptores dopaminérgicos, facilitando la acción de los opioides. Su indicación principal es el dolor neuropático y la sedación en pacientes agitados.

- Haloperidol: es el más frecuentemente utilizado, como coadyuvante a la morfina, y protege de los vómitos secundarios a la misma. Se administra a dosis de 0,5-5 mg/día (vía intramuscular, endovenosa y/o subcutánea).
- Clorpromacina: se indica en el dolor por tenesmo rectal, como antiemético y sedante, recomendándose dosis de 200-1.800 mg/día.
- Levopromacina: es el más analgésico *per se,* con efecto sedante y analgésico, también se indica en la intolerancia a opioides. Dosis de 25-500 mg/día.

Bisfosfonatos

Inhiben la resorción ósea contribuyendo a un efecto analgésico para tratar algias producidas por metástasis óseas. Su efecto tarda días en aparecer, por lo que no están indicados en primera línea, y mantienen su acción de forma prolongada. Actualmente el mejor perfil de actividad lo

sustenta el ácido zoledrónico (de administración endovenosa: 4 mg en 15 min/21-28 días). Otras alternativas de la misma familia, de presentación oral, son: clodronato y clonidronato.

Relajantes musculares

Limitados a procesos que se asocian con espasmo muscular, disminuyendo el dolor y aumentando la funcionalidad. El más utilizado es el diacepam, y como agente agonista GABAérgico que provoca inhibición presináptica de las aferencias nociceptivas espinales tenemos el baclofeno. Tiene probada actividad ante la neuralgia del trigémino y el dolor neuropático paroxístico. Se inicia el tratamiento con dosis de 5 mg/8 h.

Anestésicos locales

Bloquean la actividad de los receptores nociceptivos primarios; se indican en la mucositis oral o en la infiltración de un nervio. La lidocaína al 2,5% y la mexiletina son los más usados por el bajo perfil de toxicidad.

Ketamina

Indicada para el dolor neuropático rebelde al tratamiento con opioides y el dolor del miembro fantasma. Infusiones breves de 0,1-0,3 mg/kg/h sc. suelen ser eficaces y seguras. La vía oral no se utiliza habitualmente por su escasa biodisponibilidad.

Capsaicina

Provoca acción analgésica ante dolores neuropáticos. Se administra vía tópica, con la limitación de provocar, en ocasiones, sensación de quemazón en el área aplicada.

FÁRMACOS DEL SEGUNDO ESCALÓN: AINE. OPIOIDES MENORES

AINE

Constituyen un conjunto de fármacos químicamente heterogéneos, pero se caracterizan por poseer un espectro de actividades comunes aunque de distinto grado, en función de su actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética (Tabla 1). Inhiben la ciclooxigenasa (COX) 1 y 2 impidiendo la síntesis de eicosanoides, como las prostaglandinas y los tromboxanos. También inhiben otras enzimas según el fármaco en cuestión, y su actividad difiere en cada tejido. Por lo tanto, se deben tener en cuenta las variaciones cuantitativas y cualitativas entre la actividad de los diferentes AINE pese a tener un mecanismo común de acción.

La actividad antiálgica es de intensidad moderada, y resultan de utilidad relativa en las primeras fases del dolor crónico del paciente oncológico así como primordialmente en el derivado de las metástasis óseas. Su acción antiinflamatoria les hace especialmente atractivos para el manejo de toxicidades de tratamientos oncológicos como la inflamación post-RT y/o mucositis por tratamientos citostáticos. Otras acciones remarcables, como la antipirética, son importantes para el manejo de los síntomas más comunes del paciente que tratamos, sin olvidarnos, aunque sea menos relevante en este tema, los beneficios derivados de las acciones antiagregante y uricosúrica. El perfil de toxicidad más remarcable es su poder gastrolesivo, que obliga a una profilaxis adecuada ante su uso, y las ya menos frecuentes pero mencionables, toxicidades hepática y renal. Entre los grupos más empleados destacan:

- Salicilatos: entre ellos el ácido acetilsalicílico (AAS), acetila irreversiblemente la COX, es muy usado por su alta absorción a nivel intestinal. Es gastrolesivo y nefrotóxico si se utiliza de forma crónica y a dosis altas. Dosis de 500-1.000 mg/6 h, hasta un máximo de 4.000 mg/día, pueden ser utilizadas; dosis mayores no consiguen efecto analgésico superior, aunque sí mayor potencia antiinflamatoria.
- Pirazolonas: el metamizol tiene gran poder analgésico y antitérmico. Es menos gastrole-

sivo que los anteriores y la vía oral es de elección. Como efectos tóxicos están descritos la agranulocitosis por anticuerpos. Se usan dosis de 1-2 g/6-8 h v.o., im. o ev.

– Derivados del ácido propiónico: pertenecen a este grupo: ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno. Son potentes analgésicos, antiinflamatorios y antitérmicos, si bien la potencia es diferente. La absorción oral es excelente y su espectro de efectos secundarios es menor que el del AAS. Dosis de ibuprofeno de 400 mg/6 h o naproxeno 250 mg/6 h son eficaces, este último especialmente indicado para la hipertermia tumoral o paraneoplásica.
– Derivados del ácido acético: indometacina, ketorolaco o diclofenaco son los más conocidos. La indometacina a dosis de 50 mg/8 h tiene gran actividad analgésica, con un perfil de toxicidad menor al de otros AINE. No se recomienda su asociación con el AAS por interferir en el metabolismo. El ketorolaco posee mayor actividad analgésica que antiinflamatoria y presenta buena biodisponibilidad oral. Las dosis de 30 mg/6 h suelen ser eficaces. El diclofenaco tiene también triple acción, toxicidad gastrolesiva y se utilizan dosis de 50 mg/8 h.
– Oxicam: destacan el piroxicam y sudoxicam. Tienen circulación enterohepática, por lo que su vida media es larga y permiten la administración 1/día, si bien la intoxicación es peligrosa. La dosis oral es de 10-20 mg/día, y en casos agudos pueden administrarse vía intramuscular.

Opioides débiles

Se conoce por opiáceo todo fármaco, independientemente de su estructura química y origen, que es capaz de interactuar con receptores opioides, de forma similar a la morfina. Su principal indicación es la analgesia, y suelen restringirse por sus efectos colaterales al dolor moderado o intenso de cualquier etiología. Se han atribuido injustamente síndromes refractarios a la acción de estos fármacos, como el dolor neuropático u otros, por lo que deberían siempre combinarse, de acuerdo con lo establecido en la escalera de la OMS, con otros analgésicos o coadyuvantes.

Dentro del segundo escalón se incluyen, por la potencia analgésica, la codeína, el tramadol y la dihidrocodeína como más representativos.

– Codeína: opiáceo usado como antitusígeno y analgésico. Tiene una vida media corta (2 h), lo que entraña una posología incómoda y existen fórmulas retardadas. Se metaboliza a nivel hepático, donde una pequeña fracción se transforma en metilmorfina, reacción catalizada por el citocromo P450 y responsable de la acción analgésica. El perfil de toxicidad es equiparable al de otros derivados opiáceos, pues actúa como agonista de los receptores μ, y, por lo tanto, las normas de uso han de ser superponibles a las de éstos. Rara vez se utiliza en solitario, y suele emplearse en combinación con otros AINE (p. ej. paracetamol), alcanzando una sinergia derivada del diferente mecanismo de acción utilizado. Dosis de 30 mg/6 h v.o. en monoterapia o combinada suelen ser suficientes, siendo necesario recurrir a un opiáceo de mayor potencia si no se consigue el efecto deseado.
– Tramadol: opioide sintético estructuralmente no morfínico, agonista parcial del receptor μ. Su perfil de toxicidad parece ofrecer un poder analgésico equitativo, con menor estreñimiento y menor poder emetizante. Se utilizan dosis de 50-100 mg/6 h v.o. Existen estudios observacionales que lo combinan con naproxeno en el tratamiento de dolor nociceptivo en pacientes oncológicos, alcanzando un control analgésico satisfactorio en un 75% de los pacientes tratados[20].
– Dextropropoxifeno: agonista opioide menos potente que la codeína, que por su perfil de toxicidad y propiedades farmacocinéticas no ofrece ventajas sobre ésta.
– Dihidrocodeína: agonista opioide muy similar a la codeína que utiliza su misma vía metabólica. La posología de su forma de liberación sostenida es más adecuada y cómoda para el manejo del dolor crónico. Como antitusígeno no aporta ventajas sobre la codeína.

FÁRMACOS DEL TERCER ESCALÓN: OPIOIDES MAYORES

Morfina

Alcaloide derivado del látex de la adormidera, se trata de un agonista puro del receptor μ, opioide que sigue siendo el fármaco patrón de elección para el tratamiento del dolor crónico nociceptivo en el paciente oncológico. La biodisponibilidad vía oral varía del 15-60%.

Su principal vía metabólica es la glucuronización hepática. Su presentación farmacológica oral actual diferencia:

- Liberación rápida: sulfato de morfina, para titulación analgésica o rescate de crisis, administrada cada 4 h. Recientemente, disponemos de una presentación en solución acuosa, unidosis de 10 y 30 mg, de alta eficacia y menor intolerancia digestiva.
- Liberación retardada: sulfato de morfina retardada, que permite dosificar cada 12 h y, en casos especiales, cada 8 h.

Se comienza titulando las necesidades de mórfico con fórmulas de liberación rápida, 10 mg/4 h, y se va aumentando hasta controlar el dolor y calcular la dosis total precisada, que será la dosis adecuada para ese paciente determinado. Ésta se dividirá en dos dosis de liberación retardada cada 12 h. En el caso de los acetiladores rápidos (5% de la población) la duración analgésica de la morfina retardada es menor, y, por lo tanto, deberá administrarse cada 8 h.

Conjuntamente con la dosis de morfina retardada debe pautarse, como rescate, morfina de liberación rápida por si el paciente tiene crisis de dolor. La dosis de rescate total repartida debe representar un 50-100% de la dosis de morfina diaria preestablecida.

Cabe destacar que en combinación con la morfina deben administrarse fármacos que atenúen los efectos adversos más frecuentes, sobre todo al primer contacto con el consumo de opioides (estreñimiento, náuseas y vómitos). A su vez, la prescripción de fármacos coadyuvantes a la analgesia basal y el de los medicamentos de rescate para cuando exista una crisis de dolor[21].

Fentanilo

Opioide sintético desarrollado en la década de 1970, con gran poder narcótico, corta duración, efecto rápido y eliminación precoz que comenzó a utilizarse como inductor de la anestesia[22-24]. Altamente liposoluble, potencia elevada y peso molecular bajo lo hacen adecuado para administración transdérmica. Permite analgesia eficaz y mantenida durante 72 h.

El reservorio cutáneo dispone de una membrana que limita el ritmo de liberación y ayuda a reducir la variación interindividual en un 50% de los casos. La permeabilidad del sistema depende de factores como temperatura de la piel, flujo sanguíneo regional, excoriaciones cutáneas. Biodisponibilidad del 92%, con variaciones en la absorción entre individuos y eliminación renal.

Los efectos secundarios se observan con menor frecuencia que otros opioides:

- Cardiovascular: disminuye la FC y TA.
- Depresión respiratoria.
- Estreñimiento, náuseas, vómitos.
- Somnolencia.
- Síndrome de abstinencia, infrecuente (al pasar de morfina oral a parche de fentanilo).

Debe aplicarse en zona de piel intacta por encima de la cintura. En pacientes que no han recibido tratamiento previo con mórficos administrar inicialmente morfina oral hasta conseguir efecto analgésico, y posteriormente calcular dosis equivalente en 24 h, según tablas de equivalencia (Tabla 2). El 50% de los pacientes necesitan aumentar la dosis de fentanilo tras el paso a parche o requieren intervalos más cortos (48 h).

Citrato de fentanilo oral transmucosa

El citrato de fentanilo oral transmucosa (CFOT) se está empleando en crisis de DI porque permite alcanzar concentraciones plasmáticas rápidamente (5-10'), siendo hasta la actualidad la única herramienta no invasiva de rescate rápido en casos de DI[25,26]. Se describirán, más adelante, las recomendaciones y formas de titular individualmente.

Tabla 2. Equivalencias de los mórficos

Dosis equianalgésica aproximada		
	Parenteral	**Oral**
Morfina	10 mg	30 mg
Meperidina	100 mg	300 mg
Fentanilo	100 µg	N.D.
Fentanilo TTS	25 µg/h = 30 mg	25 µg/h = 90 mg
Metadona	10 mg	20 mg
Codeína	130 mg	200 mg
Tramadol	100 mg	300 mg
Buprenorfina	0,4 mg	0,4-0,8 mg (sunlingual)

Oxicodona

Es un opioide potente, semisintético, derivado del natural: tebaína. Es agonista parcial para los receptores µ, κ y δ, con biodisponibilidad por vía oral muy superior a la morfina (cercana al 90%), vida media corta (2-4 h), metabolización hepática y excreción renal. La absorción de la oxicodona retardada (tomas cada 12 h) es bifásica, con un pico de absorción rápida del 38%, y el 62% restante, de absorción más lenta, lo que le confiere una utilidad analgésica desde el primer contacto con el fármaco. La formulación rápida, apta para rescates de crisis, se puede administrar cada 6 h. A efectos prácticos, actualmente la prescripción de morfina retardada u oxicodona retardada produce el mismo beneficio clínico, quizá con mejor tolerancia digestiva y menor somnolencia por parte de la oxicodona[27].

Buprenorfina transdérmica

Opioide semisintético, derivado de la tebaína, que, al igual que el fentanilo, presenta gran liposolubilidad, motivo por el cual permite la posibilidad de empleo en forma transdérmica. Presenta un techo terapéutico relativo, sobre todo para la depresión respiratoria. Es un agonista parcial con una alta afinidad por el receptor µ y antagonista para el receptor κ, a pesar de lo cual el beneficio se consigue mediante la primera propiedad. Las dosificaciones son de 35-52,5 y 70 µg/h de liberación retardada, pudiendo cambiarse el depósito transdérmico cada 96 h. En un porcentaje escaso de pacientes se puede apreciar un eritema o prurito en la zona de implantación del depósito transdérmico. La buprenorfina por vía oral sublingual no es el rescate adecuado para las crisis intercurrentes de dolor oncológico, debido a la posibilidad de generar dependencia, por lo que se recomiendan dosis adecuadas de tramadol rápido cada 6 h. No es conveniente usar otro tipo de opioide.

SITUACIONES ESPECIALES

Manejo del dolor irruptivo o episódico (*breakthrough pain*) con citrato de fentanilo oral transmucosa

El dolor irruptivo (DI) se define como una exacerbación transitoria de aparición súbita y moderada a grave intensidad, en un paciente con dolor crónico generalmente bien controlado con opioides[28]. Puede durar desde unos segundos a varias horas, con una duración media de 30 min. Generalmente se asocia a predictor de baja respuesta farmacoterápica, deterioro funcional y *distress* psicológico[29].

La fisiopatología del DI suele ser idéntica a la del dolor persistente (somático, visceral, neuropático y mixto), por lo que, en función de los tejidos lesionados y de la descripción del dolor, puede ser del tipo nociceptivo somático, nociceptivo visceral o neuropático. Puede clasificarse en función de los sucesos desencadenantes. El dolor incidental es el que aparece por un movimiento voluntario o involuntario (funciones corporales: distensión intestinal, ureteral, etc.). El espontáneo es el dolor en el que no se puede identificar un suceso precipitante ni va ligado a la pauta horaria de la administración del analgésico. Finalmente, el dolor por fallo al final de dosis es la exacerbación del dolor rela-

cionado con el final del intervalo de dosificación del tratamiento del dolor de base con opioides[30].

Aunque todos los estudios indican que el DI es invalidante, vivenciado por los pacientes oncológicos, lo que supone un serio problema para los mismos, e incluso considerado por algunos autores predictor de pobre respuesta a la terapia analgésica, su prevalencia no ha sido bien establecida, lo que puede ser debido parcialmente a la población escogida[30]. A pesar de ello, en diferentes publicaciones se intenta dar una cifra de prevalencia de este tipo de dolor en pacientes oncológicos, variando del 52-89%[31,32]. Los estudios realizados por Zeppetella[33], metodológicamente bien diseñados para darnos una visión auténtica de la realidad asistencial, demuestran que la incidencia del DI es del 89%; 218 de 245 pacientes con dolor, en ingresos consecutivos en un *Hospice* (40% somático, 30% visceral, 10% neuropático y 16% mixto). El conjunto de pacientes con DI totalizaron 361 dolores distintos; el 36% de los dolores, graves o incapacitantes. El promedio de episodios/día fue de siete. Del 49% de dolores repentinos, el 59% de éstos, imprevisibles. Los episodios de dolor en el 72% de los pacientes duraban más de 30 min, y la aproximación a la realidad del sufrimiento nos arroja un 75% de pacientes insatisfechos con el control de su dolor.

Las principales características del DI son: aparición repentina, alta intensidad y corta duración de las crisis (30 min), así como imprevisible aparición, frecuentemente no relacionada con movimiento o función, característica que conlleva ansiedad y alto *distress* psicológico[33].

Existe una variación intraindividual en la absorción de opioides o cambios en el volumen de distribución durante el día que pueden demostrarnos la fluctuación en la intensidad del dolor y la concentración en sangre de morfina, como consecuencia de la variabilidad cronofarmacocinética[34,35].

Tratamiento

Cualquier aumento temporal en la intensidad del dolor debe ser rápidamente considerado porque puede ser signo de manejo inadecuado del dolor, debido a dosis erróneas de opioide o vía de administración. El tratamiento con fármacos adyuvantes debiera optimizarse, dado que éstos pueden ser útiles en la mejoría de la analgesia basal y en la prevención del DI. Cuando las exacerbaciones de dolor ocurren precediendo a la siguiente dosis a administrar, el dolor puede ser tratado aumentando la dosis basal o disminuyendo el intervalo entre dosis, hasta que los efectos indeseables sean incontrolables. La cantidad de medicación de rescate puede ser sumada a la de 24 h previas para encontrar la dosificación más apropiada y prevenir así nuevos episodios en los días sucesivos[36].

Un sinfín de fármacos se han usado en el DI atendiendo al mecanismo generador del dolor, aunque la evidencia científica no está bien documentada por la escasa literatura de ensayos controlados. El dolor incidental relacionado con el movimiento puede ser prevenido con una ligera sedación usando midazolam o ketamina (en pacientes encamados). La ketamina, a su vez, se ha mostrado útil en el dolor neuropático que no responde a la morfina, pero los efectos psicomiméticos no son despreciables[37].

El uso de psicoestimulantes tales como el metilfenidato ha ayudado a tolerar altas dosis de opioides durante el periodo intercrisis, pero hay que usarlo cautelosamente, sobre todo en las primeras 24 h de tratamiento[38]. Los fármacos lipofílicos tales como buprenorfina, fentanilo, sufentanilo y metadona vemos que son relativamente bien absorbidos a través de la mucosa oral[39].

Recientemente se ha desarrollado una formulación de fentanilo en forma de citrato (CFOT) que posee unas características que lo hacen idóneo para el tratamiento del DI.

Farmacocinética del citrato de fentanilo oral transmucosa y estudios clínicos relevantes

Comparando la administración de 15 µg/kg de fentanilo por distintas vías, observamos:

- La vía endovenosa alcanza una $C_{máx}$ de 35 µg/ml en 10 min.
- Una solución oral alcanza una $C_{máx}$ de 1,6 µg/ml en 101 min.

– La vía oral transmucosa (CFOT) alcanza una $C_{máx}$ de 2,8 µg/ml en poco menos de 23 min[40].

Un 25% del producto se absorbe rápidamente por vía transmucosa, posibilitando la rápida acción analgésica al no sufrir metabolismo hepático previo. Del 75% restante que se deglute, otro 25% se absorbe de forma lenta en el tracto gastrointestinal, mientras que el 50% restante no se absorbe o es metabolizado, con lo que se obtiene una biodisponibilidad total del 50%. La vida media es de unas 6 h. La equivalencia analgésica de 200 µg de CFOT sería de 2 mg de morfina ev., y 800 µg equivaldrían a 8 mg de morfina ev., lo que supone una potencia relativa de 10:1.

Portenoy, et al.[41] y Christie[42] desarrollaron estudios en pacientes ambulatorios con morfina oral (60-1.000 mg/día) y fentanilo transdérmico (50-300 µg/h), respectivamente, para evaluar crisis de dolor (1-4 episodios/día) y dosis de rescate de CFOT. En los pacientes titulados, el porcentaje que correspondió a cada dosis fue el siguiente: 200 µg: 14%; 400 µg: 21%; 600 µg: 15%; 800 µg: 20%; 1.200 µg: 14%, y 1.600 µg: 16%. CFOT mostró un alivio significativo de las crisis de DI frente a la medicación habitual desde los primeros 15 min, que se mantuvo en todas las observaciones realizadas a lo largo de la hora de observación ($p < 0,0001$) y, por lo tanto, se demostró que es posible titular a más del 75% de los pacientes para el tratamiento del DI, y que la dosis óptima de CFOT para cada paciente debe establecerse mediante titulación individual, no pudiéndose predecir a partir de la dosis de opioide administrado para el dolor persistente. Respecto a las preferencias de los pacientes, el 91% prefirieron seguir utilizando CFOT para el DI a cualquier otro fármaco.

Coluzzi, et al.[43] compararon la eficacia del CFOT con morfina oral de liberación inmediata en la fase postitulación, con alivio rápido del dolor desde los 15 min en el grupo de CFOT, con diferencias significativas ($p < 0,0009$) que se mantuvieron en todas las mediciones a lo largo de la hora de seguimiento, concluyendo que CFOT es más eficaz que la morfina de liberación rápida para el tratamiento del DI. El 94% de los pacientes optaron continuar con CFOT para el tratamiento de sus crisis futuras.

Los efectos adversos asociados al tratamiento son los propios de los opioides; se ha descrito: somnolencia, estreñimiento, náuseas, vértigos y vómitos, en todos ellos con porcentajes inferiores al 9%, siendo pocos los pacientes que abandonan el tratamiento por este motivo[42-44]. Como queda reflejado en estos estudios, hay que destacar que el 92% de los episodios se trataron con CFOT, el 61% de los pacientes no necesitaron escalada de dosis durante el tratamiento, y la satisfacción percibida fue de grado III (muy bueno o excelente control del dolor).

MANEJO DEL DOLOR IRRUPTIVO CON CITRATO DE FENTANILO ORAL TRANSMUCOSA EN CONDICIONES ASISTENCIALES

Puede iniciarse en pacientes en tratamiento con dosis equivalentes o superiores a 60 mg de morfina oral en 24 h. La dosis inicial debe ser de 200 µg, con aumento de la dosis según sea necesario dentro del rango de concentraciones disponibles (200, 400, 600, 800, 1.200 y 1.600 µg). Debe llevarse un control riguroso del paciente hasta que se llegue a una dosis que ofrezca la analgesia adecuada con unos efectos secundarios aceptables, utilizando una sola unidad de dosis por episodio de DI; así se define la dosis eficaz. La posología y forma de administración del producto debe controlarse de manera exquisita para minimizar los riesgos de efectos secundarios. La administración es bucofaríngea, debe colocarse la unidad de producto en la boca contra la mejilla y desplazarse por la boca con la ayuda del aplicador, de modo que se aumente al máximo la zona mucosa expuesta al producto. La unidad de CFOT (Actiq®, en nuestro país) debe chuparse, procurando tragar lo mínimo posible, y no masticarse, ya que la absorción de fentanilo por la mucosa oral es rápida en comparación con la absorción sistémica por vía gastrointestinal. En pacientes con sequedad de boca, se puede utilizar agua para humedecer la mucosa oral.

La unidad de Actiq® debe consumirse en el transcurso de 15 min. Si se manifiestan signos de efectos opioides excesivos antes de consumir totalmente la unidad de Actiq®, ésta debe retirarse inmediatamente y debe plantearse la reducción

de las dosificaciones posteriores. En nuestra experiencia en pacientes ingresados o ambulatorios, el efecto inmediato más frecuente ha sido ligera somnolencia y vértigo tolerable, que coincide aproximadamente a los 5 min de tratamiento, con la reducción espectacular del dolor, experiencia compartida con otros autores[45,46].

El proceso de titulación o ajuste de dosis se hará siguiendo los pasos:

– Inicio de dosificación con 200 µg.
– El paciente consume la unidad de CFOT en 15 min.
– El paciente espera 15 min. Si la analgesia no es adecuada, el paciente consume una segunda unidad de CFOT de la misma concentración.
– El paciente prueba esta dosis en varios episodios de DI.
– ¿Se ha logrado un efecto analgésico adecuado con una unidad de CFOT?

Sí: se ha determinado la dosis eficaz.

No: aumentar la dosis hasta la siguiente concentración.

Mantenimiento

Una vez determinada la dosis eficaz (es decir, aquella que, en términos medios, permite tratar con eficacia un episodio con una sola unidad) debe mantenerse dicha dosis y limitar el consumo a un máximo de cuatro unidades de CFOT al día.

Reajuste de dosis

Si se manifiestan más de cuatro episodios de DI al día durante un periodo de más de 4 días consecutivos, se debe volver a calcular la dosis del opioide de acción prolongada utilizado para el dolor persistente. Si se aumenta la dosis del opioide de acción prolongada, puede que sea preciso revisar la dosis de CFOT para tratar las crisis de DI.

Lo cierto es que el dolor puede generar unos costos médicos sustanciales, pero poco se conoce sobre las características del tipo de dolor que puede generar estos costos. Fortner, et al., recientemente, nos documentan mediante un estudio de 1.000 pacientes, con presencia o no de DI, acerca de los costos generados por el descontrol de éste. En general, los pacientes con DI consumen más recursos de hospitalización y visitas médicas ambulatorias, de manera que el coste de un paciente con DI es de 12.000 $/año, en comparación con 2.400 $/año del paciente sin presencia de DI[47].

DOLOR NEUROPÁTICO

Introducción

Alrededor del 40% del dolor crónico oncológico tiene un componente neuropático[48]. En una encuesta practicada a 593 pacientes oncológicos, se encontró que el 64% presentaba dolor nociceptivo, 5% dolor neuropático, y un 31% presentaba dolor mixto (componente nociceptivo y neuropático), clasificados mediante las guías de la OMS[6].

Es difícil conocer la incidencia y prevalencia del dolor neuropático en España o en otros países desarrollados, debido a la dificultad de precisar y homogeneizar los distintos diagnósticos que se incluyen en esta entidad nosológica. Se estima que el 1% de los cuadros de dolor corresponderían a dolor neurógeno o neuropático[49]. Gálvez, en 2004, aporta una compilación de estudios de prevalencia en España, que nos permite dimensionar el problema, aunque no existen registros fidedignos masivos de la epidemiología del dolor oncológico neuropático[50]. Se conoce mucho mejor la prevalencia del dolor neuropático en la neuropatía diabética (15%) o la neuralgia postherpética (11%).

La IASP, fundada en 1973, no publica hasta 1979 el primer listado de términos y definiciones que caracterizan el dolor, y hasta 1994 no se define el dolor neuropático: «Dolor iniciado o causado por una lesión primaria o disfunción en el sistema nervioso». Esta extensa definición implica el concepto de que, cuando el nervio está dañado, los cambios en las vías nerviosas pueden desembocar en un dolor crónico, incluso en ausencia de estímulo continuado[4].

La mayor parte de los pacientes con dolor neuropático experimentan dolor crónico, que normalmente persiste más allá del tiempo normal de cicatrización o durante más de 3 meses.

Dworkin (2002)[51] recalca la importancia de distinguir entre dolor provocado por un estímulo y dolor espontáneo (ardor, punzante, cortante), que puede ser continuo o episódico. La hiperalgesia, disestesias y alodinia son atributos más presentes en el dolor neuropático provocado. El dolor neuropático a menudo empeora de noche, y muchos pacientes se quejan de que el dolor interfiere con su sueño.

Atributos y sintomatología específica del dolor neuropático

Síntomas espontáneos

- Parestesia: sensación anormal, espontánea o evocada, no desagradable.
- Alodinia: dolor debido a estímulos que normalmente no son dolorosos.
- Hiperpatía: síndrome doloroso caracterizado por una reacción anormalmente dolorosa a estímulos, especialmente a estímulos repetidos.
- Hiperalgesia: respuesta incrementada a estímulos normalmente dolorosos.
- Disestesia: sensación anormalmente molesta, espontánea o evocada.
- Dolor urente continuo o quemante: descrito como: «quemazón», «escozor», «fuego», debido a inflamación neurógena.
- Dolor paroxístico lancinante: descrito como: «calambres», «latigazos», «corriente eléctrica».
- Dolor central: dolor iniciado o causado por una lesión primaria o disfunción en el SNC.

Síntomas evocados

- Hiperalgesia mecánica (estática) y térmica: respuesta aumentada a un estímulo que ya normalmente es doloroso.
- Hiperalgesia del pinchazo (centralización del dolor periférico): sensación aguda de dolor superficial al presionar la piel con un alfiler.
- Causalgia: síndrome compuesto por dolor quemante, alodinia e hiperpatía tras una lesión traumática del nervio, combinada frecuentemente con disfunción vasomotora y sudoración junto con cambios tróficos tardíos.

Evaluación del dolor neuropático

Se ha introducido recientemente una herramienta de evaluación, la *Neuropathic Pain Scale* (NPS), desarrollada a partir de terminología que define específicamente la mayor parte de las cualidades o atributos del dolor neuropático[52], traducida y validada en distintos idiomas, aunque no existe en castellano. Consta de 10 descriptores verbales, a cada uno de los cuales se ha asignado una puntuación de acuerdo con una escala de puntuación numérica de 11 puntos. La misma ha sido desarrollada a partir de la experiencia clínica, y se han usado descriptores únicos para establecer una diferencia entre cuatro categorías de diagnóstico del dolor neuropático. La NPS no ha sido utilizada para diferenciar los síntomas del dolor neuropático de los del dolor nociceptivo. Recientemente, ha demostrado ser sensible a los cambios de tratamiento, en el uso del parche de lidocaína[53]. El *Brief Pain Inventory,* cuestionario extenso, contiene una parte para evaluar el dolor neuropático, y de él disponemos versión traducida y validada en castellano[11]. Conviene resaltar que en el proceso de validación de este cuestionario se contempló la repercusión de la intensidad del dolor con las repercusiones en la vida diaria, usando el cuestionario validado, *Rotterdam Symptom Checklist,* que le dio consistencia.

La gravedad del dolor neuropático se correlaciona con bajas puntuaciones en las escalas de calidad de vida percibida. En 602 encuestas realizadas en seis países de la CE, usando el BPI y el EuroQoL-5D, se ha encontrado: 54 y 25% de los pacientes con dolor moderado o grave, respectivamente, y tratados en el 93% de los casos con: 71%

analgésicos, 51% antiepilépticos, 29% antidepresivos, 15% sedantes/hipnóticos. El 76% de los pacientes tuvieron que ser visitados en el último mes. En el 43% de los casos causaron baja laboral, una media de 5,5 días/mes[54].

Alternativas terapéuticas

No existe consenso en el óptimo manejo del dolor neuropático. Existen explicaciones que incluyen dificultades en la clasificación, protocolos diagnósticos, y la coexistencia de dolor neuropático, nociceptivo y, ocasionalmente, idiopático en el mismo paciente, que se complica en el caso de los pacientes oncológicos, con múltiples localizaciones, y asociación de síntomas «en racimo». Una combinación de clasificar por etiologías/mecanismo de producción puede mejorar el rendimiento de su manejo.

El tratamiento del dolor neuropático es ampliamente empírico, basado en general en ensayos con dudosa excelencia en su diseño, o en opiniones del experto. Consecuentemente, las recomendaciones, con escaso nivel de evidencia, se basan en terapias farmacológicas no invasivas (antidepresivos, antiepilépticos y fármacos estabilizadores de membrana) o terapias invasivas (bloqueos, cirugía ablativa) o terapias alternativas (acupuntura).

Una herramienta útil para tomar decisiones en casos concretos, antes de disponer de un algoritmo pragmático, puede ser la medida de la eficacia clínica de los distintos fármacos, usando los registros del número de pacientes tratados necesarios para obtener una reducción del 50% en la sgravedad del dolor en un solo paciente (NNT). Para calcular el NNT, se necesitan estudios controlados con placebo. Siguiendo esta metodología, el orden en eficacia se establece para las distintas familias de fármacos como sigue[55,56]:

- Antidepresivos tricíclicos, dosis óptima: 1,5
- Antiepilépticos, pregabalina*: 1,6
- Antagonistas de NMDA: 2,0
- Antiepilépticos, fenitoína: 2,2
- Antidepresivos tricíclicos, dosis flexible: 3,0
- Antiepilépticos, carbamacepina: 3,1
- Opioides, tramadol: 3,8
- Precursores dopamina: 4,0
- Antiepilépticos, gabapentina: 4,5
- Depletores de la sustancia P, capsaicina: 6,1
- Antidepresivos, ISSRR: 7,1
- Antiarrítmicos, bloqueadores del canal del Na^+: 38,5

La población oncológica que sufre dolor neuropático es considerable; en EE.UU. se estima una prevalencia de 200 casos/100.000 habitantes, que coexisten con 600 afectados de neuropatía diabética, 500 afectos de neuralgia postherpética, 120 con afectación medular, 100 afectos de causalgia, 50 con esclerosis múltiple y, en menor número, miembro fantasma, neuropatía por VIH, neuralgia trigeminal, etc. Si a estas especificaciones sumamos 2.100 casos/100.000 habitantes que presentan dolor dorsolumbar neurógeno, la población prevalente con dolor neuropático es de 3,78 millones de habitantes, sobre una población de 270 millones, en 1998[57].

Debido a la etiología multifactorial del dolor en estudio, a la presencia de entornos adversos (p. ej. psicológicos), otros síntomas acompañantes, y a la polifarmacia, se hace difícil individualizar la eficacia de fármaco-síntoma más prevalente. De ahí, que los datos más consistentes de eficacia surgen de cuadros no oncológicos: neuropatía diabética, postherpética o de experimentación animal. Por ello, en la actualidad, debemos guiarnos por el mejor tratamiento recomendable para el atributo de dolor neuropático individualizado, y optimizar, con los mínimos fármacos, la mayor respuesta sostenida, con menor toxicidad, escalando dosis, para asegurar una adherencia del paciente a una situación de dolor crónico, raramente curable[58].

Tendencias internacionales

Siguiendo las bases de eficacia, seguridad, toxicidad y costo, la gabapentina, el parche de lidocaína al 5% (en mononeuropatías), los analgésicos opioides, tramadol y antidepresivos tricíclicos (particularmente nortriptilina y disipramina) serían los fármacos recomendados en primera línea[59]. Los pacientes que no responden a una primera línea

*Número de pacientes que se necesitó tratar para observar un paciente sin dolor o con dolor leve, a la semana 12 de tratamiento[57].

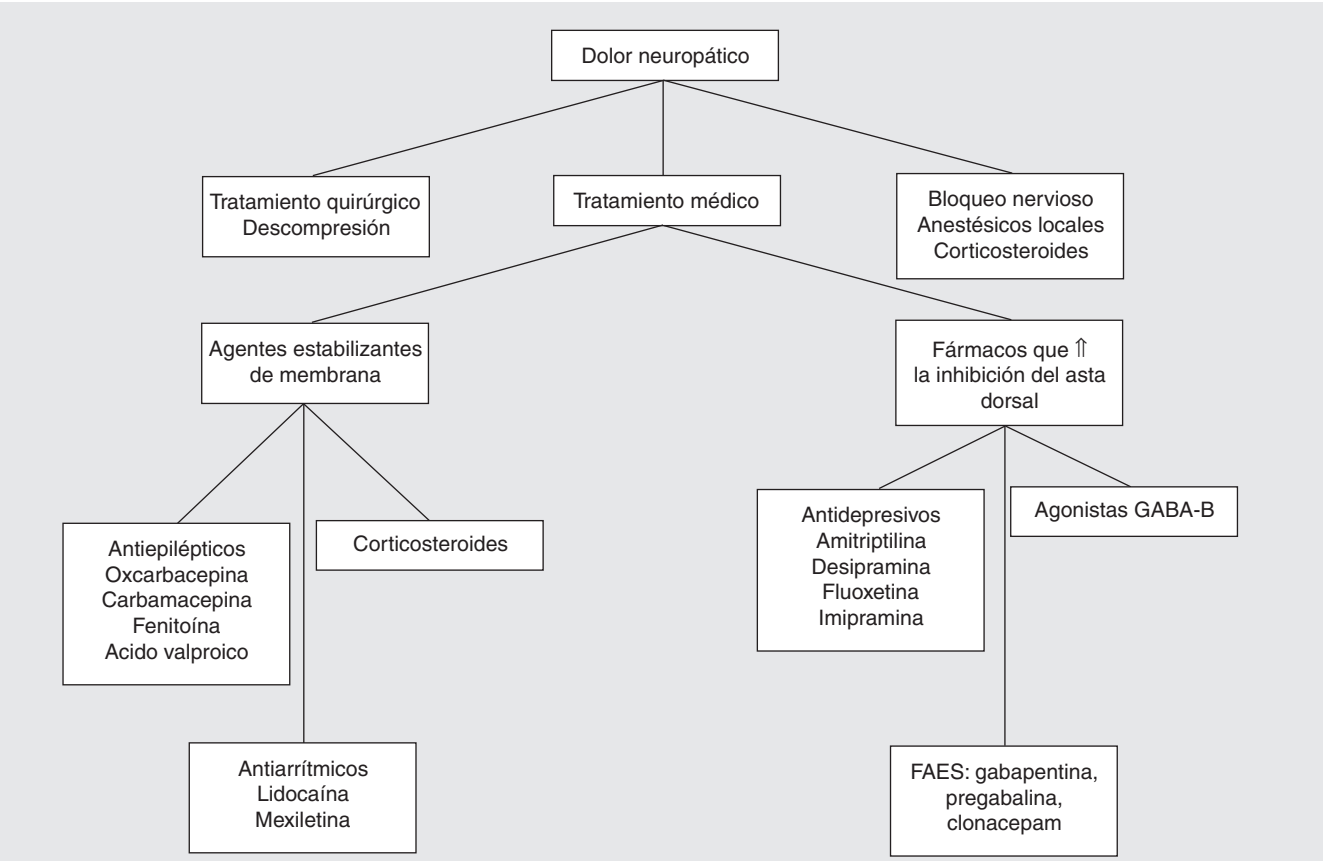


Figura 1. Algoritmo general de intervención en dolor neuropático.

adyuvante pueden responder a una asociación. La segunda línea, basándose en escasos estudios controlados, sería: bupropión, carbamacepina, citalopram, lamotrigina, paroxetina y venlafaxina. En estudios no controlados, los bloqueadores del canal del calcio, clonidina, ketamina, sulfato de magnesio, mexiletina, neostigmina, fenitoína, análogos de la somatostatina y ácido valproico han demostrado alivio del dolor neuropático[60].

En dolor neuropático no oncológico, el análisis de 111 artículos bien diseñados[61] encuentra:

- Evidencia de clase I en opioides orales de liberación sostenida, de clase II en tramadol, aunque los datos son insuficientes para poder recomendar un opioide determinado.
- Evidencia de clase I y II, nivel A, en el uso de antidepresivos tricíclicos, gabapentina, pregabalina y parches de lidocaína tópica.
- Evidencia de clase I y II, nivel C, en aspirina en crema, con débil beneficio, comparado con capsaicina tópica (nivel A, clases I y II).

Actualmente, la gabapentina dispone de la máxima evidencia de eficacia en dolor neuropático en cáncer[62]. Esta evidencia ha sido referenciada recientemente por Gilron[63], estableciendo el tratamiento estándar del dolor neuropático en neuropatía diabética o postherpética a base de gabapentina y morfina retardada, resultado de un estudio aleatorizado, controlado con placebo, a cuatro brazos, morfina, gabapentina, asociación y placebo.

A continuación, se expresa el algoritmo general de intervención, intervencionista o médica, en el tratamiento del dolor neuropático, de Ozza, et al. (modificado) (Fig. 1)[64].

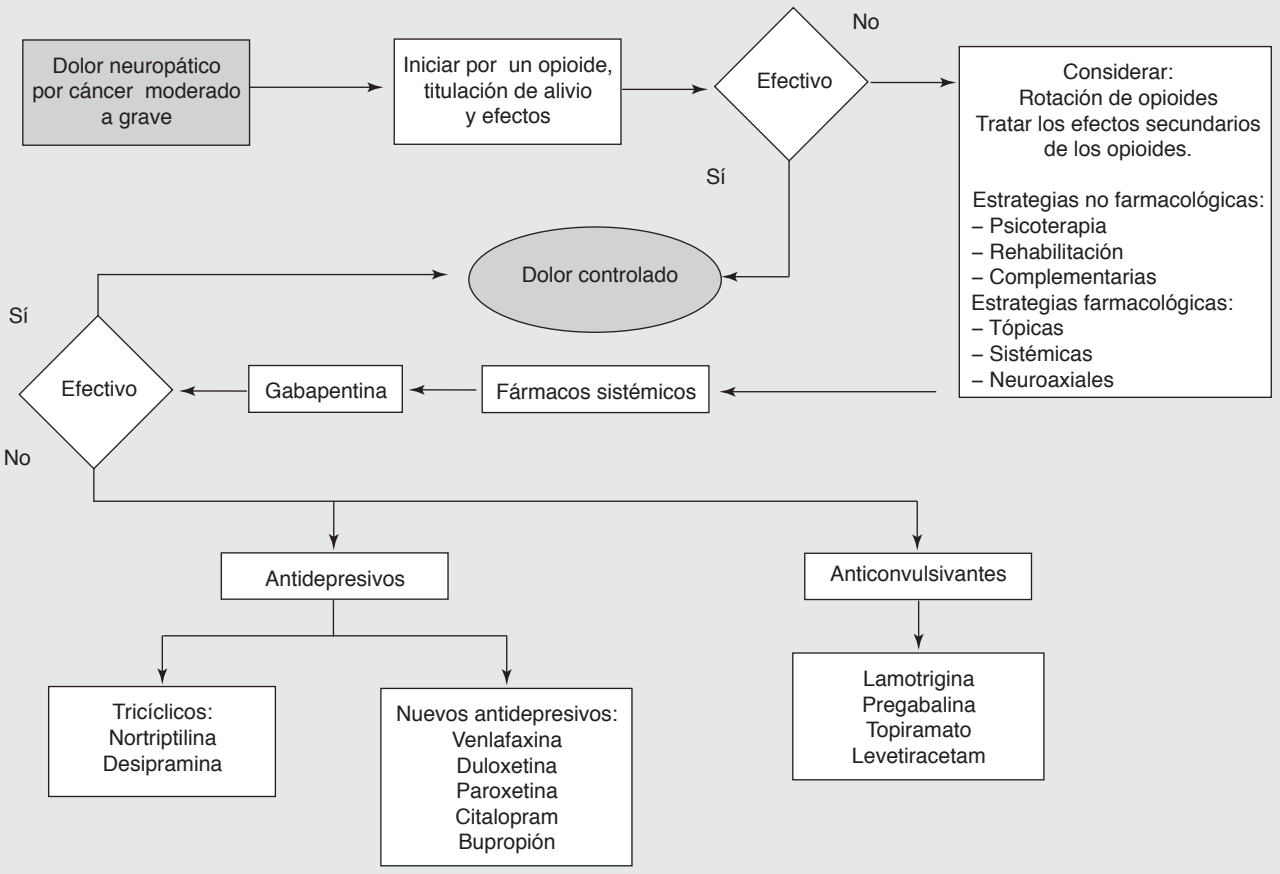


Figura 2. Algoritmo de tratamiento del dolor neuropático en pacientes con cáncer.

Elección de adyuvantes en dolor neuropático

Antidepresivos tricíclicos

– Los más antiguos en uso (Walsh, 1986; Ventafrida y Magni, 1987). Las dosis requeridas son muy inferiores a las del tratamiento de la depresión mayor. Debe vigilarse la infrecuente cardiotoxicidad, sobre todo en población geriátrica. Pueden causar hipotensión ortostática, somnolencia, sequedad de boca y estreñimiento. Nortriptilina o desipramina pueden ser consideradas de primera elección.
– Dosis de inicio: 10-25 mg, preferible por la noche.
– Dosis de mantenimiento: 50-150 mg.

Inhibidores de la recaptación de serotonina

– Mejor tolerancia que los antidepresivos tricíclicos pero de menor eficacia.
– Paroxetina y citalopram: dosis de ataque de 10-20 mg. Dosis efectivas: 20-40 mg, preferible por la noche.
– Venlafaxina: 50-75 mg/día, escalando hasta 225 mg.

Antiepilépticos de primera generación

- Carbamacepina: clásico en el tratamiento de la neuralgia postherpética. Peligroso en polifarmacia por sus interacciones medicamentosas.
- Clonacepam: experimentado como adyuvante en la alodinia.
- Fenitoína: prácticamente no se usa desde la incorporación de los nuevos FAES.

Antiepilépticos de segunda generación

- Gabapentina: titular desde 100-300 mg/12 h, hasta toxicidad permisible, incrementando 50-100%/3 días. La dosis más común oscila entre 900-3.600 mg/día. En población geriátrica o insuficiencia renal, la dosis puede ser de 300-1.800 mg.
- Pregabalina: al igual que en la gabapentina, no se conocen interacciones medicamentosas; se absorbe mejor por el tracto digestivo. La titulación precisa dos o tres pasos: iniciar por 25-50 mg/noche y escalar hasta 150-300 mg, aunque se puede precisar hasta el límite de 600 mg/día.
- Topiramato: alternativa de segunda elección. Dosis: desde 25-300 mg/día[65].
- Oxcarbacepina: de mejor tolerancia que la carbamacepina y menor interacción con otros fármacos. Como rescate al fallo de gabapentina o carbamacepina. Dosis de 100 mg escalando hasta 600 mg/día[66].

La pregabalina se ha estudiado en ensayos bien diseñados, para demostrar su eficacia, en evaluación continuada, a dosis fija y flexible, y en las dos modalidades ha demostrado eficacia contra placebo, con mínimos efectos secundarios y alta seguridad, tanto en neuropatía diabética como en neuralgia postherpética crónica[67,68].

No existe evidencia consistente del uso de cannabinoides en el tratamiento del dolor neuropático, aunque estudios con escaso número de casos nos alientan a estudiar su empleo[69].

Los antioxidantes, como la vitamina E, han demostrado mejora del dolor neuropático por reducción de la sensibilización central, en modelos murinos, mediante la vía intratecal[70].

En la figura 2 se resumen en el árbol de decisiones las recomendaciones de elección de fármaco o intervención en dolor neuropático oncológico[67].

Coste y carga del dolor neuropático

En España, en un estudio reciente de la Sociedad Española del Dolor, se observó que el coste mensual medio por paciente con dolor neuropático, independientemente del tipo causal, oscilaba en el año 2004 entre 344 y 338 € según que el paciente fuera seguido en unidades del dolor o en otras áreas de atención especializada[71].

Existe evidencia del impacto del dolor neuropático sobre la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). En España, Gálvez y Ribera, en 2004, con 1.519 pacientes con distintas enfermedades (estudio DONEGA), calculan el costo de carga social, mediante metodología exquisita, detectando: impacto negativo, afectando o interfiriendo con distintos atributos y aspectos de la vida diaria: CVRS, actividad diaria, ansiedad y depresión, afectación de la función cognitiva y trastornos del sueño[72].

ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD DE PREGABALINA FRENTE A GABAPENTINA EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO

El modelo que se ha empleado demuestra que, si bien el coste medio es ligeramente superior para pregabalina, la diferencia inicial se compensa sustancialmente con un menor coste en la utilización de servicios sanitarios. Pregabalina consigue un mayor número de días sin dolor o dolor leve en 12 semanas de tratamiento. La NNT de pregabalina es de 1,59 comparado con 2,16 de gabapentina. El tratamiento con pregabalina produce un mayor número de años de vida ajustados por calidad de vida (AVAC) que gabapentina: 0,1158 frente a 0,1112. El coste incremental por AVAC ganado de pregabalina sobre gabapentina EFG,

Tabla 3. Rotación de morfina oral a metadona

***Ratio* de conversión**	
30-90 mg/día	4:1
90-300 mg/día	8:1
> 300 mg/día	12:1

– La dosis resultante diaria, repartida en tres tomas.
– Rescates: 1/6 de la dosis total diaria.
– Reevaluar la dosis y la posología diaria hasta 3 días, alcanzar el estado de equilibrio a los 15 días, a partir de entonces, es posible pautar la metadona a intervalos de 12 h.

de 8.899 a 24.418 €, debe ser considerado coste-efectivo, por cuanto los límites superiores de los intervalos de confianza no superan el valor de 30.000 €, considerado coste-efectivo en nuestro entorno sanitario[73].

ROTACIÓN DE OPIOIDES Y VÍAS

Es la sustitución de un opioide por otro alternativo, con el objeto de disminuir toxicidades y mejorar el efecto analgésico[74]. Las vías de administración subcutánea o endovenosa, según condiciones del paciente, también deben considerarse en la rotación, ya que, en muchos casos, disminuyen la toxicidad.

Si el cambio de opioide se indica por toxicidad, hay que disminuir un 25% la dosis equianalgésica teórica. Se precisa un seguimiento estrecho de la tolerancia al tratamiento de los pacientes, ya que las *ratio* de conversión suelen ser siempre aproximadas. El tiempo de observación depende de los parámetros farmacocinéticos de cada fármaco sometido a rotación. Se establece 12-24 h para morfina, fentanilo, buprenorfina y oxicodona, y 3-15 días para metadona, especialmente en pacientes geriátricos o con fallo renal. Fentanilo y metadona tienen un perfil más seguro de utilización en estas condiciones[75]. La rotación de «opioides patrón» es de morfina oral a metadona, de la que se dispone de mayor experiencia, y, debido a su perfil de seguridad, se recomienda su uso lo más precozmente posible. Las rotaciones de otros opioides se inician efectuando dobles conversiones, a morfina oral, y de ésta, a metadona. En esquema, y siguiendo las experiencias de Bruera, Indelicato, Ripamonti y Mercadante[76-79], utilizaremos las *ratio* de conversión en función de la dosis diaria según niveles, repartida la dosis resultante en tres tomas diarias, atendiendo a los rescates, que pueden hacerse con metadona o con fentanilo por vía subcutánea (Tabla 3).

Radioterapia y dolor oncológico

Introducción

Existen múltiples causas de dolor en nuestros pacientes, tal y como se ha ido comentando, pero sin lugar a dudas la causa más frecuente de dolor en pacientes con cáncer es la invasión ósea. Las metástasis óseas aparecen en más del 70% de los pacientes con cáncer de próstata o mama, y en algo más del 30% de los pacientes con cáncer de pulmón. Además de producir intenso dolor, las metástasis óseas pueden dar lugar a graves complicaciones, como compresión medular o fracturas óseas. El dolor producido por las metástasis óseas es debido a la destrucción local del hueso, fracturas, infiltración de tejidos adyacentes, espasmos musculares secundarios, o a la compresión de estructuras vecinas como fibras nerviosas o médula espinal. El manejo de los pacientes con dolor por metástasis óseas debe ser multidisciplinario, incluyendo el uso adecuado de fármacos, así como cirugía, QT, tratamiento hormonal, radioisótopos, bisfosfonatos y RT. En este apartado dedicaremos especial atención al tratamiento con RT con intención antiálgica.

Mecanismos inflamatorios

La irradiación provoca sobre el tejido una respuesta inflamatoria consistente en la infiltración masiva de leucocitos, que pasan desde los vasos sanguíneos al espacio intersticial, así como vaso-

dilatación, provocando eritema, trastornos en la permeabilidad de los vasos, llegando a una reducción del flujo sanguíneo y necrosis del tejido. Estos cambios histopatológicos se producen inmediatamente después de la irradiación, provocando el cese de la actividad mitótica, con degeneración y necrosis de las células tumorales. En el caso de las metástasis óseas, la necrosis de las células tumorales tras la RT va seguido de una proliferación de las fibras de colágeno cuya agregación favorece la calcificación y un aumento de la actividad osteoblástica, por lo que el tejido tumoral se sustituye por tejido sano, observándose un cambio cuantitativo en el componente mineral, que es prácticamente completa a partir de las 4 semanas después de la irradiación. Por lo tanto, la mejoría del dolor tras la RT sería secundaria a la reducción del tamaño tumoral, tal y como apuntan estudios como el de Goblirsch, et al.[80]. Pese a la reducción rápida del dolor tras la RT, ésta no se puede explicar de forma exclusiva por la reducción tumoral, ya que existen otros factores importantes en la paliación conseguida por la RT, como la inhibición de los mediadores químicos del dolor implicados en la osteólisis.

Metástasis óseas no complicadas

Como se ha comentado, las metástasis óseas constituyen la localización metastásica más frecuente y la principal causa de dolor en pacientes con cáncer. Los efectos analgésicos de la radiación son conocidos desde hace años, siendo la RT local, probablemente, el tratamiento de elección en el dolor óseo localizado. El objetivo principal es el alivio del dolor y el control de los síntomas neurológicos si éstos están presentes. De forma aproximada, entre el 60-80% de los pacientes refieren mejoría del dolor con la RT. Dicha mejoría suele aparecer a las 48-72 h de iniciado el tratamiento, aunque en un porcentaje significativo de pacientes la respuesta antiálgica no aparece hasta pasadas las semanas 2-4 de finalizado el tratamiento, con una duración de la respuesta que se sitúa en torno a los 6 meses en el 50% de los pacientes. La dosis de radiación óptima para el tratamiento de las metástasis óseas localizadas ha sido el origen de gran cantidad de estudios en los últimos años, en los que se ha comparado el hipofraccionamiento, normalmente una única sesión con una dosis que suele variar entre 6-8 Gy, siendo muy utilizado en el tratamiento paliativo al permitir la administración en periodos cortos de tiempo sin necesidad de ingreso y con escasos desplazamientos al hospital, comparado con los esquemas de multifraccionamiento prolongados de hasta 40 Gy. En los últimos años, aproximadamente 3.500 pacientes han participado en ensayos clínicos en los que se han comparado los esquemas de hipofraccionamiento y multifraccionamiento.

Stein, et al.[81], en un estudio fase III, prospectivo y multicéntrico, tras aleatorizar a 376 pacientes a recibir una fracción simple de RT de 8 Gy frente a un esquema multifraccional de 30 Gy (3 Gy × 10), obtuvieron resultados similares en los dos grupos en el alivio del dolor, sin observarse diferencias en la calidad de vida de los pacientes ni en la supervivencia media, que se situó entre 8-9 meses. William, et al.[82], en un estudio fase III, aleatorizó a 455 pacientes a recibir una única sesión de 8 Gy, y 443 a recibir 30 Gy, observándose una respuesta completa y parcial de 15 y 50%, respectivamente, en el grupo que recibió 8 Gy, y 18 y 48% en el grupo que recibió 30 Gy, sin observarse diferencias significativas, aunque detectándose una tasa de retratamiento mayor en el grupo que recibió una dosis única de 8 Gy (18 *vs* 9%), concluyendo que los dos regímenes obtienen un control sintomático similar pero con una tasa de retratamiento mayor en el grupo que recibió 8 Gy. Todos estos estudios se han agrupado y analizado en metaanálisis[83,84], el más reciente de los cuales incluyó 12 estudios con un total de 3.508 pacientes, confirmando que no existen diferencias estadísticamente significativas en las respuestas completa y parcial obtenidas tras el tratamiento con RT, tanto con el esquema de hipofraccionamiento como con el de multifraccionamiento, con una respuesta global del 60% y una respuesta completa del 33% en el alivio sintomático. El más reciente de estos estudios es el de la RTOG[85,86], que aleatorizó a 898 pacientes a recibir 8 o 30 Gy en 10 sesiones, con una respuesta global del 15 y 50%, respectivamente, en el grupo que recibió una

dosis única de 8 Gy, y de 18 y 48% en el grupo que recibió 30 Gy, sin observarse diferencias significativas, y concluyendo que la administración de una única dosis de RT es efectiva para el tratamiento del dolor óseo metastásico.

En el metaanálisis publicado en 2003 por Wu, et al.[87], se estableció igualmente que no existe relación dosis-respuesta entre esquemas cortos y esquemas más prolongados, ni en la tasa de respuestas globales ni en las respuestas completas, es decir, que los resultados aportados por esquemas de fraccionamientos prolongados son iguales a los obtenidos con una sola dosis de irradiación. Dosis más bajas de 8 Gy también son efectivas en el tratamiento del dolor por metástasis óseas, como demuestran dos estudios[86,88] que analizaron los resultados obtenidos al administrar dosis únicas de 6 y 4 Gy, consiguiendo alivio sintomático, pero con respuestas más bajas, situándose en torno al 45%, por lo que se prefiere dejar para terceras reirradiaciones.

Como ya se ha comentado anteriormente, los pacientes que recibieron una dosis única de RT para el tratamiento de dolor óseo por metástasis presentan una tasa mayor de retratamiento, situándose en torno al 25% de los pacientes que recibieron una sesión única de RT antiálgica. El retratamiento con una dosis única de 8 Gy es igual de efectiva que 20 Gy en cinco fracciones, con una respuesta similar a la primera irradiación. El estudio holandés *Dutch Bone Metastasis Study Group* demostró mayor coste-utilidad con el retratamiento de una sola fracción de 8 Gy comparado con esquemas multifraccionados.

Por lo tanto, y para concluir, los diferentes estudios, revisiones sistémicas y guías terapéuticas recomiendan la utilización de 8 Gy como fracción única para la mayoría de pacientes con metástasis óseas únicas sintomáticas, al valorar que el alivio obtenido no es diferente entre los dos distintos esquemas de fraccionamiento, y que la supervivencia, la calidad de vida y la toxicidad son equivalentes.

Metástasis óseas asintomáticas

El objetivo de la RT en el manejo de las metástasis óseas asintomáticas consiste en disminuir el riesgo de desarrollar fracturas patológicas y el riesgo de daño neurológico. La fijación quirúrgica profiláctica está indicada en lesiones que destruyen más del 50% de la cortical y en lesiones líticas de más de 2,5 cm de diámetro. El tratamiento con irradiación sería recomendable después de la fijación quirúrgica en las fracturas patológicas a fin de disminuir la posibilidad de una reintervención, tratar la enfermedad microscópica y mejorar la evolución funcional.

Metástasis óseas múltiples

Las metástasis óseas, con frecuencia, son de localización múltiple, provocando de este modo dolor en múltiples localizaciones, por lo que la RT local sería un tratamiento insatisfactorio. En este caso se usa la RT en grandes campos o RT hemicorporal (superior e inferior). Según los diferentes estudios realizados hasta el momento, se ha establecido que una dosis de 6 Gy en la irradiación hemicorporal superior y 8 Gy en la irradiación hemicorporal inferior en sesiones únicas como dosis de irradiación, con una toxicidad aceptable, son eficaces. Otros esquemas, como la administración de 8 Gy en dos fracciones repartidas en 2 días (Salazar, et al.)[89], no presentan diferencias en la seguridad ni eficacia si se compara con una administración única. No hay que olvidar que la RT hemicorporal puede dar más complicaciones que la irradiación local. Entre las complicaciones más frecuentes se encuentra la toxicidad pulmonar, con riesgo de desarrollar neumonitis, toxicidad gastrointestinal y toxicidad hematológica, siendo necesario un correcto hemograma para iniciar el tratamiento (hemoglobina > 10g/dl, neutrófilos > 1.500 y plaquetas > 100.000).

Compresión medular

La compresión medular, consistente en la invasión del canal medular, es relativamente frecuente (10%), constituyendo una urgencia oncológica, donde el diagnóstico y el tratamiento precoz son

fundamentales para evitar el daño neurológico, que una vez instaurado será irreversible. Los tumores que con mayor frecuencia provocan compresión medular metastásica son: pulmón, mama, próstata y mieloma. El dolor constituye el síntoma principal que precede en más del 90% de los casos a la aparición de alteraciones motoras o sensitivas. Por localizaciones, la médula dorsal es la que se afecta con mayor frecuencia, constituyendo el 70% de los casos. La cirugía estaría indicada en el tratamiento del síndrome de compresión medular cuando el paciente presente un buen estado general, un pronóstico de supervivencia superior a los 3 meses, se vea implicado un único segmento espinal, en las recidivas post-RT, cuando se produzca progresión clínica durante el tratamiento radioterápico o cuando exista inestabilidad vertebral. Estas circunstancias limitan la cirugía al 10% de pacientes con compresión medular metastásica, por lo que la RT sería el tratamiento de elección en el resto de casos. La RT debe suplementarse con la administración de dexametasona, que debe iniciarse lo antes posible. La dosis adecuada de dexametasona ha sido objeto de debate. Dosis altas de dexametasona (96-100 mg/día) parecen ser más efectivas que dosis bajas (10-16 mg/día), aunque se asocia de forma significativa con mayores efectos adversos[90]. Por lo general y en la práctica clínica, en aquellos pacientes con evidencia de compresión medular pero sin sintomatología neurológica, se suele administrar una dosis estándar de 16 mg/día (4 mg/6 h) junto con RT. En aquellos pacientes con evidencia de mielopatía o dolor muy intenso se pueden administrar dosis más altas de dexametasona (24 mg/6 h), según Sorensen, et al.[90]. En cuanto a la dosis de RT a administrar, el esquema de tratamiento corto se prefiere respecto a un esquema de irradiación largo, sobre todo en pacientes con reducida expectativa de vida y mal estado general. Si existe buena calidad de vida y mejor expectativa de vida se prefieren esquemas largos de 20 Gy (5-4 Gy/día) o 30 Gy (3 Gy/día). Existen diversos estudios que han comparado esquemas cortos de RT con esquemas largos, con resultados en la recuperación funcional similares para los dos esquemas de irradiación sin diferencias significativas, aunque sí se ha observado que tras la irradiación con esquema corto se producen mayor número de recurrencias, con una incidencia del 18 frente al 5% con esquemas corto y largo, respectivamente.

Otras aplicaciones de la radioterapia

La RT también puede ser de utilidad en el tratamiento del dolor por plexopatía braquial, frecuente en pacientes con carcinoma de pulmón y mama, dolor por plexopatía lumbosacra, así como dolor neuropático. Diferentes ensayos clínicos han demostrado que la administración de esquemas cortos con una única sesión de 8 Gy es igual de efectiva en el alivio del dolor que dosis más largas de 20 Gy, en el tratamiento del dolor neuropático.

Otra utilidad de la RT sería su aplicación sobre fracturas óseas para inducir la remineralización ósea y estabilización tras colocación de prótesis, con una dosis variable de 24 Gy en seis fracciones, o 30 Gy en 10 fracciones. En los casos de pacientes inoperables que han sufrido una fractura ósea, ya sea por la comorbilidad del paciente, por el deterioro clínico del mismo, por la corta expectativa de vida o por tratarse de una fractura demasiado complicada, la RT paliativa puede reducir el dolor en un número considerable de pacientes, con una dosis única de 8 o 20 Gy en cinco fracciones.

TÉCNICAS INVASIVAS EN EL MANEJO DEL DOLOR ONCOLÓGICO

Actualmente, entre un 10-20% de los pacientes oncológicos precisan de estrategias intervencionistas para un adecuado control analgésico. El uso de estas técnicas se ve limitado por el escaso número de especialistas que las realizan, la reciente creación de múltiples unidades de cuidados paliativos especializadas en el manejo del dolor y la alta incidencia de dolor oncológico no tributario de estos procedimientos, siendo las principales indicaciones aquel dolor susceptible de ser aliviado por medio de un bloqueo nervioso, y aquellas situaciones en las que no es posible un control anal-

gésico óptimo con efectos secundarios tolerables. Diferentes estudios han demostrado la efectividad de estas estrategias en contribuir a un adecuado control del dolor[91] en asociación con tratamiento médico convencional.

Dentro del arsenal terapéutico contamos con diversos tipos de terapias invasivas, que se exponen a continuación.

Bloqueo nervioso neurolítico

Los agentes neurolíticos producen un bloqueo de las fibras nerviosas por medio de su destrucción, dando lugar a una analgesia prolongada[92]. Actualmente este tipo de bloqueos ha pasado a un segundo plano en las unidades del dolor por ser técnicas no exentas de efectos adversos potencialmente graves. Los agentes neurolíticos más utilizados son el fenol y el alcohol. Se distinguen tres tipos de bloqueos:

- Bloqueo de nervios periféricos. Adecuados para zonas del cuerpo en las que la interrupción de la función motora o sensitiva no interfiera en el estatus funcional del paciente. Su principal limitación se basa en que a veces es necesario el bloqueo de múltiples nervios para conseguir una adecuada analgesia. Ejemplos característicos son el bloqueo intercostal para alivio del dolor secundario a la infiltración de la pared torácica y el bloqueo paravertebral en el manejo del dolor radicular.
- Bloqueo de nervios autonómicos. El más utilizado es el bloqueo del plexo celíaco, útil en el dolor abdominal alto intratable, producido en el 63% de los casos por tumores pancreáticos[93], demostrando claramente su efectividad con respecto a la analgesia convencional[94]. Su efecto secundario más frecuente es el dolor local, hasta en el 96% de los pacientes[95].

Otros ejemplos son el bloqueo del plexo hipogástrico superior, indicado en dolor secundario a tumores ginecológicos, vesicales y de recto; el bloqueo del ganglio estrellado, indicado en los casos de dolor a nivel del territorio C6-C7-D1, y el bloqueo del ganglio de Gasser, utilizado en el dolor secundario a neoplasias de cabeza y cuello.

- Bloqueo del neuroeje. Indicado cuando existe un dolor oncológico intratable, de origen somático, unilateral y que afecte a dos-tres dermatomas. Está contraindicado en el dolor neuropático o simpático y si existen alteraciones esfinterianas previas. Es una técnica con múltiples efectos adversos, y siempre debe realizarse un estudio exhaustivo previo con mielografía, TC y RM.

Infusión espinal

Se considera el cuarto escalón analgésico[96], y desde el descubrimiento de los receptores opiáceos espinales ha sido empleada con creciente interés. Permite la utilización de diferentes fármacos, solos o en combinación, siendo los opioides los más utilizados. Inicialmente se utilizó la vía epidural, y hoy en día con mayor frecuencia la vía intratecal, puesto que permite utilizar dosis más bajas de opioides con la consiguiente disminución de efectos secundarios, siendo el método analgésico más potente[97].

Está indicada en pacientes con supervivencia superior a 3 meses y dolor refractario a opioides sistémicos, y en aquellos con buena respuesta a los mismos pero que presentan efectos adversos inaceptables, siendo el dolor somático constante el que mejor responde a esta técnica invasiva.

Las complicaciones más frecuentes incluyen la infección del punto de acceso cutáneo del catéter y la fibrosis epidural, siendo infrecuente, pero extremadamente grave, la infección del catéter.

Hay diferentes sistemas de administración tales como: catéteres percutáneos, catéteres subcutáneos tunelizados (Fig. 3) o reservorios subcutáneos conectados o no a una bomba externa programable y bombas de infusión implantables (Fig. 4).

En un estudio multicéntrico, se aleatorizaron pacientes con dolor oncológico refractario a recibir tratamiento médico convencional frente al mismo tratamiento, junto con un sistema implantable de infusión de fármacos por vía intratecal, concluyéndose que estos sistemas mejoran la efectividad analgésica, reducen los efectos tóxicos de los fármacos y podrían incluso mejorar la supervivencia en estos pacientes[98].

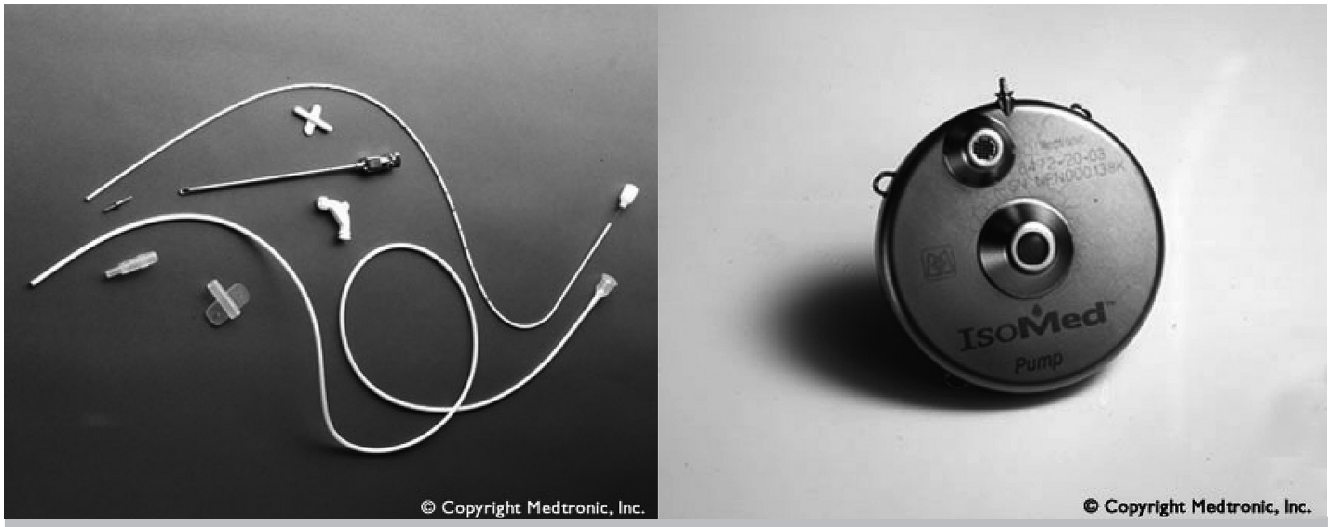


Figura 3. Catéteres subcutáneos tunelizados.

Otras técnicas

Procedimientos neuroablativos

Se llevan a cabo por medio de cirugía o radiofrecuencia y consisten en la sección de raíces dorsales (rizotomía), de la vía ascendente espinotalámica (cordotomía), de las fibras cruzadas interneuronales (mielotomía) o incluso a nivel del córtex (cingulotomía).

El procedimiento más utilizado es la cordotomía, indicada en dolor unilateral refractario, con una mejoría que afecta al 60-70% de los pacientes y una duración de la respuesta de 6-12 meses en la mitad de ellos[99]. Se puede realizar por vía abierta, aunque la vía más utilizada es la percutánea a nivel cervical. Su efecto secundario más frecuente es la retención de orina (45%), produciéndose paresia motora en 10-20% de los pacientes, por lo que en la actualidad es una terapia poco recomendada[100].

En cuanto a la rizotomía, se utiliza para control del dolor a nivel de pared torácica (rizotomía dorsal), así como a nivel perineal y pélvico (rizotomía bilateral sacra).

Se ha descrito también la realización de rizotomías de pares craneales tales como quinto, noveno y décimo par en dolor secundario a neoplasias de cabeza y cuello. Puede ser por vía abierta o percutánea, así como quirúrgica, o mediante la administración de un agente neurolítico.



Figura 4. Bomba de infusión implantable.

Vertebroplastia

Es una alternativa segura y eficaz en el tratamiento de lesiones vertebrales dolorosas, de origen neoplásico u osteoporótico[101]. Se realiza por vía

percutánea, siendo muy útil en pacientes oncológicos que, dado su estado general, no son tributarios de intervención quirúrgica, consiguiendo un alivio de los síntomas hasta en el 90% de los pacientes en las primeras 24 h.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. N Engl J Med. 1994; 330: 592-6.
2. Ahmedzai S. New approaches to pain control in patients with cancer. Eur J Cancer. 1997;331(Suppl):8-14.
3. Carulla J, Lynd FE, Sanz X, et al. Prevalencia del uso de opioides potentes en Cataluña en pacientes con enfermedad neoplásica avanzada. Med Pal. 1999;6:67-74.
4. IASP (International Association for the Study of Pain). IASP. Pain Terminology. http:/www. Halcyon.com/iasp/terms-p.html.
5. Foley KM. Advances in cancer pain. Arch Neurol. 1999;413-7.
6. Groud S, Zech D, Diefenbach C. Assessment of cancer pain: a prospective evaluation in 2266 cancer patients referred to a pain service. Pain. 1996;64:107-14.
7. Twycross RG, Fairfield S. Pain in far-advanced cancer. Pain. 1982;14:303-10.
8. Wallenstein SL. Measurement of pain and analgesia in cancer patients. Cancer. 1984;53 Suppl 10:2260-6.
9. Grossman SA, Shelder VR, Swedeen K. Correlation of patient and caregiver ratings of cancer pain. J Pain Symptom Manage. 1991;6:53-7.
10. Pride DD, McGrath PA, Rafia A, et al. The validation of visual analogue scales as ratio scale measures in chronic and experimental pain. Pain. 1983;17:45-56.
11. Badía X, Muriel C, Gracia A, et al.; en nombre del grupo Vespbi. Validación española del cuestionario *Brief Pain Inventory* en pacientes con dolor de causa neoplásica. Med Clin. 2003;120:52-9.
12. Fishman B, Pasternak S, Wallenstein SL, et al. The Memorial Pain Assessment Card: a valid instrument for the evaluation of cancer pain. Cancer. 1987;60:1151-8.
13. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. Pain. 1975;1:277-99.
14. Bruera E, Watanabe S. New developments in the assessment of pain in cancer patients. Support Care Cancer. 1994;2:312-8.
15. Cherny N, Catane R. Professional negligence in the management of cancer pain: a case for urgent reforms. Cancer. 1995; 76: 2181-5.
16. Vane JR, Botting RM. The future of NSAID therapy: selective COX-2 inhibitors. Int J Clin Pract. 2000;54:7-9.
17. Levy MH. Pharmacologic treatment of cancer pain. N Engl J Med. 1996;335:1124-32.
18. Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, et al. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicenter, placebo-controlled trial of flexible-and fixed dose regimens. Pain. 2005;115:254-63.
19. Carrazana E. Rationale and evidence for the use of oxcarbazepine in neuropathic pain. J Pain Symptom Manage. 2003;25(Suppl):31-5.
20. Ground S, Radbruch L, Menser T. High-dose tramadol in comparison to low-dose morphine for cancer pain relief. J Pain Symptom Manage. 1999;18:174-9.
21. Sanz Ortiz J. Tratamiento del dolor . Medicina Paliativa. 1996; 3:157-61.
22. Donner B, Zenz M, Strumpf M. Long-term treatment of cancer pain with transdermal fentanyl. J Pain Symptom Manage. 1998; 15:168-75.
23. Payne R. Factors influencing quality of life in cancer patients: the role of transdermal fentanyl in the management of pain. Semin Oncol. 1998;25 Suppl 7:47-53.
24. Ahmedzai S, Brooks D. Transdermal fentanyl vs. sustained-release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy and quality of life. The TTS-Fentanyl Comparative Trial Group. J Pain Symptom Manage. 1997;13:254-61.
25. Ferrar JT, Cleary J, Ranck R. Oral transmucosal fentanyl citrate: randomized, double-blinded, placebo-controlled trial for treatment of breakthrough pain in cancer patients. J Natl Cancer Inst. 1998;90:611-6.
26. Payne R, Coluzzi P, Hart L. Long-term safety of oral transmucosal fentanyl citrate for breakthrough cancer pain. J Pain Symptom Manage. 2001;22:575-83.
27. Laureti GR, Oliveira GM, Pereira NL. Comparison of sustained-release morphine with sustained-release oxycodone in advanced cancer patients Br J Cancer. 2003;89:2027-30.
28. Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A. Episodic (breakthrough) pain. Consensus Conference of an Expert Working Group of the European Association for Palliative Care. Cancer. 2002;94:832-9.
29. Reddy SK, Nguyen P. Breakthrough pain in cancer patients: new therapeutic approaches to an old challenge. Curr Rev Pain. 2004; 4:242-7.
30. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition and management. Oncology (Huntingt). 1989;3 Suppl 8:25-9.
31. Zeppetella G, O'Doherty CA, Collins S. Prevalence and characteristics of breakthrough pain in cancer patients admitted to a Hospice. J Pain Symptom Manage. 2000;20(2):87-92.
32. Gómez-Batiste X, et al. Breakthrough cancer pain: prevalence and characteristics in patients in Catalonia (Spain). J Pain Symptom Manage. 2002;24:45-52.
33. Zeppetella G, et al. Prevalence and characteristics of breakthrough pain in patients with non-malignant terminal disease admitted to a Hospice. Palliat Med. 2001;15(3):243-6.
34. Gourlay GK, et al. Chronopharmacokinetic variability in plasma morphine concentrations following oral doses of morphine solution. Pain. 1995;61:375-81.
35. Bruera E, et al. Circadian distribution of extra doses of narcotic analgesics in patients with cancer pain: a preliminary report. Pain. 1992;49:311-4.
36. Portenoy RK. Treatment of temporal variations in chronic cancer pain. Semin Oncol. 1997;243 Suppl 16:7-12.
37. Mercadante S, et al. The analgesic effect of intravenous ketamine in cancer patients on morphine therapy: a randomized controlled double-blind cross-over double dose study. J Pain Symptom Manage. 2000;20:246-52.
38. Bruera E, et al. The use of metylphenidate in patients with incident cancer pain receiving regular opiates: a preliminary report. Pain. 1992;50:75-7.
39. Coluzzi PH. Sublingual morphine: efficacy reviewed. J Pain Symptom Manage. 1998;16:184-92.
40. Streisand JB, et al. Absorption and bioavailability of oral transmucosal fentanyl citrate. Anesthesiology 1991;75(2):223-9.
41. Portenoy RK, et al. Oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for the treatment of breakthrough pain in cancer patients: a controlled dose titration study. Pain. 1999;79:303-12.
42. Christie JM, et al. Dose titration, multicenter study of oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough pain in cancer patients using transdermal fentanyl for persistent pain. J Clin Oncol. 1998;16(10):3238-45.
43. Coluzzi PH. Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC), and morphine sulfate immediate release (MSIR). Pain. 2001;91(1-2):123-30.
44. Payne R, et al. Long-term safety of oral transmucosal fentanyl citrate for breakthrough cancer pain. J Pain Symptom Manage. 2001;22:575-83.
45. Cancer Pain Release: The significance of breakthrough pain in cancer. Publication of the WHO & Collaborating Center for Policy & Communications in Cancer Care. 1999;12(4).
46. Hanks GW, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. Br J Cancer. 2001;84(5):587-93.
47. Fortner BV, et al. A survey of pain, hospitalizations, emergency department visits and physicians office visits reported by cancer patients with and without history of breakthrough pain. J Pain. 2002;3:38-44.
48. Portenoy RK. For neuropathic pain, optimize opioids. J Support Oncol. 2006;4(2):95-6.
49. Alberca R, et al. Dolor neuropático. Continua Neurológica. 2000; 3:1-57.
50. Gálvez R. Prevalencia del dolor neuropático en España. Revisión de la literatura e implicaciones clínicas, laborales y asistenciales. LVI Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología 2004.
51. Dworkin RH. An overview of neuropathic pain. Syndromes, symptoms, signs, and several mechanisms. Clin J Pain. 2002;18(6):343-9.
52. Galer BS, et al. Development and preliminary validation of a pain measure specific to neuropathic pain: the neuropathic pain scale. Neurology. 1997;48:332-8.
53. Galer BS, et al. The lidocaine patch 5% effectively treats all neuropathic pain qualities: results of randomized, double blind, ve-

hicle controlled, 3-week efficacy study with use of the NPS. Clin J Pain. 2002;18:297-301.
54. McDermott AM, et al. The burden of neuropathic pain: results from a cross-sectional survey. Eur J Pain. 2006;10(2):127-35.
55. Sam Chong M, et al. Diagnosis and treatment of neuropathic pain. J Pain Symptom Manage. 2003;25(Suppl):4-11.
56. Sindrup SH, et al. Pharmacologic treatment of pain in polyneuropathy. Neurology. 2000;55:915-20.
57. Brockbrader H, et al. Pregabalin BID/TID add-on study: a double-blind, placebo-controlled, multicentre study in patients with partial seizures (Protocol 1008-009). RR 720-04094, oct 15, 2001 (dossier de valor de Lyrica®, pregabalina, abril 2005).
58. Hausson T, et al. Pharmacological treatment of peripheral neuropathic pain conditions based on shared commonalities despite multiple etiologies. Pain. 2005;113:251-4.
59. Meller P, et al. Controversies in pharmacology of pain management. Lancet Oncol. 2005;6:696-704.
60. Dworkin RH, et al. Advances in naturopathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. Arch Neurol. 2003; 69 z:1524-34.
61. Dubinsky RM, et al. Practice parameter: treatment of postherpetic neuralgia: an evidence-based report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2004;63:959-65.
62. Caraceni A, et al. Gabapentin for neuropathic cancer pain: a randomized controlled trial from the gabapentin Cancer Pain Study Group. J Clin Oncol. 2004;22:2909-17.
63. Gilron I, et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. N Engl J Med. 2005;352:1324-34.
64. Ozza F, et al. Neuropathic pain: review of mechanisms and pharmacologic management. Neuro Rehabilitation. 2000;14:15-23.
65. Cevas J, et al. Topiramato: una alternativa para los pacientes con dolor neuropático de baja respuesta a los opioides y otros anticonvulsivantes. Rev Soc Esp Dolor. 2005;12:93-7.
66. Carazzana E, et al. Rationale and evidence for the use of oxcarbazepine in naturopathic pain. J Pain Symptom Manage. 2003; 25(Suppl):31-5.
67. McDonald AA, et al. How to use antidepressants and anticonvulsivants as adjuvant analgesics in the treatment of neuropathic cancer pain. J Support Oncol. 2006;4(1):43-52.
68. Freynhagen R, et al. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible-and fixed dose regimens. Pain. 2005;115:254-63.
69. Campbell FA, et al. Are cannabinoids an effective and safe treatment options in the management of pain? A qualitative systematic review. BMJ. 2001;323:13-6.
70. Kim HK, et al. Analgesic of vitamin E is mediated by reducing central sensitization in neuropathic pain. Pain. 2006;1:1-3.
71. Rodríguez M, et al. Costs and health resources comparison of neuropathic pain management patterns in Spain: the unit model vs. a composite of primary care and the specialized care model. 11th World Congress of Pain; 2005; Sydney [abstract].
72. Gálvez R, et al. Chronic neuropathic pain impact on patient, QoL and disability: results from the DONEGA study. 7th European ISPOR Conference, Hamburg; 2004.
73. González-Escalada JR, et al. Model-based evaluation of the cost-effectiveness of pregabalin vs. gabapentin in patients with painful diabetic polyneuropathy and postherpetic neuralgia: a Spanish perspective. 11th World Congress of Pain of the IASP; agosto 2005; Sydney [abstract]
74. De Santiago A, Bruera E. Rotación de opioides: cuándo y cómo. Med Pal. 2004;11:180-93.
75. Dean M. Opioids in renal failure and dialysis patients. J Pain Symptom Manage. 2004;28:497-504.
76. Bruera E, et al. Methadone use in cancer patients pain: a review. J Palliat Med. 2002;5:127-38.
77. Mercadante S, et al. Rapid switching from morphine to methadone in cancer patients with poor response to morphine. J Clin Oncol. 1999;17:3307-12.
78. Ripamonti C, et al. Switching from morphine to oral methadone in treating cancer pain: what is the equianalgesic dose ratio? J Clin Oncol. 1998;16:3216-21.
79. Indelicato RA, et al. Opioid rotation in the management of the refractory cancer pain. Classic Papers. JCO. 2005;21(Suppl): 87-91.
80. Globlirsch M, et al. Radiation treatment decreases bone cancer pain, osteolysis and tumor size. Radiat Res. 2004;161:228-34.
81. Stein K, et al. Prospective randomized multicenter trial on single fraction radiotherapy (8 Gy × 1) vs. multiple fractions (3 Gy × 10) in the treatment of painful bone metastases. Radiotherapy & Oncology. 2006;79:278-84.
82. William F, et al. Randomized trial of short vs. log-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. J Natl Cancer Inst. 2005;97(11).
83. McQuay HJ, et al. Radiotherapy for the palliation of painful bone metastases (Cochrane Review). En: The Cochrane Library. 2002;I. Oxford: Update software.
84. Kirkbride P, et al. A randomized trial comparing the efficacy of single fraction radiation therapy plus ondansetron with fractionated radiation therapy in the palliation of skeletal metastases. Int J Radiation Oncol Biol Phys. 2000;48:185.
85. Steenland E, et al. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastases Study. Radiother Oncol. 1999;52:101-9.
86. Bone Pain Trial Working Party: 8 Gy single fraction radiation for the treatment of metastatic skeletal pain. Randomized comparison with a multifraction radiotherapy schedule over 12 months of patients follow-up. Radiother Oncol. 1999;52:11-21.
87. Sai-Yiu Wu J, Wong R, Johnston M, et al. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. Int J Radiation Oncol Biol Phys. 2003;55(3):594-605.
88. Salazar OM, et al. Fractioned half body irradiation for the rapid palliation of widespread symptomatic metastatic bone disease: a randomized phase III trial of the International Atomic Energy (IAEA). Int J Radiot Oncol Biol Phys. 2001;50:765-75.
89. Sorensen JM, et al. Effect of high dose dexametasone in carcinomatous metastatic spinal cord treated with radiotherapy: a randomized trial. Eur J Cancer. 1994;30:22-7.
90. Ventafrida V, et al. Quality of life assessment during a palliative care programme. Ann Oncol. 1990;1(6):415-20.
91. Neira F, et al. Bloqueos neurolíticos. En: Torres LM. Medicina del dolor. Barcelona: Masson, SA; 1997. p. 533-41.
92. Ischia S, et al. Celiac block for the treatment of pancreatic pain. Curr Rev Pain. 2000;4(2):127-33.
93. Mercadante S, et al. Celiac plexus block vs. analgesics in pancreatic cancer pain. Pain. 1993;52(2):187-92.
94. Carceller JM, et al. Dolor oncológico. 4.º escalón. Rev Soc Esp Dolor. 2002;11:21-4.
95. Borrás JL, et al. Manejo del dolor complejo. En : Camps C, et al. Manual SEOM de Cuidados Continuos. Madrid: Dispublic, SL; 2004. p. 485-500.
96. Patt RB. Intraespinal opioid therapy for intractable cancer pain. Int Anesth Clin. 1998;36(3):105-16.
97. Smith TJ, et al. An implantable drug delivery system for refractory cancer pain. Annals Oncology. 2005;16(5):825-83.
98. Crul BJ. The present rol of the percutaneous cervical cordotomy for the treatment of cancer pain. J Headache Pain. 2005; 6(1): 24-9.
99. Sanders M, et al. Safety of unilateral and bilateral of percutaneous cervical cordotomy in 80 terminally ill cancer patients. J Clin Oncol. 1995;13(6):1509-12.
100. Heran MK, et al. Current concepts and techniques in percutaneous vertebroplasty. Orthop Clin North Am. 2006;37(3):409-34.
101. Masala S. Vertebroplasty and kyphoplasty: new equipment for malignant vertebral fractures treatment. J Exp Clin Cancer Res. 2003;22 Suppl 4:75-9.

Estado nutricional y enfermedad neoplásica

Miquel Àngel Seguí Palmer, Elsa Dalmau Portulas y Eugeni Saigí Grau

La relación entre nutrición y cáncer es doble: por una parte, una alimentación inadecuada puede favorecer la aparición de determinados cánceres, especialmente un tipo de alimentación que lleve a la obesidad (claramente demostrado para el cáncer de endometrio, colorrectal y de mama); por otra, el propio cáncer y su tratamiento pueden provocar la aparición de una malnutrición que aparece hasta en el 50-80% de los pacientes neoplásicos a lo largo del curso de su enfermedad. Por lo tanto, la pérdida de peso es frecuente en los pacientes con cáncer, e incluso puede ser uno de los síntomas que lleven al diagnóstico. Son muchos los factores que contribuyen a la pérdida de peso en estos pacientes: alteraciones de la fisiología normal producidas por la enfermedad (como malabsorción, obstrucción intestinal, diarrea o vómitos), la respuesta del huésped al tumor (que causa anorexia y alteraciones metabólicas) y los propios efectos secundarios de los tratamientos. La astenia, depresión, ansiedad y dolor también pueden alterar la alimentación y favorecer la malnutrición. La pérdida progresiva de peso en sí misma es un constante recordatorio de la presencia de la enfermedad, interfiriendo en la calidad de vida del paciente. Además, el estado nutricional es un factor importante en la evolución de muchas neoplasias, afectando a la supervivencia, la calidad de vida y la capacidad personal de tolerar los distintos tratamientos.

La expresión máxima de desnutrición en el cáncer es la caquexia tumoral, que será responsable directa o indirecta de la muerte de hasta un 20% de los pacientes con cáncer[1,2]. La caquexia tumoral podemos definirla como un síndrome caracterizado por marcada pérdida de peso, anorexia y astenia, que lleva a la malnutrición debido a la anorexia o a la disminución de ingesta de alimentos, existiendo una competición por los nutrientes entre el tumor y el huésped y un estado hipermetabólico que lleva al paciente a un adelgazamiento acelerado[3].

PREVALENCIA DE LA DESNUTRICIÓN EN EL PACIENTE CON CÁNCER

Frecuentemente se acepta la pérdida progresiva de peso como parte de la evolución de la enfermedad neoplásica y de su tratamiento. La prevalencia de la pérdida de peso y la malnutrición en pacientes con cáncer puede variar en un rango que va del 9% de las pacientes con cáncer de mama hasta el 80% de los pacientes con cáncer de esófago o de páncreas. Varios trabajos han estudiado la prevalencia de la pérdida de peso en los pacientes con cáncer; uno de los principales es el de Dewys, et al.[4], que estudiaron el porcentaje de pérdida de peso en más de 3.000 pacientes oncológicos (Tabla 1), aunque no incluyeron a pacientes con neoplasias del territorio ORL. Un 54% de los pacientes presentaban pérdida de peso en los 6 meses anteriores al diagnóstico (un 15% con pérdida superior al 10% de su peso habitual), sugiriendo que la desnutrición asociada al cáncer puede iniciarse antes de la aparición de sintomatología clínica; este estudio demostró por primera vez una correlación entre pérdida de peso y supervivencia, y la pérdida de peso no sólo predijo una

Tabla 1. Frecuencia de pérdida de peso en pacientes con cáncer según el tipo de tumor

	Pérdida de peso en los 6 meses previos (%)				
Tumor	**N.º enf.**	**1-5%**	**5-10%**	**> 10%**	**Total**
Cáncer gástrico	317	21%	31%	33%	85%
Cáncer páncreas	111	29%	28%	26%	83%
Cáncer pulmón no microcítico	590	25%	21%	15%	61%
Cáncer pulmón microcítico	436	23%	20%	14%	57%
Cáncer próstata	78	28%	18%	10%	56%
Cáncer colon	307	26%	14%	14%	54%
LNH de alto grado	311	20%	13%	15%	48%
Sarcomas	189	21%	11%	7%	39%
Leucemia aguda no linfoblástica	129	27%	8%	4%	39%
Cáncer mama	289	22%	8%	6%	36%
LNH bajo grado	290	14%	8%	10%	10%

Modificada de Dewys WG, et al.[4]

peor supervivencia global, sino que también indicó una tendencia a tasas de respuesta a la quimioterapia (QT) más bajas. Esto ha sido corroborado posteriormente en múltiples estudios. Por su parte, Tchekmedyan[5] estudió los síntomas nutricionales en 644 pacientes oncológicos en seguimiento ambulatorio, observando que el 54% de los pacientes tenían anorexia y que hasta en el 74% podía aparecer pérdida de peso, proporciones que aumentaban cuando la enfermedad era metastásica. Estos datos se confirman en el estudio de Stratton, et al.[6], en que la tasa de prevalencia de desnutrición más elevada aparece en los tumores digestivos y del territorio ORL (60-85%), mientras que las tasas más bajas aparecen en el cáncer de mama, leucemias y linfomas (9-25%).

Por lo tanto, la malnutrición es más frecuente en los pacientes con tumores sólidos y en la enfermedad diseminada; asimismo, también se incrementa en la edad avanzada[7]. Las variaciones en la prevalencia de la malnutrición se deben principalmente a la localización tumoral, pero se pueden deber a diferencias en los criterios usados para definir la malnutrición, o al tratamiento de la enfermedad, de tal forma que los tratamientos locales con cirugía o quimiorradioterapia concomitante en el tracto aerodigestivo superior son los que más desarrollan complicaciones en la esfera nutricional.

Los únicos datos que existen en España sobre la incidencia de malnutrición en pacientes con cáncer proceden del estudio NUPAC[8], que incluye datos de 772 pacientes hospitalizados o en régimen domiciliario o ambulatorio durante los años 2001-2002. Como principal test se utilizó el VSG-PG (valoración subjetiva global generada por el paciente); los resultados reflejan que el 42,25% de los pacientes tenían anorexia, que el 52% presentaba malnutrición grave o riesgo de padecerla y, lo que tal vez sea más importante, que en el 83,6% de los pacientes con cáncer avanzado se requiere algún tipo de intervención nutricional. En este trabajo, además, se resalta la falta de concienciación por parte de los facultativos en relación con el diagnóstico del estado nutricional del paciente.

CAUSAS DE LA DESNUTRICIÓN. FISIOPATOLOGÍA DE LA CAQUEXIA NEOPLÁSICA

La etiología de la desnutrición en pacientes con cáncer es multifactorial, e incluye la reducción en la toma de alimentos, alteraciones en el metabolismo energético y una pérdida acelerada de la grasa corporal y de la masa muscular[9] (Fig. 1). La

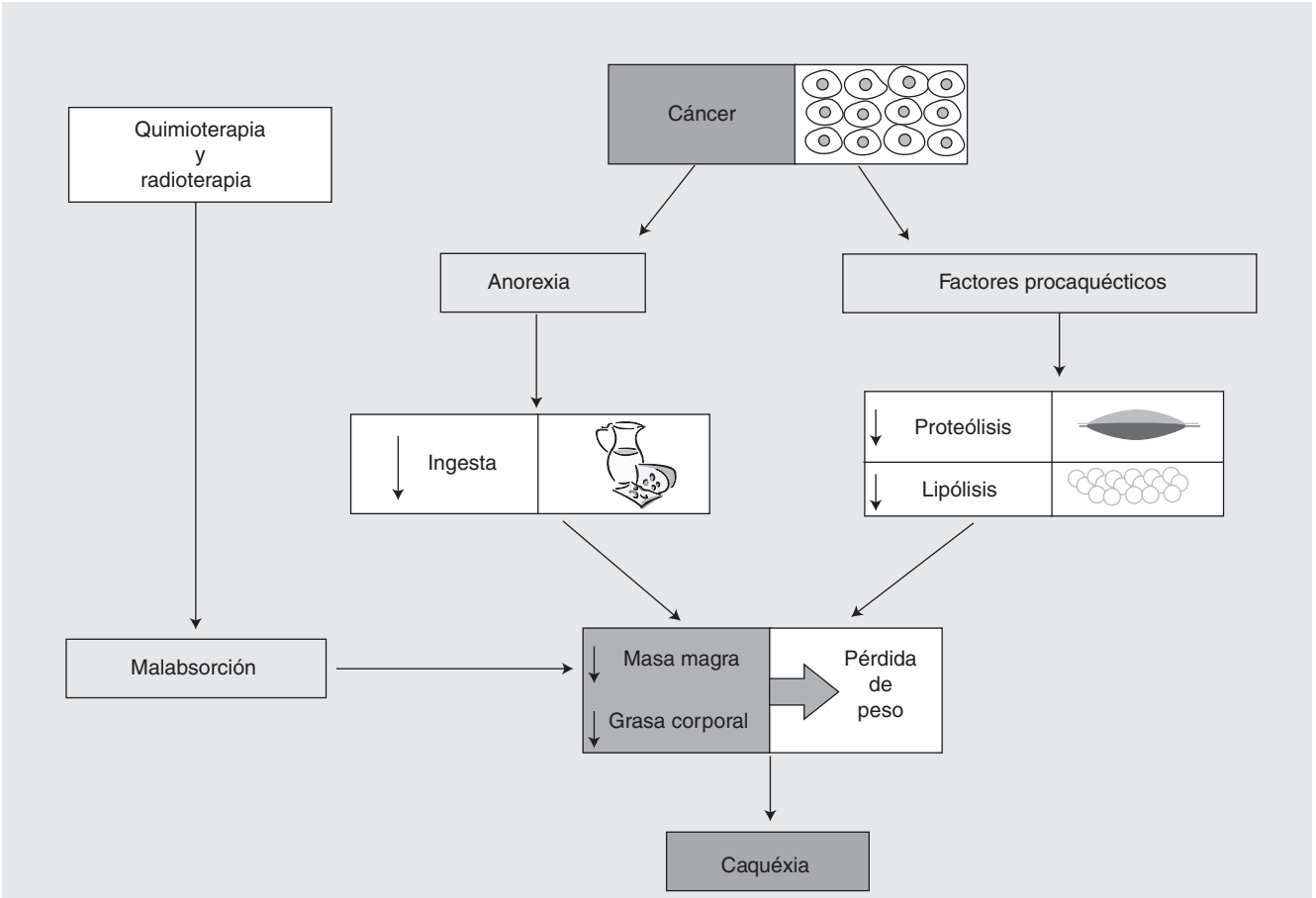


Figura 1. Etiología de la desnutrición en pacientes con cáncer *(modificada de Muscaritoli, et al. Eur J Cancer. 2006;42:31-41).*

desnutrición puede estar causada por los efectos sistémicos del tumor, por los problemas locales del tumor, o por los efectos secundarios del tratamiento antineoplásico[10]. Los efectos sistémicos, como la anorexia y las alteraciones del metabolismo que aparecen en la caquexia, son múltiples y varían en su tipo y gravedad en función del tipo de cáncer. Los efectos locales se asocian habitualmente con la malabsorción, obstrucción, diarrea y vómitos. La fatiga, la ansiedad, la depresión y el dolor (que se pueden producir por la enfermedad o por el mismo tratamiento) pueden interferir con la ingesta; los problemas nutricionales durante un tratamiento antineoplásico activo incluyen: anorexia, sensación de saciedad inmediata, dificultad para tragar, xerostomía, mucositis, alteraciones del olfato y el gusto, diarrea o estreñimiento, náuseas y vómitos, y cansancio.

Anorexia-caquexia

Los orígenes de la caquexia han de buscarse en dos aspectos fundamentales: una incrementada demanda calórica debida a la presencia del tumor (con la correspondiente competencia por los nutrientes entre las células del paciente y las del tumor), y la malnutrición debida a la anorexia[11] (Fig. 2). Ello conlleva el desarrollo de importantes

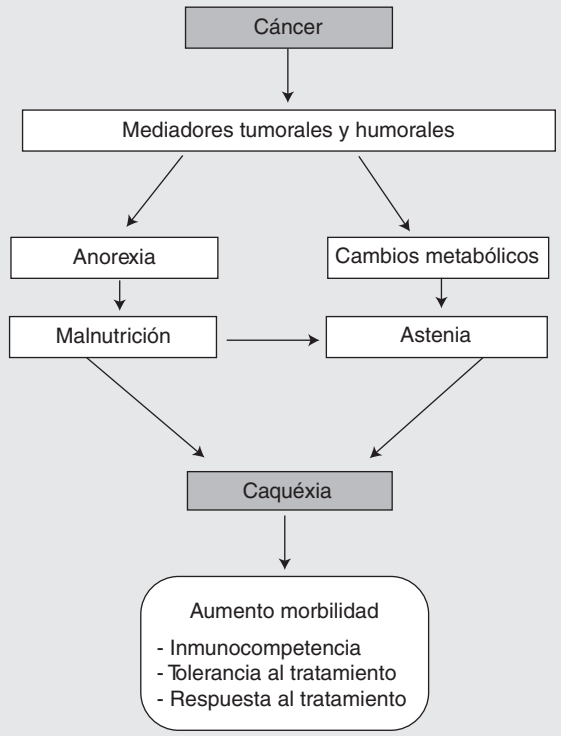


Figura 2. Mediadores del proceso caquéctico *(modificada de Argiles, et al. Nutr Hosp. 2006;21 Suppl 3:4-9).*

Tabla 2. Patogénesis del síndrome anorexia-caquexia

Anorexia
Hipofagia
Náuseas y vómitos
Obstrucción mecánica y malabsorción
Cambios metabólicos
Intolerancia a la glucosa
Aumentada gluconeogénesis hepática
Activación lipolítica adiposa
Pérdida de proteínas musculares
Alterado ambiente hormonal
Respuesta inflamatoria (proteínas de fase aguda y citocinas)

Tomada de Argiles JM, et al. Nutr Hosp. 2006;21 Suppl 3:4-9.

cambios metabólicos en el paciente (Tabla 2). Dichos cambios están asociados a la presencia de diferentes factores circulantes, tanto humorales (principalmente citocinas) como de origen tumoral.

Anorexia

La anorexia, la falta del deseo de comer secundaria a la presencia del cáncer, es un componente casi universal de la caquexia; en los cánceres avanzados es la norma, con cifras que pueden llegar al 70%. Resulta poco probable que la anorexia sea por sí sola responsable del desgaste que se observa en los pacientes oncológicos, aunque puede ser un factor que contribuya a dicho desgaste; además, el apetito y la capacidad para comer han sido descritos como los factores más importantes de la calidad de vida del paciente, tanto en el aspecto físico como en el psicológico. La anorexia parece ser más una consecuencia de la caquexia que una de sus causas, pues se puede desarrollar una vez la pérdida de peso ya ha aparecido, pero lo que sí parece establecerse es un ciclo de retroalimentación positiva entre el debilitamiento progresivo y la falta de apetito, que se agravan, así, mutuamente. La patogénesis de la anorexia relacionada con las neoplasias es compleja y multifactorial, e implica una alteración de los mensajes centrales y periféricos que fisiológicamente regulan el apetito[12,13].

Cambios en el metabolismo

El metabolismo del paciente con cáncer puede experimentar importantes alteraciones como consecuencia de la presencia del tumor. A pesar de la malnutrición que acompaña al crecimiento tumoral avanzado, estos cambios son, en muchos aspectos, diferentes a los que se presentan típicamente en las situaciones de ayuno, siendo más parecidos a los que tienen lugar en respuesta a una situación de inflamación, infección o lesiones traumáticas. De este modo, una de las principales características de la caquexia cancerosa es el des-

gaste tisular que sufre el paciente, que afecta particularmente al músculo esquelético y al tejido adiposo, mientras que otros órganos (hígado, bazo, riñón y adrenales) pueden llegar incluso a aumentar su peso transitoriamente. Las alteraciones metabólicas representan el aspecto más importante de la caquexia cancerosa, ya que incluso en ausencia de malnutrición pueden determinar por sí mismas un balance energético y nitrogenado negativo, junto con un grave deterioro del organismo. Los cambios en la composición corporal son diferentes de los característicos de la inanición, y sus efectos catabólicos tampoco pueden revertirse mediante la administración de un complemento calórico. De este modo, prevalece el punto de vista de que la caquexia asociada al cáncer se debe principalmente a las alteraciones metabólicas producidas por la presencia del tumor[14,15].

Fisiopatología de la anorexia y caquexia asociadas al cáncer

Aunque el síndrome anorexia-caquexia se conoce desde hace mucho tiempo, ha sido sólo recientemente cuando hemos empezado a conocer los mecanismos de su patogénesis gracias a los avances en el campo de la biología molecular. En condiciones fisiológicas la homeostasis de la masa muscular esquelética es un proceso dinámico en el que se alcanza un equilibrio entre la síntesis y la degradación de las proteínas. En la evolución de la enfermedad neoplásica se produce una progresiva reducción de la masa muscular esquelética; aunque las reservas proteicas viscerales están conservadas[16], la pérdida proteica del organismo aumenta[17] debido a un aumento en el catabolismo proteico muscular y a una disminución global de la síntesis de proteínas, a pesar del aumento en la síntesis de las proteínas hepáticas de fase aguda[18]. Hay tres vías proteolíticas principales que son responsables del catabolismo de las proteínas en el músculo esquelético: el sistema lisosomal, implicado en la proteólisis de las proteínas extracelulares y de los receptores de la membrana celular; las proteasas citosólicas activadas por calcio, que intervienen en el daño tisular, la necrosis y la autólisis celular; y la vía proteolítica dependiente del ATP-ubiquitina. De éstas, se considera que la activación de la proteólisis dependiente del sistema proteasoma-ubiquitina es la más importante para la degradación de las proteínas en la caquexia neoplásica[19], desembocando en una fuerte pérdida de proteínas miofibrilares. La pérdida de contenido proteico se acompaña de una importante fragmentación del ADN, lo que desemboca en la activación del proceso apoptótico, constatable tanto con medidas de fragmentación como de actividad de enzimas relacionadas con dicho proceso (caspasas). Finalmente, hay que destacar el papel que como mecanismo de activación de la pérdida de masa muscular parece ejercer tanto el estrés oxidativo como el nitrosativo, así como el posible papel neutralizador de dichos procesos que ejercen las conocidas como proteínas desacopladoras. Ésta es una familia de proteínas de la membrana mitocondrial que disminuyen el acoplamiento de la respiración celular a la fosforilación del ADP, resultando en producción de calor en lugar de ATP. Así, el metabolismo energético pierde su regulación durante el crecimiento tumoral, llevando a un continuo aumento del gasto de energía, posiblemente por cambios en la expresión de los genes que codifican las proteínas desacopladoras[20].

La caquexia neoplásica se caracteriza también por una reducción importante en el tejido graso, que se debe a un aumento en la lipólisis más que a una disminución en la lipogénesis[18].

Los importantes cambios metabólicos que ocurren durante el crecimiento tumoral están mediados por una serie de factores[21] (Fig. 3), incluyendo un factor inductor de la proteólisis, que induce la degradación de proteínas en aminoácidos en el músculo esquelético, y un factor movilizador de lípidos, que promueve la conversión del tejido adiposo en ácidos grasos libres[22]. Estos dos factores están producidos por el propio tumor, mientras que otros factores se liberan como consecuencia de las interacciones entre las células del huésped y las células tumorales, y están representadas por una serie de citocinas, básicamente el factor de necrosis tumoral α (TNF α), la interleucina 1 (IL-1) y la interleucina 6 (IL-6); hay que mencionar la importancia del mantenimiento del balance entre estas citocinas

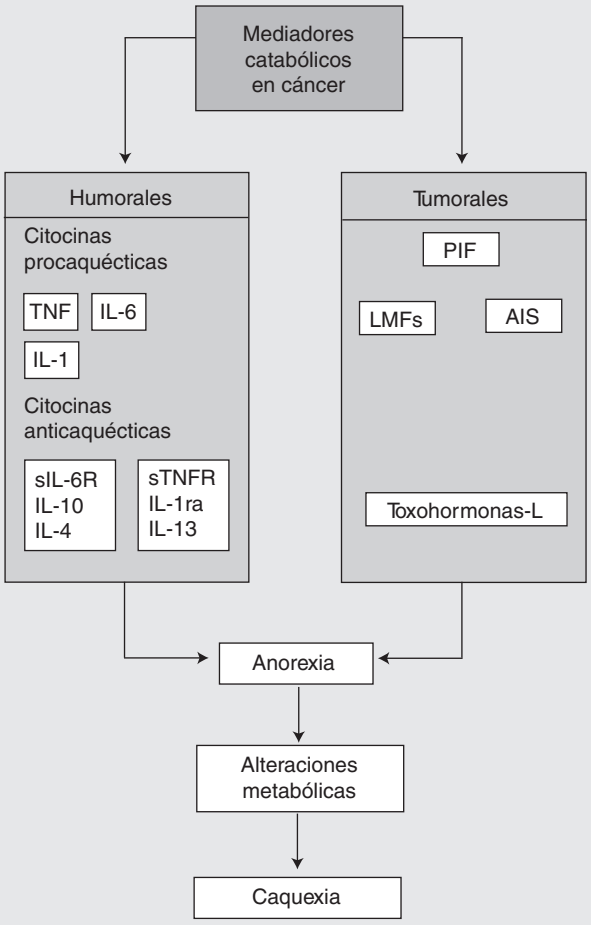


Figura 3. Mediadores del hipercatabolismo en cáncer *(modificada de Casado y Colomer. Rev Oncol. 2004;6 Suppl 1:46-51).* TNF: factor de necrosis tumoral; IL: interleucina; PIF: factor inductor de proteólisis; sTNFR: receptor soluble del TNF α; LMFs: factor movilizador de lípidos soluble; AIS: factor inductor de anemia.

catabólicas procaquécticas (IL-1, TNF, IL-6) y citocinas anticaquécticas (IL-10, IL-4, IL-15)[22].

La patogénesis de la anorexia es multifactorial, y está relacionada con las alteraciones de los mecanismos fisiológicos que controlan la ingesta. La ingesta es una actividad compleja, resultado de la interacción entre distintos sistemas (físicamente separados, pero estrechamente relacionados), principalmente el sistema nervioso central, el hígado y el tracto gastrointestinal. Dentro de cada uno de estos sistemas, diferentes factores (neurotransmisores, péptidos, hormonas, nutrientes) interactúan para modular el acto de comer, según las necesidades corporales del momento. De este modo, la saciedad, al igual que el hambre, son más el resultado de la interacción recíproca de diferentes estímulos químicos (inhibidores o estimuladores) que el efecto de un único factor localizado.

Uno de los principales puntos implicados en la regulación de la homeostasis energética es el hipotálamo. Así, la destrucción del núcleo paraventricular hipotalámico provoca hiperfagia y obesidad, mientras que la del área lateral induce una total afagia. Por otra parte, existen mediadores específicos (p. ej. serotonina) que son determinantes en el proceso y que actúan en una vía final común, desempeñando un papel importante en la producción de un efecto específico (p. ej. saciedad). Se han propuesto diferentes mediadores, cuya producción o actuación se encuentra alterada en los estados caquécticos, que afectarían al complicado cuadro de regulación de la ingesta a diferentes niveles. Entre los distintos mediadores que participan en el proceso de control de la ingesta hay que mencionar, en primer lugar, a las citocinas, producidas por distintos tipos celulares del paciente, principalmente TNF α, IL-1 y IL-6, que parecen desempeñar un papel muy importante en el desencadenamiento de la anorexia ligada al cáncer[23]. También la serotonina podría desempeñar un papel importante en la regulación del apetito. Distintos estudios llevados a cabo en animales de laboratorio han establecido la posible relación entre los niveles de serotonina cerebrales y un modelo experimental de caquexia cancerosa. La concentración de serotonina en el cerebro depende del suministro de su precursor, el triptófano. En ratas portadoras de tumor se encontraron niveles elevados de triptófano, antes incluso de que se evidenciara físicamente el tumor, niveles que siguieron una tendencia ascendente hasta que tuvo lugar un aumento de la concentración de serotonina en el cerebro, provocando anorexia[24]. Otros estudios postulan que la anorexia cancerosa está influida por la acción de IL-1, actuando

tanto en el ámbito central en el hipotálamo ventromedial sobre la liberación de serotonina, como en el ámbito periférico sobre los niveles de triptófano. Otros neuropéptidos podrían también desempeñar un importante papel en el proceso anoréctico, en particular el neuropéptido «Y» y el factor liberador de corticotropina. Finalmente, los niveles de determinadas hormonas como la insulina y el glucagón también desempeñan un papel importante en el control del apetito en estados catabólicos como el cáncer. Asimismo, la leptina (producida por el tejido adiposo y que inhibe el apetito) o la grelina (producida por el intestino y que favorece la ingesta) podrían ser determinantes en la aparición de la anorexia en el paciente con cáncer[23].

Causas relacionadas con la localización del tumor

La propia localización tumoral puede dar lugar a alteraciones físicas o funcionales que alteran de forma clara la capacidad de alimentación del paciente. Esto ocurre fundamentalmente en tumores del aparato digestivo o de cabeza y cuello. En el primer caso, estas alteraciones se pueden producir a lo largo de todo el tubo digestivo, tanto por tumores primarios como por metástasis a estos niveles[26].

Los tumores de cabeza y cuello constituyen uno de los tumores que inducen con mayor frecuencia desnutrición, tanto por alteración en la masticación, salivación o deglución como por el dolor que con gran frecuencia se asocia.

En el tracto esofágico la aparición de disfagia es la causa principal de desnutrición; en los tumores gástricos la anorexia y la saciedad precoz, o la obstrucción del tránsito a nivel gástrico. En los tramos más distales del tracto digestivo, la aparición de cuadros oclusivos o suboclusivos por carcinomatosis peritoneal o compresión tumoral son los datos clínicos más llamativos; otras causas como la producción deficiente de jugo pancreático y de bilis conlleva, en los tumores pancreáticos y de vías biliares, a una falta de digestión y de absorción de los alimentos.

Causas relacionadas con el paciente

Los pacientes neoplásicos tienen una gran afectación de la esfera psicológica como consecuencia del propio diagnóstico de cáncer y de la angustia ante los distintos tratamientos a los que va a someterse. Hay que tener en cuenta algunos factores psicosociales[26] que pueden provocar una alteración importante en la nutrición:

- La depresión, la ansiedad, el miedo son emociones comunes experimentadas por personas con cáncer y pueden contribuir a la anorexia.
- También puede aumentar aún más la anorexia en el paciente el estrés de tener que enfrentarse con los diferentes tratamientos para el cáncer.
- La vida solitaria, la incapacidad para cocinar o preparar comidas por alteraciones físicas, origina una disminución en la ingesta y, por lo tanto, un deterioro progresivo en la nutrición. Salir a comer es una de las mayores actividades sociales; la desgana y la aversión a la comida contribuyen al aislamiento social. Todo ello influye considerablemente en la interacción social y, en definitiva, en la calidad de vida[27].

Causas relacionadas con el tratamiento

El tratamiento oncológico, en cualquiera de sus vertientes, puede inducir la aparición de desnutrición; estas lesiones son más intensas cuando se utilizan tratamientos combinados.

Cirugía

La cirugía oncológica, tanto radical como paliativa, siempre conlleva un estrés metabólico importante, sobre todo en el caso de la cirugía radical, con un aumento de necesidades de energía y nutrientes. Además, en muchos pacientes la cirugía se realiza sobre un paciente que ya está malnutrido, lo que potencia de forma clara la aparición de

Tabla 3. Alteraciones de la cirugía oncológica en tracto digestivo causantes de desnutrición

Cirugía	Alteraciones
Cirugía de cabeza y cuello	Alteraciones graves de masticación/deglución Xerostomía. Disfagia motora/mecánica Fístulas
Cirugía esofágica	Trastornos deglución: reflujo, plenitud, saciedad precoz Disfagia. Estenosis esofagogástricas Fístulas pleurales
Cirugía gástrica	Saciedad precoz. Síndrome *dumping* Malabsorción B_{12}, Fe, Ca. Intolerancia láctea
Resecciones intestino delgado	Diarrea. Malabsorción. Alteraciones hidroelectrolíticas Intolerancia lactosa. Malabsorción vitaminas liposolubles, B12, Ca, Fe, Zn Estenosis, fístulas
Resecciones colon/recto	Diarreas. Alteraciones hidroelectrolíticas Malabsorción vitamina B_{12}, Ca, Mg, Na, K
Cirugía hepática/biliar	Hiperglucemia. Encefalopatía. Alteraciones hidroelectrolíticas. Malabsorción grasa Déficit vitaminas liposolubles, Ca
Cirugía pancreática	Malabsorción grasa y proteínas Vitaminas liposolubles, Ca, Mg. Esteatorrea Hiperglucemia/diabetes secundaria. Fístulas

Tabla 4. Efectos secundarios de la QT con potencial impacto sobre la nutrición

Náuseas y vómitos
Disgeusia, hipogeusia
Mucositis (estomatitis, esofagitis, enterocolitis)
Diarrea
Infecciones
Íleo
Estreñimiento
Anorexia
Aversión a ciertos alimentos
Xerostomía

las complicaciones. En cualquier tipo de cirugía son comunes el dolor, la anorexia, la astenia y algún grado de gastroparesia e íleo paralítico (por la anestesia y por la propia cirugía) que comprometen de alguna manera la ingesta alimentaria normal, y todo ello en un paciente con un aumento de las necesidades energeticoproteicas[26].

En la cirugía del tracto digestivo es donde son más numerosas las alteraciones posquirúrgicas que pueden causar desnutrición, desde la cirugía de tumores de cabeza y cuello con amplias resecciones y plastias que pueden alterar definitivamente la normal masticación-deglución, hasta todas las resecciones esofágicas, gástricas, pancreáticas, hepáticas y biliares, de intestino delgado, colon y recto (Tabla 3).

Radioterapia

El efecto sobre el estado nutricional de la RT depende de la localización del tumor, de la extensión y de la dosis administrada y su fraccionamiento. Además, los efectos secundarios dependerán de los tratamientos que haya recibido el paciente con anterioridad o que se administren concomitantemente con la RT, como es el caso de la QT.

Como regla general, los efectos aparecen en las primeras 2 semanas de comenzar la RT, presentan

su pico máximo cuando se han administrado las dos terceras partes de la dosis total y no suelen desaparecer hasta 2-4 semanas después de haber terminado el tratamiento. Algunos síntomas (como las alteraciones del gusto y olfato y la xerostomía) pueden tardar varios meses en recuperarse o mantenerse indefinidamente.

La RT de los tumores de cabeza y cuello es la que produce más sintomatología, pudiendo dar de forma aguda mucositis orofaríngea muy dolorosa, disfagia, odinofagia, xerostomía, hipo y disgeusia, y alteración o pérdida de olfato. Los posibles efectos crónicos son: xerostomía (por fibrosis de las glándulas salivares), pérdida del sabor, caries dental, úlceras, osteorradionecrosis mandibular y *trismus* (por fibrosis muscular).

En la RT abdominal o pélvica (estómago, páncreas, colon, recto, cérvix, útero, próstata) los efectos agudos aparecen en función de la localización de la lesión que se irradie: enteritis, colitis y proctitis agudas, con diarrea, malabsorción, alteraciones hidroelectrolíticas y cistitis. De forma crónica puede causar también diarrea, malabsorción, enterocolitis, úlceras, estenosis, fístula y cuadros suboclusivos[26,28].

Quimioterapia

La aparición de los síntomas secundarios a la QT y su intensidad dependen de factores como el tipo de fármaco empleado, el esquema de tratamiento (mono o poliquimioterapia), la dosis, la duración y las terapias concomitantes, a la vez que de la susceptibilidad individual de cada paciente, en la que influye el estado clínico y nutricional previo.

Los efectos adversos que pueden afectar al estado nutricional del enfermo son numerosos (Tabla 4): náuseas, vómitos, anorexia, alteraciones del gusto, mucositis, pudiendo aparecer enteritis grave con edema y ulceraciones de la mucosa, causante de malabsorción y diarrea, que puede llegar a ser muy intensa. Los efectos secundarios más frecuentes de la QT son las náuseas y los vómitos, que aparecen en más del 70% de los pacientes; producen una disminución de la ingesta oral, desequilibrios electrolíticos, debilidad general y pérdida de peso. La mucositis generalmente es de corta duración y puede causar dolor intenso e impedir o dificultar la ingesta oral.

En los últimos años han aparecido nuevos tratamientos biológicos con un particular perfil de toxicidad; mientras los anticuerpos (trastuzumab, bevacizumab, rituximab...) tienen escasa toxicidad gastrointestinal y, por lo tanto, sobre el estado nutricional, las llamadas «pequeñas moléculas» (inhibidores de tirosina cinasa: imatinib, erlotinib, sunitinib, sorafenib...) se acompañan con frecuencia de aparición de anorexia (8-15%), diarrea (30-50%) y náuseas (20-30%).

CONSECUENCIAS DE LA DESNUTRICIÓN ASOCIADA AL CÁNCER

La desnutrición en el paciente neoplásico produce una disminución de masa muscular que conlleva una pérdida de fuerza que tiene importantes consecuencias sobre el estado funcional del individuo, aumentando la dependencia de cuidados por terceros (familiares o cuidadores) y disminuyendo su calidad de vida. Como consecuencia de la progresiva pérdida de peso aparece la astenia y la inactividad, que contribuyen aún más a disminuir la capacidad funcional del paciente por desarrollo de atrofia muscular. A nivel del aparato respiratorio, el diafragma y demás músculos respiratorios sufren atrofia, con el consiguiente deterioro funcional; también disminuye la potencia tusígena por el mismo motivo y se altera la movilidad de los cilios de las células epiteliales, todo lo cual favorece la aparición de atelectasia e infección. Si la desnutrición es grave también se produce disnea con la actividad física ligera, e incluso con la ingesta calórica, lo que limita la misma. Además, está alterada la respuesta ventilatoria a la hipoxia y a la hipercapnia. Todos estos cambios hacen que la neumonía sea una de las causas más frecuentes de muerte en el paciente con cáncer[26-29].

Igualmente se producen alteraciones cardíacas en forma de disminución de la masa miocárdica y de alteraciones de las miofibrillas, con trastornos de la conducción eléctrica y deterioro funcional con disminución del gasto cardíaco[30].

La malnutrición energeticoproteica en estos pacientes también afecta a su inmunocompetencia, afectando principalmente a la inmunidad celular y aumentando el riesgo de complicaciones infecciosas, que es una importante fuente de morbilidad en este grupo de pacientes. La deficiente síntesis proteica altera las barreras mecánicas a la infección como piel y mucosas; también disminuye la secreción de moco y las células epiteliales ciliadas. Además, el déficit de diversos micronutrientes, como Zn, Fe, Se, Cu, vitamina C y ácido fólico, ayuda a alterar la respuesta inmunitaria.

En la desnutrición se produce atrofia de las vellosidades intestinales, con disminución de la altura de los *microvilli,* de la replicación celular en las criptas y desaparición de la actividad enzimática. Estos cambios son consecuencia de la deficiente síntesis proteica debido a la falta de sustrato proteico para la misma, junto a la elevada tasa de renovación de las células epiteliales y la corta vida media de las enzimas intestinales; pero estos cambios están también ligados a la ausencia de nutrientes en la luz intestinal, que suponen un factor trófico y el más potente estímulo para la proliferación celular. La secreción gástrica, pancreática y biliar están también disminuidas[31]; estas alteraciones conducen a malabsorción y diarrea.

La desnutrición también altera los mecanismos de cicatrización y aumenta el riesgo de complicaciones quirúrgicas tales como la dehiscencia de suturas. Tanto las complicaciones infecciosas como las derivadas de la cirugía comportan un aumento de la estancia hospitalaria, circunstancias que contribuyen a elevar los costes de los tratamientos[32].

Efectos de la desnutrición sobre la eficacia del tratamiento antineoplásico

La desnutrición se asocia a una menor respuesta a la RT y a la QT, o a una peor tolerancia a éstas. Las diferencias en la respuesta a la QT pueden ser el reflejo de que en los pacientes malnutridos la cinética de las células tumorales también esté enlentecida, siendo entonces menos sensibles a los agentes quimioterápicos.

El deterioro de la inmunocompetencia y del estado general en la desnutrición va a interferir con la eficacia del tratamiento antineoplásico al obligar a posponerlo en el tiempo; en el caso de la QT dificulta mantener la intensidad de dosis y en el de la RT obliga a disminuir la dosis total o aumentar el fraccionamiento de la misma. De Wys observó una relación entre la pérdida de peso y la disminución de la respuesta al tratamiento quimioterápico en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, de colon, de mama y en las leucemias agudas, aunque sólo en el caso del cáncer de mama la diferencia era estadísticamente significativa[33].

La toxicidad de los citostáticos se intensifica debido a la ausencia de proteínas transportadoras y a la disminución de la filtración glomerular que se produce en la desnutrición, que frecuentemente se acompaña de algún grado de deshidratación. Estos factores aumentan la concentración de los citostáticos en sangre y, por lo tanto, su toxicidad[34,35]. La malnutrición se correlaciona también con la aparición de complicaciones en el postoperatorio[36], y la mejoría del estado nutricional por la administración de apoyo nutricional preoperatorio en pacientes con cáncer que presentan desnutrición disminuye las complicaciones quirúrgicas[37].

No están tan claros los beneficios del apoyo nutricional en pacientes que reciben RT o QT al no existir suficientes evidencias que apoyen la relación entre estado nutricional y la eficacia de estos tratamientos[29].

Efectos de la desnutrición sobre la calidad de vida

Respecto a la calidad de vida, existen varios factores fundamentales que la definen y que deben tenerse en cuenta en su valoración: bienestar físico, funcional, emocional y social.

La desnutrición afecta a la calidad de vida a través de la pérdida de fuerza muscular que origina y la sensación de debilidad y fatiga acompañantes, a la vez que influye sobre la esfera psíquica, pudiendo inducir o intensificar sintomatología

depresiva. La propia pérdida de peso inducida por el tumor provoca un cambio de imagen corporal que agudiza aún más los sentimientos depresivos y de pérdida de control[32].

Ravasco ha demostrado, en 271 pacientes con tumores digestivos y de cabeza y cuello, que el segundo factor en importancia con vistas a la valoración de la calidad de vida en el paciente neoplásico es el deterioro del estado nutricional, sólo superado por el estadio tumoral[38].

De hecho, con la desnutrición aumenta el riesgo de complicaciones, disminuye el tiempo libre de síntomas y de vida independiente del centro hospitalario, contribuyendo aún más al deterioro de su calidad de vida[29]. Al poco tiempo de iniciar un aporte nutricional adecuado el tono vital puede mejorar y la sensación de debilidad tiende a desaparecer, lo que contribuye a mejorar la sensación de bienestar del paciente. Sin embargo, los efectos beneficiosos sobre la calidad de vida del apoyo nutricional van a depender del estado basal del paciente, del tipo y localización del cáncer y de lo avanzado de su enfermedad[39,40].

Efectos de la desnutrición sobre la morbilidad y mortalidad

La desnutrición aumenta la morbilidad y mortalidad como consecuencia de los cambios que se producen en la composición corporal y de las alteraciones estructurales y funcionales de todos los órganos y sistemas, que se originan por la deficiente síntesis proteica. En estadios finales aparece un fallo de los órganos vitales, fracasando los mecanismos de adaptación, lo que conduce a la muerte.

Según De Wys, empeora el pronóstico de aquellos pacientes con desnutrición previa al tratamiento[33]. Otros trabajos han encontrado relación entre pérdida de peso, hipoalbuminemia, anemia y otros parámetros nutricionales y mortalidad[41]. En una revisión sistemática de 24 estudios sobre factores predictivos de supervivencia en enfermos terminales, todos los factores asociados con el estado nutricional resultaron ser predictores independientes de peor supervivencia[42].

Las causas de muerte por desnutrición en el cáncer son, al igual que en otros pacientes desnutridos, en primer lugar, las infecciosas como neumonía y sepsis, y en menos casos el fallo cardíaco.

Según el Instituto Nacional del Cáncer y la Sociedad Americana del Cáncer, la muerte de uno de cada tres pacientes adultos con cáncer está relacionada con la nutrición, no siendo esta relación tan clara en la edad pediátrica, en que la malnutrición sigue siendo uno de los principales problemas de los niños con cáncer, pero sin tener un claro efecto sobre la supervivencia[26].

VALORACIÓN NUTRICIONAL

Una intervención precoz es la clave para conseguir un manejo eficaz de los problemas nutricionales en los pacientes con cáncer. Un reconocimiento de la desnutrición es posible gracias a un cribado nutricional rutinario, definido como el proceso de identificar las características que es conocido que se asocian con los problemas de nutrición[43]; el propósito de este cribado es identificar rápidamente a los individuos que están con malnutrición o con riesgo de padecerla por su enfermedad de base o en relación con los tratamientos que van a recibir[44].

Algunos parámetros simples y objetivos son capaces de determinar la necesidad de realizar evaluaciones nutricionales adicionales y apoyo nutricional si fuera necesario para pacientes con malnutrición. Para la práctica clínica diaria, se proponen como métodos de cribado los siguientes[45]:

- El peso actual en relación con el peso ideal.
- La pérdida de peso dinámica (peso habitual - peso actual/peso habitual × 100), considerándose como indicativos de cambio de peso significativo valores > 5% en 1 mes, > 7,5% en 3 meses, o > 10% en 6 meses.
- El valor de la albúmina sérica.

Para una valoración más adecuada del estado nutricional, una vez detectados los pacientes de riesgo, disponemos de muchos otros métodos mucho más precisos de valoración nutricional que se describen a continuación.

Métodos tradicionales de valoración del estado nutricional

Antropometría

El peso y la talla son las medidas antropométricas básicas, y resultan un método útil para la valoración nutricional dada su precisión, rapidez y reproducibilidad. A partir de ellas se puede obtener información adicional como el peso ideal, conociendo el sexo y la edad del paciente y aplicando tablas específicas. Un peso ideal inferior al 10% o una pérdida superior al 10% con respecto al habitual se asocia a aumento de riesgo de complicaciones por desnutrición, sobre todo si la pérdida se produce en un tiempo inferior a 6 meses. Hay algunos factores que limitan la utilidad del peso como método de valoración nutricional, como la aparición de ascitis, edemas o un gran crecimiento tumoral, ya que podrían estar enmascarando situaciones de pérdida de peso que no identificaríamos. Además, en pacientes gravemente desnutridos, se objetiva una expansión del volumen extracelular por descenso de la albúmina sérica y que, aunque se traduce en un aumento de peso, es un signo de mal pronóstico asociado a malnutrición.

Hay otras forma de mejorar el rendimiento del peso en la valoración del estado nutricional, que es el índice de masa corporal (IMC); esta medida relaciona el peso y la talla (IMC = peso [kg]/talla^2 [m]), de forma que se puede establecer una clasificación que los relaciona con el riesgo que supone para la salud tanto el déficit como el exceso de peso para la talla. Los valores normales están comprendidos entre 20-25 kg/m^2, definiéndose el estado de malnutrición con valores inferiores a 20. El IMC se trata de un buen índice de valoración nutricional en pacientes adultos, pero es inadecuado para la valoración en edad infantil; tiene muchas limitaciones, ya que los puntos de corte son arbitrarios, y además pueden no ser los apropiados para enfermos con cáncer por los efectos de la enfermedad sobre el estado de nutrición y porque en muchas ocasiones se parte de situación nutricional de normalidad o incluso de sobrepeso-obesidad.

La medida de los pliegues cutáneos y la circunferencia muscular del brazo se consideran también métodos aceptables para la valoración de la grasa corporal y el compartimiento muscular corporal. Existen tablas de referencia, pero este tipo de medidas está limitado por la presencia de edemas, la situación de encamamiento del paciente, la variabilidad entre distintos observadores y la ausencia de definición de estándares de la normalidad. Las mediciones más habituales son la del pliegue tricipital y el perímetro del brazo no dominante en el punto medio entre el acromion y el olécranon.

Determinación de proteínas plasmáticas

Se emplean para valorar el compartimiento proteico visceral, y habitualmente se determinan albúmina, transferrina, prealbúmina y/o proteína transportadora del retinol (RBP). Todas son sintetizadas en el hígado, y no dependen únicamente del estado nutricional, sino que se modifican en determinadas situaciones que deberíamos descartar, por lo que no son del todo específicas de malnutrición. Sus valores se reflejan en la tabla 5.

Métodos rápidos de cribado del estado nutricional

Se usan varios cuestionarios de cribado en la población con cáncer para identificar a los pacientes que están en riesgo de desarrollar problemas nutricionales, incluyendo una pérdida de peso sustancial, los principales son:

– *Malnutrition Universal Screening Tool* (MUST). Método de cribado desarrollado por la *British Association from Parenteral and Enteral Nutrition* (BAPEN)[46]. Deriva de tres datos fundamentales: el IMC, la pérdida de peso en 3-6 meses y el efecto de enfermedad aguda. Su gran validez se debe a que, además, incluye guías de actuación para desarrollar el tratamiento nutricional. Si bien fue desarrollado inicialmente para su uso en la comunidad, puede utilizarse también en el hospital y en pacientes institucionalizados. Puede ser apli-

Tabla 5. Vida media y valores de las proteínas viscerales

Proteína	Vida media	Valor normal	Depleción leve	Depleción moderada	Depleción grave
Albúmina (g/dl)	18-20 d	3,5-4,5	2,8-3,4	2,1-2,7	< 2,1
Transferrina (mg/dl)	8-10 d	250-350	150-250	100-150	< 100
Prealbúmina (mg/dl)	2 d	18-28	15-18	10-15	< 10
RBP (mg/dl)	12 h	2,6-7	2-2,6	1,5-2	< 1,5

RBP: proteína transportadora del retinol.

cado por cualquier profesional involucrado en el tratamiento de los enfermos. Es fácil de aplicar y tiene una alta reproducibilidad; sin embargo, en pacientes con cáncer ha demostrado no ser útil por la baja sensibilidad y especificidad[47,48].

– *Nutrition Risk Screening* (NRS 2002)[49]. Es un método de *screening* simple que consta de cuatro preguntas sencillas:
  - ¿Es el BMI < 20,5?
  - ¿La ingesta se ha reducido durante la última semana?
  - ¿Ha perdido peso?
  - ¿Está el paciente gravemente enfermo?

  Si la respuesta es afirmativa a alguna de las preguntas, se debe realizar el *screening* formal completo que valora, además del IMC y el porcentaje de pérdida de peso en un tiempo determinado, la ingesta de comida, y puntúa en función de las enfermedades y la edad. Presenta elevada sensibilidad y baja especificidad, y es fácil de emplear en pacientes ingresados. No está validado específicamente para pacientes con cáncer.
– *Oncology Screening Tool* (OST). Método utilizado en el Memorial *Sloan-Kettering Cancer Center*[50]. Puede aplicarse a pacientes ambulatorios, hospitalizados o domiciliarios. Se lleva a cabo por una enfermera o una dietista, y evalúa la pérdida de peso y la historia reciente de disminución de la ingesta de comida, existencia de náuseas y vómitos, diarreas, úlceras en la boca y dificultad para masticar o deglutir. Los pacientes se clasifican en bajo o medio-alto riesgo. Los primeros se reevaluarán a los 6 días y los últimos deberán ser valorados en el plazo de 24 h por una dietista.
– *Mini-Nutritional Assessment* (MNA)[51]. Se trata de un cuestionario creado específicamente para población anciana. Clasifica al paciente en tres categorías: desnutrido, en riesgo de desnutrición y con buen estado nutricional. Consta de 18 preguntas sobre parámetros antropométricos, valoración global, historia dietética y autopercepción de salud y estado nutricional. Existe una forma abreviada *(short form)* (MNA SF), creada para reducir el tiempo de realización de 10-15 min a 3 min[52]. Se puede utilizar este cuestionario en dos fases: la primera consistiría en completar la forma corta. Si se detecta riesgo de desnutrición se completaría todo el cuestionario. Se asocia con deterioro de salud, mortalidad, estancia hospitalaria y coste de hospitalización, actividad social y visitas al médico de familia. Si bien tiene buena sensibilidad (96%) y especificidad (98%), está diseñado para población anciana, no para individuos con cáncer.
– *Malnutrition Screening Tool* (MST). Método de cribado rápido y sencillo diseñado en Australia[53]. Se basa en la valoración reciente del apetito y la pérdida de peso. Clasifica a los pacientes en:
  - Sin riesgo de desnutrición.
  - Con riesgo de desnutrición.

El MST tiene la ventaja sobre otros métodos de cribado utilizados en nutrición (MUST; MNA SF; NRS 2002) que no requiere la realización de ningún cálculo; es rápido y fácil de llevar a cabo, y además puede ser complementado por el propio

paciente, un familiar o cuidador, un administrativo o el médico responsable del paciente. El MST ha sido validado en pacientes hospitalizados en general[53], en pacientes ambulatorios en tratamiento con RT[54] y en pacientes ambulatorios tratados con QT[55]. En 106 enfermos ambulatorios en tratamiento con RT, Ferguson, et al. encuentran alta sensibilidad (100%), pero baja especificidad (81%). Isenring, et al., en 51 pacientes ambulatorios tratados con QT, comparan el MST con una valoración nutricional completa medida mediante la valoración global subjetiva generada por el paciente (VGS-GP) y demuestran que tiene una sensibilidad del 100% y una especificidad del 92%[55].

La Sociedad Europea para la Nutrición Clínica y el Metabolismo (ESPEN) recomienda utilizar el MUST para pacientes adultos comunitarios, el NRS 2002 para adultos hospitalizados y el MNA para ancianos. No obstante, no concreta enfermedades específicas.

Con los datos disponibles, podríamos recomendar realizar el MST, como cribado, a todos los pacientes con cáncer, al plantear o iniciar el tratamiento con RT y/o QT. Si el resultado demuestra que el individuo no presenta riesgo, debe reevaluarse a la semana o antes si se presentan cambios clínicos o de tratamiento[54].

Métodos rápidos de valoración del estado nutricional

Existen también muchos métodos de valoración del estado de nutrición, pero parece que, en el momento actual, al hablar de métodos de valoración nutricional para enfermos con cáncer deben mencionarse: 1) VGS; 2) VGS-GP, y 3) VGS puntuada.

- VGS. Método validado por Detsky, et al. en 59 pacientes quirúrgicos, que clasifica a los pacientes en: 1) bien nutridos; 2) moderadamente desnutridos o con sospecha de desnutrición, y 3) gravemente desnutridos[56]. Es la prueba más simple de valoración del estado de nutrición validada y se basa en la historia clínica del paciente y en el examen físico. Este método se ha empleado con éxito en distintos grupos de pacientes, entre ellos en cáncer[58]. Se ha correlacionado con diversos parámetros nutricionales objetivos (antropométricos, bioquímicos e inmunológicos), con medidas de morbilidad (incidencia de infecciones, uso de antibióticos, días de estancia hospitalaria) y con la calidad de vida del paciente.
- VGS-GP. Se ha creado para paliar las deficiencias de la VGS. Se utiliza especialmente en pacientes oncológicos, e incluye preguntas acerca de hábitos dietéticos, enfermedades o comorbilidad. Mientras en la VGS es el médico el que completa el cuestionario, en la VGS-GP se involucra al propio paciente, el cual cumplimenta la primera parte referida a la historia clínica. Es una adaptación de la VGS desarrollada específicamente y validada para valorar el estado de nutrición de los pacientes hospitalizados que padecen cáncer[57,58]. Incluye preguntas adicionales de síntomas nutricionales y de la pérdida de peso en corto tiempo. Se basa en una combinación de diversos indicadores pronósticos, desde la presencia de pérdida de peso al estado físico del paciente, a la ingesta dietética y la existencia o no de impedimentos clínicos a la misma. La VGS-GP tiene más ventajas que la VGS, ya que tiene presente los cambios agudos en el peso y en la ingesta dietética y una serie de síntomas de gran importancia en los enfermos con cáncer[58].
- VGS-GP puntuada. Es un desarrollo posterior de la VGS-GP que incorpora una puntuación numérica a la clasificación de la VGS con la finalidad de cuantificar los datos recogidos.

Por cada componente, relacionado con la enfermedad o con el tratamiento, se puntúa de 0-4 según el grado de impacto de los síntomas en el estado de nutrición. La suma total proporciona una guía del nivel de intervención nutricional requerida, facilitando, además, datos evolutivos[59]. La puntuación va de menor a mayor. A mayor puntuación, mayor es el riesgo de desnutrición. La VGS-GP puntuada ha demostrado tener una buena reproducibilidad entre distintos observadores[60], y ha sido aceptada por el *Oncology Nutrition Dietetic Practice Group of the American Dietetic*

Association como el método estándar de valoración del estado de nutrición para los pacientes con cáncer.

La VGS-GP puntuada se considera una herramienta de valoración nutricional rápida, válida y reproducible que permite identificar a los pacientes hospitalizados con cáncer que presentan desnutrición y establecer los planes de apoyo nutricional adecuados a cada caso.

APOYO NUTRICIONAL

Los objetivos del tratamiento nutricional son, por una parte, la prevención y la corrección de la malnutrición; por otra, el mantener la masa corporal, así como evitar las atrofias muscular y ósea. El aumento del peso probablemente sólo es útil en la medida en que responda a un aumento de la masa magra, masa muscular, imprescindible para las actividades cotidianas y, por lo tanto, con clara repercusión en la calidad de vida[61]. Al mismo tiempo debe servir para que los tratamientos sean mejor tolerados. Por lo tanto, el objetivo fundamental de toda medida nutricional ha de ser mantener o mejorar la calidad de vida y, si es posible, la supervivencia, en pacientes oncológicos.

Se han publicado al menos 40 ensayos clínicos evaluando la eficacia clínica del apoyo nutricional en pacientes con cáncer, sobre todo durante el tratamiento con QT o RT. Dos metaanálisis relativamente antiguos concluyeron que el uso del apoyo nutricional no demostraba efectos beneficiosos (e incluso que intervenciones como la nutrición parenteral podía ser perjudicial al aumentar el riesgo de complicaciones infecciosas). No obstante, estos ensayos tienen varias limitaciones: son muy heterogéneos (en cuanto a tipos de tumor y estadios); muchos excluyen a pacientes con malnutrición grave (los que potencialmente podrían obtener mayor beneficio); no se controlaban los tratamientos antineoplásicos recibidos; la composición, momento y duración del apoyo nutricional probablemente no eran óptimos; las medidas de eficacia eran inadecuadas al no tener en cuenta objetivos clínicos importantes (masa magra, estado funcional, calidad de vida), y el tamaño muestral de la mayoría era insuficiente para detectar beneficios pequeños pero clínicamente relevantes[62].

El paciente puede recibir los nutrientes requeridos mediante múltiples modalidades. Su uso adecuado requiere conocer en qué consisten, sus ventajas, sus limitaciones y las alternativas disponibles. Es fundamental conocer el curso de la enfermedad y la evolución del síntoma o la situación personal que dificulte el uso de una modalidad nutricional, los requerimientos nutricionales y la capacidad que tenga la modalidad que elijamos para cubrirlos.

Dichos requerimientos dependen del estado nutricional, la enfermedad de base (como factor que aumenta los requerimientos y puede dificultar su cobertura), las insuficiencias de órganos (que podrían requerir nutrientes adaptados, o al menos no yatrogénicos) y el estrés metabólico. En función de dichos factores calcularemos los requerimientos de cada paciente, y controlaremos su adecuada reposición mediante valoraciones antropométricas y bioquímicas con vistas a posibles ajustes posteriores.

Nutrición oral

Consejo dietético

Las medidas más sencillas incluyen el consejo dietético para reforzar la dieta oral. En un primer paso, se debe aportar al paciente una educación nutricional básica y unas recomendaciones generales que le hagan cambiar determinados hábitos alimentarios hasta conseguir que su dieta sea saludable. Inicialmente, se debe comenzar con una alimentación tradicional, individualizada, adecuada a sus necesidades, gustos y sintomatología.

Un estudio aleatorizado (consejo dietético estandarizado mediante cuestionario cada 15 días durante 5 meses, frente a dieta oral libre) que incluyó a 107 pacientes[63] consiguió escasos beneficios: el aumento de la ingesta calórica no fue significativo, ni tampoco aumentó la tasa de respuestas, la supervivencia ni la calidad de vida. Sin embargo, otro estudio más reciente[47] sí ha encontrado beneficios del consejo nutricional. Sesenta

pacientes que iban a recibir RT sobre el tubo digestivo o el área ORL fueron aleatorizados a la pauta estándar (consejos generales y un folleto didáctico) o a una intervención nutricional más agresiva (consejo reglado ajustado a las necesidades del paciente) durante 12 semanas. En este estudio los pacientes con intervención perdieron menos peso, ganaron masa magra y presentaron menor deterioro de la función física.

Utilizar la vía oral en el apoyo nutricional de los pacientes oncológicos nos permite mantener un óptimo estado nutricional en numerosas situaciones de la manera más fisiológica y segura. Subsanar los déficits nutricionales y prevenir su aparición es un tratamiento fundamental para el paciente oncológico, y muchas de las dificultades que los tumores inducen para que el paciente siga nutriéndose por vía oral se benefician de medidas dietéticas. En cambio, las dificultades insalvables, como obstrucciones orofaríngeas o digestivas, son las indicaciones de nutrición enteral o parenteral, bien completas, o bien combinadas con la alimentación tradicional. Los casos en que la alimentación tradicional no consiga un aporte adecuado de nutrientes son las indicaciones, por orden de prioridad, de alimentación básica adaptada (ABA), nutrición enteral o, en último término, parenteral.

Alimentación básica adaptada

Por ABA se entiende toda aquella alimentación modificada para hacerla apta a las distintas condiciones clínicas, permitiendo, además de nutrir, conservar el placer de comer y al mismo tiempo facilitar su preparación en personas que tienen dificultades para hacerlo. Estos productos tienen la ventaja de ser equilibrados en cuanto a su composición nutricional, higiénicamente correctos y de preparación muy fácil.

Las principales modalidades de ABA incluyen:

– Dietas trituradas: son alimentos capaces de cubrir todos los requerimientos del paciente en productos con una consistencia modificada. Se indican en pacientes con disfagia para sólidos, especialmente si su enfermedad comporta un riesgo de desnutrición considerable (p. ej. estenosis orofaríngeas parciales, problemas de masticación, desnutrición previa...).
– Modificadores de la textura: los productos modificadores de la textura adaptan los alimentos al tipo de disfagia del paciente dándoles diferente consistencia.
– Enriquecedores de la dieta: son productos que aportan los nutrientes carenciales o con riesgo de ser deficitarios. El grupo de enriquecedores de la dieta se puede clasificar en alimentos completos y módulos de nutrientes (carbohidratos, lípidos, proteínas, vitaminas o minerales).

Suplementos nutricionales

En muchas ocasiones la dieta oral es insuficiente para mantener y/o reponer un adecuado estado nutricional. En este momento está indicado recurrir a los suplementos nutricionales. Éstos se definen como aquellos preparados nutricionales, completos o no, en cuanto a su composición, que complementan una dieta oral insuficiente. Los objetivos de los suplementos nutricionales son: aumentar la ingesta de nutrientes, mantener y/o mejorar el estado nutricional de los pacientes y la capacidad funcional[64].

Para que su prescripción sea eficaz, es necesario conocer, además de la situación clínica del enfermo y sus dificultades para la ingesta, el cálculo de sus necesidades y la cobertura habitual que el enfermo mantiene. En caso de insuficiencia (menos de 2/3 de las necesidades), hay que pautar el suplemento hasta alcanzar los requerimientos. Existen múltiples suplementos comerciales que aportan una mayor cantidad de calorías y proteínas con diferentes presentaciones (líquidos, crema, barritas) y gran variedad de sabores, para vencer la monotonía que supone su uso como alimentación exclusiva.

Los suplementos más adecuados para los pacientes con enfermedad neoplásica deben ser de elevada densidad energética (≥ 1,5 kcal/ml) e hiperproteicos, y han de administrarse de forma que no disminuyan el apetito del paciente a la hora de

las comidas principales, por lo que puede resultar útil tomarlos entre ellas y antes de acostarse.

El análisis del suplemento nutricional como parte del tratamiento de estos pacientes, a partir de una revisión sobre la evidencia científica[65], pone de manifiesto que no existe ningún estudio bien diseñado que investigue el impacto de los suplementos orales en un grupo específico de pacientes y que ninguno evalúa resultados funcionales. Existe una mejoría en la ingesta energética total y en la ingesta de comida que, no obstante, a largo plazo no se mantiene. Este análisis del uso de los suplementos nutritivos por vía enteral permite concluir que ello comporta incrementos en la ingesta total de nutrientes, puede ayudar a ganar peso o a reducir la pérdida del mismo, y puede comportar beneficios funcionales y de la evolución clínica, pero se requieren estudios aleatorios más amplios en pacientes con distintos tipos de cáncer y distintos tratamientos antineoplásicos.

Nutrición artificial

Cuando la ingesta oral es insuficiente, a pesar de los suplementos, debe plantearse una nutrición artificial (nutrición enteral y nutrición parenteral). Las indicaciones para un apoyo nutricional en el enfermo con cáncer no difieren, en principio, de las indicaciones para pacientes con enfermedades benignas. Está indicada en todo paciente en tratamiento activo que no puede, no debe, o no quiere comer por vía oral, y se planteará si la ingesta insuficiente de nutrientes puede conducir a una peor calidad de vida o a una menor tolerancia o respuesta al tratamiento, ya sea médico, quirúrgico o radioterápico.

En general, los estudios con nutrición artificial y cáncer son criticables desde diferentes puntos de vista. En su mayoría la población es heterogénea, el número de pacientes pequeño, en muchos estudios se excluye a los pacientes desnutridos o no se especifica el grado de malnutrición; en la mayoría de los trabajos el tratamiento nutricional varía en tipo, composición y duración, los objetivos son muy limitados, no se tiene en cuenta otros factores de riesgo y no existe estandarización de la terapia antineoplásica[66].

Siempre que el tubo digestivo sea funcionante es preferible la utilización de la vía enteral porque favorece el mantenimiento de la integridad (morfológica y enzimática) de la mucosa intestinal preservando el efecto barrera y la microflora intestinal. En un estado catabólico, las agresiones terapéuticas suponen un mayor riesgo de mortalidad.

La utilidad de la nutrición enteral está más estudiada, sobre todo en pacientes que van a ser sometidos a cirugía. La utilización de sondas de alimentación permite salvar dificultades mecánicas de deglución (tumores del área ORL y esofágicos, mucositis o esofagitis por tratamientos). En función de la localización de la obstrucción y de la duración prevista se puede optar por sondas nasogástricas, de gastrostomía o yeyunostomía. Es un método a tener en cuenta y recordar que, si se prevé que van a ser necesarias, es útil colocarlas de forma precoz.

Algunos ejemplos de pacientes candidatos a nutrición artificial son pacientes con carcinomas escamosos de vías aerodigestivas superiores en los que la nutrición precoz mediante sonda nasogástrica (SNG) permite completar los tratamientos con RT con menor toxicidad. También, la enteritis postirradiación de abdomen y pelvis, en que la nutrición parenteral permite mantener el estado nutricional y completar el tratamiento; las fístulas enterocutáneas, en las que la nutrición parenteral aumenta la tasa de cierre, o el síndrome de intestino corto tras resecciones repetidas.

Este tipo de medidas no están indicadas en pacientes con malnutrición leve o moderada, puesto que no existen datos de ensayos en los que se consiga mejorar ningún parámetro de eficacia ni calidad de vida. Por otra parte, tampoco lo están en pacientes con enfermedad progresiva a pesar del tratamiento, en pacientes sin tratamiento activo y en enfermos terminales: no se ha publicado ningún dato que demuestre efecto beneficioso alguno, aumentan la incomodidad y, en el caso de la nutrición parenteral, las complicaciones (fundamentalmente las infecciosas).

Dada la importancia de una nutrición adecuada en el paciente oncológico, es necesario elaborar un plan estratégico integral nutricional. Dicho

plan consiste en valorar las necesidades nutricionales del paciente, establecer unos objetivos determinados, seleccionar el tratamiento adecuado y verificar que se cumplen los objetivos para establecer las medidas correctoras, en caso contrario. Con todo, se pretende seguir un protocolo para que el paciente realice una ingesta adaptada a sus requerimientos (Fig. 4).

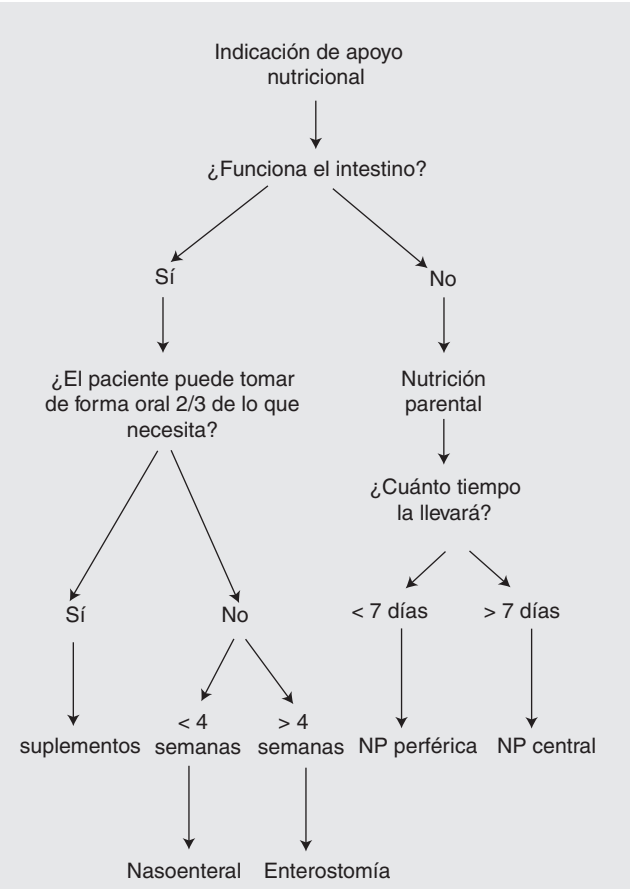


Figura 4. Plan estratégico de apoyo nutricional *(tomada de Molina, et al. Guía anorexia-caquexia. SEOM).*

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO COADYUVANTE

El factor más comúnmente identificado con la pérdida de peso es la hipofagia[67], por lo tanto, las intervenciones que mejoren el apetito son un tratamiento razonable en los pacientes con cáncer que padecen una pérdida de peso[68]. A pesar de esto, hay que tener en cuenta que, por sí mismo, el tratamiento farmacológico de la anorexia difícilmente va a tener un impacto mayor en el curso de la enfermedad, ya que la biología tumoral y la respuesta del huésped no se verán alteradas por los estimulantes del apetito.

Teóricamente, las intervenciones farmacológicas para la desnutrición asociada a las neoplasias incluyen fármacos que estimulan el apetito (acetato de megestrol, corticoides y dronabidol), inhibidores de las citocinas (como la ciproheptadina y la talidomida), y los agentes anabolizantes (como los corticoides o la nandrolona). Sin embargo, de la revisión sistemática de la literatura[68], sólo dos fármacos tienen la suficiente evidencia científica para justificar su uso en la anorexia por cáncer, los progestágenos y los corticoides.

Una buena clasificación de los posibles tratamientos farmacológicos del síndrome de desnutrición asociado a las neoplasias es la que hace Mattox[69] a partir de su mecanismo de acción (Tabla 6).

Progestágenos

Es el grupo de fármacos de primera línea en el tratamiento de la caquexia tumoral y sobre los que existe más literatura, tanto de acetato de megestrol como, quizá en menor grado, de medroxiprogesterona.

Son fármacos sintéticos que en un principio se utilizaron en el tratamiento de las neoplasias hormonodependientes y en los que se observó una ganancia de peso y una estimulación del apetito, tanto en los enfermos que respondieron al tratamiento como en los que no[70]. Su mecanismo de acción no queda claro, pero podría estar relacionado con la actividad de los corticosteroides, ya que a nivel químico son similares a aquéllos, o activando citocinas que inhibirían la acción del TNF sobre el tejido graso.

En los últimos años se han publicado tres revisiones sistemáticas de la literatura en referencia al papel de los progestágenos en el tratamiento del síndrome de la anorexia-caquexia de los enfermos oncológicos[68,71,72].

La revisión de Yavuzsen[68] analiza 55 estudios en los que se utilizan fármacos para el tratamiento del síndrome de la anorexia-caquexia; en el apartado de progestágenos incluye 29 estudios (4.139 pacientes), 23 estudios son con acetato de megestrol (3.436 pacientes) y sólo seis (703 pacientes) con acetato de medroxiprogesterona. Las principales conclusiones son:

- El acetato de megestrol es mejor que el placebo en la ganancia de peso, apetito y calidad de vida.
- Un estudio demuestra que las altas dosis (1.200 mg/d) no son mejores que 800 mg/d. En otro trabajo, la dosis óptima está entre 480-800 mg/d, y en cuatro trabajos comparando altas y bajas dosis, con las primeras se observa ganancia de peso sin estímulo de apetito.
- Un trabajo demuestra que el megestrol era mejor que el dronabinol (cannabinoide). En otro estudio, el megestrol es mejor en menor pérdida de peso y aumento del apetito que la cisaprida.
- En general, el acetato de megestrol es equivalente a los corticosteroides en la estimulación del apetito.
- La medroxiprogesterona a dosis entre 300-1.200 mg/d es mejor que el placebo en aumento del apetito y aumento de peso. A dosis de 300 mg/d sólo mejora el apetito.

La revisión de Pascual, et al.[71] valora la seguridad y eficacia del acetato de megestrol en el síndrome de la caquexia-anorexia tanto en pacientes oncológicos como en SIDA y otras enfermedades. Incluye 26 estudios (n = 3.887 pacientes); en pacientes oncológicos se incluyen 3.368 pacientes, un 40% con primario pulmonar; 23% con primario gastrointestinal, 7% de cabeza y cuello, 2% con cáncer de páncreas y un 26% con otros primarios. Se analiza la mejoría del apetito, la ganancia de peso, la calidad de vida, y los efectos adversos. En el global de todos los estudios, el acetato de megestrol mejora la ganancia de peso, el apetito y la calidad de vida. En el subgrupo de enfermos oncológicos también hay una mejoría respecto al placebo en el apetito (RR: 2,33; IC 95%: 1,52-3,59), en la ganancia de peso (RR: 2,16; IC 95%: 1,45-3,21), y en mejoría de la calidad de vida (RR: 1,81; IC 95%: 1,13-2,89). En cuanto a la dosis, en el grupo de pacientes con neoplasias, es estadísticamente significativo que a mayor dosis (> 800 mg/d), mayor aumento de peso (RR: 1,65; IC 95%: 1,00-2,73). El efecto adverso más frecuente en el grupo de megestrol es la impotencia en

Tabla 6. Tratamiento farmacológico de la anorexia-caquexia cancerosa a partir de su mecanismo de acción

Estimulantes del apetito (orexígenos)
Progestágenos – Medroxiprogesterona – Acetato de megestrol
Corticosteroides – Dexametasona – Metilprednisolona – Prednisolona
Cannabinoides – Dronabinol
Ciproheptadina
Antidepresivos – Mirtazapina
Antipsicótico atípico – Olanzapina
Anticitocinas
Melatonina EPA o DHA Pentoxifilina Talidomida
Anabolizantes. Derivados de la testosterona
Fluoximesterona Nandrolona decanoato Oxandrolona
Inhibidores metabólicos
Sulfato de hidrazina

Adaptada de Mattox. Nutr Clin Pract. 2005;20(4):400-10.

hombres, edemas en las extremidades inferiores, trombosis venosa profunda e intolerancia gastrointestinal.

La revisión de la Cochrane Database de 2005[72] considera que 30 estudios sobre el papel del acetato de megestrol como tratamiento del síndrome de anorexia-caquexia neoplásica reúnen los estándares de calidad necesarios para obtener conclusiones válidas. Veintiún ensayos comparan el acetato de megestrol a diferentes dosis con placebo, cuatro comparan diferentes dosis de acetato de megestrol con otros fármacos, dos comparan acetato de megestrol con otros fármacos y placebo, y tres comparan diferentes dosis de acetato de megestrol. Se incluyen un total de 4.123 pacientes con una edad media de 58 años y diferentes localizaciones tumorales.

La conclusión principal es que el metaanálisis de estos estudios muestra un beneficio del tratamiento con acetato de megestrol sobre placebo en la mejoría del apetito y de la ganancia de peso; no hay evidencia suficiente que permita recomendar el acetato de megestrol para mejorar la calidad de vida. No hay información suficiente para recomendar la dosis óptima de acetato de megestrol.

En resumen, es razonable recomendar el acetato de megestrol, a dosis de 400-800 mg/d, como tratamiento de la anorexia asociada a neoplasias avanzadas. Es un fármaco relativamente bien tolerado, y su principal contraindicación son los antecedentes de eventos tromboembólicos.

Corticosteroides

El mecanismo de acción de los corticosteroides en la estimulación del apetito incluye la inhibición de la síntesis de las proteínas proinflamatorias IL-1 y TNF α, que disminuyen la ingesta y también actúan sobre los mediadores anorexígenos como la leptina, el factor de liberación de la corticotropina y la serotonina. Por último, incrementan los niveles del neuropéptido Y, que es responsable del aumento de apetito.

La duración de la acción sobre el apetito y el bienestar general (disminuye las náuseas y mejora la astenia) tiene un límite máximo de 4 semanas. Sus efectos adversos como la osteoporosis, debilidad muscular, delirio e inmunosupresión han primado más la utilización de los progestágenos en el enfermo de cáncer avanzado.

Las pautas de dosificación son: prednisolona –acción intermedia–: 5 mg/8 h v.o. y dexametasona –acción de larga duración–: 3-6 mg/d v.o. Es mejor administrar una sola dosis por la mañana y, si es cada 12 h, después del desayuno y de la comida, ya que disminuye el eje hipotalámico-pituitario-adrenal, y al mismo tiempo se evita insomnio.

Loprinzi[73], en un estudio aleatorizado de 495 enfermos, compara en enfermos con neoplasia de pulmón (40%), gastrointestinales (36%) y otras neoplasias (24%), y que no son candidatos a tratamiento antineoplásico activo, a recibir durante como mínimo 1 mes acetato de megestrol a dosis de 800 mg/d, dexametasona a dosis de 0,75 mg/12 h o fluoximesterona (derivado de la testosterona) a dosis de 10 mg/12 h, todos por vía oral. Finalizaron el estudio 348 enfermos. Mientras se observa un mayor estímulo en el apetito en el megestrol frente a la fluoximesterona y no se observan diferencias entre el progestágeno y la dexametasona, en la ganancia de peso, no hay diferencia significativa al comparar los tres, en el grupo de megestrol se observa un mayor número de pacientes que incrementan su peso más de un 10%. No hay diferencias significativas entre los tres grupos en la calidad de vida. La toxicidad de dexametasona es mayor que la de acetato de megestrol.

La revisión de Yavuzsen[68] recoge seis estudios, con un total de 647 pacientes, en que se compara el uso de corticosteroides frente a placebo; en todos ellos mejora el apetito y el estado general.

Otros fármacos

Cannabinoides

La marihuana y sus derivados han demostrado la estimulación del apetito y la ganancia de peso en personas sanas. El mecanismo de la posible ganancia de peso en pacientes neoplásicos no está claro, puede ser que inhiba la secreción de IL-1 o

las prostaglandinas. El dronabinol es el ingrediente activo y responsable de estos efectos.

La mayoría de estudios del dronabinol en la caquexia se han desarrollado en el SIDA. En pacientes neoplásicos, el primer estudio fase II[74] en 19 enfermos con cáncer avanzado y caquexia, que utilizó dronabinol a dosis de 2,5 mg/8 h v.o., demostró un aumento del apetito en el 68% de los pacientes.

Sólo un estudio aleatorizado compara el papel del dronabinol con el acetato de megestrol[76]. Cuatrocientos sesenta y nueve pacientes neoplásicos, mayoritariamente con primarios pulmonares y gastrointestinales en curso de tratamiento activo, se aleatorizaron a recibir acetato de megestrol (800 mg/d), dronabinol (2,5 mg/12 h) o la combinación de ambos, y sólo el 63% de los pacientes finalizaron las 4 semanas previstas de tratamiento. El acetato de megestrol demostró mayor eficacia en la estimulación del apetito y en la ganancia de peso, sin que la combinación de los dos tratamientos mejorara los resultados. Los efectos adversos del dronabinol incluyen la euforia, los vértigos y la somnolencia.

Esteroides anabolizantes

Son derivados de la testosterona: fluoximesterona, nandrolona decanoato y oxandrolona. Los anabolizantes incrementan la masa muscular en personas sanas, de ahí su uso ilícito para mejorar el rendimiento atlético. No se conocen sus efectos sobre las citocinas pero su uso pretende utilizar su efecto de estimular la masa muscular para equilibrar las pérdidas musculares de la caquexia.

En pacientes neoplásicos, tras unos primeros trabajos en que el uso de nandrolona mejoraba la masa muscular aunque no modificaba el apetito, el estudio aleatorizado de Loprinzi citado anteriormente[73] demuestra que la fluoximesterona (10 mg/12 h v.o.) no mejora la ganancia de peso ni el apetito cuando se compara con los otros dos fármacos (megestrol y dexametasona).

Los efectos adversos de los anabolizantes incluyen la hiperglucemia, elevación de transaminasa y supresión reversible del eje adrenal. Dada la seriedad y la frecuencia de estos efectos adversos, el uso de anabolizantes se debe realizar en ciclos de tratamiento cortos y bajo estricta supervisión médica[76].

Ciproheptadina y fármacos antiserotoninérgicos

La serotonina y el triptófano, como fuente de la misma, inhiben la acción orexigénica del neuropéptido Y, de ahí la lógica esperanza de que un antiserotoninérgico estimule el apetito. La ciproheptadina es un antiserotoninérgico con propiedades antihistamínicas; con este fármaco se realizó un estudio aleatorizado, a doble ciego, frente a placebo en pacientes con cáncer avanzado[77]. Administrando 8 mg/8 h v.o. no se observaron diferencias significativas en la ganancia de peso.

Fármacos procinéticos

En la mayoría de enfermos con cáncer avanzado se observa un incremento de la gastroparesia, y por ello aumento de las náuseas, saciedad y constipación; todo ello conlleva la disminución de la ingesta. La metoclopramida 10 mg v.o., 10 min antes de las comidas, mejora la tolerancia a la dieta, aunque no se ha demostrado que conlleve un aumento de peso[70].

Ácidos grasos omega 3: eicosapentaenoico y docosahexaenoico

El eicosapentaenoico (EPA), un ácido graso poliinsaturado, se ha estudiado extensamente en animales y se ha demostrado inhibición de la lipólisis y de la degradación de la proteína muscular asociada con el modelo de caquexia[76]. Se han realizado varios estudios en pacientes con cáncer avanzado, administrando suplementos de aceites ricos en EPA y docosahexaenoico (DHA), y la mayoría sólo demuestran un modesto aumento del peso corporal[70].

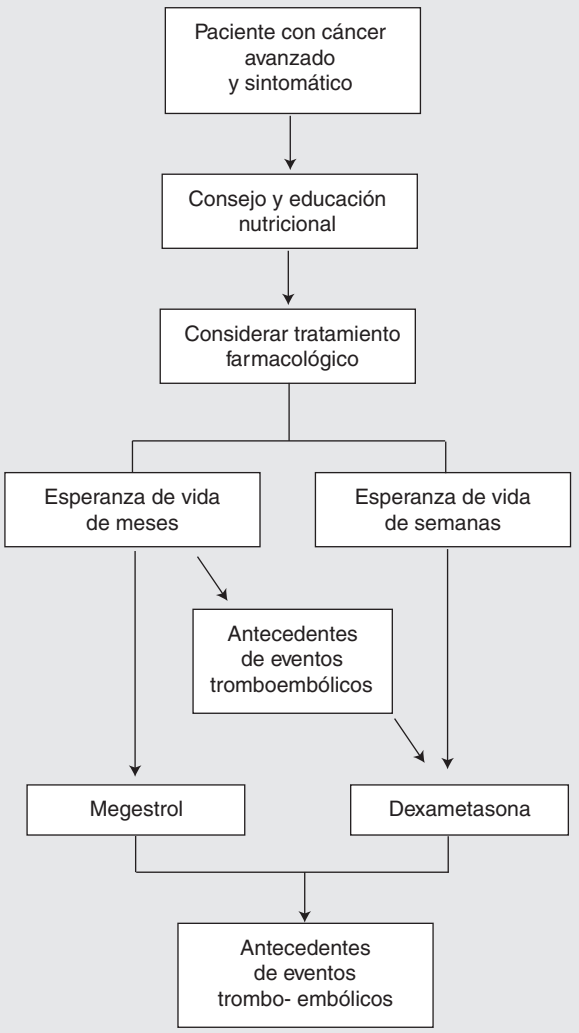


Figura 5. Algoritmo de tratamiento farmacológico de la anorexia-caquexia asociada a neoplasia *(modificada de Jatoi. J Support Oncol. 2006;4:499-502).*

Aminoácidos ramificados

La proteólisis muscular es una de las causas de desnutrición en los enfermos con cáncer avanzado, y también es bien conocida la acción de los aminoácidos ramificados (leucina, isoleucina y valina) como ahorradores de proteína en las situaciones de proteólisis, mejorando el balance nitrogenado. Por otra parte, los aminoácidos ramificados compiten con el triptófano, que es un precursor de la serotonina.

En un estudio con enfermos neoplásicos anoréxicos pero sin pérdida de peso importante, candidatos a cirugía curativa, el uso de aminoácidos ramificados mejoró significativamente el apetito frente al placebo[78].

Nuevos fármacos en investigación

En la última década varios agentes terapéuticos nuevos ha demostrado su efectividad en estudios en animales o en pequeños ensayos clínicos; entre ellos se encuentran la hormona de crecimiento, la melatonima y la talidomida, sin embargo serán precisos ensayos clínicos aleatorizados que confirmen o no su papel en el tratamiento de la anorexia-caquexia.

Como conclusión, podemos decir que, a pesar de los múltiples fármacos que se han estudiado en el tratamiento de la anorexia-caquexia del paciente con cáncer avanzado, sólo el uso de progestágenos y corticosteroides ha demostrado un beneficio en términos de mejoría del apetito y aumento moderado de peso.

La figura 5 muestra un algoritmo de tratamiento basado en Jatoi[79], teniendo en cuenta que los tratamientos farmacológicos deben reservarse para los pacientes sintomáticos y con una neoplasia avanzada, y que la decisión de iniciar el tratamiento debe nacer de un deseo expreso del paciente.

NUTRICIÓN TRAS EL TRATAMIENTO

Afortunadamente, cada vez son más los pacientes que se pueden considerar curados tras el tratamiento de una neoplasia. Muchos de estos pacientes están muy motivados para buscar información sobre el tipo de comida y los suplementos alimentarios que permitan mejorar la recuperación tras el tratamiento, reducir el riesgo de recurrencia y mejorar su calidad de vida[80]. Los super-

vivientes a un cáncer no sólo tienen riesgo de recurrencia de su enfermedad, sino que también de padecer otras enfermedades (otros cánceres, enfermedades cardiovasculares, obesidad, diabetes y osteoporosis) que favorezcan una muerte prematura[81]. Buena parte de este riesgo es atribuible al tratamiento recibido y al estilo de vida, por lo que las intervenciones que influyan en el estilo de vida, y la nutrición es particularmente importante, pueden modificar el riesgo.

Entre los oncólogos existe la optimista creencia de que los pacientes supervivientes a un cáncer tienden a cambiar sus hábitos de vida para hacerlos más saludables; desgraciadamente, varios estudios recientes[82,83] demuestran que, en general, la mayoría se parecen mucho a la población general, una población sedentaria, con sobrepeso u obesidad, con un escaso consumo de fruta, legumbres y fibra y alto consumo de grasas saturadas. Desde la asistencia oncológica se debe aprovechar el seguimiento tras el tratamiento para hacer hincapié en la necesidad de adquirir un estilo de vida saludable.

Hasta el momento, se han publicado 13 ensayos aleatorizados de intervención dietética entre supervivientes de cáncer (la mayoría en cáncer de mama) que han medido cambios dietéticos junto con varias medidas fisiológicas, como el peso, hormonas séricas o lípidos séricos. Estos estudios se han dirigido a las siguientes áreas: restricción de la ingesta energética[84-86], restricción de grasas[87-91], y dietas bajas en grasas basadas en vegetales[92-95]. En general, estas intervenciones han tenido éxito en conseguir cambios en el tipo de dieta y los biomarcadores asociados; hasta el momento, la mayoría de intervenciones dietéticas se han basado en sesiones intensivas de consejo nutricional individualizadas realizadas por nutricionistas especializadas; sin embargo, también han tenido éxito intervenciones menos intensivas o las realizadas por personal menos cualificado o por teléfono[85,89,94,95].

Hay dos principales estudios, publicados recientemente, a los que debemos prestar especial atención dados los resultados sobre la relación entre la modificación de la dieta y la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global. El *Women's Intervention Nutrition Study* (WINS)[91], un ensayo que estudia el efecto de una dieta baja en grasas en 2.427 mujeres posmenopáusicas supervivientes a un cáncer de mama, ha comunicado una reducción significativa en el riesgo de padecer una recurrencia en el grupo de mujeres que recibió la intervención dietética respecto al grupo que no la recibió, sugiriendo que la dieta baja en grasas tiene un efecto protector, especialmente en las mujeres con enfermedad con receptores estrogénicos negativos. Sin embargo, los resultados del estudio *Women's Healthy Eating and Living* (WHEL)[95], un ensayo que estudia el efecto de un cambio dietético más global (cinco tomas diarias de vegetales y tres de fruta, 500 ml de zumo vegetal, 30 g de fibra dietética y sólo un 15-20% de grasas como alimento energético) en 3.088 mujeres pre y posmenopáusicas tras un cáncer de mama, no demuestran ninguna reducción significativa de eventos relacionados con el cáncer de mama o de mortalidad tras un seguimiento superior a 7 años.

Dados estos resultados contradictorios y a la espera de nuevos estudios, parece adecuado que los implicados en el cuidado de pacientes con cáncer sigamos recomendando una dieta sana, rica en vegetales, frutas y fibras, y pobre en grasas saturadas[81], evitando el sobrepeso y la obesidad, con la intención de mejorar los índices generales de salud de nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ottery FD. Cancer cachexia: prevention, early diagnosis and management. Cancer Pract. 1994;2:123.
2. Tisdale MJ. The "cancer cachectic factor". Support Care Cancer. 2003;11:73-8.
3. Argilés JM. Nutrición y cáncer. 100 conceptos clave. Barcelona: Glosa; 2005. ISBN: 84-7429-237-9.
4. Dewys WG, Begg C, Lavin PT, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology group. Am J Med. 1980;69:491-7.
5. Tchekmedyian N. Cost and benefits of nutrition support in cancer. Oncology. 1995;9(Suppl):79-84.
6. Stratton RJ, Green CJ, Elia M. Disease-related malnutrition: an evidence-based approach to treatment. Wallingford: CABI Publishing; 2003.
7. Corli O, Cozzolino A, Battaiotto L, Bernoni M, Gallina A. A new method of food intake quantification: application to the care of cancer patients. J Pain Symptom Manage. 1992;7:12.
8. Segura A, Jara C, Pardo J, et al. Epidemiological evaluation of nutritional status (NS) in patients (P) with locally-advanced or metastatic cancer (LAMC) (NUPAC). Proc Am Soc Clin Oncol. 2003;22[abstract 3120].
9. Muscaritoli M, Bossola M, Aversaa Z, et al. Prevention and treatment of cancer cachexia: new insights into an old problem. Eur J Cancer. 2006;42(1):31-41.
10. Rivadeneira DE, Evoy D, Fahey TJ, Lieberman MD, Daly JM. Nutritional support of the cancer patient. Cancer J Clin. 1998;48:69.
11. Argilés JM, Busquets S, López-Soriano FJ, Figueras M. Fisiopatología de la caquexia neoplásica. Nutr Hosp. 2006;21 Suppl 3:4-9.

12. Laviano A, Meguid MM, Rossi Fanelli F. Improving food intake in anorectic cancer patients. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2003; 6(4):421-6.
13. Laviano A, Meguid MM, Rossi Fanelli F. Cancer anorexia: clinical implications, pathogenesis, and therapeutic strategies. Lancet Oncol. 2003;4:686-94.
14. Evans RD, Argilés JM, Williamson DH. Metabolic effects of tumour necrosis factor-α (cachectin) and interleukin-1. Clin Sci. 1989;77: 357-64.
15. Argilés JM, García-Martínez C, Llovera M, López-Soriano FJ. The role of cytokines in muscle wasting: its relation with cancer cachexia. Med Res Rev. 1992;12:637-52.
16. Tisdale MJ. Cachexia in cancer patients. Nat Rev Cancer. 2002;2: 862-71.
17. Norton JA, Stein TP, Brennan MF. Whole body protein synthesis and turnover in normal man and malnourished patients with and without known cancer. Ann Surg. 1981;194:123-8.
18. Laviano A, Meguid MM, Inui A, Muscaritoli M, Rossi-Fanelli F. Therapy insight: cancer anorexia-cachexia syndrome: when all you can eat is yourself. Nat Clin Pract Oncol. 2005;2(3):158-65.
19. Lecker SH, Solomon V, Mitch WE, Goldberg AL. Muscle protein breakdown and critical role of the ubiquitin-proteasome pathway in normal and disease states. J Nutr. 1999;129 Suppl 1:227-37.
20. Argilés JM, Moore-Carrasco R, Busquets S, López-Soriano FJ. Catabolic mediators as targets for cancer cachexia. Drug Discovery Today. 2003;8:838-44.
21. Casado E, Colomer R. Bases moleculares del síndrome anorexia-caquexia. Nuevos nutrientes. Rev Oncol. 2004;6 Suppl 1:46-51.
22. Russell ST, Hirai K, Tisdale MJ. Role of β_3-adrenergic receptors in the action of a tumour lipid mobilizing factor. Br J Cancer. 2002; 86:424-8.
23. Argilés JM, Busquets S, López-Soriano FJ. Trastornos nutricionales: fisiopatología. En: Sastre Gallego A, Gómez-Candela C, eds. Soporte nutricional en el paciente oncológico. Bristol-Myers Squibb; 2002. p. 31-43.
24. Meguid MM, Fetissov SO, Varma M, et al. Hypothalamic dopamine and serotonin in the regulation of food intake. Nutrition. 2000;16:843-57.
25. Davis MP, Dreicer R, Walsh D, Lagman R, Legrand SB. Appetite and cancer associated anorexia: a review. J Clin Oncol. 2004;22: 1510-7.
26. García-Luna PP, Parejo J, Pereira JJ. Causas e impacto clínico de la desnutrición y caquexia en el paciente oncológico. Nutr Hosp. 2006;21 Suppl 3:10-6.
27. Lai JS, Cella D, Peterman A, Barocas J, Goldman S. Anorexia-cachexia-related quality of life for children with cancer. Cancer. 2005;104:1531-9.
28. Kokal WA. The impact of antitumor therapy on nutrition. Cancer. 1985;55 Suppl 1:273-8.
29. Camarero E. Malnutrición y cáncer: sus causas y consecuencias. Rev Oncol. 2004;6 Suppl 1:3-10.
30. Heymsfield SB, Bethel RA, Ansleg JD, et al. Cardiac abnormalities in cachectic patients before and during nutritional repletion. Am Heart J. 1978;95:584-93.
31. Winter TA, Lemmer ER, O'Keefe SDJ, et al. The effect of severe undernutrition and subsequent refeeding on digestive function in human patients. Eur J Gastr Hepatol. 2000;12:191-6.
32. O'Gorman P, MacMillan DC, AcArdle CS. Impact of weight loss, appetite and the inflammatory response on quality of life in gastrointestinal cancer patients. Nutr Cancer. 1998;32:76-80.
33. De Wys. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Am J Med. 1980;69:491-7.
34. Murry DJ, Riva L, Poplack DG. Impact of nutrition on pharmacokinetics of anti-neoplastic agents. Int J Cancer Suppl. 1988;11:48-51.
35. Andreyev HJN, Norman AR, Oates J, et al. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? Eur J Cancer. 1998;34: 503-9.
36. Van Bokhorst DE, Van der Schueren MAE, Van Leeuwen PAM, et al. Assessment of malnutrition parameters in head and neck cancer and their relation to postoperative complications. Head Neck. 1997;19:419-25.
37. Klein S, Kiney J, Jeejeebhoy K, et al. Nutrition support in clinical practice: review of published data and recommendations for future research directions. Am J Clin Nutr. 1997;66:683-706.
38. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, Camilo ME. Cancer: disease and nutrition are key determinants of patients' quality of life. Support Care Cancer. 2004;12:246-52.
39. Lundholm K, Daneryd P, Bosaeus I, et al. Palliative nutritional intervention in addition to cyclooxygenase and erythropoietin treatment for patients with malignant disease: effects on survival, metabolism, and function. Cancer. 2004;100:1967-77.
40. Isenring EA, Capra S, Bauer JD. Nutrition intervention is beneficial in oncology outpatients receiving radiotherapy to the gastrointestinal or head and neck area .Br J Cancer. 2004;91:447-52.
41. Pedersen H, Hansen HS, Cederquvist C, et al. The prognostic significance of weight loss and its integration in stage-grouping of oesophageal cancer. Acta Chir Scand. 1982;148(4):363-6.
42. Vigano A, Dorgan M, Buckingham J. Survival prediction in terminal cancer patients: a systematic review of the medical literature. Palliat Med. 2000;14(5):363-74.
43. The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Standards for nutrition support: hospitalized patients. Nutr Clin Pract. 1995;10:208-19.
44. Council on Practice (COP) Quality Management Committee. Identifying patients at risk: ADA's definitions for nutrition screening and nutrition assessment. J Am Diet Assoc. 1994;94:838-9.
45. Delmore G. Assessment of nutritional status in cancer patients: widely neglected? Support Care Cancer. 1997;5:376-80.
46. Stratton RJ, Hackston A, Longmore D, et al. Malnutrition in hospital outpatients and inpatients: prevalence, concurrent validity and ease of use of the "malnutrition universal screening tool" (MUST) for adults. Br J Nutr. 2004;92:799-808.
47. Isenring E, Capra S, Bauer J. Nutrition intervention is beneficial in oncology outpatients receiving radiotherapy to the gastrointestinal, head or neck area. Br J Cancer. 2004;91:447-52.
48. Stratton RJ, Kong CL, Stroud MA, Jackson AA, Elia M. Malnutrition Universal Screening Tool predicts mortality and length of hospital stay in acutely ill elderly. Br J Nutr. 2006;95:325-30.
49. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z; Ad Hoc ESPEN Working Group. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. Clin Nutr. 2003;22:321-36.
50. MSKCC Adult Oncology Screening Tool, Clinical Dietetic Staff 1994-1995, Food Service Department, Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre. New York: 1994.
51. Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ. Assessing the nutritional status of the elderly: the Mini Nutritional Assessment as part of the geriatric evaluation. Nutr Rev. 1996;54:59-65.
52. Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vella B. Screening for undernutrition in geriatric practice: developing the short-form mininutritional assessment (MNA-SF). J Gerontol Ger A Boil Sci Med. 2001;56:366-72.
53. Ferguson M, Capra S, Bauer J, Banks M. Development of a valid and reliable malnutrition screening tool for adult acute hospital patients. Nutrition. 1999;15:458-64.
54. Ferguson M, Bauer J, Gallagher B, Capra S, Christie DRH, Marson BR. Validation of a malnutrition screening tool for patients receiving radiotherapy. Australas Radiol. 1999;43:325-7.
55. Isenring E, Cross G, Daniels L, Kellett E, Koczwara B. Validity of the malnutrition screening tool as an effective predictor of nutritional risk in oncology outpatients receiving chemotherapy. Support Care Cancer. 2006;14:1152-6.
56. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? JPEN. 1987;11:8-13.
57. Ottery FD. Rethinking nutritional support of the cancer patients: the new field of nutritional oncology. Sem Oncol. 1994;21:770-8.
58. Bauer J, Capra S, Ferguson M. Use of the scored patients generated subjective global assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer. Eur J Clin Nutr. 2002;65:779-85.
59. Ottery FD. Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology. Nutrition. 1996;12:15-9.
60. Persson C, Sjoden PO, Glimelius B. The Swedish version of the patient-generated subjective global assessment of nutritional status: gastrointestinal vs. urological cancer. Clin Nutr. 1999;18:71-7.
61. Smith JS, Frankenfield D, Souba W. Supportive care and quality of life: nutritional support. En: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Filadelfia: Lippincott-Williams & Wilkins; 2005.
62. Klein S, Kinney J, Jeejeebhoy K, et al. Nutrition support in clinical practice: review of published data and recommendations for future research directions. National Institutes of Health, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, and American Society for Clinical Nutrition. J Parenter Enteral Nutr. 1997;21:133-56.
63. Ovesen L, Allingstrup L, Hannibal J, Mortensen EL, Hansen OP. Effect of dietary counseling on food intake, body weight, response rate, survival, and quality of life in cancer patients undergoing

chemotherapy: a prospective, randomized study. J Clin Oncol. 1993;11:2043-9.
64. Stratton A, Elia M. A critical systematic analysis at the use of oral nutrition supplements in the community. Clin Nutr. 1999;18 Suppl 2:29-84.
65. Planas M, Puiggrós C, Redecillas S. Contribución del soporte nutricional a combatir la caquexia cancerosa. Nutr Hosp. 2006;21 Suppl 3:27-36.
66. García P. Estrategia nutricional en el paciente oncológico. Rev Oncol. 2004;6 Suppl 1:40-5.
67. Sarhill N, Mahmoud F, Walsh D, et al. Evaluation of nutritional status in advanced metastatic cancer. Support Care Cancer. 2003; 11:652-9.
68. Yavuzsen T, Davis MP, Walsh D, et al. Systematic review of the treatment of cancer-associated anorexia and weight loss. J Clin Oncol. 2005;23:8500-11.
69. Mattox TW. Treatment of unintentional weight loss in patients with cancer. Nutr Clin Pract. 2005;20(4):400-10.
70. Cardona D. Tratamiento farmacológico de la anorexia-caquexia cancerosa. Nutr Hosp. 2006;21 Suppl 3:17-26.
71. Pascual A, Roqué M, Urrutia G, et al. Systematic review of megestrol acetate in the treatment of anorexia-cachexia syndrome. J Pain Symptom Manag. 2004;27:360-9.
72. Berenstein EG, Ortiz Z. Megestrol acetate for the treatment of anorexia-cachexia syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2005;2.
73. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, et al. Randomized comparison of megestrol acetate vs. dexamethasona vs. fluoxymesterone for the treatment of cancer anorexia/cachexia. J Clin Oncol. 1999;17: 3299-306.
74. Nelson K, Walsh D, Deeter P, et al. A phase II study of delta-9-tetrahydrocannabinol for appetite stimulation in cancer associated anorexia. J Palliat Care. 1994;10:14-8.
75. Jatoi A, Windschiti HE, Loprinzi CL, et al. Dronabinol vs. megestrol acetate vs. combination therapy for cancer associated anorexia: a North Central Cancer treatment group study. J Clin Oncol. 2002; 20(2):567-73.
76. Elamina EM, Glassb M, Camporesi E. Pharmacological approaches to ameliorating catabolic conditions. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2006;9:449-54.
77. Kardinal CG, Loprinzi CL, Schaid DJ, et al. A controlled trial of cyproheptadine in cancer patients with anorexia and/or cachexia. Cancer. 1990;65:2657-62.
78. Cangiano C, Laviano A, Meguid MM, et al. Effects of administration of oral branched chain amino acids on anorexia and caloric intake in cancer patients. JNCI. 1996;88:550-2.
79. Jatoi MD. Pharmacologic therapy for the cancer anorexia/weight loss syndrome: a data-driven, practical approach. J Support Oncol. 2006;4:499-502.
80. Doyle C, Kushi LH, Byers T, et al. Nutrition and physical activity during and after cancer treatment: an American Cancer Society Guide for Informed Choices. CA Cancer J Clin. 2006;56:323-53.
81. Demark-Wahnefried D, Pinto B, Gritz ER. Promoting health and physical function among cancer survivors: potential for prevention and questions that remain. J Clin Oncol. 2006;24:5125-31.
82. Caan B, Sternfeld B, Gunderson E, et al. Life after cancer epidemiology (LACE) study: a cohort of early stage breast cancer survivors. Cancer Causes Control. 2005;16:545-56.
83. Coups EJ, Ostroff JS. A population-based estimate of the prevalence of behavioral risk factors among adult cancer survivors and non-cancer controls. Prev Med. 2005;40:702-11.
84. DeWaard F, Ramlau R, Mulders Y, et al. A feasibility study on weight reduction in obese postmenopausal breast cancer patients. Eur J Cancer Prev. 1993;2:233-8.
85. Djuric Z, DiLaura N, Jenkins I, et al. Combining weight-loss counseling with the Weight Watchers plan for obese breast cancer survivors. Obes Res. 2002;10:657-65.
86. Loprinzi CL, Athmann LM, Kardinal CG, et al. Randomized trial of dietician counseling to try to prevent weight gain associated with breast cancer adjuvant chemotherapy. Oncology. 1996; 53: 228-32.
87. Boyar AP, Rose DP, Loughridge JR, et al. Response to a diet low in total fat in women with postmenopausal breast cancer: a pilot study. Nutr Cancer. 1988;11:93-9.
88. Chlebowski RT, Rose D, Buzzard M, et al. Adjuvant dietary fat intake reduction in postmenopausal breast cancer patient management. Breast Cancer Res Treat. 1992;20:73-84.
89. Kristal A, Shattuck A, Bowen D, et al. Feasibility of using volunteer research staff to deliver and evaluate a low-fat dietary intervention: the American Cancer Society Breast Cancer Dietary Intervention Project. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1997;6:459-67.
90. Rose DP, Connolly JM, Chlebowski RT, et al. The effects of a low-fat dietary intervention and tamoxifen adjuvant therapy on the serum estrogen and sex hormone-binding globulin concentrations of postmenopausal breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat. 1993;27:253-62.
91. Chlebowski RT, Blackburn GL, Thomson CA, et al. Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the Women's Intervention Nutrition Study. J Natl Cancer Inst. 2006;98:1767-76.
92. Hebert JR, Ebbeling CB, Olendzki BC, et al. Change in women's diet and body mass following intensive intervention for early-stage breast cancer. J Am Diet Assoc. 2001;101:421-31.
93. Nordevang E, Callmer E, Marmur A, et al. Dietary intervention in breast cancer patients: effects on food choice. Eur J Clin Nutr. 1992;46:387-96.
94. Pierce J, Newman VA, Flatt SW, et al. Telephone counseling intervention increases intakes of micronutrient- and phytochemical-rich vegetables, fruit and fiber in breast cancer survivors. J Nutr. 2004;134:452-8.
95. Pierce JP, Natarajan L, Caan BT, et al. Influence of a diet very high in vegetables, fruit, and fiber and low in fat on prognosis following treatment for breast cancer. JAMA. 2007;298(3):289-98.

Terapias complementarias y alternativas en pacientes con cáncer

Pilar Lianes Barragán, Susana Martínez Peralta y Jordi Remon Masip

INTRODUCCIÓN

El tema que nos ocupa en este capítulo suele despertar interés en pacientes, familiares y personal sanitario, por lo que se intentará revisar las utilidades y limitaciones de las principales terapias complementarias y alternativas (TCA).

Cada vez con mayor frecuencia, los pacientes diagnosticados de cáncer utilizan o combinan terapias complementarias con tratamiento convencional, ya sea por iniciativa propia o por recomendación de familiares, con la intención de ayudar a llevar mejor la enfermedad y/o el tratamiento. Con esta revisión también se pretende poder alertar del uso de tratamientos fraudulentos, por lo que no se incluyen en la revisión aquellos productos que no dispongan de alguna evidencia científica.

Terapias complementarias. Definiciones

Las terapias complementarias no son en absoluto sustitutivos demostrados del tratamiento convencional, sin embargo su asociación al tratamiento habitual puede contribuir al control de síntomas y promover el desarrollo de la capacidad de bienestar físico y psicoemocional.

Los pacientes diagnosticados de cáncer buscan tratamientos alternativos y complementarios, de los cuales algunos son ineficaces, otros nocivos y otros beneficiosos. «La medicina complementaria y alternativa agrupa a diversos sistemas, prácticas y productos médicos y de salud que en la actualidad no se consideran parte de la medicina convencional», según definición del Centro Nacional de Medicina Complementaria y Alternativa (NCCAM). Este centro, incluido en los Institutos Nacionales de Salud (NIH, siglas en inglés) del gobierno de EE.UU., fue creado para «dedicarse a la exploración de las prácticas complementarias y alternativas de salud en el contexto riguroso de la ciencia, el entrenamiento de los investigadores y a la divulgación de información autorizada».

Las TCA son definidas, pues, por el NCCAM[1] como un conjunto de terapias que se usan asociadas o no al tratamiento médico convencional, como medidas de apoyo para el control sintomático, la mejoría de la calidad de vida y la contribución a la salud global del paciente. De forma que podríamos decir que la medicina complementaria se utiliza junto con la medicina convencional, mientras que la medicina alternativa se utiliza *en lugar de* la medicina convencional. En cambio, la medicina integrada combina la medicina convencional con las prácticas de la medicina complementaria y alternativa que han demostrado ser eficaces. Un elemento clave en el cambio de actitud de la medicina convencional ha sido el aumento de evidencia científica que se ha ido generando recientemente respecto a estos tratamientos.

IMPORTANCIA Y UTILIZACIÓN DE LAS TERAPIAS COMPLEMENTARIAS

En los últimos años, el uso de terapias complementarias por parte de los pacientes se ha incrementado progresivamente. En un estudio de pa-

cientes con neoplasia avanzada se realizó una encuesta para saber si utilizaban terapias complementarias, y alrededor del 60-88% de los pacientes las habían utilizado en algún momento después del diagnóstico, con variaciones en el porcentaje dependiendo del área geográfica y del tipo de cáncer[2]. En otro estudio se apreció que las vitaminas y suplementos de plantas son los más usados (63%), seguidos de las terapias manuales (20%) y de dietas especiales como la macrobiótica o vegetariana (9-24%), con la expectativa de mejorar la calidad de vida ante los síntomas derivados de la propia enfermedad y la toxicidad secundaria de sus tratamientos.

Parece ser que el perfil de pacientes que más utilizan las TCA es de alto nivel cultural, sexo femenino, jóvenes, asociado a quimioterapia o cirugía, o bien con historia previa de uso antes del diagnóstico de cáncer.

A pesar del aumento del uso de terapias complementarias, existe una brecha entre el reconocimiento por los pacientes del uso de éstas y su comunicación al médico responsable. El 63-72% de los pacientes que usan terapias complementarias no lo comunican a su médico, principalmente porque no creen que sea necesario (60%) o porque el médico nunca se lo ha preguntado (40%), o quizá por el temor al rechazo.

El interés por este tipo de medicina se ve reflejado por el aumento del presupuesto destinado a las terapias complementarias (sirva de ejemplo que en el año 1992 la NCCAM presupuestó 2 millones de dólares, y en 1998 este presupuesto ascendió a los 50 millones de dólares). Asimismo, resulta de vital importancia conocer el mecanismo de acción y las posibles interacciones de estos preparados, ya que pueden tener efectos nocivos[3]. Un ejemplo sería el ginseng, el ajo o la equinácea, que por modulación del citocromo P450 pueden reducir los niveles plasmáticos de determinados citostáticos como la ciclofosfamida[4]. De ahí la importancia de que la persona que administra estos tratamientos sea titulada y que las terapias que se recomiendan tengan evidencia científica que apoye su eficacia y seguridad. La mayoría de médicos no reciben formación sobre la seguridad y la efectividad de las terapias complementarias y tienen un conocimiento limitado en esta área[5]. Por este motivo, se han publicado recomendaciones para médicos que usan terapias complementarias[6], y que generalmente incluyen sugerencias para animar al paciente a discutir las razones que llevan a usar estas terapias e información basada en las evidencias científicas disponibles (si las hay). También contienen información de los aspectos relacionados con su seguridad. Estas circunstancias revelan de nuevo la necesidad de formación de profesionales, que lo deseen, en esta área. De hecho:

- La investigación aplicada en medicina complementaria crece rápidamente y su calidad mejora de forma progresiva.
- Hay evidencia científica que apoya el uso de algunos tratamientos con TCA en determinadas indicaciones clínicas en algunas neoplasias.
- Guías clínicas y declaraciones de consenso de organizaciones médicas convencionales recomiendan el uso de estas medicinas como tratamiento complementario al tratamiento médico convencional.
- La medicina complementaria es practicada cada vez más en el ámbito de la medicina tradicional, en especial la acupuntura (en el tratamiento del dolor), la musicoterapia y las técnicas de relajación durante los tratamientos de quimioterapia.
- Hay una actitud más abierta hacia las medicinas complementarias por parte de los profesionales de la salud (en parte explicado por el aumento de evidencias médicas).

INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN TERAPIAS COMPLEMENTARIAS

El planteamiento de la investigación clínica en las TCA no es fácil, puesto que el abordaje holístico de algunas terapias naturales dificulta la valoración de objetivos concretos o sintomáticos. En los últimos años se insiste en que para conocer la eficacia de las TCA debe emplearse la misma evaluación científica que se emplea para los tratamientos convencionales.

El NCCAM y otros organismos internacionales, como la propia Unión Europea a través de la EORTC

Tabla 1. Ejemplos de estudios clínicos en oncología integrativa

Terapia complementaria	Fase del estudio	N.º pacientes	Resultado
Acupuntura: astenia posquimioterapia	Piloto	37	Disminución en la puntuación media de la astenia basal
Masaje: náuseas en el trasplante de médula ósea autólogo	Aleatorizado	34	Efecto inmediato posmasaje

Modificado de Educational Booklet. American Society for Clinical Oncology 2006.

Tabla 2. Clasificación de las TCA

Grupo de terapia	Subgrupo	
Terapéuticas médicas	Homeopatía	
	Medicina tradicional china	
	Ayurveda	
	Naturopatía	Plantas
		Dietas especiales
Terapias basadas en plantas		
Manipulación y métodos basados en el cuerpo	Quiropraxia, masajes…	
	Ejercicio físico	
Terapias energéticas	Qi gong y Tai chi	
	Reiki	
	Tacto terapéutico	
Intervención cuerpo-mente	Grupos de apoyo	
	Terapia individual	
	Meditación, yoga	
	Evocación de imágenes (visualización)	
	Narraciones artísticas	
	Terapia artística	

(*European Organization for Research and Treatment of Cancer*), han patrocinado una serie de estudios clínicos para estudiar las terapias de medicina complementaria y alternativa para el cáncer. La seguridad y la eficacia de los tratamientos convencionales para el cáncer se estudian a través de un proceso científico riguroso que incluye la investigación en el laboratorio, y posteriormente estudios clínicos con un gran número de pacientes. Se sabe menos acerca de la seguridad y eficacia de las TCA para tratar el cáncer, aunque algunas de ellas han sido objeto de una evaluación rigurosa.

Un número reducido de TCA que originalmente se consideraban métodos puramente alternativos encuentran ahora un lugar en el tratamiento para el cáncer, no como tratamiento curativo, sino como tratamiento complementario que po-

dría ayudar a los pacientes a mejorar su calidad de vida. Un ejemplo de ello es la acupuntura. En 1977, un panel de expertos de la Conferencia de Consenso de los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) determinó que la acupuntura es eficaz para el tratamiento de las náuseas y vómitos relacionados con la quimioterapia y para el control del dolor asociado a la cirugía.

Existen numerosos ensayos clínicos abiertos a nivel internacional que nos permitirán conocer en un futuro la eficacia de algunas terapias complementarias, como se puede observar en la tabla 1. En nuestro país se está realizando un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, con homeopatía, en pacientes que tras completar el tratamiento adyuvante de cáncer de mama experimentan astenia. La realización de este estudio ha sido aprobada por la Agencia Española del Medicamento y se encuentra en fase de reclutamiento de pacientes.

Clasificación de las terapias complementarias y alternativas

Estas terapias constituyen un grupo muy heterogéneo y en él se incluyen desde la medicina tradicional china hasta el yoga, la acupuntura, la meditación y la fitoterapia. La NCCAM ha clasificado las terapias naturales en cinco grupos fundamentalmente (Tabla 2). En los próximos apartados explicaremos brevemente algunas de ellas.

NOCIONES GENERALES SOBRE LAS TERAPIAS COMPLEMENTARIAS MÁS UTILIZADAS

Terapéuticas médicas

Son sistemas tradicionales de medicina practicados por culturas individuales alrededor del mundo, que han evolucionado independientemente y, a menudo, de forma previa al abordaje biomédico convencional. Dentro de este grupo los más utilizados son la medicina homeopática, la medicina tradicional china, la medicina ayurvédica y la naturopatía.

Medicina homeopática

La homeopatía[7] es un sistema completo de medicina teórica y práctica que fue fundada por el médico alemán Hahnemann (1755-1843), y que comparte muchas concepciones básicas con la medicina hipocrática.

La homeopatía es una terapéutica médica que entiende la enfermedad como un desequilibrio de la fuerza vital, entendiendo la fuerza vital como la encargada de mantener todos los sistemas del organismo en equilibrio frente a los posibles factores descompensadores. Cuando aparece la enfermedad y la fuerza vital se desequilibra, la homeopatía da un impulso a esta fuerza o energía vital y restablece su equilibrio, siempre con el objetivo de recuperar la salud. Se suelen utilizar principios activos a dosis infinitesimales con la finalidad de estimular la regulación y curación del propio organismo. Estas sustancias, que son básicamente de origen animal, vegetal o mineral, están preparadas según el proceso de potenciación, siguiendo una serie de diluciones sucesivas y agitaciones. El tratamiento homeopático así preparado retiene toda su actividad biológica sin presentar efectos secundarios.

La homeopatía se basa en el principio de similitud, el cual ya se había postulado con anterioridad por Hipócrates: *Similia similibus curentor* (aquello similar se cura con algo similar). Hahnemann procedió a administrar repetidas dosis de algunos tratamientos comunes a voluntarios sanos y observó cuidadosamente los efectos secundarios. Este procedimiento es un *proving* o, en homeopatía moderna, un «estudio patogénico humano». Como resultado de su experiencia, Hahnemann desarrolló su tratamiento para los pacientes unificando los síntomas que producía una sustancia con los síntomas del enfermo, e hizo especial hincapié desde el principio en examinar concienzudamente todos los aspectos del estado de salud de la persona, incluyendo su estado mental y emocional, y sus pequeñas diferencias idiosincrásicas. Estas peculiaridades son las que permiten individualizar el tratamiento de cada paciente y no de cada enfermedad. Esto es lo que Hahnemann llamó «individualidad morbosa».

Debido a que la homeopatía se administra en dosis infinitesimales, existe un escepticismo *a prio-*

ri de la comunidad científica respecto a su eficacia. Sin embargo, la literatura médica sí proporciona evidencia científica de ensayos clínicos abiertos en este campo. Los estudios en homeopatía implican tres áreas de investigación:

- Comparación del tratamiento homeopático con placebo.
- Estudios comparando la efectividad de los tratamientos homeopáticos en condiciones clínicas concretas.
- Estudios de potenciales efectos biológicos, especialmente a diluciones ultraaltas.

Cinco estudios clínicos de revisiones sistemáticas y metaanálisis han evaluado la efectividad del tratamiento homeopático frente a placebo. Las revisiones muestran que, en conjunto, la calidad de la investigación clínica en homeopatía es baja.

Recientemente, se ha comunicado una reducción significativa de algunos efectos secundarios del tratamiento para el cáncer en dos estudios aleatorios controlados, lo que justifica la realización de investigaciones adicionales usando estudios con inclusión de mayor número de participantes[8].

Actualmente se está realizando un estudio clínico de investigación del *National Cancer Institute* (NCI) de una sustancia homeopática para tratar la mucositis inducida por la quimioterapia en niños.

Los medicamentos homeopáticos se regulan según la Ley del medicamento, y sólo se pueden adquirir en farmacias bajo prescripción médica[9].

Los efectos secundarios son mínimos, dada la extrema dilución de estas sustancias, por lo que no se conocen interacciones medicamentosas con los citostáticos. En Alemania, Francia, Suiza y Reino Unido la medicina homeopática se realiza de manera frecuentemente integrada o complementaria en algunos hospitales públicos.

Acupuntura o medicina tradicional china

El informe de la Conferencia sobre el desarrollo de la Acupuntura[10], que se llevó a cabo en el Instituto Nacional de la Salud de EE.UU. en 1997, muestra que la acupuntura es ampliamente practicada para la prevención del dolor y para otras condiciones de salud. En términos de evidencia, en este momento se considera que la acupuntura tiene valor clínico para el tratamiento de náuseas/vómitos, dolor, y algunas evidencias limitadas también sugieren que puede ser un tratamiento potencial para la depresión, el insomnio y la disnea.

Estudios preclínicos han documentado los efectos terapéuticos de la acupuntura, pero no han sido capaces de explicar cuál es el mecanismo fisiopatológico por el que funciona dentro del marco del sistema de medicina occidental. Se ha propuesto la teoría de que la acupuntura produce sus efectos terapéuticos por la conducción de señales electromagnéticas en una proporción más alta de lo normal, ayudando así a las sustancias bioquímicas inhibidoras del dolor (como endorfinas y células del sistema inmunológico) en lugares específicos del cuerpo. Además, los estudios han mostrado que la acupuntura puede alterar la química cerebral modificando la liberación de neurotransmisores y neurohormonas, y afectando las partes del sistema nervioso central relacionadas con la sensación y con las funciones involuntarias del cuerpo (como son las reacciones inmunes y los procesos por los cuales se regulan la presión sanguínea y la temperatura corporal).

La terapia láser se suele aplicar en pacientes en los que se haya realizado linfadenectomía para provocar un estímulo sin la necesidad de insertar agujas en la extremidad afectada.

La acupuntura es una de las terapéuticas médicas en la que más se ha trabajado a nivel de investigación clínica en pacientes oncológicos. Hemos tratado de resumir de una manera sencilla los resultados de los principales ensayos clínicos realizados para el control de síntomas en pacientes oncológicos (Tabla 3). De estos estudios se deduce que la acupuntura y la digitopuntura sobre el punto l6PC (que se halla proximal al túnel carpiano y que estimula el nervio mediano y sus ramas autonómicas, modulando el sistema vagal a nivel central) dispone de evidencia científica suficiente para el control de náuseas y vómitos posquimioterapia.

Asimismo, en el caso del dolor postoperatorio, en un ensayo controlado, aleatorizado, de 259 pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor por cáncer, la acupuntura redujo la necesidad de

Tabla 3. Estudios con acupuntura en el tratamiento de síntomas relacionados con el cáncer[11]

Síntoma	Diseño del estudio	N.º de pacientes	Resultado
Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia	Metaanálisis de 11 ensayos clínicos aleatorizados	1.247	Reducción del porcentaje de episodios agudos (Ezzo, et al.[12])
Xerostomía	Estudio piloto	67	Mejora en el flujo de saliva (Blom, et al.[13])
	Estudio piloto	38	68% respuestas (Blom, et al.)
	Fase I-II	37	Aumento salivación (Wong, et al.[14])
	Estudio piloto	50	70% respuestas (Johnstone, et al.[15])
Dolor	Aleatorizado	90	Disminución del EVA y menor incidencia del uso de analgésicos (Alimi, et al.[16])
Astenia	Fase II	37	Mejoría estado general (Vickers, et al.[17])
Síntomas vasomotores	Estudio piloto	13	Mejoría en la calidad de vida > 90% de pacientes (Johnstone, et al.[18])
Insomnio	Estudio piloto	18	Aumento de la secreción de melatonina (Spence, et al.[19])
Disnea	Estudio piloto aleatorizado	47	No diferencias respecto a placebo (Vickers, et al.[20])

analgesia pre y postoperatoria. En el dolor crónico o intratable asociado al cáncer o sus tratamientos convencionales (como cirugía y RT), la acupuntura puede permitir reducir la dosis de tratamiento analgésico necesario. Existen estudios aleatorizados y metaanálisis que confirman la eficacia de la acupuntura en esta indicación.

En conclusión, la acupuntura y la digitopuntura de Neiguan (P6) se han comparado con placebo y observación para comprobar su efectividad en náuseas y/o vómitos. Cuando se administra junto con el tratamiento antiemético estándar, se reducen significativamente los síntomas. Sin embargo, no se han llevado a cabo estudios en los que no se administrara tratamiento antiemético estándar junto a acupuntura o digitopuntura. En los estudios que se han incluido en este metaanálisis no se han registrado los efectos adversos, pero en otros estudios la acupuntura ha presentado muy pocos efectos adversos graves.

En un estudio piloto de 20 pacientes con cáncer en fase paliativa y disnea se observó mejoría subjetiva de los pacientes[21], pero sin encontrar diferencias estadísticamente significativas respecto al tratamiento con placebo.

La acupuntura ha demostrado ser efectiva en la mejoría de los síntomas relacionados con la xerostomía post-RT resistente al tratamiento habitual con pilocarpina[22], y parece reducir los síntomas vasomotores asociados con la manipulación hormonal en pacientes con cáncer de mama y próstata[23].

Se precisa precaución para el tratamiento con acupuntura en caso de:

– Pacientes con trombocitopenia o en tratamiento con anticoagulantes por el mayor riesgo de hemorragia.
– Pacientes de consistencia asténica por el riesgo de lesión en órganos vitales (pulmón, corazón) de manera accidental al pinchar a nivel intercostal.
– Pacientes con cáncer de mama y vaciamiento ganglionar axilar en el brazo intervenido.

Los efectos adversos más frecuentes son astenia o dolor en el lugar de la punción, aunque suelen ser de intensidad leve.

Ayurveda

La medicina ayurvédica[24] se originó en la India hace varios miles de años, y es uno de los sistemas holísticos médicos de salud más antiguos del mundo. Su objetivo es integrar cuerpo, mente y espíritu para ayudar a prevenir las enfermedades y promover el bienestar y la longevidad. Uno de los propósitos más importantes de la práctica y medicina ayurvédicas es restablecer la armonía y equilibrio en cuerpo y mente. Algunos de los tratamientos principales del Ayurveda incluyen dieta, ejercicio, meditación, hierbas, masaje, exposición a la luz solar y respiraciones controladas. Las creencias principales en Ayurveda que corresponden a la salud y la enfermedad son:

– Interconexión: se basa en la creencia de que todas las cosas del universo están unidas entre sí, y que cada individuo (microcosmos) contiene los cinco elementos que se encuentran en el universo (macrocosmos): el éter, el aire, el fuego, el agua y la tierra. La enfermedad aparece cuando una persona no se encuentra en armonía con el universo y la naturaleza.
– Constitución básica: las tres calidades o energías de fuerza de vida llamadas *doshas* (*vata*, *pitta* y *kapha*) forman importantes características de la constitución y control de las actividades corporales. Cada *dosha* es una combinación de dos de los cinco elementos universales. La posibilidad de que una persona contraiga cierto tipo de enfermedad está relacionada con la manera en la cual estas *doshas* están equilibradas, el estado físico del cuerpo, la fortaleza del fuego digestivo y factores mentales o de modo de vida.

El diagnóstico ayurvédico[25] se basa en la realización de la historia clínica, la inspección y la palpación. Los tratamientos ayurvédicos generalmente usan varios abordajes al mismo tiempo, y requieren cambios higienicodietéticos. Los alimentos y la dieta son componentes importantes de la práctica ayurvédica, así que varios tratamientos se basan en hierbas y plantas, aceites, especies comunes (tales como la cúrcuma) y otras sustancias naturales, así como el yoga o la meditación.

Puede haber algunos riesgos[26] con el uso sin supervisión de la medicina ayurvédica debido a posibles interacciones y toxicidad con otros fármacos. Un estudio en EE.UU. encontró que de 70 medicinas ayurvédicas adquiridas sin prescripción médica, una quinta parte de las mismas contenían contaminantes tipo plomo, mercurio y/o arsénico en niveles que podrían ser nocivos[27]. Está pendiente la regulación de la práctica de medicina ayurvédica en España.

Naturopatía

La naturopatía[28] ve la enfermedad como la manifestación de las alteraciones de los procesos mediante los cuales el cuerpo se cura por sí mismo. Enfatiza la restauración de la salud más que el tratamiento de la enfermedad. Los médicos naturópatas emplean una variedad de prácticas de curación, incluyendo dieta y nutrición clínica, medicina basada en plantas, hidroterapia, etc. En enfermos oncológicos puede ayudar a tratar algunos de los trastornos dietéticos que sufre el paciente.

Terapias basadas en plantas

Los suplementos de plantas[29] pueden actuar del mismo modo que un fármaco; por lo tanto, pueden causar efectos secundarios o interacciones farmacológicas si no se utilizan correctamente o si se ingieren en grandes cantidades.

Algunos de estos tratamientos se utilizan en la prevención primaria para el desarrollo del cáncer, otros en el tratamiento una vez diagnosticado y algunos en la prevención secundaria. En la tabla 4 se exponen algunos de los preparados de plantas más usados, y a continuación se comentarán según la indicación clínica.

TERAPIAS USADAS EN PREVENCIÓN PRIMARIA

Numerosas plantas y vitaminas han sido propuestas como agentes preventivos del cáncer en pacientes sanos o en aquellos con alto riesgo de desarrollar tumores[30]. La mayor evidencia es la epidemiológica, basada en grandes encuestas o estudios caso-control, con tan sólo algunos estudios controlados, aleatorizados o de cohorte. Muchos de los agentes propuestos contienen antioxidantes, basándose en la premisa de que la prevención del daño oxidativo puede disminuir el riesgo de cáncer.

El inconveniente de esta premisa es que algunos tratamientos antitumorales (radioterapia, fármacos alquilantes, derivados del platino, antraciclinas…) dependen del daño oxidativo que producen a nivel celular para actuar, de manera que estudios sobre el efecto de los antioxidantes junto con tratamientos oncológicos ofrecen resultados mixtos: algunos muestran efectos antagónicos, otros sinergismo y la mayor parte ninguna interacción significativa[31].

Todavía existe controversia en esta área de estudio, y estas sustancias no se pueden recomendar de manera generalizada porque podrían existir interacciones farmacológicas todavía no conocidas[32]. Algunos ejemplos que contienen sustancias antioxidantes serían las vitaminas A, C y E, el licopeno, el té verde, la soja, el extracto de semilla de uva, la melatonina o el selenio. A continuación se describen los más utilizados.

Licopeno

El licopeno[33] es un carotenoide presente en el plasma, el hígado, las glándulas adrenales, los pulmones, la próstata, el colon y la piel, en proporciones mucho mayores que otros carotenoides. La mayoría del licopeno de la dieta procede de los tomates y sus productos derivados, aunque también está presente en los albaricoques, la uva, la guayaba, el aceite de palma o la sandía. Se han observado propiedades antioxidantes y antiproliferativas en estudios preclínicos, y hay más de 75 estudios caso-control o cohorte sobre la asociación entre la alta ingesta de tomates y los niveles de licopeno en plasma, con el riesgo de cáncer. Aproximadamente dos tercios de estos estudios sugieren una reducción del riesgo de desarrollar cáncer, aunque menos de la mitad de estos estudios son estadísticamente significativos. No hay datos prospectivos disponibles y hay sólo un número limitado de estudios sobre suplementos concentrados de licopeno.

Vitamina C

Se han llevado a cabo estudios limitados sobre el uso de vitamina C en la prevención del cáncer[34]. Desde los años 80 existen evidencias epidemiológicas que correlacionaban una dieta rica en vitamina C con una reducción del riesgo de desarrollar cáncer, aunque el uso de esta vitamina se correlacionaba también con un cierto estilo de vida (dieta, ejercicio...) que podía confundir los hallazgos. Un estudio prospectivo subsiguiente no encontró ninguna reducción en la tasa de cáncer de mama. Las evidencias preclínicas de una reducción en la agregación plaquetaria sugieren que el riesgo podría ser mayor que el beneficio. Los pacientes podrían experimentar síntomas hemorrágicos antes de la interrupción abrupta de megadosis crónicas.

Selenio

Es un mineral que se encuentra en el suelo, el agua y ciertos alimentos[35]. Es un elemento esencial en algunas rutas metabólicas, incluida la de la glutatión peroxidasa y, a través de esta y otras vías, parece promover la actividad antioxidante.

Estudios en laboratorio han mostrado algunos mecanismos potenciales para el efecto beneficioso del selenio en cáncer de próstata, incluyendo un descenso en los receptores de andrógenos y de la producción de PSA, efectos antioxidantes, inhibición de la angiogénesis y de la apoptosis. Evidencias iniciales sugieren que los suplementos de selenio reducen el riesgo de desarrollar cáncer de próstata en varones con un nivel basal de PSA normal y un nivel bajo de selenio en sangre. Se han realizado estudios bien diseñados incluyendo el Estudio Nacional de Prevención Nutricional del Cáncer (NPC), y el todavía en marcha Estudio de Prevención con Vitamina C y Selenio (SELECT)[36], así como en la población general y estudios caso-control[37].

El NPC se llevó a cabo en 1.312 americanos, objetivándose que 200 mg/d de selenio reducían la incidencia global de cáncer de próstata, aunque estos efectos protectores sólo se observaban en varones con un nivel de PSA basal menor o igual a 4 ng/ml y en aquellos con un nivel de selenio bajo en plasma[38]. El estudio NPC fue diseñado en un principio para medir el desarrollo del melanoma, y, por lo tanto, estos resultados en próstata no pueden ser considerados definitivos. Para solucionar esta cuestión, se están llevando a cabo más estudios: el estudio SELECT se está realizando actualmente con un objetivo de 32.400 hombres con niveles de PSA basal menor o igual a 4 ng/ml y con un nivel de selenio bajo en sangre. SELECT empezó en 2001, y se esperan resultados para 2013.

No se conoce si el selenio es útil para prevenir la progresión o recurrencia de la enfermedad en pacientes diagnosticados de cáncer de próstata[39]. Por lo que parece, no lo es en hombres con un nivel de PSA elevado o con valores de selenio en sangre por encima del límite superior de la normalidad, sin diagnóstico de malignidad. Aún no está claro si los hombres con riesgo (o todos ellos) deberían tener una determinación basal de los niveles plasmáticos de selenio; los resultados de SELECT podrían dar una orientación al respecto. Existen evidencias de la relación entre niveles bajos de selenio y un riesgo mayor de cáncer de próstata, y se han sugerido algunos mecanismos del efecto beneficioso de los suplementos de selenio[40].

En el estudio NPC no se vieron beneficios en cáncer de pulmón o colorrectal; no obstante, se observó una disminución del riesgo de cáncer en general.

DERIVADOS DE PLANTAS USADOS EN EL TRATAMIENTO Y LA PREVENCIÓN SECUNDARIA DEL CÁNCER

Muérdago *(Viscum album L.)*

Debido a su uso en Europa (sobre todo Alemania y algunas zonas de España), se cree conveniente incorporar la revisión de la literatura realizada. El muérdago *(Viscum album L.)*[41] es una planta semiparásita de la familia de las lorantáceas que crece en las ramas de algunos tipos de árboles. En el laboratorio y en algunos estudios con animales se descubrió que las preparaciones de muérdago son estimulantes del sistema inmunológico (aumentando la producción de factor de necrosis tumoral por los macrófagos y los niveles de interleucina 1 e interleucina 6), y también poseen actividad citotóxica sobre las células neoplásicas.

La mayoría de estudios clínicos de investigación han tenido puntos débiles muy importantes que ponen en duda los hallazgos encontrados. Hubo tres estudios clínicos controlados, aleatorizados, fase III, conducidos en Europa, que no mostraron diferencias significativas en supervivencia, respuesta tumoral o efectos inmunológicos. Actualmente, se conduce un estudio fase I y otro fase II en EE.UU.

Si bien el muérdago se puede tomar como un té, las dosis terapéuticas generalmente se administran en forma de inyección subcutánea, y algunas veces directamente de forma intratumoral. Las dosis se aumentan gradualmente y se ajustan de acuerdo con el estado de salud general del paciente, el sexo, la edad y el tipo de cáncer. Si bien la planta de muérdago es venenosa (especialmente el fruto), los extractos comerciales de muérdago tienen efectos secundarios mínimos. Las inyecciones usualmente producen febrícula, síntomas seudogripales y, en ocasiones, náuseas y

dolor abdominal. A nivel local puede aparecer inflamación tras la punción. Se han comunicado efectos secundarios graves como convulsiones y muerte. Los extractos de muérdago están contraindicados en pacientes en tratamiento antidepresivo con inhibidores de la monoaminooxidasa (ya que la interacción puede causar crisis hipertensiva), en la infancia, alergia a proteínas, y en caso de infecciones crónicas tales como la tuberculosis.

Se comercializan bajo varios nombres, la mayoría de los cuales se encuentran disponibles en Europa (Iscador®, Helixor®, Eurixor®, Isorel®). También se encuentra en América y en Corea, pero solamente se utilizan las especies europeas en el tratamiento para el cáncer. Se considera que no existe evidencia científica suficiente para su uso.

Maitake *(Grifota frondosa)*

Otra planta cuyo uso ha sido muy difundido, sobre todo en internet, es el extracto de seta maitake[42], que ha sido usada tradicionalmente en Japón como parte de la dieta y como medicina. Este agente se ha hecho popular entre los pacientes con cáncer, aunque no existan demasiadas evidencias científicas, basándose en sus propiedades inmunomoduladoras. En estudios preclínicos, los polisacáridos del maitake, como el β–glucano, se han asociado con mecanismos antitumorales mediados por el huésped, como la inducción de la óxido nítrico sintetasa por parte de la fracción D del maitake, el incremento del factor de necrosis tumoral del macrófago o la antiangiogénesis.

En un pequeño estudio de serie de casos de 2002, la terapia con polvo de maitake y la fracción β–glucano se asoció a regresión del tumor en más del 50% de los casos en pacientes con estadio II-IV en cáncer de hígado, mama y pulmón; mientras que no se observaron respuestas clínicas en leucemia, cáncer gástrico o tumores cerebrales. Esta serie no fue bien descrita, con información limitada en cuanto a las características basales de los pacientes, por lo que comprometía el resultado encontrado.

Aunque el maitake no está bien estudiado, un largo historial de uso dietético sugiere su seguridad a bajas dosis. Los posibles efectos adversos de los extractos concentrados serían, según investigación con animales, fundamentalmente hipoglucemia e hipotensión. No está claro si este agente interaccionaría con citostáticos.

Extracto de seta shiitake *(Letinula edodes)*

Al igual que el maitake, se usa tradicionalmente en Japón como parte de la dieta y medicina[43]. Se han obtenido evidencias preclínicas de potenciación de la inmunidad celular e inhibición del crecimiento del tumor por parte del lentinano y el krestino, dos de sus compuestos polisacáridos. Las limitadas observaciones en humanos incluyen una serie de casos de 62 hombres con cáncer de próstata localmente avanzado o metastásico a los que se administró shiitake durante 6 meses. Se observó una progresión de la enfermedad en el 38%, con enfermedad estable en el resto y un incremento medio del PSA del 6,4%.

Se han publicado múltiples informes sobre alergias provocadas por contacto o ingestión, incluyendo *rash,* necrólisis epidérmica tóxica y fotodermatitis, por lo que se desaconseja su uso rutinario.

Soja y derivados *(Glycine max)*

El uso terapéutico de la soja ha recibido gran cobertura por parte de la prensa debido a su uso potencial como terapia hormonal sustitutiva[44]. Se han mostrado evidencias sólidas del beneficio de la soja en la reducción del colesterol, como fuente dietética de proteínas y como alivio de los síntomas vasomotores asociados a la menopausia.

Los isoflavonoides de la soja actúan sobre los receptores de estrógeno con una actividad mixta (agonista/antagonista) y, como tal, son fitoestrógenos. Estos constituyentes compiten con el estradiol por la unión al receptor. Se ha comprobado un efecto dependiente de dosis, con efecto antagonista a dosis bajas y agonista a dosis altas. Los isoflavonoides pueden tener también propiedades antioxidantes. Estudios en laboratorio y con animales con la genisteína (uno de los isoflavonoides de la soja) han observado efectos sobre la inhibi-

ción de la tirosina cinasa, propiedades antiangiogénicas e inductoras de la apoptosis. Sin embargo, la genisteína ha mostrado incrementar el tamaño de células tumorales pancreáticas *in vitro*. Actualmente, no hay estudios humanos de confianza sobre el uso de los isoflavonoides de la soja para el tratamiento antitumoral.

También como agentes potencialmente estrogénicos han sido usados en cáncer de próstata, aunque las evidencias siguen siendo poco concluyentes[45]. Debido a sus efectos estrogénicos, el uso de suplementos de soja es generalmente desaconsejado en pacientes con cáncer de mama con receptores de estrógenos positivos. Estudios preliminares sobre el control de los sofocos en mujeres con cáncer de mama sugieren una posible seguridad, aunque los resultados de estudios que están en marcha aportarán datos definitivos. Estudios preliminares en humanos muestran que un uso a medio plazo de isoflavonoides de la soja no provoca hipertrofia de endometrio.

En teoría, los suplementos de soja pueden interferir con regímenes de quimio o radioterapia debido a sus propiedades antioxidantes. Hay que tener precaución con los anticoagulantes, debido a las evidencias en animales de inhibición de la agregación plaquetaria.

Dietas especiales y nutrición

Las dietas que los pacientes diagnosticados de cáncer usan comúnmente pueden describirse como restrictivas, suplementarias o simplemente un cambio en los hábitos alimenticios. Actualmente muchos servicios de oncología disponen de un servicio de dietética y nutrición que se encarga del asesoramiento y tratamiento de los pacientes oncológicos[46]. A continuación se resumen dos de las dietas más difundidas entre los pacientes.

Dieta Gerson

Desarrollada en los años 30 por Gerson, fisiólogo alemán. La terapia Gerson tiene el objetivo de corregir los disbalances electrolíticos que se cree son los responsables de la progresión del tumor. La terapia implica una dieta lactovegetariana, baja en sodio y alta en potasio, zumos de frutas, vitaminas, vegetales frescos y, en algunas ocasiones, enemas de café. Este tratamiento se administra en una clínica de Tijuana y es coordinada por la oficina en California del Instituto Gerson. En España, a algunos pacientes se les somete a dietas semejantes como terapia alternativa. Se han llevado a cabo pocos estudios sobre estas terapias. Se publicó un análisis de un pequeño estudio retrospectivo en pacientes con melanoma tratados entre 1975-1990, con resultados favorables en cuanto a supervivencia libre de enfermedad comparados con controles históricos. Sin embargo, no hay datos prospectivos disponibles.

Dieta macrobiótica

Es una de las dietas más recomendadas en foros alternativos, y fue desarrollada por Ohsawa en 1959. La dieta macrobiótica es parte de uno de los intentos de lograr el equilibrio aplicando los principios orientales del ying y el yang a la selección de los alimentos. Los cereales y las verduras están considerados el centro ideal de una dieta que también incluye alubias, pescados, aves, frutas, semillas, nueces y condimentos. Si bien no hay alimentos prohibidos, algunos pueden estar limitados en un contexto terapéutico. Se recomienda ingerir la mayoría de los alimentos (incluyendo la fruta) cocidos. En la versión antigua de esta dieta el paciente se limitaba a comer solamente cereales. Esta dieta ya no se practica debido a las deficiencias nutricionales graves que podía producir (sobre todo déficit de proteínas, vitaminas D_1 y B_{12}, hierro y calcio). Hay dietas más recientes y menos estrictas que pueden ser adecuadas en cuanto a la nutrición si se formulan de forma apropiada para algunos pacientes.

Cartílago de tiburón

El uso de cartílago de tiburón en pacientes con cáncer se hizo popular en los años 80[47], después

de algunos informes de curaciones milagrosas, muchas de las cuales fueron dadas a conocer por un mismo autor. Las primeras justificaciones del uso de cartílago de tiburón en cáncer se basan en que los tiburones no desarrollan tumores (lo que más tarde se comprobó que era falso).

Se han comunicado, aunque no publicado, estudios preclínicos, informes de casos, y estudios fase I y fase II en humanos, mostrando propiedades antiangiogénicas y efecto inhibidor sobre proteasas.

Las preparaciones de cartílago de tiburón no están estandarizadas, y la revisión de productos ha mostrado que muchos contienen gran cantidad de agua. El cartílago de tiburón contiene más del 25% de calcio y se ha asociado con hipercalcemia.

El efecto adverso más común está en relación con síntomas derivados de la hipercalcemia como epigastralgias y náuseas. En algunos estudios, el 5-10% de los pacientes dejaron de tomar cartílago de tiburón por toxicidad gastrointestinal, y entre el 20-40% experimentaron toxicidad en forma de disestesias y edemas periféricos en grado leve-moderado.

Un derivado del cartílago de tiburón llamado AE-941 (Neovastat®), un inhibidor de las metaloproteasas de la matriz celular, fue evaluado en un estudio fase II que incluía 144 pacientes[48]. En 22 pacientes con carcinoma de célula renal, se observó una ventaja en la supervivencia significativa en aquellos que tomaban 240 ml/d sobre aquellos que tomaban 60 ml/d. Además, se observaron dos respuestas objetivas en el primer grupo. Basándose en estos resultados, hay un estudio fase III en marcha en pacientes con cáncer renal y cáncer de pulmón.

TRATAMIENTO DE APOYO CON TERAPIAS COMPLEMENTARIAS

Prevención de la toxicidad de la quimioterapia

Algunas TCA han sido usadas o evaluadas para la prevención o el control sintomático derivado de la quimiotoxicidad, aunque no se han demostrado beneficios claros. La medicina homeopática puede ser útil en este contexto.

- La coenzima Q10 ha sido estudiada para la prevención de la cardiotoxicidad asociada a antraciclinas, basada en su supuesto efecto antioxidante, sin resultados concluyentes.
- Los ácidos grasos omega-3 también se han sugerido para este propósito, así como las vitaminas A y C, sin evaluación científica evaluable.
- Un estudio inicial en humanos sobre la vitamina E en la prevención de la neuropatía asociada a cisplatino es prometedor, pero no concluyente[49].
- En China, el danshen *(Salvia miltiorrhiza)* y el dong quai *(Angelica sinensis)* se usan para tratar la toxicidad pulmonar de la bleomicina, sin estudios científicos disponibles.
- Otras opciones usadas pero no probadas para la quimiotoxicidad son el astrágalo *(Astragalus membranaceus), Ginkgo biloba,* té de Essiac y el *Panax ginseng,* así como la acupresión, la hipnoterapia, la relajación…

Caquexia

Ninguna TCA ha demostrado que sea efectiva contra la pérdida de peso o la anorexia asociada a determinados tumores[50]. Dos estudios aleatorizados y controlados no muestran beneficio de los suplementos de omega-3 o aceite de pescado en pacientes con cáncer y síndrome de caquexia-anorexia.

Por otra parte, un estudio evaluó el efecto del cannabis sobre la caquexia[51], en el que no se encontraron diferencias en el apetito o en la calidad de vida (medida según formularios QoL) entre el cannabis (CE), el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y placebo, ni tampoco entre CE y THC a las dosis investigadas.

Náuseas y vómitos[52]

Evidencias iniciales han mostrado la eficacia del uso del jengibre *(Zingiber officinale)*[53] o la acupuntura en las muñecas o acupresión, aunque no

han sido comparados con el tratamiento antiemético estándar. Existen múltiples TCA utilizadas en el tratamiento de las náuseas y vómitos, no probadas, como el té negro *(Camellia sinensis),* la caléndula *(Calendula officinalis),* el trébol *(Eugenia aromatica),* el *Sambucus nigra,* la lavanda *(Lavandula angustifolia),* el malvavisco *(Althaea officinalis),* la adelfa *(Nerium oleander),* la menta *(Mentha piperita),* la valeriana *(Valeriana officinalis),* el *Marrubium vulgare* y la *Discoreaceae,* así como aromaterapia, visualizaciones, hipnoterapia, masajes, terapia de polaridad y estimulación eléctrica transcutánea del nervio mediano. El tratamiento con homeopatía o acupuntura puede ser útil en algunos pacientes, como se ha comentado anteriormente.

Estreñimiento

Numerosas sustancias naturales se usan para el estreñimiento, y son frecuentemente recomendadas por los médicos. Hay sólidas evidencias sobre el efecto laxante del senna oral o el aloe vera látex, y hay buenas evidencias sobre el psilio *(Plantago ovata).*

RIESGOS ASOCIADOS CON EL USO DE ALGUNAS TERAPIAS

Interacciones medicamentosas

El riesgo más frecuente, si se usan derivados de plantas y vitaminas o suplementos dietéticos, es la posibilidad de presentar interacciones medicamentosas con el tratamiento convencional[54-56]. Sin embargo, existen pocas interacciones reconocidas. Entre ellas figura el uso repetido de la llamada «hierba de San Juan *(Hypericum perforatum)*», la cual presenta múltiples interacciones farmacológicas. El consumo de esta planta estimula la proteína P4503A4, de manera que, cuando se administra conjuntamente con algunos citostáticos (como el irinotecán), reduce los niveles plasmáticos del fármaco activo y, por lo tanto, su eficacia[57]. La hierba de San Juan puede aumentar el efecto de los antidepresivos y también puede interferir en el metabolismo de los antirretrovirales y de otros citostáticos por la inhibición de la vía metabólica del citocromo P450. También existen otras sustancias capaces de activar esta enzima (*Agnus-castus, Sanguinaria canadensis,* orégano, damiana y yuca) y producir el mismo tipo de interacciones, o inhibirla a nivel preclínico (cannabinoides, *Hydrastis canadensis,* uña de gato *[Uncaria tomentosa, Uncaria guianensis]*, *Equinacea angustifolia,* manzanilla *[Matricaria chamomilla]*), etc.

Tabla 4. Terapias basadas en plantas

Aceite esencial de almendras dulces	Palma enana americana
Ajo	Equinácea
Alfalfa	Essiac
Alga espirulina	*Gingko biloba*
Aloe vera	Hierba de San Juan
Caléndula	Jengibre
Chaparral	Kava
Cimifuga racemosa	Cúrcuma

El ginseng puede aumentar los efectos estimulantes de la cafeína (al igual que lo hacen el té, las bebidas gaseosas y el café). También puede producir hipoglucemias, por lo que hay que tener especial precaución en pacientes diabéticos en tratamiento con hipoglucemiantes orales o insulina. El ginkgo, cuando se administra con anticoagulantes orales o antiagregantes plaquetarios, puede aumentar el riesgo de hemorragia. También es posible que interactúe con ciertos medicamentos que modifican los niveles plasmáticos de glucosa. En cualquier caso lo recomendable es comunicar a su oncólogo el uso de plantas o suplementos con el fin de prevenir toxicidades inesperadas y a ser posible evitar su uso durante el tratamiento quimioterápico.

Riesgo de hemorragia

Son numerosísimas las sustancias capaces de aumentar el riesgo de sangrado y, por lo tanto, no

Tabla 5. Plantas y suplementos que pueden aumentar el riesgo de hemorragia o trombosis

Agentes que producen hemorragias	
Ajo (*Allium sativum*)	*Ginkgo biloba*
Agentes que pueden incrementar el riesgo de hemorragia	
Alfalfa (*Medicago sativa*)	Ginseng americano (*Panax quinquefolium*)
Angelica (*Angelica archangelica*)	Anís (*Pimpinella anisum*)
Arginina (L-arginina)	Corteza de álamo
Arándano (*Vaccinium myrtillus*)	Abedul (*Betula barosma*)
Apio (*Apium graveolens*)	Camomila (*Matricaria recutita*)
Clavo (*Eugenia aromatica*)	Dong quai (*Angelica sinensis*)
EPA (Ácido eicosapentanoico)	Aceite de pescado
Ajo (*Allium sativum*)	Gengibre (*Zingiber officinalis*)
Ginkgo (*Ginkgo biloba*)	Uva (*Vitis vinifera*)
Te verde (*Camellia sinensis*)	Rábano (*Radicula armoracia*)
Regaliz (*Glycyrrhiza glabra*)	Helecho (*Dryopteris filix-mas*)
Ácidos grasos omega-3	Cebolla
Perejil (*Petroselinum crispum*)	Flor de la pasión (*Passiflora incarnata*)
Higo chumbo (*Zanthoxylum spp*)	Trébol rojo (*Trifolium patense*)
Soja	Vitamina C
Vitamina E	Corteza de sauce (*Salix spp*)
Zanahoria silvestre	Lechuga
Agentes procoagulantes	
Coenzima Q10	DHEA (dihidroepiandrostendiona)
Ginseng	

Modificado de De Vita[36].

Tabla 6. Plantas con potencial efecto estrogénico

Soja (*Glycine max*)‡	Timo (*Thymus vulgaris*)
Alfalfa (*Medicago sativa*)	Cimifuga racemosa*
Sanguinaria (*Sanguinaria canadensis*)	*Arctium lappa*
Humulus lupulus†	Kudzu (*Pueraria lobata*)‡
Regaliz (*Glycyrrhiza glabra*)†	Granada (*Punica granatum*)†
Trébol rojo (*Trifolium pratense*)‡	*Marrubium vulgare L*
Yuca (*Yucca* spp)	

**Contiene estrógenos e isoflavonas.*
†Contiene estriol, estrona, estradiol o estrógenos.
‡Contiene isoflavonas.

Tabla 7. Plantas potencialmente fitoprogestágenas

Vitex agnus-castus	Sanguinaria (*Sanguinaria canadensis*)
Orégano (*Oregano* spp)	Damiana (*Turnera* spp)
Yuca (*Yucca* spp)	

Modificado de De Vita[36]. www.naturalstandard.com.

Tabla 8. Plantas y suplementos con potencial hepatotoxicidad

Vincapervinca (*Catharantus roseus*)	Mate (*Ileus paraguayensis*)	Polen de abeja
Teucrium chamaedrys	Tusilago (*Tussilago farfara*)	*Blighia sapida*
Niacina (Vitamina B3)	Dihidroepiandrosterona (DHEA)	*Echium* spp
Aesculus hippocastanum	*Equinaccea purpurea*	Niacinamida
Kava (*Piper methyisticum*)	*Plantago lanceolata*	*Echium fastuosum*
Cardo (*Cnicus benedictus*)	Lobelia (*Lobelia inflata*)	*Petasites hybridus*
Borraja (*Borago officinalis*)	L-tetrahidropalmatina (THP)	*Heliotropium* spp
Arbusto del té (*Crotalaria* spp)	Solideo (*Scutellaria lateriflora*)	*Ruta graveolus*
Chaparral (*Larrea tridentate*)	Tu-san-chi (*Gynura segetum*)	Senecio jacobea
Té de Paraguay (*Ilex paraguayensis*)	Valeriana (*Valeriana officinalis*)	*Curcuma longa*
Aceite abedul (*Betula lenta*)	Jin-bu-huan (*Lycopodium serratum*)	*Symphytum* spp
Sassafras (*Sassafras albidum*)	Camaleón blanco (*Atractylis gummifera*)	

Modificado de De Vita[36]. www.naturalstandar.com.

se deben administrar previamente a una intervención quirúrgica o si se están tomando fármacos anticoagulantes como heparina o acenocumarol (Tabla 5).

Sustancias con capacidad estrogénica (fitoestrógenos)

Se desaconseja el uso de numerosas plantas con capacidad estrogénica en pacientes con cáncer de mama con presencia de receptores de estrógeno positivos (Tablas 6 y 7). Las más conocidas son la soja y derivados, la *Cimicifuga racemosa* y el *Trifolium pratense*. Hay que advertir a las pacientes porque el consumo de estas sustancias es habitualmente recomendado para combatir los síntomas vasomotores secundarios a la menopausia. Existen numerosos estudios clínicos en curso, con el objetivo de aclarar este tema.

Sustancias con potencial hepatotoxicidad

La lista de plantas y suplementos que pueden producir toxicidad hepática es muy amplia, puesto que es el órgano principal que participa en el metabolismo de la mayoría de fármacos y/o productos naturales. Conviene avisar al médico del consumo de determinadas sustancias, para que no confunda una alteración de la biología hepática con otro problema derivado de la propia enfermedad o del tratamiento. Estas sustancias con potencial hepatotoxicidad deben ser usadas con precaución en combinación con citostáticos que pueden tener toxicidad hepática intrínseca (Tabla 8).

Alteraciones psicológicas o de calidad de vida

Hay algún dato aislado que revela que los pacientes con mayor miedo a la recidiva y mayor sintomatología depresiva son las personas que más usan terapias alternativas[58]. Quizás el mayor daño que puede causar el uso de TCA es el deterioro de la confianza en su oncólogo o en el equipo. Numerosas encuestas revelan que los pacientes no se atreven o no tienen oportunidad de discutir el uso de terapias complementarias con su oncólogo[59]. Esta situación perjudica al paciente ya que puede sufrir los efectos secundarios derivados de una interacción no deseada.

En nuestro país no se dispone de formación en terapias complementarias en las facultades de medicina, por lo que éste es un campo que precisa información y formación adicional del personal sanitario. Conviene recordar que para el paciente el uso de TCA puede representar el deseo de colaborar activamente en la superación de su enfer-

medad, y el médico informado aceptará de buen grado la confianza depositada por el paciente al consultar sobre el uso de tratamientos complementarios y al explicarle sus razones para usarlas.

TRATAMIENTO INTEGRAL DEL PACIENTE ONCOLÓGICO

En los últimos años existen una serie de datos que avalan la integración de las medicinas complementarias junto al tratamiento convencional, como se ha comentado en la revisión del tema realizada; fundamentalmente mediante la utilización de acupuntura para el control del dolor, el masaje en enfermos terminales, la musicoterapia o las técnicas de relajación para ayudar a combatir el estrés asociado a la enfermedad. Esto subraya el aumento de concienciación sobre la importancia de este tipo de tratamientos, conduciendo a la fundación y establecimiento de unidades de medicina complementaria en grandes hospitales, tanto para el tratamiento de pacientes como para promover la investigación clínica en este campo.

En España existe una experiencia piloto en el Servicio de Oncología Médica del Hospital de Mataró. El objetivo de este programa es potenciar una atención integral del paciente oncológico, tanto en la dimensión física como en la psicoemocional, y evaluar los resultados, así como el impacto que esta aplicación tiene en el consumo de recursos sanitarios.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Center for Complementary and Alternative Medicine. Disponible en: www.nccam.nih.gov.
2. Dy G, Bekele L, Hanson L, et al. Complementary and alternative medicine use by patients enrolled onto phase I clinical trials. J Clin Oncol 2004;22:4810-5.
3. Oh W, Kantoff P, Weinberg V, et al. Multicenter randomized phase II trial of the herbal supplement, PC-SPES, and diethylestilbestrol in patients with androgen-independent prostate cancer. J Clin Oncol 2004;22:3705-12.
4. Sparreboom A, et al. Herbal remedies in United States: potential interactions with anticancer agents. J Clin Oncol 2004;22:2489-503.
5. Jonas WB, et al. Alternative medicine learning from the past, examining the present, advancing to the future. JAMA 1998; 280: 1616.
6. Weiger WA, Smith M, Boon H, et al. Advising patients who seek complementary and alternative medical therapies for cancer. Ann Intern Med 2002;137:889.
7. Linde K, Hondras M, Vickers A, et al. Systematic reviews of complementary therapies an annotated bibliography. Part 3: Homeopathy. BMC Complementary and Alternative Medicine 2001;1:4.
8. Cucherat M, Haugh MC, Gooch M, et al. Evidence of clinical efficacy of homeopathy. A meta-analysis of clinical trials. HMRAG. Homeopathic Medicines Research Advisory Group. Eur J Clin Pharmacol 2000;56:27-33.
9. Jonas WB, Kaptchuk TJ, Linde K, et al. A critical overview of homeopathy. Ann Intern Med 2003;138:393-9.
10. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer principles and practice of oncology. 7.ª ed. Filadelfia: Lippincott; 2005.
11. Johnstone P. Complementary and alternative medicine: non-pharmacological interventions. Educational booklet. Am Soc Clin Oncol 2006.
12. Ezzo, et al. Acupuncture-point stimulation for chemotherapy-induced vomiting and nausea. J Clin Oncol 2005;23:7188-98.
13. Blom, et al. Long-term follow-up of patients treated with acupuncture for xerostomia. Oral Disease 2000;6:15-24.
14. Wong, et al. A phase II study in the use of acupuncture-like transcutaneous nerve stimulation in the treatment of radiation-induced xerostomia in head-and-neck cancer patients treated with radical radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;54:472-80.
15. Johnstone, et al. Acupuncture for xerostomia: clinical update. Cancer 2002;94:1151-6.
16. Alimi, et al. Analgesic effects of auricular acupuncture for cancer pain: a randomized, blinded, controlled trial. J Clin Oncol 2003; 21:4120-6.
17. Vickers, et al. Acupuncture for postchemoterapy fatigue. A phase II study. J Clin Oncol 2004;22:1731-5.
18. Johnstone, et al. Acupuncture for hot flashes secondary to cancer therapy: results of treating the eastern diagnosis of kidney water exhaust. Medical Acupuncture 2003;15:23-5.
19. Spence, et al. Acupuncture increase nocturnal melatonin secretions and reduces insomnia and anxiety: a preliminary report. J Neuropsych Clin Neurosci 2004;16:19-28.
20. Vickers, et al. Acupuncture for disnea in advanced cancer: a randomized, placebo-controlled pilot trial. BMC Palliat Cancer 2205; 18:4-5.
21. Filshie J, Penn K, Ashley S, Davis CL. Acupuncture for the relief of cancer-related breathlessness. Palliat Med 1996;10:145-50.
22. Johnstone PA, Peng YP, May BC, Inouye WS, Niemtzow RC. Acupuncture for pilocarpine-resistant xerostomia following radiotherapy for head and neck malignancies (1). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;50:353-7.
23. Hammar M, Frisk J, Grimas O, Hook M, Spetz AC, Wyon Y. Acupuncture treatment of vasomotor symptoms in men with prostatic carcinoma: a pilot study. J Urol 1999;161:853-6.
24. Bhatt AD. Clinical research on ayurvedic therapies: myths, realities and challenges. J Associated Physicians of India 2001;49:558-62.
25. Centers for Disease Control and Prevention. Lead poisoning associated with ayurvedic medications five states, 2000-2003. Morbidity and Mortality Weekly Report 2004;53(26):582-4.
26. Chopra A, Doiphode VV. Ayurvedic medicine core concept, therapeutic principles, and current relevance. Med Clin North Am 2002; 86:75-88.
27. Cassileth BR, Lucarelli CD. Herb-drug interactions in oncology. Londres: BC Decker; 2003.
28. Berdonces JL. Manual de medicina naturista. Barcelona: Océano Ambar; 2003.
29. Cebrián J. Diccionario de plantas medicinales. Barcelona: RBA Libros; 2002.
30. Agency for Healthcare Research and Quality. Effect of the supplemental use of antioxidants vitamin C, vitamin E, and coenzyme Q10 for the prevention and treatment of cancer. Evidence Report/ Technology Assessment no. 75. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; 2003. AHRQ Publication Number 04-E002.
31. Seifried HE, McDonald SS, Anderson DE, et al. The antioxidant conundrum in cancer. Cancer Res 2003;63:4295.
32. Weiger WA, Smith M, Boon H, et al. Advising patients who seek complementary and alternative medical therapies for cancer. Ann Intern Med 2002;137:889.
33. Giovannucci E. Tomatoes, tomato-based products, lycopene, and cancer: review of the epidemiologic literature. J Natl Cancer Inst 1999;91:317.
34. Moertel CG, Fleming TR, Creagan ET, et al. High-dose vitamin C vs. placebo in the treatment of patients with advanced cancer who

have had no prior chemotherapy. A randomized double-blind comparison. N Engl J Med 1985;312:137-41.
35. Dong Y, Lee SO, Zhang H, et al. Prostate specific antigen expression is down-regulated by selenium through disruption of androgen receptor signaling. Cancer Res 2004;64:19.
36. Klein EA. Clinical models for testing chemopreventive agents in prostate cancer and overview of SELECT: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial. Recent Results Cancer Res 2003; 163:212.
37. Li H, Stampfer MJ, Giovannucci EL, et al. A prospective study of plasma selenium levels and prostate cancer risk. J Natl Cancer Inst 2004;96:696.
38. Combs GF. Status of selenium in prostate cancer prevention. Br J Cancer 2004;91:195.
39. Stratton MS, Reid ME, Schwartzberg G, et al. Selenium and inhibition of disease progression in men diagnosed with prostate carcinoma: study design and baseline characteristics of the "Watchful Waiting" Study. Anticancer Drugs 2003;14:595.
40. Ganther HE. Selenium metabolism and mechanisms of cancer prevention. Adv Exp Med Biol 2001;492:119.
41. Ernst E, Schmidt K, Steuer-Vogt MK. Mistletoe for cancer? A systematic review of randomised clinical trials. Internat J Cancer 2003; 107:262-7.
42. Kodama N, Komuta K, Nanba H. Can maitake MD-fraction aid cancer patients? Alt Med Rev 2002;7:236.
43. DeVere White RW, Hackman RM, Soares SE, et al. Effects of a mushroom mycelium extract on the treatment of prostate cancer. Urology 2002;60:640.
44. Bruce J, et al. Meta-analysis of soy intake and breast cancer risk. J Natl Cancer Institute 2006;98:459-71.
45. Quella SK, Loprinzi CL, Barton DL, et al. Evaluation of soy phytoestrogens for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors: a North Central Cancer Treatment Group Trial. J Clin Oncol 2000;18:1068.
46. Carter JP, Saxe GP, Newbold V, Peres CE, Campeau RJ, Bernal-Green L. Hypothesis: dietary management may improve survival from nutritionally linked cancers based on analysis of representative cases. J Am College Nutrition 1993;12:209-26.
47. Miller DR, Anderson GT, Stark JJ, et al. Phase I/II trial of the safety and efficacy of shark cartilage in the treatment of advanced cancer. J Clin Oncol 1998;16:3649.
48. Batist G, Patenaude F, Champagne P, et al. Neovastat (AE-941) in refractory renal cell carcinoma patients: report of a phase II trial with two dose levels. Ann Oncol 2002;13:1259.
49. Pace A, Savarese A, Picardo M, et al. Neuroprotective effect of vitamin E supplementation in patients treated with cisplatin chemotherapy. J Clin Oncol 2003;21:927.
50. Bruera E, Strasser F, Palmer JL, et al. Effect of fish oil on appetite and other symptoms in patients with advanced cancer and anorexia/cachexia: a double-blind, placebo-controlled study. J Clin Oncol 2003;21:129.
51. Strasser F, et al. Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer related anorexia-cachexia syndrome: a multicenter, phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the cannabis-in-cachexia-study-group. J Clin Oncol 2006;24:3394-400.
52. Williams CJ, Price H, Serious K. A randomized trial of acupressure for chemotherapy induced emesis. Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol 1992;1394[abstract].
53. Ernst E, Pittler MH. Efficacy of ginger for nausea and vomiting: a systematic review of randomized clinical trials. Br J Anaesth 2000;84:367.
54. Palmer ME, Haller C, McKinney PE, et al. Adverse events associated with dietary supplements: an observational study. Lancet 2003;361:101.
55. Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review. Drugs 2001;61:2163.
56. Lambrecht J, Hamilton W, Rabinovich A. A review of herb-drug interactions: documented and theoretical. US Pharmacist 2000; 25:1.
57. Mathijssen RHJ, Verweij J, De Bruijn P, et al. Modulation of irinotecan (CPT-11) metabolism by St. John's wort in cancer patients. American Association for Cancer Research, 93rd Annual Meeting; abril 2002; San Francisco (CA).
58. DiGianni LM, Garber JE, Winer EP. Complementary and alternative medicine use among women with breast cancer. J Clin Oncol 2002;20(18):34.
59. Eisenberg DM. Advising patients who seek alternative medical therapies. Ann Intern Med 1997;127:61.

Psicooncología

Fabiola Cortés-Funes Urquijo, Almudena Narváez Arróspide y Anhara García Valverde

INTRODUCCIÓN

La génesis y evolución de la psicooncología transcurre principalmente durante las últimas tres décadas, teniendo sus comienzos en los años 50 en EE.UU. La primera unidad psiquiátrica se constituyó en el *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC), donde en 1977 la psiquiatra Holland asume el servicio de psiquiatría, anteriormente dirigido por Sutherland. La psicooncología se fue expandiendo por otros países del mundo; en concreto, en los años 80, las universidades de Valencia, Zaragoza y la Universidad Autónoma de Barcelona comienzan a interesarse por esta nueva disciplina. En 1996, Die Trill crea, en el Hospital Universitario Gregorio Marañón de Madrid, la primera unidad de psicooncología del país, después de haber hecho su tesis doctoral en el Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid) y haberse especializado en EE.UU.

Algunos factores sociales ayudaron a que la psicooncología evolucionara como disciplina profesional[1,2]. En los años 70, hubo un aumento de la tasa de supervivencia del cáncer, disminuyendo así el pesimismo que cercaba la enfermedad y permitiendo que el diagnóstico del cáncer se realizara con mayor frecuencia. A consecuencia de esto, se incrementó la atención a los pacientes terminales, con el objetivo de mejorar la calidad de vida en enfermedades crónicas, y sobre todo priorizando la atención a los aspectos humanos y cuidados suplementarios a estos pacientes.

A partir de estos hechos, muchos profesionales en varias partes del mundo trabajaron para construir un nuevo campo de trabajo: la psicooncología.

Según Holland[1], la psicooncología es «una subespecialidad de la oncología que atiende las respuestas emocionales de los pacientes en todos los estadios de la enfermedad, de sus familiares y del personal sanitario que los atiende (enfoque psicosocial), y del estudio de los factores psicológicos, conductuales y sociales que influyen en la morbilidad y mortalidad del cáncer (enfoque biopsicológico)».

Desde otra perspectiva, Cruzado[3] considera la psicooncología como «un campo interdisciplinario de la psicología y de las ciencias biomédicas dedicado a la prevención, diagnóstico, evaluación, tratamiento, rehabilitación, cuidados paliativos y etiología del cáncer, así como a la mejora de las competencias comunicativas y de interacción de los sanitarios, además de la optimización de los recursos para promover servicios oncológicos eficaces y de calidad».

Las principales áreas en las que el psicooncólogo interviene son las siguientes:

- Prevención. Desarrollo de programas de prevención y modificación de las conductas de riesgo y de educación para la salud, así como facilitar conductas de detección precoz y desarrollar programas de intervención en consejo genético.
- Evaluación. Realizando evaluaciones psicooncológicas del enfermo y de su familia integrando factores psicológicos, médicos y psicosociales, así como de pacientes candidatos a diferentes tratamientos médicos (trasplante de medula ósea, cirugía mutilante, etc.)[4].
- Intervención psicológica al paciente y a sus familiares, con el objetivo de mejorar la adap-

tación y calidad de vida ante el diagnóstico, tratamiento médico, revisiones, cuidados paliativos y duelo[2]. Los tratamientos psicológicos al paciente y a la familia serán discutidos con mayor profundidad a lo largo del capítulo.

- Docencia. Formación de otros profesionales en la atención emocional a pacientes, familiares y en las intervenciones con el personal sanitario.
- Investigación de aspectos comportamentales y sociales que están presentes en la enfermedad del cáncer, sus tratamientos o el sistema de atención[2]. El poder sistematizar y analizar estadísticamente las situaciones de los pacientes contribuye a ir mejorando el tipo de intervenciones a realizar.
- Intervenciones con el personal sanitario. Entrenar al personal sanitario en aspectos que afectan a su praxis diaria, tales como entrenamiento en habilidades de comunicación e intervención adecuada con el enfermo y su familia; en el manejo del estrés ante situaciones de alta intensidad emocional o crisis; en la identificación y abordaje sin desbordamiento emocional. Por otra parte, trabajar con aspectos del propio equipo interdisciplinario y entrenarles en habilidades de comunicación con el equipo, en especial evaluación y prevención del *burnout*. La coordinación con otros agentes del contexto sanitario y los servicios fundamentales dentro del proceso de intervención siempre que la situación lo requiera: psiquiatras, médico de familia, trabajadores sociales, asociaciones de pacientes, unidad del dolor, otras unidades implicadas en el proceso, etc.

EPIDEMIOLOGÍA

Existen algunos estudios de morbilidad psicológica en población oncológica. Uno de los primeros estudios es el de Derogatis, et al.[5], que después de estudiar a 215 pacientes con cáncer concluyó que casi la mitad de los pacientes con cáncer fueron diagnosticados de algún trastorno, tratándose en su mayoría de trastorno adaptativo, depresión mayor o *delirium*.

Grasi, et al.[6] estudiaron a 217 pacientes con cáncer, en los que el diagnóstico psiquiátrico más común fue el trastorno adaptativo (27%), seguido de depresión mayor (18%) y *delirium* (11%).

Los datos recogidos sobre una muestra de 195 pacientes atendidos en el Hospital 12 de Octubre de Madrid[7], en el año 2004, señalan que un 62,7% de los pacientes no cumplían criterios para ningún diagnóstico psicopatológico, pero presentaban diversos síntomas que eran susceptibles de intervención psicológica; el 18,4% de la muestra presentaba criterios diagnósticos para un trastorno adaptativo, y el 18,9% presentaba otro diagnóstico psicopatológico, entre los que se encontraban trastornos de ansiedad y del estado de ánimo.

Rodríguez Vega, et al.[8] encontraron, en una muestra de 534 pacientes oncológicos y 371 cuidadores familiares del Hospital Universitario La Paz de Madrid, que el 15,7% de los pacientes presentaban síntomas de ansiedad y el 14,6% de depresión, susceptibles de intervención psicológica. Asimismo, el 36,4% de los familiares presentaban síntomas de ansiedad y el 9,2% de depresión.

En esta misma línea, Cortés-Funes, et al.[9] estudiaron una muestra de 50 pacientes oncológicos ingresados y 44 familiares cuidadores principales, siendo significativamente mayor el nivel de ansiedad en los familiares cuidadores principales que en los pacientes, siendo las puntuaciones de ansiedad y depresión de ambos grupos indicadora de necesidad de intervención psicológica.

No son solamente los pacientes y familiares los que tienen riesgo de padecer algún tipo de reacción emocional, sino también el profesional sanitario que de forma más continua atiende las necesidades del paciente durante su ingreso, el que trabaja día tras día con el sufrimiento.

EVALUACIÓN

Desde el prediagnóstico hasta el final de los tratamientos, el paciente oncológico presenta una serie de necesidades psicosociales y espirituales que deben ser cubiertas. Asimismo, cuando el paciente

se enfrenta al final de su vida, estas necesidades son diferentes, pero igualmente importantes.

Dependiendo del equilibrio y reajuste que se efectúe entre las necesidades de distinta índole que posee el paciente y los recursos que percibe disponer para hacer frente a dichas necesidades o situaciones, la adaptación será adecuada o no. Desde este marco surgen los trastornos psicopatológicos derivados de una adaptación deficiente a los diferentes momentos de la enfermedad.

Todas estas necesidades, así como la posible aparición de trastornos psicopatológicos, van a dirigir nuestra intervención. De este modo, no es lo mismo tratar a una persona con un diagnóstico reciente de cáncer de pulmón que a otra que ha superado un linfoma de Hodgkin, etc.; ni a un joven adulto o a un anciano. Aquí podemos observar que hay variables personales de los pacientes que influyen de manera significativa en las necesidades y problemas que presentan, así como en nuestra intervención.

El primer paso para la realización de una intervención adecuada por nuestra parte es hacer una evaluación inicial de las necesidades tanto del paciente como de la familia. Esta evaluación nos indicará las necesidades existentes, así como la presencia o ausencia de un diagnóstico psicopatológico.

Todo lo anteriormente expuesto hace referencia al paciente adulto; en el caso en que el diagnóstico se realice en la infancia, tanto la evaluación como la intervención tendrán que adecuarse al momento evolutivo del niño[10]. El tipo de intervención, así como la manera en que el niño se adapta a esta situación, puede ser objeto de un capítulo independiente.

Áreas de evaluación[2]

Diagnóstico psicopatológico multiaxial DSM-IV[11]

El diagnóstico psicológico se realiza de forma multiaxial, es decir, una evaluación en varios ejes, cada uno de los cuales hace referencia a un área. El eje I refleja los trastornos clínicos y otros problemas que pueden ser objeto de atención clínica; en el eje II se reflejan los trastornos de la personalidad y la presencia de retraso mental; en el eje III, las enfermedades médicas (en este eje aparecería la enfermedad oncológica); en el eje IV se reflejan los problemas psicosociales y ambientales, y el eje V da una puntuación de la actividad global.

Evaluación de las capacidades cognitivas (atención, lenguaje, pensamiento, orientación, memoria, afecto)

Esta evaluación se realiza mediante la observación y entrevista, tanto estructurada como semiestructurada.

Estado emocional

Medir el estado emocional del paciente y la familia es fundamental para la intervención psicológica. Esto lo realizamos mediante entrevista semiestructurada o utilizando cuestionarios específicos, los cuales van a medir, asimismo, la eficacia de nuestra intervención.

Calidad de vida

Es un concepto multidimensional y subjetivo cuya evaluación es de suma importancia dentro del contexto oncológico, tanto para su estado psicológico, como para las decisiones terapéuticas. En la actualidad, existen numerosos cuestionarios que evalúan la calidad de vida, tanto en la escala general como específica, en función de la enfermedad oncológica.

Apoyo familiar y social

Evaluar el apoyo social percibido y familiar en población oncológica nos puede ayudar a predecir

el estado de salud y la adaptación ante acontecimientos estresantes y ante las demandas de la enfermedad. Las personas con escaso apoyo social y familiar tienen menos conductas preventivas, se diagnostican con la enfermedad más avanzada, presentan menor adherencia a los tratamientos y el impacto de la enfermedad es mayor.

Otras áreas a evaluar

La satisfacción del paciente y/o la familia con la información, la adaptación a la enfermedad y/o tratamientos, la toma de decisiones, la adherencia a los tratamientos y el estilo de afrontamiento. Todas éstas son variables fundamentales que serán evaluadas para indagar en qué medida están afectando al proceso de adaptación a la enfermedad e intervenir.

Instrumentos psicométricos

Existen una serie de instrumentos psicométricos que se vienen utilizando tradicionalmente en los pacientes oncológicos; la mayoría están validados con población española[12].

Síntomas psicológicos, emocionales y cognitivos

- *Symptoms Checklist-R* (Derogatis, 1977; 1983).
- Breve inventario de síntomas (BSI) (Derogatis, 1983).
- Perfil de estados de humor (POMS) (McNair, et al., 1971).
- Inventario de ansiedad estado-rasgo (STAI E-R) (Spielberger, et al., 1970).
- Escala de ansiedad de Hamilton (Hamilton, 1960).
- Inventario de depresión de Beck (BDI) (Beck, et al., 1961).
- Escala de depresión de Zung (Zung, 1965).
- Escala de depresión y ansiedad hospitalaria (HADS) (Zigmond y Snaith, 1983).
- Miniexamen cognoscitivo (Lobo, et al., 1979-1994)[13].

Calidad de vida

- Globales:
  - Escala de actuación de Karnofsky (Karnofsky y Burchemal, 1949).
  - Índice de calidad de vida (Spitzer, et al., 1981).
- Específicos:
  - Índice de vida funcional-cáncer (FLIC) (Schipper, et al., 1984).
  - Sistema de evaluación de rehabilitación en cáncer (CARES) (Schag y Heinrich, 1988).
  - Índice de calidad de vida (Padilla, et al., 1983).
  - Cuestionario de calidad de vida. Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) (Aaronson, et al., 1987; 1988).
  - Cuestionario de salud SF-36 (Ware, 1993)[14].

Síntomas de enfermedad

- Escala de síntomas de malestar (SDS) (McCorkle y Young, 1978).
- Inventario de síntomas de Rotterdam (Haes, et al., 1987).
- Perfil de síntomas de enfermedad (SIP) (Bergner, et al., 1976).
- Cuestionario de síntomas y preocupaciones en pacientes de cáncer terminal (Comas, et al., 1990).

Efectos de los tratamientos

- Índice de náuseas y vómitos Rhodes (Rhodes, et al., 1983).
- Evaluación de náuseas y emesis de Morrow (MANE) (Morrow, 1984).
- Cuestionario de quimioterapia de cáncer de mama (BCQ) (Levine, et al., 1988).

Apoyo social y familiar

- Escala de ajuste diádico (DAS) (Relaciones de pareja) (Spainer, 1976).

Tabla 1. Respuestas normales de adaptación y respuestas desadaptativas

Respuestas adaptativas	Respuestas desadaptativas
– Negación – Cólera difusa – Cólera contra la enfermedad – Llanto – Miedo: a los tratamientos, a los efectos secundarios, a los cambios, a la vuelta a la vida cotidiana, etc. – Realización de proyectos planeados – Esperanza realista – Negociación	– Culpabilidad – Negación patológica – Rabia prolongada – Cólera contra las personas – Crisis de llanto violentas – Angustia – Peticiones imposibles – Desesperación – Manipulación

– Cuestionario de apoyo social funcional de Duke-Unc (Broadhead, et al., 1988).
– Escala de apoyo social de Michigan (Levy, et al., 1990).
– Escala de relaciones familiares (FRI, 1994)[15].

Afrontamiento al estrés

– Escala de ajuste mental al cáncer (MAC) (Morey y Creer, 1989).
– Escala de control emocional de Courtauld (Watson y Creer, 1983).
– Cuestionario de afrontamiento al estrés para pacientes oncológicos (CAEPO) (González, 2004)[16].

Dolor

– Cuestionario de dolor de McGill (MPQ) (Melzack, 1975).
– Tarjeta de evaluación del dolor del *Memorial* (CARD, MPAC) (Fishman, et al., 1987).
– Cuestionario breve de dolor de Winconsin (BPI) (Cleeland, 1992).

En función de la evaluación realizada previamente, el tratamiento irá enfocado a cubrir esa área. Es importante distinguir entre las respuestas normales de adaptación a la enfermedad y/o tratamientos y las respuestas no adaptativas, que en algunos casos forman parte de un diagnóstico psicopatológico (Tabla 1).

INTERVENCIÓN

Las intervenciones varían en función del momento del proceso en el que se encuentre el paciente.

Fases de la enfermedad y posibles intervenciones

Prediagnóstico

Esta fase se caracteriza porque el paciente tiene que someterse a múltiples pruebas diagnósticas, en ocasiones partiendo de una situación asintomática, y por la incertidumbre que esto provoca. El tiempo de espera hasta que se llega a conocer el diagnóstico puede ser largo y angustioso. En este momento se empieza a ver cómo es el estilo de afrontamiento del paciente, ya que puede estar muy preocupado por los resultados y seguir buscando hasta que llegue al diagnóstico (afrontamiento activo), puede no hacer caso a síntomas de larga evolución (afrontamiento de evitación), puede no seguir recomendaciones médicas (nega-

ción), puede pensar que no hay salida y esto es lo peor del mundo (fatalismo), puede intentar afrontar las decisiones médicas con ánimo (espíritu de lucha)... El estilo de afrontamiento de un paciente suele ser el mismo a lo largo de los diferentes momentos de la enfermedad.

Diagnóstico

El diagnóstico de una enfermedad oncológica produce un gran impacto emocional, puesto que se cumplen las peores sospechas temidas durante el prediagnóstico. En esta fase, aparecen respuestas elevadas de ansiedad, miedo, tristeza y necesidades, por parte del paciente y de su familia, de información y opciones de tratamiento para poder tomar las decisiones necesarias.

Nuestras intervenciones, en este momento del proceso, están centradas en ofrecer al paciente la información que necesite, psicoeducación, *counselling,* anticipación de situaciones y posibles formas de afrontamiento, dotar de estrategias para superar posibles problemas con la información, tanto del paciente como de la familia, y controlar, por medio de diferentes técnicas, estados de ánimo negativos que pueden llevar a una mala adaptación tanto a la enfermedad como a los tratamientos.

Tratamiento

En la fase del tratamiento, nuestra intervención va dirigida, sobre todo, a aumentar la calidad de vida mermada por los múltiples efectos secundarios de los distintos tratamientos, a través de actuaciones tales como: ofrecer al paciente estrategias para aumentar su percepción de control de la situación que es nueva y le plantea numerosos retos, se le ayuda a que se adapte a su nueva imagen corporal, a las actividades diarias en su nueva situación física, y recursos para afrontar los diversos efectos secundarios con los que se va a encontrar durante este periodo de la enfermedad.

Periodo libre de enfermedad

Tras el tratamiento, muchos pacientes oncológicos quedan libres de enfermedad y se tienen que enfrentar de nuevo a la vida cotidiana. Esta situación no está libre de reacciones emocionales, muchas veces desadaptativas, que requieren nuestra intervención.

Nos podemos encontrar con niveles de ansiedad elevados, miedo a la recaída, también llamado síndrome de «espada de Damocles», sentimientos de aislamiento, tristeza, bajo estado de ánimo y sentimientos de incomprensión, puesto que muchas veces continúan los efectos secundarios de los tratamientos que hacen que la vuelta a la vida anterior sea imposible y el objetivo sea vivir de otra manera. La intervención se centra en dotar al paciente de estrategias para que pueda volver a la rutina con cierta normalidad; para ello, podemos entrenar en solución de problemas, técnicas de relajación y respiración, reestructuración cognitiva para eliminar distorsiones cognitivas. Todo esto, después de normalizar sus emociones y dar un espacio para el desahogo y ventilación emocional, que en algunas ocasiones no se ha podido hacer en la fase del tratamiento por tener el paciente toda su energía centrada en la curación. Por otra parte, el alejamiento del contexto sanitario también supone, en ocasiones, un estresor para el paciente, que tiene miedo a vivir sin la protección que le da el hospital y el contacto continuo con el personal sanitario.

En este sentido será oportuno dotar al paciente y a la familia de recursos personales y de manejo de síntomas, para que puedan ser aplicados en aquellas situaciones que lo requieran. Al mismo tiempo, trabajar desde la psicoterapia para que pueda integrar la enfermedad dentro de un proceso global de vida.

Recidiva

Las reacciones habituales en esta fase son muy parecidas a las que se producen en el momento del diagnóstico, pero, normalmente, de mayor intensidad. Así, nos podemos encontrar con niveles

de ansiedad muy elevados en sus tres niveles de respuesta, tristeza y mayor miedo al pronóstico que en el momento del diagnóstico.

Es muy importante, en este momento, que ayudemos al paciente y a la familia a poner en marcha estrategias que fueron útiles en el diagnóstico y ver los recursos que tienen por haber pasado ya por esta situación.

Cuidados paliativos

Esta fase se caracteriza porque los tratamientos administrados no tienen el objetivo de curar, sino de paliar los múltiples síntomas producidos por la enfermedad. Esto es vivido, en muchos casos, con desesperanza, y muchas veces se evita informar al paciente, pensando que es la forma adecuada de actuar para evitar reacciones emocionales desadaptativas. Por ello, una de nuestras intervenciones principales, en este momento, es evitar que se produzca una conspiración de silencio, trabajando tanto con el paciente como con la familia y el equipo médico.

Final de la vida

Ayudar al paciente a cerrar asuntos que pueda tener pendientes en el terreno emocional y prepararle tanto a él como a la familia para que busquen una forma de despedirse. Si el paciente lo necesita y lo busca le facilitaríamos el acceso a un apoyo espiritual y podríamos acompañarle en una revisión de su vida para que pueda reducir la ansiedad. También es muy importante en esta fase acompañar al paciente en todo lo que podamos para que supere el miedo al abandono, que en esta etapa suele acentuarse.

Duelo

Una labor muy importante del psicólogo es poder preparar a la persona y a sus seres queridos para el final de la vida, y una vez que el fallecimiento se ha producido poder acompañar a la familia (en el caso de que lo necesite) en todo el trabajo de duelo. Esto va a evitar que el duelo se vuelva patológico y se elabore a partir del fallecimiento, ni antes, ni después, y así la persona pueda más adelante seguir con una vida lo más adecuada posible y no arrastre las consecuencias de un duelo patológico[17].

Afectación psicológica de los diferentes miembros de la familia

Los diferentes miembros de la familia (cónyuges, padres del paciente, hijos y hermanos) se ven afectados de diferente manera por el cáncer. La enfermedad oncológica no sólo afecta al propio paciente, sino también a la vida de los que están cerca, y especialmente a la pareja, que con frecuencia presenta elevados niveles de ansiedad. A pesar del sufrimiento universal de aquellos que conviven con una enfermedad oncológica, la mayoría de las familias exhibe una enorme flexibilidad ante la enfermedad. A menudo la familia indica sentirse más unida después de haber identificado y coordinado sus recursos para afrontar el cáncer[18]. Sin embargo, múltiples investigaciones indican que, en un tercio de pacientes oncológicos adultos, sus cónyuges e hijos padecen disfunciones psicológicas clínicamente significativas que podrían beneficiarse de tratamientos psicológicos especializados[19].

Uno de los principales problemas con los que ha de enfrentarse una pareja que sufre el impacto de la enfermedad son los cambios físicos provocados, tanto por la propia enfermedad como por los tratamientos recibidos. Esto puede afectar a varias áreas: autoestima, comunicación de sentimientos y necesidades, vida sexual…

Cuando el que enferma es un niño, la adaptación paterna al diagnóstico oncológico en un hijo es a menudo compleja y dolorosa. En este caso se generan muchos temores ante la posible pérdida, sentimientos de culpabilidad por no haber sabido cuidar y proteger al hijo enfermo.

Los hermanos del paciente oncológico son los más olvidados, a pesar de que deberían adquirir

un papel central en el cuidado del enfermo. Generalmente los hermanos de estos pacientes se suelen encontrar con una atención muy reducida por parte de los padres, que se dedican principalmente al cuidado del hijo enfermo.

Respuesta emocional y alteración del papel familiar

La enfermedad oncológica se acompaña de miedos, ansiedades, problemas por el deterioro progresivo, dolor, desfiguramiento, pérdida de fuerzas, cambios en la identidad, dependencia de otras personas, etc. Para afrontarlos se necesita, por momentos, ayuda de otros, que les reaseguren que sus miedos son normales y que les muestren el apoyo emocional y el afecto que necesitan[11].

La gama de reacciones de la familia a las malas noticias tiene la misma amplitud que la de los pacientes, aunque puede ser expresada en momentos diferentes. Buckman[20] describe las diferentes reacciones habituales de la familia ante un diagnóstico oncológico:

- Protección. Es la respuesta normal hacia las personas que queremos. En cualquier caso, lo primero es el derecho del paciente a estar informado, después resulta inevitable reconocer los deseos de la familia de protegerlo. Esta conspiración de silencio es a la que se somete a muchos pacientes de la que más adelante se hará mención.
- Rabia. La violencia puede dirigirse a varios objetivos, contra el paciente (por su conducta, porque su muerte se viva como un abandono), contra los médicos (por no haber detectado antes el problema), etc. A veces, otros sentimientos como el miedo y la culpa se expresan en términos de violencia.
- Duelo anticipado. Se desencadena si el resultado de la enfermedad es fatal. Si el pronóstico es de cronicidad, con un mayor o menor grado de incapacidad, también se produce un duelo, pero relacionado con la funcionalidad, los proyectos y la normalidad perdida.
- Culpa. Es otra reacción muy común. La enfermedad oncológica suele poner de manifiesto aquello que las familias han dejado de hacer durante la historia de su convivencia, y ello les hace sentirse culpables. Es importante normalizar estos sentimientos y animarles a que hablen entre ellos de lo que sienten.
- Miedo. Tener miedo resulta bastante lógico. Muchas veces lo manifiestan mediante somatizaciones que recuerdan los síntomas del enfermo. Es importante permitir a la familia que expresen lo que deseen y después normalizarlo afirmando que son las reacciones que cabe esperar cuando los vínculos familiares son significativos.

En cualquier caso, la reacción inmediata de pacientes y familiares a un diagnóstico oncológico es de *shock* y pánico; esta primera fase cursa igualmente con depresión, rabia y culpa, y puede ser equiparable a la reacción del paciente. A los pocos días sobreviene la fase de ajuste, donde se comienza a buscar información, a hacer planes y a acomodarse. En ciertos casos, esta fase se demora, porque se necesita tiempo para asumir que sus vidas tendrán que cambiar, que habrán de esforzarse en atender al enfermo y que esa atención no siempre se verá recompensada con una mejoría. Todo ello produce habitualmente pena y depresión. La fase de ajuste conlleva momentos desagradables: tendrán que explicar a familiares y amigos la condición del enfermo, hacer frente a la incomprensión de ciertas personas, así como reprimir sus respuestas de envidia hacia los sanos. Poco a poco las preocupaciones se centran en el día a día y en las necesidades del paciente.

Cuando surge esta enfermedad, la distribución de papeles y funciones familiares necesita redefinirse[21]. Esto se complica más cuanto más importantes son los papeles o las funciones familiares de la persona enferma. El abandono de ciertos papeles de manera flexible se ven muy facilitados cuando toda la familia comprende el curso de la enfermedad. El conocimiento de los tiempos del tratamiento y la duración de la recuperación reduce la incertidumbre y ambigüedad, favoreciendo el cuidado que la familia presta al enfermo, haciendo partícipes a los niños de dicho cuidado. En el caso de una enfermedad

terminal, en que las limitaciones de un progenitor están siempre presentes y en aumento, es más fácil que se dé un cambio de funciones prolongado.

Estrategias de ayuda y comunicación con el paciente

En esta sociedad en la que nos encontramos, la familia desempeña un papel muy importante en todo el momento de la vida de la persona, está presente en todos los momentos de la vida, y no menos en la enfermedad. El contexto social, donde se incluirían amigos, parientes y personas cercanas, compañeros de trabajo, etc., actúa como eje fundamental y como elemento importante para el apoyo en momentos difíciles como éste.

La familia tiene que ser tratada como un recurso más con el que contamos para poder trabajar. Es importante que tengamos una visión de la familia como un grupo de personas con capacidades para enfrentarse a la enfermedad. A continuación se describen algunas preguntas que los profesionales sanitarios se plantean en numerosas ocasiones para ayudar a la familia.

¿Qué puede hacer la familia ante el diagnóstico?

Es importante que no se oculte información al paciente –esto es algo que ocurre muy a menudo–, ya que la familia lo hace por el bien del paciente y tratan de que el enfermo no sea consciente para que no lo pase mal. Se recomienda a los familiares que pregunten al médico todas las dudas que tienen acerca de la enfermedad y que traten de respetar la decisión del paciente de «no saber», que sea el propio paciente el que demande la información cuando esté preparado para escuchar y asimilar la información. Mientras tanto, la familia adoptará la función de acompañar en el proceso de la enfermedad y de poder decidir, al igual que el paciente, querer «no saber», o no saber tanto como el médico quiere decir en un momento dado.

¿Qué puede hacer la familia durante el tratamiento?

Se recomienda a la familia que sea paciente con los efectos secundarios de los tratamientos y que permitan al paciente expresar las reacciones que tiene en dicho momento del proceso. Es importante que la familia busque recursos para ayudar al paciente; muchas veces no es necesario que se busque fuera, tan sólo acompañando ya es más que suficiente para el paciente. Otras veces puede ser interesante buscar soluciones fáciles para los efectos secundarios (dietas adecuadas, actividades de rehabilitación...); esto hace a la familia sentirse útil en el proceso de curación del familiar, siempre dando espacio al paciente para que pueda tener un nivel de autonomía parecido al que tenía antes del diagnóstico.

¿Qué puede hacer la familia ante una recaída?

Se prepara a la familia para que retome los recursos utilizados en la anterior ocasión y los vuelva a poner en práctica en el momento actual. Se les aconseja que es importante que no pierdan la esperanza y que traten de respetar las necesidades emocionales de todos en este momento y continúen con la labor de acompañamiento.

¿Qué puede hacer la familia durante los cuidados paliativos?

Es necesario respetar las decisiones y las necesidades que tiene el paciente en dicho momento de la enfermedad. Se trabaja con la familia para que permita al paciente la expresión de los miedos tan comunes en esta etapa. Se les ayuda para que cierren los asuntos que tengan pendientes y se les recomienda que se cuiden y busquen apoyos exteriores para este momento difícil y continúen acompañando al paciente.

Psicoterapia familiar

Por todo lo expuesto, las familias de los pacientes oncológicos necesitan a veces tanto apoyo y ayuda psicológica como el propio enfermo. Aunque las familias afronten la enfermedad de manera adaptativa, las exigencias impuestas por la propia enfermedad y los tratamientos son enormes. La ayuda psicológica a los familiares del paciente es tan importante como la que se puede proporcionar al paciente mismo. En la medida en que se apoya emocionalmente a un miembro de la familia y éste mejora, puede mejorar el sistema familiar durante el curso de la enfermedad[13].

Es importante normalizar los sentimientos de los familiares, que en la mayoría de las ocasiones pueden sentir que no tienen el derecho a quejarse ya que no tienen el papel de paciente. En ocasiones se niegan a compartir sus sentimientos o preocupaciones con el fin de evitar el sufrimiento en sus seres queridos, produciéndose una situación de aislamiento y distanciamiento en la familia.

Muchas familias necesitan información acerca de cómo poder comportarse adecuadamente con el paciente en determinados momentos de la enfermedad. Otra labor importante del psicólogo es la de mejorar la comunicación familiar, permitiendo a los miembros poder expresar el impacto y las dudas acerca de la enfermedad y lo que tanto unos como otros vayan necesitando. Las necesidades familiares variarán a medida que el cáncer avanza o se controla. La figura del psicólogo sirve para proporcionar aquí a la familia los recursos disponibles en cada momento. La mayoría de las veces en que se percibe que la familia necesita apoyo la intervención se hace con la familia completa (incluyendo al paciente), esto facilita muchas de las intervenciones y les ayuda a volver a sentirse unidos como antes del diagnóstico.

La ayuda psicológica a las familias de pacientes oncológicos no finaliza cuando termina el tratamiento o la persona enferma fallece, sino que en muchos casos, y siempre que la familia lo requiera, se continuará en contacto con estas familias para el trabajo de duelo hasta que se pueda llegar a un nuevo equilibrio familiar[13].

CONSPIRACIÓN DE SILENCIO

Nos encontramos frecuentemente con un hecho conocido como la «conspiración de silencio». Por regla general, los familiares conocen mejor o creen conocer mejor el diagnóstico del paciente, porque en nuestro medio es a quien se da dicha información.

Una reacción que desafortunadamente todavía resulta habitual es la de intentar ocultar el diagnóstico al paciente, y la mayoría de las veces es el primer mensaje que intenta la familia transmitir al oncólogo que va a ver por primera vez al paciente. Se esfuerzan en que el paciente no sepa cuál es su diagnóstico verdadero y se lo ocultan con todo tipo de estrategias. Todo esto se hace por el bienestar psicológico del paciente y luchan desesperadamente por ocultarlo, ya que el paciente, según ellos, «no podría soportarlo o se pondría mucho peor...». Este ocultamiento de información se puede dar en todas las fases de la enfermedad, siendo más frecuente en el diagnóstico y en la fase paliativa. Asimismo, la conspiración de silencio pude darse en varias direcciones, en función de quién oculte la información.

El paciente oculta información a sus familiares

El paciente recibe toda la información por parte de su médico y decide ocultarla a su familia por miedo, frecuentemente, a sus posibles reacciones emocionales[22]. Es habitual que el paciente quiera proteger a su familia con esta actuación, sin pensar en las posibles consecuencias. Nuestra intervención consiste en rastrear los miedos del paciente y dotarle de la información necesaria para que tome esta decisión conociendo las posibles consecuencias y con la menor carga emocional posible.

La familia oculta información al paciente

Es importante que se intervenga con la familia a solas. La mayoría de las veces lo que le ocurre

a la familia es que tiene miedos infundados o basados en creencias erróneas, y responde de esta manera por su propia angustia y por la falta de habilidades para manejarse en esta nueva situación dolorosa. En este momento la información acerca del proceso y de la posible reacción emocional del paciente tranquiliza mucho. A la hora de intervenir, el terapeuta tiene que distinguir bien entre las necesidades reales del paciente y las necesidades de la familia.

A la familia le reconforta poder ayudar al enfermo en sus necesidades y poder comunicar al oncólogo cualquier duda; para ello es importante que haya una relación de confianza entre sanitario-paciente-familia.

La consecuencia de estas dos formas de conspiración de silencio es el aislamiento, tanto del paciente como de la familia, impidiendo que luchen de manera conjunta contra la enfermedad.

EL CUIDADO DEL PROFESIONAL

Dentro del trabajo que realiza el psicólogo que trabaja en oncología se encuentra la atención a los profesionales que trabajan en esta especialidad. Este trabajo repercutirá directamente en la calidad de vida de los profesionales, y por ende de los pacientes y sus familias. Nuestra mejor herramienta para trabajar con los profesionales será la prevención.

Desde hace varios años se viene describiendo un conjunto de síntomas, conocido como síndrome de *burnout,* en las personas que trabajan en servicios de ayuda humana generados por las dificultades de su profesión. Las características de este tipo de trabajo someten a la persona a un estrés elevado[23].

Freudenberger, en 1974, lo definió desde una perspectiva clínica como «experiencia de agotamiento, decepción y pérdida de interés por la actividad laboral que surge en los profesionales que trabajan en contacto directo con personas en la prestación de servicios, como consecuencia de ese contacto diario en su trabajo. En esta situación la persona se vuelve inoperante». Maslach, en 1981, lo definió como «síndrome de fatiga emocional, despersonalización y logro personal reducido, que puede ocurrir entre los individuos que trabajan directamente con enfermos. Es la respuesta a una tensión emocional de índole crónica originada por el deseo de lidiar exitosamente con otros seres humanos que tienen problemas». También se ha estado utilizando la denominación de síndrome de Tomás cuando se refiere a todos los trabajadores de esos servicios, o enfermedad de Tomás, cuando se refiere sólo a los médicos.

Descripción del *burnout*

El estrés laboral puede provenir de tres fuentes principales: estresores ambientales (iluminación, ruido, ambiente contaminante, temperatura...), estresores de la tarea (carga mental del trabajo, control sobre la tarea), estresores de la organización (conflicto y ambigüedad de función, jornada de trabajo excesiva, relaciones interpersonales conflictivas, escasa percepción de promoción y desarrollo profesional).

Su manifestación principal es un gran descenso de la autoestima, con ausencia de expectativas de mejoría, desánimo y tedio en la labor diaria, creencia de que sólo en otros lugares es posible trabajar con verdaderos fundamentos éticos y científicos. Al principio se describía particularmente para el personal de salud que trabajaba en lugares periféricos, expuestos a grandes exigencias y con pocas gratificaciones. Actualmente se comienza a considerar epidémica para todo el personal de salud en Europa y EE.UU.

Fuentes del *burnout*

Entre las causas aparentes se pueden encontrar muchas situaciones: unas son políticas (crisis del sistema de salud); otras son sociales (disminución del prestigio social del médico y despersonalización del encuentro médico-paciente), y otras de diversa índole que limitan las actuaciones del médico y le hacen sentir impotente, ya que, aunque la tecnología cada vez le permite llegar a solucio-

nes más complejas, la legislación a veces le limita las posibilidades de intervenir.

Los profesionales sanitarios somos más vulnerables de lo que parecemos y de lo que nosotros mismos creemos, no existe conciencia de peligro en lo que a la salud se refiere; debido a una serie de mecanismos de defensa psicológicos (negación, proyección, identificación…), y esto lleva a que algunos síntomas que en un paciente serían objeto de atención inmediata, en un médico, enfermera... pasen desapercibidos. Dentro de esta situación nos encontramos con el síndrome objeto de trabajo en este apartado y con toda una serie de enfermedades que tampoco son tratadas a tiempo (digestivas, cardíacas, psiquiátricas…). Los compañeros, en muchas ocasiones, actúan de manera negligente, con ocultación o evitación de estas situaciones y, en el caso de que alguna enfermedad haya sido ya diagnosticada, el tratamiento se hace de manera no convencional o estándar, encontrándonos con el «síndrome del recomendado», cometiendo muchos más errores con los pacientes con los que más atención se quiere tener. O con médicos que, por no caer en esto, deciden tratarse en hospitales donde no se les conoce y no se sabe su profesión.

La identificación con el paciente hace que el papel profesional se vea alterado, el profesional se confunde, y así los casos «difíciles» de tratar o que plantean más dudas al profesional son aquellos en los que el paciente tiene alguna característica con la que nos podemos identificar: tiene nuestra profesión, o nuestra edad, o la de nuestros hijos, o una situación sociofamiliar parecida a la nuestra, o no existe ninguna opción de tratamiento activo que le podamos ofrecer, o alguna característica que en ocasiones no logramos identificar y hace que ciertos pacientes sean considerados «difíciles» o «especiales».

Consecuencias del *burnout*

A continuación se enumeran los síntomas que conforman este síndrome:

– Síntomas fisiológicos: agotamiento físico, fatiga, catarros o gripes de repetición, alteraciones del apetito, contracturas musculares dolorosas, cefaleas, taquicardias, hipertensión, disfunciones sexuales, insomnio, trastornos gastrointestinales, úlceras, tensión, mareos, sudor (de manos o cara), bochornos o «calores internos», debilidad o temblores de piernas, náuseas, diarrea, dolor de cabeza o vómitos.
– Síntomas psicológicos: irritabilidad, enfado excesivo, ansiedad, rasgos depresivos, labilidad emocional, tristeza/desesperanza, actitudes rígidas e inflexibles, sentimiento de frustración laboral, sentimiento de despersonalización, síntomas conductuales, expresiones de hostilidad, conductas impulsivas, incapacidad para concentrarse en el trabajo, contacto mínimo con los pacientes, aumento de las relaciones conflictivas, incumplimientos del horario, distanciamiento recurrente del área de trabajo, aumento del absentismo, aumento del consumo de café, alcohol, tabaco y psicofármacos. El estrés también cuenta con una serie de trastornos asociados, que aunque no se puedan considerar como desencadenantes, sí pueden ser factores colaboradores: trastornos respiratorios (asma), trastornos cardiovasculares (hipertensión arterial, enfermedad coronaria, etc.), trastornos inmunológicos (aparición de infecciones), trastornos endocrinos (hipertiroidismo, Cushing, etc.), trastornos dermatológicos (prurito, dermatitis atópica, rubor facial, etc.), diabetes, dolores crónicos y cefaleas continuas, trastornos sexuales (impotencia, eyaculación precoz), trastornos psicopatológicos (depresión, conductas adictivas, insomnio...).

Evaluación

Los programas de prevención y control del estrés deben partir de una evaluación multidimensional de dicho proceso, es decir, es necesario evaluar y analizar aquellos factores personales, interpersonales y organizacionales que intervienen en su aparición. Para su evaluación se utilizan diferentes instrumentos que se refieren a aspectos relacionados tanto con la situación laboral como con el individuo.

Los instrumentos más útiles: listas de control, cuestionarios, escalas e inventarios, indicadores bioquímicos y electrofisiológicos y sistemas de registro administrativo.

Destacamos un cuestionario específico que estudia el nivel de estrés en profesionales de la salud, elaborado por Reig y Caruana (1990)[24]. Contiene 67 ítems y evalúa diversas fuentes de estrés laboral clasificadas en siete factores: contacto con el dolor y la muerte, conflictos con pacientes y sus familiares, conflicto con los superiores, situaciones urgentes y graves, aspectos carenciales, estrés emocional y sobrecarga laboral.

Intervención

Según la Ley de prevención de riesgos laborales (BOE 10/11/1995) se contempla la necesidad de evaluar los riesgos y establecer aquellas intervenciones necesarias para reducir el estrés laboral.

En esta evaluación de los riesgos es importante la detección precoz; cuando los síntomas son leves y poco numerosos, esto va a ayudar al éxito terapéutico; una vez que los síntomas son más graves y están cronificados, la posibilidad de tratamiento es mucho más limitada, llegando incluso a niveles en los cuales la persona puede ser incapaz de volver a ejercer la profesión de manera adecuada para ella y para los pacientes con los que trataría.

Algunos factores que pueden ir encaminados a la mejora de los distintos síntomas son: contar con un equipo efectivo, confianza en la propia competencia profesional, tomarse un tiempo fuera de la consulta para relajarse, clara filosofía personal, buen sentido del humor, control de la práctica clínica, buena interacción con los colegas, estilo de vida saludable, uso de sistemas sociales de apoyo, incremento en educación y aprendizaje personal, distancia adecuada con pacientes y familias.

En algunos centros en los que se cuenta con unidad de psicooncología, como el nuestro, se organizan reuniones de grupo con los distintos profesionales: médicos, psicólogos, auxiliares, enfermeras, con distintos objetivos y distintas dinámicas según el momento; unos grupos serían de apoyo emocional, otros terapéuticos[25] y otros psicoeducativos. Grupos de apoyo emocional: destinados a compartir las situaciones difíciles del trabajo diario y poder buscar diferentes estrategias para enfrentarse a ellos. Grupos de entrenamiento en habilidades sociales y de comunicación: el objetivo reside en poder poner en práctica las situaciones que son consideradas más difíciles en el trato con el paciente, haciendo que el desgaste emocional y la despersonalización sean menores y cambie la percepción del trabajo. Estos grupos han demostrado ser muy efectivos en la dotación al personal de mayores recursos para afrontar el trabajo diario[26].

De todo lo expuesto, lo más importante es que la persona que tiene una profesión de estas características pueda tomarse un tiempo para tomar conciencia de todo lo que su trabajo implica y empiece cuidándose para poder cuidar bien. Esta toma de conciencia es fundamentar para que desde ese reconocimiento se pueda llegar a ver cuáles son los síntomas concretos que uno puede estar sintiendo y de ahí ir poniendo o pidiendo soluciones adecuadas, no sólo en el tiempo libre, sino sobre todo en el tiempo y lugar de trabajo, para que podamos seguir encontrando satisfacción en el trabajo que realizamos.

Es fundamental que en los programas universitarios y posteriores, durante toda la carrera profesional pueda incluirse y darse importancia a la formación humana: comunicación, ética, empatía… y no tanto a los avances científicos, porque las dudas que los residentes empiezan a encontrarse en el trabajo diario tienen mucho más que ver con estos aspectos que con decisiones médicas complejas.

La sensación con la que se quedan los pacientes es que «Se les atiende pero no se les acompaña, se les informa pero no se comunica, se les oye pero no se les escucha».

BIBLIOGRAFÍA

1. Holland JC, Murillo M. Historia internacional de la psicooncología. En: Die Trill M. Psicooncología. Madrid: ADES Ediciones; 2003.
2. Holland JC, Murillo M. Historia internacional de la psicooncología. En: Die Trill M. Psicooncología. Madrid: ADES Ediciones; 2003.
3. Cruzado JA. La formación en psicooncología. Psicooncología 2003; 0(1):9-19.
4. Die Trill M. La formación en psicooncología. En: Die Trill M. Psicooncología. Madrid: ADES Ediciones; 2003.
5. Derogatis LR, Morrow GR, Fetting J, et al. The prevalence of psychiatric disorders among cancer patients. J Am Med Assoc 1983;249:751-7.

6. Grassi L, Gritti P, Rigatelli M, Gala C, for the Italian Consultation - Liaison Group. Psychosocial problems secondary to cancer: an Italian multicentre survey of consultation - liaison psychiatry in oncology. Eur J Cancer 2000;36:579-85.
7. Abián L, Cortés-Funes F, Narváez A. Actividad realizada por la unidad de psicooncología. II Congreso Nacional de la Sociedad Española de Psicooncología; noviembre 2005; Murcia.
8. Rodríguez Vega B, Ortiz Villalobos A, Palao Tarrero A, Avedillo C, Sánchez-Cabezudo A, Chinchilla C. Síntomas de ansiedad y depresión en un grupo de pacientes oncológicos y en sus cuidadores. Eur J Psychiat 2002;16(1):27-38.
9. Cortés-Funes F, Abián L, Cortés-Funes H. Adaptación psicosocial del paciente oncológico ingresado y del familiar cuidador principal. Psicooncología 2003;1:83-92.
10. Die Trill M. El niño y el adolescente con cáncer. En: Die Trill M. Psicooncología. Madrid: ADES Ediciones; 2003.
11. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4.ª ed. Washington (DC): American Psychiatric Association; 1994.
12. Cruzado JA, Olivares ME. Intervención psicológica en pacientes con cáncer. En: Buceta JM, Bueno AM, Bas B. Tratamiento psicológico de hábitos y enfermedades. Madrid: Pirámide.
13. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR, Fanjiang G. MMSE, Examen cognoscitivo Mini-Mental. Madrid: Tea Ediciones; 2002.
14. Alonso J, Prieto L, Antó JM. La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36): un instrumento para la medida de los resultados clínicos. Med Clin 1995;104:771-6.
15. Kissane D, Bloch S, McKenzie M, McDowall A, Nitzan R. Family grief therapy: a preliminary account of a new model to promote healthy family functioning during palliative care and bereavement. Psycho-oncology 1998;7:14-25.
16. González Martínez MT. Cuestionario de afrontamiento al estrés para pacientes oncológicos. Madrid: TEA Ediciones; 2004.
17. Cortés-Funes F, Narváez A, García Valverde A. Manejo del duelo. Prevención del duelo patológico. En: Murillo M. Cuidados continuos en oncología radioterápica. Madrid: Gráficas Muriel; 2007.
18. Lewis FM, Woods NF, Bersley L. The family's functioning with chronic illness in the mother: the spouse's perspective. Social Science & Medicine 1989;29:1261-9.
19. Die Trill M. La familia del paciente con cáncer. En: García-Camba E. Manual de psicooncología. Madrid: Aula Médica Ediciones; 1999.
20. Navarro Góngora J. Los problemas en su contexto. La familia bajo el impacto de la enfermedad. En: Navarro Góngora J. Enfermedad y familia. Manual de intervención psicosocial. Barcelona: Paidós; 2004.
21. Rolland John S. Cuestiones relativas al tratamiento con familias. En: Rolland John S. Familias, enfermedad y discapacidad. Barcelona: Gedisa; 2000.
22. Cortés-Funes Urquijo F. Psicoterapia de familia. En: Die Trill M. Psicooncología. Madrid: ADES Ediciones; 2003.
23. Mingote Adán JC, Pérez Corral F. El estrés del médico. Manual de autoayuda. Madrid: Díaz de Santos; 1999.
24. Reig A, Caruana A. Cuestionario de estrés ocupacional para profesionales de la salud: propiedades psicométricas preliminares. II Congreso del Colegio Oficial de Psicólogos 1990;3:136-43.
25. Lederberg M. Oncology staff stresses and related interventions. En: Holland J. Psycho-oncology. Nueva York: Oxford University Press; 1998.
26. Le Blanch PM, Hox JJ, Schaufeli WB, Tearis TW, Peeters MC. Take care! The evaluation of a team-based burnout intervention program for oncology care providers. J Appl Psychol 2007;92(1):213-27.

Comunicación con el paciente

Manuel González Barón, César Gómez Raposo y Álvaro Pinto Marín

INTRODUCCIÓN

El proceso de padecer un cáncer sigue significando hoy en España algo más que padecer una enfermedad, y genera en los pacientes y en sus familias imágenes pesimistas que causan sentimientos de impotencia, angustia y soledad. La correcta comunicación es un medio para lograr una intervención terapéutica adecuada con el paciente que permite mejorar el grado de satisfacción, la calidad de vida (y muerte), la posibilidad de prevenir y aliviar su grado de estrés y la adhesión al tratamiento[1]. Una comunicación eficaz con el enfermo se puede lograr con el aprendizaje de conocimientos, habilidades y actitudes. Intuición y experiencia sirven –y mucho– para enfrentarse a esta tarea, pero los resultados son mucho mejores si potenciamos aquellos recursos que poseemos o si tratamos de adquirirlos por aprendizaje, sin dejar de actuar con naturalidad[1].

LEY 41/2002, DE 14 DE NOVIEMBRE

Informar a nuestros pacientes es una obligación ética en cumplimiento del principio de autonomía del paciente y una imposición legal, como dicta la Ley 41/2002, de 14 de noviembre (Ley básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica)[2]. Según esta ley, los pacientes tienen derecho a ser informados en todas las actuaciones asistenciales de forma verdadera, comprensible y adecuada a sus necesidades, y en el proceso de información se les ayudará a la toma de decisiones de acuerdo con su propia y libre voluntad. La ley recoge también el derecho del paciente a no ser informado y recalca la pertinencia de dejar constancia de ello por escrito en la historia clínica. El titular del derecho es el paciente, aunque las personas allegadas también deben ser informadas en la medida en que el paciente lo autorice de forma tácita o expresa.

Como regla general, la información será verbal, y procederá la escrita en aquellos casos concretos que lo requieran, como la aplicación de procedimientos que supongan riesgos o inconvenientes para el paciente. La información debe contener, como mínimo, la finalidad y naturaleza de cada intervención, sus riesgos y sus consecuencias.

La ley reafirma el respeto a la autonomía del paciente cuando se refiere al consentimiento informado, definido como la conformidad libre, voluntaria y consciente, manifestada en pleno uso de sus facultades y después de recibir la información adecuada para que tenga lugar una actuación que afecta a su salud. Esto hace imprescindible que el paciente haya valorado las alternativas existentes.

MODELOS DE RELACIÓN MÉDICO-PACIENTE

En la actualidad, se aceptan cuatro modelos de la relación médico-paciente[3]:

– Modelo paternalista. Modelo clásico. El enfermo es un ser frágil e inmaduro al que hay que guiar. El médico objetiva los valores y decide.

– Modelo informativo. Método científico o del «consumidor-usuario». El experto informa sobre diversas técnicas diagnósticas y terapéuticas, pero no se inmiscuye en la decisión del paciente. El enfermo decide en función de valores conocidos.
– Modelo interpretativo. Modelo estático. El profesional ayuda al paciente a aclarar y articular sus valores y, por lo tanto, su papel es meramente consultivo. El enfermo decide en función de los valores interpretados.
– Modelo deliberativo. Se ayuda al paciente a elegir entre determinados valores relacionados con la salud. Nunca puede haber manipulación. Es un planteamiento dinámico. Médico y paciente dilucidan, pero el enfermo decide.

El tipo de relación médico-paciente determina de forma decisiva la toma de decisiones. El modelo deliberativo parece el ideal. Sin embargo, no todos los pacientes optan por el mismo modelo de relación o los enfermos pueden desear un cambio de modelo según las circunstancias diferentes en la evolución de la enfermedad. En estos casos, el buen profesional tiene que adaptarse a los requerimientos de sus pacientes[4].

COMUNICACIÓN E INFORMACIÓN

En los últimos años, con frecuencia los términos comunicación e información se emplean en las publicaciones oncológicas como sinónimos, cuando en realidad nos plantean dos concepciones muy diferentes.

Según el *Diccionario de la Lengua Española,* comunicar es: «descubrir, manifestar o hacer saber a alguien algo» y «transmitir señales mediante un código común al emisor y al receptor». Comunicar requiere al menos dos personas, e incluye aspectos tales como los no verbales, que solamente pueden ser entendidos desde una perspectiva circular («nosotros nos comunicamos»). Así, la comunicación es concebida como un acto social[5]. Una buena comunicación con el enfermo es un signo inequívoco de buena práctica clínica. Informar es «enterar, dar noticia de algo», con lo que se considera esta información como un acto puntual, consciente y voluntario.

Existen numerosos obstáculos para una buena comunicación: 1) por parte del paciente: los miedos: a morir, a tener dolor, al tratamiento, al cambio de relación con los amigos y familiares, a los problemas económicos, existencialistas o religiosos, etc., y 2) por parte del médico: falta de preparación para comunicar malas noticias (con miedo a la reacción del paciente, a hablar de la muerte, a ser censurado) y falta de empatía[4]. La estrategia CREER es una buena práctica para una eficaz comunicación:

– C. Contexto. La comunicación tiene que hacerse en un sitio adecuado, con privacidad y un lenguaje corporal receptivo.
– R. Reconocer la emociones que surjan, comprender los sentimientos del paciente y enfatizarlos en voz alta para hacerle saber que el médico percibe sus emociones.
– E. Escucha activa y contacto visual. No interrumpir al enfermo. Tocarlo, si hace falta. Repetir palabras del paciente para que se dé cuenta de que lo escuchamos.
– E. Estrategia. Explicar el plan de tratamiento.
– R. Resumen de los aspectos tratados. Animar a que el paciente pregunte.

Los médicos somos emisores de mensajes, pero también receptores de ellos. En este sentido, tiene gran importancia adquirir la capacidad de la escucha activa, un estado de receptividad en que toda la atención del profesional se deposita en el sujeto.

En cualquier fase de nuestra relación con los pacientes debemos practicar la asertividad, que consiste en el desempeño pleno y con seguridad de los deberes y derechos concernientes a nuestro rol social y profesional.

CARACTERÍSTICAS DE LA COMUNICACIÓN EN ONCOLOGÍA

La relación con el paciente oncológico se puede considerar diferente a la que se mantiene en otras especialidades médicas[6,7]:

– Se desarrolla una mayor intimidad y cercanía al compartir una experiencia humana intensa. La relación se prolonga en el tiempo,

y son frecuentes los diálogos sobre la vida y la muerte.
- Suelen comunicarse malas noticias, lo que puede desencadenar la aparición de síntomas afectivos intensos.
- Es muy importante que el paciente comprenda el alcance de la enfermedad y de los tratamientos propuestos. Se precisa insistencia y paciencia hasta lograr que el consentimiento sea, en verdad, informado.
- La verdad debe decirse siempre, pero no siempre es necesario que se diga completa en la primera entrevista. El médico se adaptará a ese ritmo de verdad soportable para no hacer perder la esperanza[8]. Toda la verdad no la sabemos. Se trata de decir una verdad sustancial.
- La familia desempeña un papel esencial en el paciente con cáncer. Debe ser la mediadora, la cuidadora y la mejor colaboradora del personal sanitario. Debe estar bien informada, y sus demandas y problemas ser escuchados. En sentido estricto por ley, el paciente es el depositario de la información, por delante de la familia, pero no deja de ser un error desconsiderar los miedos y dudas de ésta.
- La enfermedad oncológica tiene varias fases evolutivas, desde su diagnóstico y tratamiento inicial hasta la muerte. Cada una tiene su entorno emocional, pero todas se caracterizan por la gran vulnerabilidad del paciente, sobre todo la fase inicial y la de recaída-progresión. La comunicación debe mantenerse de forma continuada en todas ellas, ajustada a las necesidades de información, sin perder la coherencia y la serenidad. Cuando surjan las preguntas difíciles, las respuestas serán veraces, delicadas y esperanzadoras. En la fase de recaída-progresión hay peligro de quiebra de la relación de confianza, porque se reviven los miedos del principio y se plantea la inutilidad de los tratamientos recibidos. A la hora de proponer tratamientos paliativos[9], se debe poner en conocimiento del paciente y la familia la verdadera intención de los mismos, y hacer un alcance real de riesgos y beneficios, a fin de que la decisión siga siendo del enfermo, aunque esto prive al profesional de una intervención terapéutica.

Tabla 1. Información al paciente con cáncer

- El paciente es el dueño de la información; tiene el derecho de recibir esta información. También tiene el paciente el «derecho a no saber»
- La información es puntual, pero está insertada en un proceso dinámico (la comunicación)
- La información facilita la adaptación y la percepción de control. Favorece la posibilidad de planificación con objetivos reales y realizables
- Perfilar los objetivos de la información. ¿Qué queremos decir?: diagnóstico, resultados, evolución, tratamientos…
- Siempre decir la verdad. Mentir atenta contra la dignidad de la persona
- La verdad soportable[8]. Decir la verdad en cada momento según la disposición del paciente y según el grado de soportabilidad para recibirla
- Informar en el lenguaje más claro y sencillo que podamos utilizar. Utilizar frases cortas, y a ser posible confirmar que se van entendiendo
- Animar al paciente a preguntar las dudas
- La clave en el proceso de informar es el tiempo. El silencio, la disponibilidad y esperar a que el paciente pregunte (el enfermo marca el ritmo de este proceso)
- Escoger el espacio adecuado
- La información negativa siempre debe hacerse con algún tipo de esperanza (siempre se puede hacer algo por la calidad de vida del paciente)

CÓMO INFORMAR

Los criterios a los que debe atenerse la información que el médico tiene que dar a su paciente sobre la enfermedad se exponen en la tabla 1[10-15]. Siempre debemos decir la verdad al paciente, pero también darle seguridad, infundirle confianza y emplear la entrevista clínica como una herramienta terapéutica.

LA EMISIÓN DE MENSAJES

En la comunicación se emiten mensajes de tres tipos[16]: 1) verbales (lo que se dice): representa el 30% de la comunicación; 2) paraverbales (cómo se dice): entonación, acento, fluidez, y 3) no ver-

Tabla 2. Recomendaciones en la emisión de mensajes

Mensajes verbales
– Hablar alto, claro y despacio – Evitar términos complejos, emplear un lenguaje adaptado al nivel del paciente – Usar frases cortas – Repetir varias veces los conceptos importantes – Preguntar si se ha comprendido y animar a exponer posibles dudas
Mensajes paraverbales
– Claridad de expresión – Volumen ajustado a la audición del paciente – Pausas – Énfasis cuando queramos destacar algo importante
Mensajes no verbales
– Sonreír y mirar a los ojos – Posición abierta – Proximidad y contacto físico – Entorno cálido, correcto, con algunos detalles personales – Saludar, presentarse e identificarse al iniciar la entrevista abre la receptividad de un paciente en principio preocupado y atento a nuestra persona

bales (lo que no se dice, pero se expresa): expresiones faciales y corporales. Suponen más del 65% del proceso.

En la tabla 2 se detallan las medidas recomendadas para mejorar la comunicación según el tipo de mensaje emitido.

– Mensajes verbales. Entre un 11-68% de los pacientes se muestran insatisfechos con la información verbal recibida. Por otra parte, más de la mitad de lo explicado en una entrevista clínica se olvida en los 30 min siguientes. Las causas más frecuentes del fallo en la transmisión de la información son: 1) el uso de un lenguaje científico incomprensible para el paciente; 2) el exceso de datos aportados en un corto espacio de tiempo; 3) la ansiedad del paciente que limita su capacidad de comprensión; 4) las diferencias culturales, y 5) la falta de tiempo.
– Mensajes paraverbales. Se transmiten a través de la entonación, el volumen, el timbre y la intensidad de la voz.
– Mensajes no verbales. Constituyen la forma más antigua del lenguaje. Sus componentes más importantes son:
  • Las expresiones faciales y los gestos, clave del estado emocional.
  • Las miradas, de gran valor comunicativo. Mirar a la cara de otra persona se considera signo de franqueza y sinceridad, facilita la confianza y la confidencia.
  • La posición corporal, que muestra el grado de atención e implicación. El cuerpo inclinado hacia delante y los brazos sobre la mesa muestra alto grado de interés. Por el contrario, la posición reclinada hacia atrás y con los brazos cruzados supone un menor grado de atención.
  • La proxémica: percepción y uso del espacio. En nuestra relación con los pacientes, una mesa suele separarnos, por lo que la distancia habitual oscila entre la social (entre 123-360 cm) y la personal (entre 46-122 cm). Sin embargo, hay momentos o situaciones como la recepción, la despedida, la exploración física, en que entramos en la zona íntima (entre 15-45 cm). La proximidad y el contacto físico pueden ser más elocuentes que un largo discurso acerca de los sentimientos.
  • La imagen del entrevistador. La opinión del paciente, en una primera instancia, se basa en ella.

El conocimiento de las técnicas de comunicación no verbal proporciona al personal sanitario un instrumento muy eficaz para mantener el autocontrol, con el fin de reducir el estrés emocional que surge en la relación terapéutica.

CÓMO DAR MALAS NOTICIAS

Las malas noticias serían aquellas que modifican radical y negativamente la idea que el enfermo se hace de su porvenir[17]. Aceptar un diagnóstico de cáncer o un pronóstico de incurabilidad es

un proceso difícil y complicado, y la forma en que se transmita la información va a tener una influencia decisiva en el modo en que el paciente se adapte a su enfermedad.

La mayoría de los pacientes quieren que sea el médico el que les informe si tienen una enfermedad terminal[18]. En contraposición, alrededor del 20% de los enfermos y la mitad de los familiares prefieren que sea un familiar el que informe de la situación terminal. Por lo tanto, un médico, además de ser un buen técnico, tiene que ser un «buen informador» y estar preparado para esta responsabilidad. En este sentido, uno de los instrumentos más eficaces para una adecuada comunicación es el *counselling*.

Counselling

Es un proceso interactivo, basado en el principio de autonomía, con el que se ayuda al paciente a tomar las decisiones que considere más adecuadas para él en función de sus valores e intereses[3,19-23]. No es hacer algo para él, sino hacerlo con él. Esta herramienta utiliza la pregunta y no la aseveración, y provoca que el sujeto, al dar respuestas a sí mismo, consiga cambios más estables, tanto a nivel cognitivo como conductual; desarrolle la capacidad de escucha; facilite las manifestaciones emocionales; trate de convertir las dificultades en oportunidades, y, en general, conduce al paciente hacia el conocimiento de sus problemas y necesidades a fin de que pueda decidir la solución a los mismos[24].

En el *counselling* el profesional aporta información al paciente, le ayuda a asimilarla, intenta minimizar su impacto emocional y promueve el autocuidado. Se fundamenta en cuatro pilares: comunicación asertiva, apoyo emocional, autocontrol y resolución de problemas. Se evitan las intervenciones autoritarias que se traducen en mensajes impositivos («No se preocupe, tiene que…»), utiliza la comunicación en primera persona (mensajes «yo»), se realizan preguntas abiertas («¿Cómo se encuentra hoy?», «¿A qué atribuye su empeoramiento?»), y se identifican las preocupaciones y temores del enfermo.

Es fundamental tranquilizar al paciente en relación con la disponibilidad y la idea de continuidad en el cuidado («Puede usted contar conmigo», «Nos ocuparemos de esto que le está preocupando», «No se le abandonará durante la enfermedad»)[7].

PAUTAS PARA TRANSMITIR UNA MALA NOTICIA

Para dar una mala noticia no existe una regla fija; será el propio paciente quien determine la forma y el contenido de la comunicación. Una vez asentada esta premisa, resulta fundamental seguir una serie de pasos genéricos. A continuación, se describe un modelo compuesto por seis etapas para transmitir una mala noticia[25,26].

– Prepárese para el comienzo de la entrevista: el contexto.
  - La información médica debe ser transmitida personalmente, nunca por teléfono, salvo situaciones excepcionales en las que no exista ninguna otra alternativa.
  - Transmitir la máxima sensación de privacidad posible en un entorno tranquilo: sentarse, cerrar la puerta del despacho, etc., y pidiendo a los acompañantes que salgan de la habitación a no ser que el paciente desee que permanezcan a su lado («¿Le importaría que hablemos con su esposa en la habitación o prefiere que nos espere fuera?»).
  - Asegurarse de que el enfermo se encuentra en una condición lo suficientemente satisfactoria como para mantener una conversación sobre material sensible («Juan, ¿le gustaría que habláramos un rato o prefiere que lo dejemos para otro momento? Entiendo que no se encuentra usted muy bien hoy. Quizá podamos empezar a hablar unos minutos hoy y volveré mañana para continuar»).
– Averiguar lo que el enfermo sabe de su enfermedad. Nunca asumir lo que el paciente sabe, necesita o siente. Evitar anticipar las reacciones del enfermo. Algunas preguntas pueden ayudarnos:

- «Le noto a usted inquieto… ¿Qué es lo que le preocupa?»
- «Juan, ¿qué idea tiene usted de lo que le sucede?»
- «¿Qué información le han dado de sus situación… ¿Qué le ha dicho su médico?»
- «¿A qué atribuye su empeoramiento?»

Las respuestas que den los enfermos a estas preguntas nos van a servir para evaluar:

- La comprensión que tiene el enfermo de su situación (y su grado de negación, si existe). Hay enfermos que niegan tener cualquier tipo de información y hay otros que no la han entendido o que, simplemente, quieren escuchar nuestra versión para compararla con la anterior. Éste es el momento adecuado para ayudar al paciente a clarificar sus dudas acerca de la información recibida.
- El tipo de lenguaje del enfermo. Es importante valorar cómo se expresa, qué palabras utiliza para referirse a su enfermedad y cuáles evita mencionar. El uso de estas palabras por el médico puede facilitar la información[27].
- El mensaje verbal y no verbal que nos transmite el paciente: el contenido. Lo que nos dice o no nos dice, y cómo nos lo dice, nos aporta información sobre su estado de ánimo. Si existe discordancia entre los dos mensajes, se considera más fiable el mensaje no verbal.

– Averiguar lo que el enfermo quiere saber. Puede ser tan importante preguntar como dar la oportunidad al paciente de preguntar, lo que nos puede indicar si quiere saber y qué quiere saber.

- «Juan, le noto preocupado. ¿Hay algo que le gustaría que le explicáramos sobre su enfermedad?»
- «¿Tiene alguna duda sobre su enfermedad que quiera comentar con nosotros?»
- «Si las cosas no fuesen como esperamos, ¿a usted le gustaría saberlo?»

Si en algún momento el enfermo nos dice que no quiere saber, debemos respetar su decisión, pero conviene recordarle que estamos siempre dispuestos a facilitarle la información que nos pida.

– Compartir la información. Se hará de acuerdo con lo que el enfermo sabe y lo que quiere saber, respetando su ritmo, y utilizando un lenguaje comprensible. Nunca se dará toda la información en la primera entrevista. Se trata de un proceso gradual en el que se irá evaluando lo que el paciente entiende, en el que se respetarán los silencios y en el que se mantendrá siempre una esperanza real. Se establecerá un diálogo terapéutico en el cual el profesional escuchará y responderá a las reacciones del enfermo ante la información recibida, permitiéndole preguntar y comentar.

Si el paciente no desea conocer su diagnóstico, se procedería a describir el plan terapéutico. Si el paciente desea recibir información detallada, se debe planificar de antemano lo que se vaya a transmitir. Se puede comenzar con la información que el propio enfermo ha transmitido acerca de su situación, reforzando aquello que entiende correctamente y aclarando malos entendidos. A continuación transmitir pequeñas cantidades de información (con pausas) en un lenguaje sencillo con el fin de que el enfermo la pueda ir asimilando. Asegurarnos a lo largo del proceso de que el enfermo está siguiendo la conversación («¿Me comprende usted…?»). Repetir los puntos importantes debido a la dificultad del paciente para retener información en un momento tan difícil. Puede ser útil emplear diagramas, dibujos e información escrita, que el enfermo se puede llevar a casa para repasar posteriormente. Evitar al hablar un tono paternalista. Facilitar la expresión de preocupaciones del enfermo, e identificar los temores no expresados por él. Por ejemplo, una enferma recién diagnosticada de cáncer de mama puede verbalizar: «Mi madre murió de cáncer de mama, doctor». Si al médico se le pasa desapercibido el temor que expresa la paciente por la posibilidad de morir ella también, puede que responda: «¿Alguien más en su familia ha tenido cáncer?», en lugar de «¿Teme usted que le pueda pasar lo mismo?».

No es conveniente decirle al paciente cuánto tiempo le queda de vida, porque es algo que nunca podemos saber con certeza y puede provocarle gran ansiedad. Hay que procurar dar respuestas generales y matizar sucesivamente ante nuevas demandas del enfermo.

– Comprender y responder a las emociones del enfermo. Es importante saber escuchar y canalizar las emociones del enfermo. Dos preguntas son pertinentes: «¿Cómo se siente?» y «¿Qué es lo que más teme?».

En primer lugar, conviene identificar las preocupaciones del paciente. Por ejemplo: Doctor: «María, la noto pensativa…».

Paciente: «Sí, la verdad es que hoy no tengo un buen día…».

Doctor: «¿Hay algo que la preocupe?».

Paciente: «Me preocupan mis hijos».

Doctor: «¿Qué es lo que le preocupa exactamente?».

Paciente: «Quién se hará cargo de ellos».

Doctor: «¿Quién le gustaría que se ocupara de ellos?».

Paciente: «Mi madre es muy mayor… yo no tengo hermanos…».

Doctor: «¿Y la familia de su marido?».

Paciente: «No había pensado en ellos…».

Doctor: «¿Qué le parece si se lo plantea?... Nos vemos en unos días y me cuenta qué tal han ido las cosas…».

También es fundamental identificar los recursos («¿En qué le podemos ayudar?», «¿Quién le podría ayudar?», «¿Qué le ha ayudado en otros momentos?»).

– Resumir la situación y planificar la actuación futura. Es necesario realizar un resumen de la situación y clarificar las dudas que pudiera tener el enfermo. En estos momentos, es importante que hayamos detectado las necesidades del enfermo y los problemas con los que se encuentra, igual que sus recursos y estrategias para hacer frente a la situación, así como el apoyo sociofamiliar.

Se debe describir al paciente el plan terapéutico en detalle, con las diferentes alternativas, facilitando, en la medida de lo posible, que tome parte activa en su proceso.

SITUACIONES DIFÍCILES

A continuación se ofrecen pautas concretas para el manejo de situaciones difíciles en la comunicación con el enfermo[28].

El enfermo negador

La negación es un mecanismo de defensa inconsciente que aparece cuando un individuo siente la necesidad de protegerse psicológicamente de una situación extremadamente amenazante o dolorosa. Negando la situación el paciente reduce o elimina la ansiedad generada. Este mecanismo es empleado con frecuencia por los enfermos oncológicos durante las diferentes etapas del cáncer. Para manejar al enfermo en negación se recomiendan las siguientes pautas:

– Identificar aquellas conductas que son manifestación de la negación. Preguntas acerca de los conocimientos que posee sobre su enfermedad y tratamiento; cambios en su vida personal, familiar, laboral, etc. que se hayan producido como consecuencia del cáncer; preocupaciones, etc.
– Respetar la negación: no forzar al enfermo a enfrentarse a una información para la cual no está preparado psicológicamente, a no ser que interfiera con la administración del tratamiento. Generalmente, la negación se va desmontando gradualmente por sí misma a medida que el enfermo experimenta el deterioro físico de su propio cuerpo.
– Formular las preguntas adecuadamente: las preguntas cerradas aluden a la razón, no al sentimiento. Las preguntas abiertas tampoco ayudan, porque pueden facilitar la articulación de la negación o reforzarla facilitando razonamientos de por qué se ha cometido un error («No puede ser… Ha cometido usted un error porque mis síntomas no concuerdan exactamente con lo que me está diciendo… Además, yo me encuentro perfectamente»). La respuesta empática transmite comprensión de lo difícil que resulta aceptar la noticia. Esta respuesta se centra en la emoción en lugar de centrarse en el contenido de la negación («Entiendo que le resulte muy duro creer lo que estoy diciendo, Juan, especialmente dado que usted está asintomático»).

El enfermo hostil

El enfermo hostil confunde y desborda al personal sanitario, generando en éste una respuesta defensiva igualmente agresiva. En estas situaciones es importante:

- Evitar una postura defensiva y de justificación.
- La mayor parte de las veces la hostilidad surge de la impotencia y del malestar que genera el estar gravemente enfermo y que, en realidad, está desplazada contra el personal sanitario. No interpretarla como un ataque personal.
- Reconocer la hostilidad expresada por el enfermo y empatizar con él («Entiendo que saber que tiene un cáncer le pueda hacer sentir tanta ira»).
- Permitir y facilitar la expresión de hostilidad.
- Cuando la hostilidad se descontrole o prolongue excesivamente, será necesario contener y poner límites a su expresión. No dejarse intimidar.
- Generalmente, la hostilidad suele encubrir un gran temor o tristeza. Identificar el temor del enfermo.
- Aclarar al enfermo el impacto que genera su hostilidad sobre los miembros del personal sanitario con el propósito de que pueda tomar mayor conciencia de ella y controlarla apropiadamente.

El enfermo retraído y aislado

El enfermo retraído y aislado genera gran frustración en los miembros del personal sanitario, que insisten en acercarse a él para informarle o preguntarle acerca de su estado, encontrando por respuesta un total desinterés. Los enfermos tienen muchos motivos, generalmente desconocidos para el personal, para comportarse de esta manera. Frecuentemente, el enfermo ha sido siempre introvertido, y en situaciones de estrés, los rasgos de personalidad se van a acentuar de modo que tenderá a cerrarse más en sí mismo. Puede ocurrir también que el enfermo esté deprimido. Las pautas para el manejo de estas reacciones de aislamiento incluyen:

- Evaluar el motivo de retraimiento y ofrecer un tratamiento si fuera necesario, especialmente en los casos de depresión o trastorno orgánico subyacente.
- Evitar censurar al enfermo con comentarios impositivos que pueden generar culpabilidad («Lo que está usted haciendo a su familia no está bien…»).
- Evitar animar falsamente, desestima enormemente el sufrimiento del paciente.
- Nunca asumir que el retraimiento se debe a falta de colaboración por parte del enfermo. Si éste no se relaciona es porque no puede o no necesita hacerlo.
- Transmitir aceptación en todo momento.
- Nunca imponer soluciones sin saber lo que le ayuda al paciente («Usted lo que tiene que hacer es hablar más con su compañero de habitación…»).
- Hacer preguntas abiertas, evitando que el enfermo responda con monosílabos.
- Paciencia. Los enfermos generalmente acaban respondiendo siempre y cuando perciban un interés genuino y continuado en ellos.
- Contacto físico y visual.
- Empatizar con el sufrimiento del paciente («Parece que esta situación le está resultando muy difícil. Entiendo que quizás no tenga ganas de hablar»).
- Explorar, en la medida de lo posible, las necesidades afectivas del paciente.
- Ofrecer alternativas («Parece que ahora le resulta difícil compartir con nosotros cómo se siente. Quizás podamos hacerlo en otro momento»).

El enfermo que hace preguntas difíciles

Las preguntas difíciles son aquellas acerca del diagnóstico, pronóstico y eficacia del tratamiento que tienen una fuerte carga afectiva[20]. Para responder a ellas:

- Identificar qué pregunta exactamente el paciente y por qué.

Paciente: «Doctor, ¿me voy a morir?».

Doctor: «¿Qué le hace pensar que se va a morir, Juan?».

– Identificar el deseo real de conocer la respuesta (continuado con el diálogo anterior). Paciente: «Bueno, en realidad, yo no creo que me vaya a morir, pero creo que mi mujer lo piensa a veces… Bueno... Yo sé que de esto no me moriré».
– Identificar la percepción actual que tiene el enfermo de la situación. Esto puede facilitar que nuestra respuesta a su pregunta se la proporcione el mismo paciente.
– No evitar responder a las preguntas difíciles. Puede facilitar el desarrollo de fantasías acerca de la enfermedad que no se ajusten a la realidad.
– Mantener una actitud de escucha activa. Identificar los sentimientos que subyacen a la pregunta: temor, desesperanza, tristeza, y facilitar su expresión.
– Hacer preguntas abiertas dirigidas que faciliten la autoexploración («¿Qué es lo que más le preocupa?»).
– Las preguntas difíciles las puede dirigir el paciente a cualquier persona del entorno: su médico, su enfermera, un familiar... El personal sanitario se debe cuestionar «¿Por qué me hace esta pregunta a mí y por qué en este momento?».
– El profesional debe identificar los sentimientos que le generan este tipo de preguntas para evitar angustiarse excesivamente y bloquear la comunicación.
– No interpretar las preguntas como un cuestionamiento de la capacidad, experiencia o habilidades clínicas del profesional, como ocurre cuando el enfermo tiene una cultura médica elevada y necesidad de conocer todos los detalles acerca de su condición. Las necesidades de información varían significativamente de un individuo a otro, y se debe conocer de dónde surgen.

LA CONSPIRACIÓN DEL SILENCIO

La actitud familiar de no querer informar al paciente, supuestamente generada por interés genuino por protegerle del dolor que supone tener un cáncer, sólo favorece el aislamiento de su entorno, evita que el paciente pregunte acerca de su condición física e interfiere con la expresión de sus preocupaciones y sentimientos acerca del cáncer, generándole una gran soledad. Sin embargo, suelen ser los miedos proyectados por la propia familia y su necesidad de protegerse ellos mismos del dolor de la enfermedad lo que impide la comunicación con el enfermo.

En la tabla 3 se especifican unas pautas para el manejo adecuado de esta situación[7].

SUFRIMIENTO Y COMUNICACIÓN

El sufrimiento es un concepto amplio en el que interviene la inteligencia, la memoria y la imaginación, el cual no se relaciona únicamente con un dolor físico presente, sino también con el que ya pasó, con el que se teme que puede llegar, o sencillamente con el que la imaginación presenta como real[14,29]. Integra, además, componentes físicos, psicológicos, sociales y espirituales. Bayés considera que el sufrimiento constituye un fenómeno complejo que define como «el estado de malestar inducido por la amenaza de la pérdida de integridad o desintegración de la persona, con independencia de sus causas», y, de acuerdo con el concepto de dolor total, sugiere que el hombre puede sufrir por múltiples causas, no solamente por el dolor, puesto que «no todas las personas que padecen dolor sufren, ni todas las que sufren padecen dolor»[30,31].

Una persona sufre cuando: 1) experimenta un daño físico o psicosocial que percibe como una amenaza para su existencia o integridad, y 2) al mismo tiempo evalúa que carece de recursos para afrontarla. La percepción de amenaza y la valoración de recursos son subjetivas y, por lo tanto, el sufrimiento también, lo que subraya la necesidad de una intervención individual, personal y única, y al mismo tiempo, global e integral.

Una enfermedad como el cáncer reúne los elementos necesarios para producir indefensión, ya que la persona considera que sus propias respuestas no pueden controlar elementos de su vida que alivien el sufrimiento. La incontrolabilidad produce frustración y ansiedad, y, a medida que se prolonga, indefensión.

Tabla 3. Manejo de la conspiración del silencio

- Evitar que el enfermo permanezca fuera durante la información con la familia
  - Si la familia solicita entrevistarse con el médico, asegurarse de que el enfermo conoce la petición y se le ofrece la posibilidad de estar presente
- Identificar cuáles son las fuentes de temor en la familia: carencia de fuentes de apoyo adecuadas; historia de intentos de suicidio; temor a una depresión, etc.
  - Informar a la familia de que la depresión y tristeza son comunes después del diagnóstico, pero si perdurasen en el tiempo, existen formas de tratarlas
  - En caso de intentos autolíticos previos ante situaciones intolerables para el enfermo, es imprescindible la ayuda de un profesional de la salud mental
- Explorar cómo piensa la familia que el enfermo va a reaccionar al recibir la información médica y en qué se basan para corregir ideas erróneas
- Empatizar con la familia: reconocer lo difícil que tiene que resultar compartir información amenazante con el enfermo. Transmitir respeto por sus decisiones
- Facilitar la expresión afectiva de los miembros de la familia
- Aclarar que el médico comparte su deseo de no dañar al enfermo, pero que no le puede mentir y ha de contestar a las preguntas que plantee acerca de su situación
- Anticipar las consecuencias negativas del secretismo: soledad y aislamiento del enfermo, etc. Hacer hincapié en la importancia de la confianza entre el enfermo y el médico, la cual puede alterarse si el paciente conociera que se le oculta información
- Explicar que el enfermo dispone de múltiples fuentes de información: medios de comunicación, otros enfermos, su propio cuerpo... La información del médico debe ser congruente con la que el paciente recibe del entorno, en su propio beneficio
- Asegurar a la familia que:
  - Al enfermo no se le impondrá la información y se respetarán sus deseos
  - Se le mantendrá informada acerca de la situación médica, siempre y cuando el paciente no se oponga a ello
  - Son quienes mejor conocen al enfermo, y solicitar su ayuda para la información
- Pedir al enfermo que hable con la familia
  - Cuando el enfermo conoce su situación médica y la familia se niega a reconocerlo, se le puede pedir que sea el paciente quien informe a sus familiares de la condición que padece. En ocasiones, esto facilita el intercambio posterior

En conclusión, el sufrimiento es el sentimiento de indefensión generado por la percepción de una amenaza, para uno mismo o para otro, y la sensación de falta de recursos para afrontarla. El sufrimiento, aunque se suele acompañar de dolor físico, lo supera y trasciende y es independiente de éste[30].

Las funciones antropológicas del sufrimiento

A continuación, se analiza el sentido del sufrimiento presentando las tres funciones antropológicas del dolor (dolor interno o sufrimiento) propuestas por Yepes[32]. Al tomar conciencia de estos aspectos se comprenderá la importancia de los profesionales sanitarios bien formados en el conocimiento científico, adquisición de habilidades y actitud para desarrollar la mejor manera de comunicarse con el paciente y asistirle.

– Lo primero que se necesita para saber qué hacer con el dolor es aceptarlo. El dolor-sufrimiento destroza la ilusión de que todo marcha bien. Sin embargo, quien acepta esta dolorosa situación se plantea la tarea de reorganizar su propia vida en esa dura realidad. La enfermedad me es dada como

una tarea; me encuentro con la responsabilidad de lo que voy a hacer con ella. Está en nuestra mano adoptar ante la enfermedad una actitud positiva o negativa, de aceptación o rechazo, y en esta libertad radica la posibilidad de enriquecerse con la experiencia del sufrimiento. Sufrir, cuando se transforma en actitud de aceptación y en una tarea libremente asumida, nos puede hacer más libres y nos puede ayudar a calibrar mejor la verdadera importancia de las cosas. Como dice Frankl, para algunas personas «el verdadero resultado del sufrimiento es un proceso de maduración», pues «la maduración se basa en que el ser humano alcanza la libertad interior, a pesar de la dependencia exterior», respecto de lo que atenaza.

La persona que sufre y acepta su sufrimiento, asume una dimensión básica de la vida humana que, además, puede madurar y enriquecer su personalidad, hacerla más paciente, más comprensiva con los demás. En este sentido, podemos decir que el sufrimiento nos puede hacer más humanos, mejores personas, y también el enfermo que padece representa una oportunidad para que los que le cuidan se hagan mejores.

– Un cambio de valores. El sufrimiento abre una brecha hacia la trascendencia. El hombre que sufre experimenta esencialmente su propia finitud, se encuentra en un momento en el que puede comprender la distinción entre lo verdaderamente importante y lo que no lo es. El dolor nos puede servir para ser menos dependientes de nuestros deseos, de lo superfluo, nos eleva por encima de los intereses, y aprendemos a relativizar la importancia de necesidades que antes nos parecían imprescindibles, llevando nuestra capacidad de sufrir más allá del límite que nos creíamos capaces de soportar. El sufrimiento puede constituir una fuente de humanización personal, de solidaridad, de comprender mejor a los demás con sus limitaciones, sus defectos y sus sufrimientos; una fuente de abnegación y generosidad. El dolor, la enfermedad y/o la proximidad de la muerte elevan al hombre por encima de sí mismo. Le hace más dueño de sí mismo. Inducen a la reflexión que lleva a adoptar una nueva jerarquía de valores, a vivir cada momento con mayor intensidad, a reconciliarnos y, de alguna manera, a despedirnos.
– La posibilidad de encontrarle un sentido. El hombre es esencialmente un ser que se interroga, un ser empeñado en la búsqueda del sentido de su propia existencia y de lo que le sucede. La pregunta acerca del sentido de la vida es una cuestión que nos afecta a todos, enfermos o no, pero determinadas situaciones facilitan hacernos esta pregunta con una especial profundidad. Tal puede ser la función del sufrimiento. Según Polaino, «en la sociedad de la abundancia, el estado de bienestar social prácticamente satisface todas las necesidades del hombre. Sólo hay una necesidad que no encuentra satisfacción, y ésa es la necesidad de sentido en el hombre. Precisamente es esto lo que hace que el dolor pueda contribuir al perfeccionamiento de la persona, pues le ayuda a preguntarse por el sentido de su vida y, de esa forma, puede colaborar a la felicidad personal. En cierto modo, el sentido del dolor remite y se resuelve en el sentido de la vida».

Estrategias para aliviar el sufrimiento

El dolor es de los que lo padecen, los que lo sufren. Los enfermos necesitan alivio y consuelo para su dolor y a nosotros, como profesionales sanitarios, nos corresponde intentar proporcionárselo. Para ello no bastará nuestra pericia técnica, sino todo lo que como personas podamos hacer para aportarles ayuda, orientación, consejo, sentido en ese momento doloroso de su existencia, y hacerle sentir, con nuestra actitud, que no es una car-

Tabla 4. Estrategias para aliviar el sufrimiento

Detectar los síntomas biopsicosociales
– Identificar el significado que el paciente les atribuye y, en lo posible, reducirlos – Preguntar al paciente para que exprese qué le está haciendo sufrir
Evaluar y potenciar los recursos del paciente para lograr el máximo control
– Implementarlos con estrategias específicas para reducir o suprimir la indefensión
Valorar conjuntamente con el paciente su actitud ante la situación
– Definir metas alcanzables – Planificar actividades que le ayuden a mantenerse activo y a normalizar su vida – Cambiar la actitud ante los acontecimientos de rabia, ansiedad y desesperación
Facilitar la búsqueda de significado o sentido a su vida que le ayude a seguir viviendo, realizar aquello que tenía pendiente...
– «¿Para qué me sirve?», «¿qué espera la vida de mí?» – Recordar lo que ha hecho en su pasado y cómo lo ha hecho, integrar la experiencia de su enfermedad en el contexto de su vida
Facilitar y respetar la ayuda espiritual que se solicite
Informar adecuadamente del diagnóstico, tratamientos, cambios, alternativas...
– Conferir un papel protagonista activo en el proceso terapéutico, toma de decisiones
Favorecer el apoyo sociofamiliar y la comunicación
Técnicas de comunicación
– *Counselling*, lenguaje no verbal, habilidades básicas de comunicación: empatía, escucha activa, preguntar…

ga inútil, sino una persona digna de nuestro cariño, de nuestro profundo respeto y de todo nuestro esfuerzo para curarle o, al menos, ayudarle a afrontarlo. En definitiva, aliviarle[33].

Para lograr el bienestar y el alivio del sufrimiento favoreciendo la adaptación a la enfermedad será preciso disminuir o eliminar la amenaza y aumentar la percepción de control. En la tabla 4 se especifican algunas de las medidas a aplicar[30].

Un instrumento para identificar y aliviar el sufrimiento

Detectar el sufrimiento en los enfermos oncológicos resulta primordial para valorar sus causas y poder aliviarlo o suprimirlo. Para ello se precisa de un instrumento que facilite su evaluación, que no incremente la ansiedad en el paciente y que sea al mismo tiempo terapéutico. Bayés desarrolló un instrumento de cribaje sobre el sufrimiento, elaborado para la detección rápida del sufrimiento en la práctica clínica, basado en las estimaciones de la «percepción subjetiva del paso del tiempo». Si la persona tiene la sensación de que el tiempo se dilata con respecto al tiempo cronológico indica malestar, y cuando percibe que el tiempo se acorta, bienestar o que la persona se encuentra absorbida por una tarea laboral o lúdica. El instrumento consta de dos preguntas: «¿Cómo se le hizo el tiempo en el día de ayer: corto, largo o usted qué diría?», y «¿Por qué?». Es un instrumento sencillo que se puede aplicar repetidamente y, en un contexto empático, puede abrir el camino y nos permite detectar si hay o no sufrimiento[34]. La escala analógica visual de percepción de adaptación a enfermedades PACIS se utiliza para evaluar la adaptación del enfermo a su situación. Consta de una pregunta: «¿Cuánto esfuerzo le cuesta hacer frente a su enfermedad?», en la que se combina la percepción de amenaza y de recursos. A partir de estos materiales se ha elaborado un instrumento que ayuda al enfermo a encontrar respuestas, a tomar decisiones y decidir cambios para afrontar la enfermedad y el dolor de una mejor manera, a la vez que disminuye la ansiedad[35]. Los pacientes que sufren menos o se sienten bien son aquellos que emplean estrategias para afrontar la enfermedad. Los enfermos que refieren dolor son los que más sufren, los que se sienten más tristes y más desesperanzados. Reforzar y aumentar las

estrategias de afrontamiento de los pacientes, comunicar que «hay algo más que podemos hacer» se convierte en un importante antídoto contra los sentimientos de abandono, impotencia y desesperación. Un buen control de síntomas junto a un apoyo emocional en el que se le ofrezca al paciente lo que necesita, que es algo tan sencillo como darle un trato cordial, tener en cuenta a su familia, acompañarle y escucharle, informarle y ayudarle a potenciar sus propios recursos para hacer frente a su situación, puede aliviar el sufrimiento de estas personas[36].

LOS MEDIOS DE COMUNICACIÓN E INTERNET COMO FUENTE DE INFORMACIÓN MÉDICA

La información sobre la salud en los medios de comunicación se ha multiplicado en los últimos años y su poder de influencia es enorme, sobre todo en los niveles socioeconómicos más bajos y cuando se comunican noticias referentes a nuevos tratamientos. Sin embargo, esta información muchas veces es incompleta y distorsiona la realidad[37]. El fenómeno reciente con el BIO-BAC es un ejemplo de ello.

¿Cómo actuar ante los pacientes entusiasmados o convencidos por los medios? Es importante no eludir la cuestión, el médico debe decir lo que sabe y lo que está probado[1,38]. Cuando se trate de información acerca de terapias que han demostrado eficacia, pero que no sean de aplicación clínica inmediata, también hay que hacerlo saber e invertir tiempo en aclarar las perspectivas futuras. Nunca se debe despreciar esa información sesgada, sino utilizarla para mantener la autonomía del paciente.

Por otra parte, sería deseable una mayor formación científica de los periodistas que se ocupan de tales materias, o bien la asesoría por grupos de expertos para poder, en el marco de la libertad de prensa, limitar el impacto de la información no veraz o incierta.

La información obtenida por internet no difiere en cuanto a calidad –altamente variable– de la obtenida por otras fuentes[39,40]. Las herramientas de búsqueda disponibles en la red facilitan la tarea de localización de información a los pacientes y al público en general. Los peligros de la red proceden de la cantidad ingente y ausencia de control de los datos, lo cual origina desconcierto en los pacientes. Los sitios *web* dedicados a proporcionar información para pacientes, hasta el momento, no han desarrollado un mecanismo que garantice la calidad de sus contenidos. La posible solución a estas anomalías podría ser, como ya se hace en algunos países, la creación de páginas *web* para determinados tumores, con apoyo científico y control de contenidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Escobar Y. Comunicación e información. Apoyo psicoemocional. Ansiedad en el paciente oncológico. En: Camps C, Carulla J, Casas AM, González Barón M, Sanz-Ortiz J, Valentín V, eds. Manual SEOM de cuidados continuos. Madrid: Ediciones SEOM; 2004. p. 609-24.
2. Boletín Oficial del Estado (2002). Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Autor, n.º 274, de 15 de noviembre, 40126-32.
3. Arranz P, Barbero JJ, Barreto P, Bayés R. Intervención emocional en cuidados paliativos. Modelo y protocolos. Barcelona: Ariel Ciencias Médicas; 2003.
4. Ordóñez A, Lacasta MA. Cómo dar malas noticias. Diálogo terapéutico y preguntas difíciles. En: Camps C, Carulla J, Casas AM, González Barón M, Sanz-Ortiz J, Valentín V, eds. Manual SEOM de cuidados continuos. Madrid: Ediciones SEOM; 2004. p. 653-62.
5. Watzlawick P, Beavin JH, Jackson DD. Teoría de la comunicación humana. Barcelona: Herder; 1981.
6. Pérez Manga G, Cerezo S. Información al paciente oncológico: una aproximación al tema. En: Pérez Manga G, ed. Información al paciente oncológico. Madrid: Ergon; 1997.
7. Die Trill M. La comunicación con el paciente oncológico: transmisión de la información médica y atención a las situaciones difíciles. En: Valentín V, ed. Guía de práctica clínica en cuidados continuos. SEOM. Madrid: Dispublic; 2006.
8. González Barón M, Espinosa E, De la Gándara I, Poveda J. La información al paciente con cáncer: concepto de verdad soportable y progresiva. Neoplasia 1993;10:1-3.
9. Koedoot CG, Oort FJ, De Haan RJ, Bakker PJM, De Graegg A, De Haes JCJM. The content and amount of information given by medical oncologist when telling patients with advanced cancer what their treatment options are: palliative chemotherapy and watchful-waiting. Eur J Cancer 2004;40:225-35.
10. González Barón M. El proceso de la información en el paciente oncológico. En: Flórez JA, ed. La comunicación y comprensión del enfermo oncológico. Madrid: Ergón; 1997.
11. Gómez Sancho M. Medicina paliativa. La respuesta a una necesidad. Madrid: Arán; 1998.
12. Sanz Ortiz J. Información al enfermo terminal. En: Pérez Manga G, ed. Información al paciente oncológico. Madrid: Ergón; 1996.
13. Sanz Ortiz J. El enfermo terminal. En: González Barón M, ed. Oncología clínica. Fundamentos y patología general. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 1998.
14. González Barón M. La información al enfermo con cáncer. En: González Barón M, Ordóñez A, Feliu J, Zamora P, Espinosa E, eds. Tratado de medicina paliativa y tratamiento de soporte en el enfermo con cáncer. Madrid: Panamericana; 1996.
15. Ordóñez A, García Girón C. La información médica al familiar: un aprendizaje. Med Clin (Barc) 1987;88:719-20.
16. Flórez JA. La comunicación verbal y no verbal. En: Flórez JA, ed. La comunicación y comprensión del enfermo oncológico. Madrid: Ergón; 1997.

17. Gómez Sancho M. Cómo dar las malas noticias en medicina. Madrid: Grupo Aula Médica, SA; 1996.
18. Yun YH. The attitudes of cancer patients and their families toward the disclosure of terminal illness. J Clin Oncol 2004; 22:307-14.
19. Faulkner A, Maguire P. Talking to cancer patients and their relatives. Oxford: Oxford University Press; 1994.
20. Arranz P, Cancio H. *Counselling:* habilidades de información y comunicación con el paciente oncológico. En: Gil F, ed. Manual de psicooncología. Madrid: Nova Sidonia; 2000. p. 39-56.
21. Goodare H. Counselling people with cancer: questions and possibilities. Advances: J Mind-Body Health 1994;10(2):4-26.
22. East P. Counselling in medical settings. Buckingham: Open University Press; 1995.
23. Barbero J, Barreto P, Arranz P, Bayés R. Comunicación en oncología clínica. Madrid: Just in Time, SL; 2005.
24. Costa M, López E. Consejo psicológico. Madrid: Síntesis; 2003.
25. Buckham R. How to break bad news. Baltimore: The John Hopkins University Press; 1992.
26. Baile W, Buckham R, Lenzi R, et al. SPIKES: a six-step protocol for delivering bad news. Application to the patient with cancer. Oncologist 2000;5:302-11.
27. Watzlawick P. El lenguaje del cambio. Nueva técnica de la comunicación terapéutica. Barcelona: Herder; 1994.
28. Die Trill M. El manejo de situaciones difíciles en la comunicación con el enfermo oncológico adulto e infantil. En: Die Trill M. Madrid: Psico-Oncología; 2003. p. 675-90.
29. González Barón M, Gómez Raposo C, Lacasta MA. Sufrimiento y comunicación. En: Camps C, Sánchez PT, eds. Comunicación en oncología. Madrid: Dispublic; 2006. p. 61-81.
30. González Barón M, Muñoz Sánchez JD, Lacasta MA. Dolor total y sufrimiento. En: González Barón M, Ordóñez A, eds. Dolor y cáncer: hacia una oncología sin dolor. Madrid: Panamericana; 2003. p. 341-66.
31. Bayés R. Psicología del sufrimiento y de la muerte. Anuario de Psicología 1998;29(4):5-17.
32. Yepes R. Fundamentos de antropología. Pamplona: Eunsa; 1999.
33. Baile WF, Lenzi R, Kudelka AP, et al. Improving physician-patient communication in cancer care: outcome of a workshop for oncologist. J Cancer Educ 1997;12:166-73.
34. Bayés R. Una estrategia para la detección del sufrimiento en la práctica clínica. Sociedad Española del Dolor 2000;7:70-4.
35. González Barón M, Lacasta M, Ordóñez A. Elaboración de un instrumento que permita identificar y aliviar el sufrimiento. Med Paliativa 2003;10:191-201.
36. González Barón M, Lacasta M, Ordóñez A, et al. Control of oncologic pain in relief of suffering. Our experience. Clin Trans Oncol. 2006;8:525-32.
37. Bernal L, Flor MJ, Casas AM. Problemas con el enfermo y la familia: influencia de los medios de comunicación. En: Camps C, Sánchez PT, eds. Comunicación en oncología. Madrid: Dispublic; 2006. p. 219-33.
38. Passalacqua R, Caminito C, Salvagni S, et al. Effect of media communications on cancer patients opinions, feelings, decision-making process and physician-patient communication. Cancer 2004;100:1077-84.
39. Zibeland S, Chapple A, Dumelow C, Evans J, Prinjha S, Rozmovits L. How the internet affects patients experience of cancer: a qualitative study. Br Med J 2004;328:564.
40. Eysenbach G. The impact of internet on cancer outcome. CA Cancer J Clin 2003;53:356-71.

El paciente con enfermedad terminal

Manuel González Barón, César Gómez Raposo y Álvaro Pinto Marín

INTRODUCCIÓN

El mayor avance de la medicina paliativa ha sido ofrecer una actitud activa y positiva frente al enfermo en su objetivo de aliviar las manifestaciones de las enfermedades oncológicas mediante el tratamiento sintomático y de apoyo del enfermo, y mejorar la calidad de vida durante el periodo que resta de ella[1-3]. El concepto actual de cuidados continuos hace referencia a la atención integral al paciente en todas las fases evolutivas de la enfermedad neoplásica y no sólo en la terminalidad (Fig. 1). La meta final de los cuidados continuos es aliviar y prevenir los síntomas secundarios a la enfermedad, asegurar el sueño y el descanso del enfermo y la familia, aumentar la comunicación y la actividad física del paciente, informar verazmente y de forma continua no traumática sobre la enfermedad, disminuir los sentimientos de culpa y de inutilidad del enfermo, y procurar una asistencia continuada[4,5].

El tratamiento sintomático y de apoyo del enfermo oncológico no es incompatible con los tratamientos específicos antitumorales con intención curativa o de aumento de la supervivencia, y durante las diferentes etapas de la evolución de la enfermedad neoplásica van a poder coexistir. No obstante, la terapéutica sintomática y de apoyo adquiere toda su importancia cuando se llega a la fase de enfermedad neoplásica progresiva irreversible, que abarca los enfermos preterminales y los terminales, aquellos en los que ya no se puede ofrecer un tratamiento curativo[6,7]. La enfermedad terminal en el paciente con cáncer se establece cuando se cumplen las siguientes condiciones[5,7]:

- Diagnóstico histológico probado con enfermedad avanzada, progresiva e incurable.
- El paciente tiene que haber recibido la terapéutica estándar eficaz conocida en ese momento para su enfermedad. Ya no hay posibilidades de respuesta para un tratamiento específico alternativo.
- Debe ser predecible, en cierto modo, el momento de la muerte. El pronóstico debe ser inferior a 6 meses.
- Presencia de numerosos problemas o síntomas intensos, múltiples, multifactoriales.

El programa de asistencia a estos pacientes debe abarcar de forma global su problemática, no sólo la paliación de los síntomas físicos, sino también la esfera psicológica, social, económica y espiritual. Para ello es preciso establecer el diagnóstico de enfermedad terminal, establecer objetivos realistas, lograr una comunicación adecuada con la familia y el enfermo, elegir tratamientos con poca morbilidad y evitar efectos adversos peores que los síntomas que intentamos paliar[8].

La asistencia a este tipo de enfermos posee una serie de características propias que conviene señalar. Las diferentes decisiones terapéuticas, que en estadios iniciales vienen dadas en parte por la neoplasia, deben pasar al bienestar del paciente[1]. La necesidad de pruebas diagnósticas, tan habitual en la medicina curativa, está limitada en el enfermo terminal. Es frecuente la coincidencia de varios síntomas en el mismo enfermo y la existencia de varios factores etiológicos en el mismo síntoma. No todos los síntomas del paciente con cáncer deben atribuirse invariablemente a éste, sino que pueden deberse al tratamiento, a otra enfer-

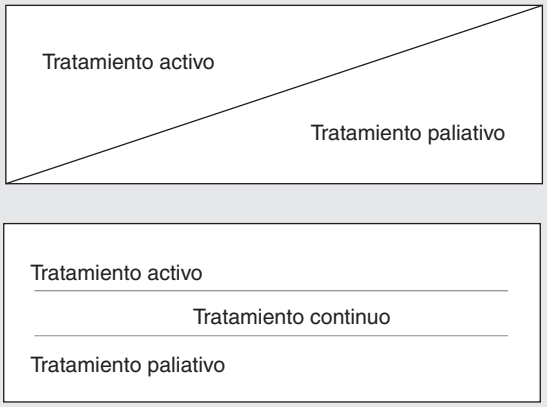


Figura 1. Modelo integral de cuidados continuos.

Tabla 1. Síntomas frecuentes en el enfermo terminal

Anorexia
Astenia
Boca seca/estomatitis
Constipación
Confusión
Death rattle
Decúbitos
Debilidad
Depresión
Diarrea
Disfagia
Disnea
Dolor
Edemas
Hemorragia tumoral
Hipo
Insomnio
Prurito
Síntomas urinarios
Tos

medad o tener una base psicológica. Sólo una historia clínica correcta nos permitirá afrontar adecuadamente el diagnóstico diferencial y el tratamiento.

En la mayoría de los casos los tratamientos serán no específicos frente a la enfermedad, aunque en situaciones determinadas estarán indicados tratamientos específicos antitumorales (cirugía, radioterapia, quimioterapia u hormonoterapia) para tratar de controlar los síntomas[8-10].

El dolor es el síntoma más frecuente en la enfermedad neoplásica progresiva, presente entre un 60-87% de los pacientes terminales[11]. La tabla 1 presenta otros síntomas frecuentes en pacientes terminales con cáncer[3,12-14].

DOLOR

Se define habitualmente como una experiencia emocional y sensorial desagradable, asociada a un daño tisular real o potencial, o descrita en función de dicho daño[14]. Siempre es un fenómeno subjetivo, único para cada enfermo, y la percepción del mismo está modulada por el estado anímico y el significado negativo que este síntoma tiene. El concepto del dolor total introducido por Saunders define el desgarro producido por la situación global del paciente oncológico, tanto por aspectos emocionales (ansiedad, temores, proyecto de vida…), aspectos físicos, sociales o económicos, que causan sufrimiento a la persona[3]. Esto implica que el sufrimiento vaya más allá del control y tratamiento del dolor, lo cual significa y obliga a una valoración adecuada y constante de los aspectos físicos, psicológicos y de comportamiento del paciente.

El dolor es el síntoma más frecuente en los pacientes con cáncer. La incidencia del dolor varía según la enfermedad neoplásica. Es muy frecuente en tumores óseos, cáncer de cabeza y cuello, cáncer gástrico y cáncer genitourinario, siendo raro en leucemias y linfomas[15-17]. El dolor en el paciente oncológico es fundamentalmente crónico y el objetivo terapéutico debe ser no sólo disminuir el dolor, sino también prevenirlo. No todo síndrome doloroso en el paciente con cáncer se debe a la enfermedad neoplásica, y habrá que tenerlo presente en el diagnóstico diferencial.

Se pueden distinguir varios tipos de dolor según su fisiopatología (somático, visceral, o por desaferenciación), que tienen importancia por sus implicaciones terapéuticas[18]. Por otra parte, en un

mismo paciente pueden darse distintos tipos de dolor y con localización anatómica diferente. El dolor somático es constante, sordo, mordiente, bien localizado (p. ej. metástasis óseas). El dolor visceral está pobremente localizado, descrito como una presión, profundo o compresivo, y a menudo se refiere a una zona cutánea (p. ej. metástasis hepáticas). El dolor por desaferenciación es paroxístico, con sensación de ardor y quemazón, asociado con frecuencia a alodinia (p. ej. plexopatía branquial en el tumor de Pancoast).

Para lograr un tratamiento eficaz del dolor en el enfermo oncológico es importante hacer una historia clínica detallada y un examen físico minucioso, evaluar el estado psicológico del paciente, valorar el tipo de dolor, la intensidad (según la escala visual analógica del dolor [EVA]) y la etiología.

En el tratamiento del dolor crónico podemos distinguir un tratamiento sintomático (farmacológico y quirúrgico), y en casos seleccionados un tratamiento específico antitumoral. En nuestro tiempo, el manejo interdisciplinario de estos pacientes obliga a considerar también el concepto de dolor total[19]. Es indudable que en toda experiencia dolorosa conviven aspectos objetivos-cognitivos (nocicepción) y aspectos subjetivos-afectivos (factores psicológicos, sociales, espirituales, amenaza de tiempo, recursos), responsables finales del sufrimiento de la persona[20]. Estudios realizados demuestran que los pacientes en situación de terminalidad a quienes los días se les hacen más cortos son aquellos que no tienen o tienen poco sufrimiento, dan un significado a su vida o a lo que les está ocurriendo, utilizan diversas estrategias que les ayudan a hacer frente a su situación, tienen una mayor aceptación de su situación, y se sienten mejor y sufren menos[24-26]. El equipo médico debe no sólo potenciar la utilización de diferentes estrategias para hacer frente al dolor, sino además disminuir o aliviar la amenaza realizando un adecuado control de síntomas y efectos secundarios de los tratamientos, informando, clarificando dudas y reestructurando creencias erróneas[21,22].

Dentro de las medidas generales no farmacológicas que pueden ayudar a controlar el dolor, fácilmente aplicables, se incluyen la actuación sobre el componente afectivo del dolor, modificaciones del estilo de vida (posiciones cómodas), modificar el umbral del dolor (distracción, compañía) o técnicas psicológicas específicas como la relajación u otras.

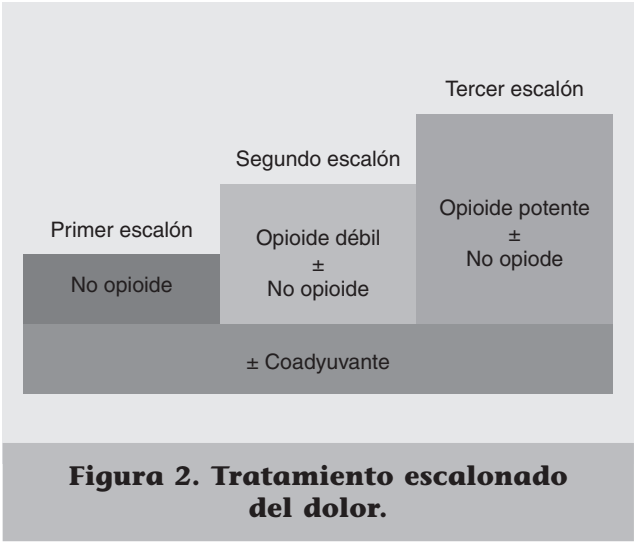


Figura 2. Tratamiento escalonado del dolor.

Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico del dolor se fundamenta en el uso escalonado de analgésicos no opiáceos, de analgésicos opioides menores y de analgésicos opioides mayores (Fig. 2), asociados o no a fármacos adyuvantes (antidepresivos, fenotiazinas, esteroides…)[14,22-25].

Para el control del dolor se recomienda seguir las indicaciones de la escalera analgésica de la OMS. Sin embargo, este esquema clásico no es válido para todo tipo de dolor. El dolor según su respuesta a los opioides puede clasificarse en: dolor insensible, dolor parcialmente sensible, dolor sensible pero donde no se deben usar, y dolor sensible[14]. Con esta clasificación se intenta mostrar que no siempre los analgésicos opioides están indicados, y en ocasiones es un error usarlos.

El dolor por desaferenciación, espasmo muscular, distensión gástrica o por tenesmo rectal no va a responder a opioides, por lo que es necesaria otra medicación como los antidepresivos o anticonvulsivantes, relajantes musculares o fisiotera-

pia. El dolor óseo, por compresión nerviosa o por compresión de una masa tumoral es sólo parcialmente sensible a opioides, por lo que es preciso asociarlo siempre a AINE (antiinflamatorios no esteroideos) y/o corticosteroides.

El tratamiento médico del dolor requiere el uso de los fármacos adecuados, según el tipo de dolor, y a las dosis e intervalos correctos. La administración de los analgésicos se debe realizar con «reloj en mano», a horas fijas, nunca a demanda. Siempre que se pueda, la vía de elección será la vía oral, y si no es posible, utilizaremos la vía subcutánea. Debemos realizar un seguimiento constante y continuado del enfermo, pues la enfermedad sigue progresando y el dolor puede ir en aumento. Es obligado informar y explicar al paciente los efectos secundarios del tratamiento pautado, y prevenirlos en la medida de lo posible.

En el primer escalón se recomienda la utilización de un no opioide, asociado o no a un coadyuvante. Los analgésicos menores no opiáceos están representados por la aspirina, los AINE y el paracetamol. Todos ellos tienen un techo analgésico a partir del cual aumenta la toxicidad sin beneficio clínico, aunque cuando uno de estos fármacos fracasa se puede intentar con otro analgésico no opioide[14]. La asociación de más de uno de estos fármacos no se ha demostrado eficaz. El paracetamol tiene un efecto analgésico similar a la aspirina, pero no tiene prácticamente efecto antiinflamatorio. Estos dos fármacos se consideran de elección en este grupo. En caso de recurrir a AINE o aspirina no se debe olvidar el uso concurrente de protectores gástricos.

Si esta medicación no es eficaz se pasa al segundo escalón, en el que se utiliza un opioide débil asociado o no a un analgésico no opioide con o sin un fármaco coadyuvante. También es recomendable comenzar en este nivel si el paciente presenta un dolor moderado o grave (EVA 4-10). No se deben prescribir dos opioides débiles (o potentes) de forma simultánea. El estreñimiento, las náuseas, los vómitos o los mareos son algunos de sus efectos secundarios, que se deben tratar siempre de forma profiláctica con laxantes durante todo el tratamiento, y antieméticos durante los primeros 4-5 días. Dentro de los opioides menores, sin duda la codeína es el más utilizado. El tramadol puede estar indicado para dolores de intensidad moderada, ya que se comporta como uno de los mejores opioides al actuar tanto en dolor de tipo nociceptivo (somático-visceral) como neuropático[14,24]. La buprenorfina es un agonista parcial con una buena biodisponibilidad transdérmica (parches con una duración de 60-72 h), con un techo analgésico reducido y con una alta afinidad por los receptores opioides, lo que dificulta el tratamiento analgésico de rescate y su rotación a otro opioide por fracaso analgésico o efectos adversos.

Si las medidas farmacológicas instauradas no son eficaces, se pasa al tercer escalón, en el que se sustituye el opioide débil por un opioide mayor, y se puede asociar o no a un analgésico del primer escalón y/o coadyuvante. Las nuevas preparaciones de sulfato de morfina orales han sustituido a las formulaciones de solución de morfina oral, de difícil acceso y fácil contaminación, y en la actualidad se dispone de comprimidos de liberación sostenida y acción retardada, cuya administración se realiza cada 12 h. Existen otros opioides mayores que pueden clasificarse en agonistas y agonistas parciales. Cada uno va a tener particularidades farmacológicas que condicionan su uso y que es necesario conocer. La oxicodona es un agonista opioide puro, con una biodisponibilidad oral del 60-80%, con un techo analgésico elevado, que ha demostrado efectividad en el control del dolor neuropático, y del que se dispone en la actualidad de comprimidos de liberación controlada[25].

Actualmente, se está incorporando al mercado la hidromorfona, que puede tener indicaciones tanto para el control del dolor agudo como para el crónico, ya que se dispone de comprimidos de liberación controlada[26].

Junto a la vía oral se dispone de otras vías de administración como la sublingual, intramuscular, subcutánea, infusión subcutánea continua, infusión endovenosa, administración epidural e intratecal, estas dos últimas formas denominadas como cuarto escalón. La vía subcutánea es de elección en pacientes con intolerancia oral, oclusión intestinal o agonía. Debe administrarse cada 4 h o en administración continua (infusor) en dosis equivalentes al 50% de la oral. El fentanil de uso transdérmico (parches con una duración de 60-72 h) no posee techo terapéutico, mantiene

niveles estables en sangre tras múltiples aplicaciones y se puede asociar a cualquier opioide de rescate, con una buena tolerancia cutánea[27]. El fentanil, en su uso transmucoso oral, tiene un inicio de acción rápido (8-10 min), lo que le convierte en un tratamiento específico del dolor irruptivo[28,29].

Los analgésicos coadyuvantes son fármacos que pueden asociarse a los utilizados en la escalera analgésica, potenciando la acción de los analgésicos o bien siendo efectivos por sí mismos para ciertos tipos de dolor[30]. Los corticoides se pueden utilizar como coanalgésicos en casos de dolor por aumento de la presión intracraneal, por compresión nerviosa y/o medular, dolor óseo, por hepatomegalia o por linfedema. Cuando se utilizan de forma prolongada no se deben suspender de forma brusca, salvo en situaciones preagónicas, y, siempre que sea posible, se recomienda la toma única por la mañana. Los antidepresivos como la amitriptilina pueden ser útiles en los pacientes con dolor por desaferenciación, mientras que los anticonvulsivantes son eficaces en el dolor neuropático, los neurolépticos en el dolor por tenesmo rectal y los ansiolíticos en el dolor asociado a ansiedad.

Otras terapéuticas

Los tratamientos específicos pueden contribuir, en ocasiones, a disminuir el dolor de los pacientes con cáncer avanzado. Las terapias intervencionistas antiálgicas desempeñan un papel determinante en la paliación del dolor oncológico grave. Se trata de técnicas poco invasivas, con una tasa moderada de efectos adversos y complicaciones, que alcanzan un alto porcentaje de éxito en aquellos pacientes con un inadecuado control del dolor a pesar de un tratamiento conservador adecuado según la escalera analgésica de la OMS. En general, la cirugía antiálgica debe ser considerada en pacientes con esperanza de vida superior a 6 meses, con un estado general lo suficientemente bueno como para soportar la intervención[31-33]. Las terapias intervencionistas antiálgicas pueden dividirse en: 1) dispositivos para la administración directa de analgesia; 2) neuroablación y bloqueos nerviosos, y 3) neuroestimulación[34]. La técnica a realizar y el momento adecuado debe decidirse por un equipo interdisciplinario que valore cada caso.

En aquellos pacientes con tumores voluminosos en los que no existen terapias eficaces, la resección parcial de la masa neoplásica representa una opción adecuada para reducir la compresión de estructuras vecinas y lograr el alivio de los síntomas causados por la misma. Se pueden realizar distintos tipos de intervenciones: resecciones viscerales no radicales para yugular una hemorragia, resecciones *toilet* como mastectomías, amputaciones de un miembro ulcerado, linfadenectomías o resecciones perineales.

La radioterapia se ha demostrado eficaz en el control del dolor por metástasis óseas, logrando aliviar el dolor en el 70-100% de los casos con lesión única[8,35].

SÍNTOMAS DIGESTIVOS

Considerados en conjunto son los más frecuentes.

Náuseas y vómitos

Se producen como consecuencia de un reflejo coordinado y complejo desencadenado por una gran variedad de estímulos que llegan al centro del vómito por diferentes vías procedentes de la corteza, de los núcleos vestibulares, de la zona gatillo quimiorreceptora y de órganos vestibulares. Dopamina, serotonina, histamina, acetilcolina y sustancia P parecen ser importantes neurotransmisores implicados[36].

Las náuseas y los vómitos en el paciente terminal pueden tener múltiples orígenes: el tumor, el tratamiento, a nivel del sistema nervioso central o digestivo. Posibles causas son: obstrucción intestinal, carcinomatosis peritoneal, hepatomegalia, estreñimiento, irritación gástrica por sangre, hierro, AINE, corticosteroides y antibióticos, hipertensión intracraneal, hipercalcemia, uricemia, hiponatremia, opioides, anticolinérgicos, radioterapia

y quimioterapia[12,13]. La historia clínica permite orientar el diagnóstico diferencial buscando aquellas causas que sean reversibles.

Las fenotiazinas (haloperidol, clorpromazina), la metoclopramida y los antihistamínicos H_1 (ciclina y meclozina) tienen actividad antiemética, actuando a nivel de diferentes receptores involucrados en el control del vómito[36]. En cada situación habrá que valorar el tratamiento más adecuado[12,13]. Los corticosteroides podrían tener un efecto antiemético similar al observado en pacientes con poliquimioterapia, independientemente de que puedan disminuir el edema tumoral, y una acción aditiva a los antieméticos señalados. Los antagonistas serotoninérgicos (5-HT3) previenen las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia. En este grupo podemos encontrar: ondansetrón, granisetrón, dolasetrón, tropisetrón y palonosetrón. No existen grandes diferencias en cuanto a eficacia y toxicidad entre estos fármacos cuando se utilizan a dosis y pautas apropiadas[36,37]. Estudios recientes fase III muestran que los antagonistas de la neurocinina 1 (aprepitant), una nueva clase de fármacos antieméticos, en combinación con dexametasona y antagonistas de 5-HT3, obtienen mejor control de las náuseas y vómitos agudos inducidos por quimioterapia y, lo que es más importante, controlan significativamente los vómitos diferidos, aunque no tanto las náuseas[38,39].

Obstrucción intestinal

Posibles causas de obstrucción intestinal son las neoplasias abdominales y pélvicas, las adherencias secundarias a cirugía o radioterapia y el íleo paralítico secundario a vincristina[40]. En muchas ocasiones las obstrucciones distales al estómago son completas e intermitentes. Son frecuentes las obstrucciones a diferentes niveles.

La cirugía debe contemplarse siempre, ya que una proporción importante de las obstrucciones intestinales no tienen su causa en el tumor[14,40], aunque habrá que considerar la situación de base del enfermo, el estado general y la existencia de una posible causa solucionable quirúrgicamente. El manejo conservador de la obstrucción intestinal consiste en dieta absoluta, sonda nasogástrica, fluidoterapia, junto con el uso de enemas y de laxantes, evitando la lactulosa, que produce flatulencia, o aquellos que estimulan el peristaltismo y pueden producir dolor[14]. Tanto los pacientes que se someten a la cirugía exploradora como aquellos tratados de forma conservadora deben recibir un tratamiento adecuado con opioides, análogos de la somatostatina, antieméticos y corticosteroides, dado que ofrecen una buena paliación de los síntomas y pueden ayudar a la resolución de una oclusión incompleta o casi completa, al menos de forma temporal[41].

En las obstrucciones gástricas y duodenales, la paliación mediante resección laparoscópica ofrece mejores resultados que intervenciones más agresivas como la gastroyeyunostomía, aunque con un mayor índice de morbimortalidad[42]. El manejo óptimo de las obstrucciones de intestino delgado en pacientes con cáncer avanzado no está bien definido. Si la obstrucción no se resuelve con un tratamiento conservador se debe considerar la cirugía, cuyo procedimiento estará determinado por los hallazgos de la intervención. En manos expertas, esta exploración puede realizarse incluso por laparoscopia[43]. Los pacientes con cáncer avanzado con una obstrucción colónica pueden beneficiarse de derivaciones digestivas o colostomías para solucionar una oclusión intestinal o dificultad de tránsito a nivel de intestino grueso, tanto por vía laparoscópica como por cirugía abierta[44].

Estreñimiento

El 60% de los pacientes con debilidad extrema y el 80% de los pacientes en tratamiento con opioides padecen estreñimiento. Entre las posibles causas están: el uso de opioides, el cáncer (por su localización), encamamiento, escasa ingesta, deshidratación, trastornos bioquímicos, y alteraciones neurológicas (neuropatías, compresión medular)[12,13]. Este síntoma puede llegar a tener mucha importancia para el paciente, y es necesario desde un principio adoptar una serie de medidas generales como aumentar la actividad, modificar la dieta y pautar un tratamiento laxante adecuado.

Habrá que comenzar con laxantes que estimulen el peristaltismo, salvo que exista una obstrucción incompleta. Los laxantes que aumentan el residuo pueden no ser eficaces en pacientes con debilidad. Posteriormente, se puede añadir lactulosa, sales de magnesio o parafina líquida. Si el paciente no tolera la mezcla, administrar Puntualex, o un supositorio de glicerina o microenemas. Si a pesar de estas medidas persiste el estreñimiento, pautar enema de limpieza cada 3 días para evitar la obstrucción intestinal.

Disfagia

La causa de la disfagia puede ser secundaria a una neoplasia de cabeza y cuello o tracto digestivo superior, a alteraciones de la mucosa oral (candidiasis, xerostomía, úlceras bucales, gingivoestomatitis), al tratamiento (cirugía, radioterapia), por causas concurrentes (esofagitis por reflujo), por debilidad, o tener un origen neuromuscular.

Los cuidados generales son fundamentales. Es importante, en la medida de lo posible, evitar técnicas agresivas como el sondaje nasogástrico. La dieta debe ser blanda y en pequeñas cantidades (poco y a menudo), y administrar suplementos dietéticos según la situación del paciente. En aquellos casos de disfagia por obstrucción tumoral, se puede intentar paliar por medio de radioterapia, tratamiento intraluminal con láser, dilataciones y corticosteroides. En casos seleccionados estarán indicadas medidas agresivas, como la gastrostomía, para asegurar la alimentación[45]. La alimentación parenteral sólo está justificada si se plantea de forma temporal para lograr algún objetivo concreto.

Sequedad de boca y estomatitis

La boca es asiento de numerosas enfermedades que en muchas ocasiones dificultan el tratamiento del paciente y que condicionan de forma importante su calidad de vida. En muchas ocasiones es resultado de una mala higiene, deficiencias nutricionales, pero también puede ser debida a procesos infecciosos (candidiasis y úlceras aftosas) o tumorales, respiración oral, uso de oxígeno, medicamentos (antihistamínicos, anticolinérgicos, antidepresivos tricíclicos, citotóxicos, antibióticos, corticoides), depresión, ansiedad, o destrucción de glándulas salivares por radioterapia[12-14].

El tratamiento debe intentar corregir las posibles causas etiológicas, siempre que sea posible. La sequedad de boca, como signo de deshidratación, no justifica la fluidoterapia endovenosa o por sonda nasogástrica, y generalmente puede solucionarse con medidas locales[4]. Administrar frecuentes sorbos de agua, enjuagues con solución de hexetidina, nistatina y manzanilla, y la saliva artificial permiten tratar la sequedad de boca. Los anestésicos locales (lidocaína, mepivacaína), las aplicaciones locales de difenidramina y el sucralfato pueden utilizarse en el tratamiento sintomático de la estomatitis.

SÍNTOMAS RESPIRATORIOS

Los más frecuentes son: disnea, aumento de secreciones en las vías aéreas en las últimas 24-48 h de vida, tos e hipo.

Disnea

La prevalencia de la disnea en pacientes oncológicos varía entre el 21-90%[46], y puede tener múltiples etiologías que precisen diferentes tratamientos (antibióticos, diuréticos, digitálicos, corticoides, oxígeno, etc.). Las infecciones pulmonares, la anemia, la insuficiencia cardíaca, el embolismo pulmonar, el broncospasmo, el derrame pleural, el derrame pericárdico, las metástasis pulmonares y la linfangitis carcinomatosa, la neumonitis secundaria a radioterapia o quimioterapia y la obstrucción de vías respiratorias altas son algunas de las causas más frecuentes[13,14,46]. El manejo de la disnea y de los estertores en el paciente en fase agónica se comenta en otro apartado en este capítulo.

Tabla 2. Tratamiento paliativo de otros síntomas en el paciente terminal

Ascitis	Drenaje
Diarrea	Anticolinérgicos. Dieta Enemas de esteroides (en cáncer infiltrante de recto)
Irritación gástrica	Antiácidos. Anti-H_2. Inhibidores de la bomba de protones
Hemoptisis masiva	Morfina subcutánea
Hipo	Metoclopramida, clorpromazina, haloperidol
Convulsión	Anticonvulsivantes
Inquietud terminal	Tratamiento específico Sedación
Hipercalcemia	Tratamiento específico Bifosfonatos
Retención urinaria	Sonda vesical Betanecol (en vejiga neurógena)
Incontinencia urinaria	Sonda vesical
Mioclonías	Signo precoz de neurotoxicidad opioide: rotación de opioides Secundario a fármacos: metoclopramida, neurolépticos
Prurito	Colestiramina. Antihistamínicos. Esteroides. Benzodiacepinas
Decúbitos	Tratamiento postural. Curas tópicas
Úlceras maligna	Grasa empapada con adrenalina. Antisépticos locales Antibióticos sistémicos

Tos

La tos persistente facilita el vómito, puede incrementar el dolor torácico y dificultar el sueño. Su tratamiento dependerá de la etiología, las características del paciente y las características de la tos (húmeda productiva o seca). En cada situación se podrá utilizar drenajes posturales, fisioterapia respiratoria, fármacos antitusígenos opioides, nebulizaciones con bupivacaína, humidificación del aire, etc.

SÍNTOMAS NEUROPSICOLÓGICOS

La depresión, la ansiedad y la tristeza son síntomas difíciles de valorar en la enfermedad terminal. A continuación analizaremos el *delirium.*

Delirium

Se puede producir por progresión neoplásica cerebral, síndrome paraneoplásico, trastornos hidroelectrolíticos o metabólicos, o por toxicidad farmacológica (opioides, esteroides) y puede empeorar por una retención aguda de orina, fecaloma, dolor mal controlado, inmovilidad o ansiedad[47]. No todos los *delirium* son terminales, y pueden aparecer en otros momentos de la evolución del enfermo con cáncer avanzado, desencadenados por una causa reversible hasta en un 50% de los pacientes. Se debe diagnosticar de forma precoz, tratar los posibles factores etiológicos, rehidratar de forma ajustada al paciente, y prestar especial atención al opioide en uso, la dosis y la vía de administración, valorando cuidadosamente cualquier bajada de dosis. El manejo farmacológico del *delirium* está indicado en aquellos pacientes que están agitados o tienen alucinaciones desagradables, y no es necesario en pacientes con *delirium* hipoactivo. El tratamiento de elección es el haloperidol subcutáneo. Si el haloperidol no puede controlar los síntomas, recurrir a la levomepromazina.

OTROS

El paciente con cáncer en situación terminal puede presentar otros síntomas durante su evolución aparte de los tratados previamente. En la tabla 2 se muestra el tratamiento paliativo de algunos de los mismos.

CUIDADOS EN LA AGONÍA

La agonía significa que está muy próximo ese acontecimiento inevitable y doloroso para todos que es la muerte, lo que hace de ella una de las fases más delicadas de todo el proceso de la enfermedad neoplásica[48]. Abarca los últimos 2-3 días en la vida de un enfermo, aunque a veces este periodo es más largo. La muerte llega en forma de deterioro progresivo de las funciones físicas, biológicas, emocionales y de la relación con el entorno. No es posible predecir de forma exacta la hora en la que va a ocurrir el fallecimiento de un paciente, pero sí podemos, y debemos, anticiparnos a los síntomas. En la fase de agonía debemos redefinir nuestros objetivos y dar prioridad al control de síntomas y al alivio del sufrimiento. Los familiares, ante la difícil situación a la que se enfrentan, pueden presentar un importante estrés psicoemocional por la cercanía de la pérdida, demandar atención, o solicitar el ingreso ante el miedo de la muerte en casa, incluso, reivindicar acciones terapéuticas poco realistas por estrés emocional o desconocimiento de la situación[49].

Los síntomas más frecuentes en los últimos 3 días de vida son: somnolencia y confusión (55%), estertores y respiración ruidosa (45%), inquietud y agitación (43%), dolor (26%) y disnea (25%)[50].

Normas generales de los cuidados en la agonía

Una vez que el paciente entra en la fase agónica debemos redefinir nuestros objetivos. El objetivo más importante a partir de ese momento será la comodidad del paciente. En la tabla 3 se muestran los pasos que debemos iniciar[51]. Los cuidados básicos en la agonía, que se presentan en la tabla 4, son esenciales para el confort del paciente, deben adaptarse a su situación y realizarse con mucha delicadeza[52].

Tratamiento de los síntomas

En los últimos días de vida pueden surgir nuevos síntomas o empeorar los previos, por lo que el

Tabla 3. Normas generales de los cuidados en la agonía

El objetivo es la comodidad del paciente. Dar prioridad al control de síntomas y al alivio del sufrimiento psicológico, espiritual y emocional del paciente y de la familia:

- Revisar fármacos prescritos: suspender aquellos que no sirven para mantener el confort del paciente (antidiabéticos, diuréticos, antiarrítmicos, antibióticos, quimioterapia, etc.)
- Cambiar la vía de administración de fármacos. Si existe dificultad para utilizar la vía oral, la vía sc. es una buena alternativa. Si tiene vía ev., se mantendrá, pasando a vía sc. si es necesario canalizar una vía
- Indicar pautas fijas de tratamiento de los síntomas presentes, y dejar pautas condicionales para todas las posibles complicaciones o cambios en la evolución. Dejar extradosis siempre en el domicilio, explicando la forma de administrarlas. Anticiparse a potenciales problemas graves, como sangrados masivos, y prever su tratamiento inmediato
- Evitar procedimientos diagnósticos o intervenciones innecesarias
- Mantener la comunicación con el paciente. Hablar en tono normal y extremar el contacto físico
- Asegurar una adecuada información a la familia sobre todo lo que está sucediendo. Explicar que el enfermo se encuentra en fase de agonía y que no necesita comer ni beber, a menos que lo solicite. Avisar a la familia de posibles y frecuentes nuevos síntomas en esta fase
- Comunicar al resto del equipo la situación del paciente y de su familia. Dejar constancia en la historia clínica. Orden de no reanimación cardiopulmonar
- Ambiente tranquilo. No disminuir el número de visitas; benefician al paciente y tranquilizan a la familia. Aconsejar que el enfermo debe estar siempre acompañado
- Ofrecer la posibilidad de recibir apoyo espiritual y religioso según la confesión o rito que practiquen
- Apoyo a la familia. En esta fase es cuando la familia necesita más ayuda
- Dar información sobre los trámites oportunos a realizar cuando se produzca el fallecimiento
- El duelo. Los familiares no acaban el proceso de muerte con el último latido. Debe vigilarse cuidadosamente la elaboración de la pérdida y la reconstrucción de la vida cotidiana sin el ser querido por si es necesaria ayuda psicológica médica

Tabla 4. Cuidados y medidas no farmacológicas en la agonía

Higiene
- Mantener al paciente confortable y limpio en todo momento
- Ventilar la habitación
- Masajes suaves de la piel con crema hidratante, siempre que no moleste al paciente

Curas
- Administrar anestésicos tópicos o metronidazol para controlar el dolor
- Si el aseo ocasiona molestias al paciente se pueden administrar 15 min antes 5 mg de cloruro mórfico sc. y/o midazolam 5 mg sc.
- Evitar los cambios posturales frecuentes si el enfermo está cómodo
- Evitar la aparición de escaras protegiendo las zonas de máximo riesgo (talones, codos, etc.)

Cuidados de la boca
- Humedecer repetidamente la nariz y la boca con una gasa e hidratar los labios con vaselina

Alimentación
- El paciente no necesita comer ni beber, a menos que lo solicite
- Adaptar la dieta al nivel de conciencia del enfermo por el alto riesgo de broncoaspiración
- No iniciar nutrición enteral ni parenteral en la fase agónica, aunque la familia insista en ello
- La nutrición no asegura un mejor control sintomático del paciente en los últimos días de vida

Hidratación
- El beneficio de la hidratación en la fase agónica es limitado y debe ser discontinuada
- En pacientes sin deterioro cognitivo previo, la deshidratación puede aumentar el riesgo de *delirium* y dificultar la relación del paciente con su familia en los últimos días de vida, por lo que puede plantearse la hidratación
- En el paciente comatoso la hidratación no contribuye al control de síntomas y puede empeorar las secreciones respiratorias, la cuantía de los vómitos y obligar al sondaje urinario en caso de retención de orina
- Si planteamos mantener la hidratación y el paciente pierde la vía ev., recurrir a la vía sc. (1.000-1.500 ml de suero salino o glucosalino en infusión continua/24 h)

Eliminación
- No administrar enemas porque el estreñimiento en esta fase no suele incomodar al paciente
- La retención aguda de orina puede ser causa de agitación, y si se produce se debe sondar al paciente a pesar de la proximidad de la muerte

equipo sanitario debe hacer valoraciones frecuentes de la situación del paciente y la familia, y ajustar el tratamiento de acuerdo con la situación.

Dolor

Generalmente el dolor no suele ser un problema si previamente ha estado bien controlado. En estos casos debe mantenerse la analgesia y únicamente pasar de vía oral a subcutánea en dosis equivalentes a medida que el paciente deja de deglutir o mantener la vía transdérmica. Sin embargo, hay pacientes en los que el dolor aumenta o aparece de nuevo, por lo que si no estaban en tratamiento con opioides potentes deben iniciarse, y si ya estaban tomando opioides debe subirse la dosis un 30-50%[53]. Por otra parte, siempre se deben considerar nuevas causas de dolor que puedan aparecer en los últimos días de vida (Tabla 4). Los sonidos o quejidos que en ocasiones emite el paciente no significan que tenga dolor, lo cual debe explicarse a la familia, pero dado que la comunicación con el paciente es muy limitada, debemos actuar siempre otorgando el beneficio de la duda, indicando dosis extras de analgesia cuando la familia tenga la impresión de sufrimiento.

Disnea

Provoca una sensación de pánico que genera gran angustia en el paciente y la familia. El objetivo es aliviar la sensación de disnea y ansiedad. El tratamiento de elección es la morfina[53]. Se deben individualizar las dosis. Si el paciente no tomaba morfina previamente la disnea debe tratarse con dosis bajas (30 mg/24 h sc.). Las dosis de inicio serán más bajas en ancianos y pacientes con insuficiencia renal. Si el paciente estaba ya en tratamiento con morfina, se debe subir la dosis en un 30-50%. Debe utilizarse preferiblemente por vía subcutánea. Inicialmente la dosis puede utilizarse sólo a demanda, dejándola pautada en caso de que la disnea progrese. Si la disnea se acom-

paña de ansiedad puede utilizarse un ansiolítico como loracepam o diacepam, y si no puede utilizarse la vía oral, utilizaremos midazolam por vía subcutánea. En situaciones con incremento de la rigidez pulmonar, como la linfangitis carcinomatosa, se puede recurrir a la nebulización de una solución al 0,25-0,5% de bupivacaína[14]. El oxígeno puede ser útil en el paciente agónico con hipoxemia, pero es más discutible su eficacia para disminuir la disnea en pacientes terminales en los que no se ha objetivado hipoxemia[46].

Estertores

Suelen ser un indicador valioso de que el paciente se está muriendo, y aparece ente 16-57 h antes de la muerte[47]. Es un síntoma angustioso para la familia, ya que piensan que el enfermo se está ahogando, por lo que es importante explicarles que cuando aparecen los estertores el enfermo suele estar inconsciente y no le producen dificultad respiratoria. El tratamiento se dirige para secar las secreciones. Para ser eficaz se debe instaurar de forma precoz, cuando el paciente está entrando en la fase de agonía, porque si no el efecto es escaso. Se puede empezar con butilbromuro de hioscina de forma preventiva y pasar a hidrobromuro de hioscina en caso de que aumenten o interese mayor sedación del paciente[53]. La aspiración no está indicada, ya que es traumática y poco efectiva. La emplearemos sólo cuando el enfermo esté inconsciente, las secreciones estén en la orofaringe y para tranquilizar a la familia.

Hemorragia masiva

Aunque poco frecuente, se trata de una situación muy impactante para el enfermo y la familia. Los puntos más frecuentes de hemorragia masiva son la arteria carótida externa o las venas intratorácicas[47]. En la mayoría de los casos obliga a una sedación inmediata, dado que la muerte llega en pocos minutos. Es conveniente disponer de paños verdes para disminuir el impacto del color rojo de la sangre. La muerte por hemorragia no es dolorosa, y si el paciente está inconsciente no se dará cuenta.

Mioclonías

Pueden ser frecuentes en el paciente en agonía, aunque el enfermo no suele ser consciente de las mismas. Generalmente son un signo precoz de neurotoxicidad opioide que puede mejorar con la rotación de opioides. Otras posibles causas incluyen el uso de fármacos con efectos secundarios extrapiramidales (metoclopramida, neurolépticos), la supresión de benzodiacepinas o anticonvulsivantes, la insuficiencia hepática, renal o respiratoria. Actualmente, se están realizando estudios para valorar la eficacia en el control de las mioclonías con benzodiacepinas, gabapentina, dantrolene y baclofeno[46]. Debe explicarse a la familia la causa, para evitar angustia, y revisar el tratamiento. Si no hay causa tratable, el fármaco de elección es midazolam.

Fiebre

En esta fase son normales los cambios bruscos de temperatura, lo que produce angustia en la familia. Puede estar producida por la destrucción tisular o deshidratación y no por sobreinfección[53]. Es fundamental explicar a la familia que la fiebre es un signo más de la fase de agonía y que habitualmente no incomoda al paciente. Se deben poner paños húmedos templados al enfermo, y si la fiebre es alta utilizaremos antitérmicos, preferiblemente por vía subcutánea.

Síntomas refractarios. Sedación en la agonía

A pesar del avance de las distintas medidas farmacológicas y no farmacológicas, en ocasiones hay síntomas muy intensos, intolerables y devastadores para el paciente que no responden al tra-

tamiento paliativo habitual, ante los cuales si no se encuentra un tratamiento adecuado en un plazo razonable de tiempo puede plantearse la disminución de la conciencia del paciente como única manera de aliviar el sufrimiento en estos casos. La sedación en oncología está ligada íntimamente al término de síntoma refractario, que se define como aquel síntoma que no puede ser controlado adecuadamente a pesar de los intensos esfuerzos para encontrar un tratamiento tolerable en un plazo razonable sin que se comprometa la conciencia del paciente. Estos «esfuerzos terapéuticos» se deben encuadrar dentro de un tiempo razonable con la intención de evitar que el paciente permanezca con sufrimiento más tiempo del requerido para descartar las «terapias convencionales». Este tiempo razonable depende de la situación clínica, del síntoma y de la expectativa de vida, basándose finalmente en el mejor juicio clínico posible, que deberá distinguir si se trata de un síntoma refractario o un síntoma difícil[54-61]. Un síntoma difícil es aquel que para su adecuado control precisa una intervención terapéutica, más allá de los medios habituales, tanto desde el punto de vista farmacológico, instrumental y/o psicológico. Plantearemos la sedación a un paciente como única alternativa cuando presenta un síntoma intolerable, que provoca un intenso sufrimiento, después de agotar todas las posibilidades terapéuticas en un plazo de tiempo razonable para buscar un tratamiento adecuado, es decir, un síntoma refractario.

La sedación es una maniobra terapéutica que se utiliza para prevenir o tratar el dolor o el sufrimiento psicológico producido por maniobras diagnósticas, terapéuticas o por la enfermedad. Es decir, el objetivo principal es proteger al paciente. La sedación paliativa es la administración deliberada de fármacos, en las dosis y combinaciones requeridas, para reducir la conciencia de un paciente con enfermedad avanzada o terminal, tanto como sea preciso para aliviar adecuadamente uno o más síntomas refractarios, y con su consentimiento explícito, implícito o delegado[56]. La sedación en la agonía es acción terapéutica, que, a través de la administración deliberada de fármacos, busca lograr el alivio, inalcanzable con otras medidas, de un sufrimiento físico y/o psicológico mediante la disminución suficientemente profunda y previsible de la conciencia, en un paciente cuya muerte se prevé muy próxima y con su consentimiento explícito, implícito o delegado[61,62].

La sedación de un enfermo terminal puede ser una decisión compleja que tiene implicaciones físicas, éticas y morales. Las causas más frecuentes de sedación son *delirium* (44%), disnea (35%), deterioro general (20%), dolor (19%) y sufrimiento psicológico (19%)[56-59]. Esta última indicación puede ser éticamente permisible en casos excepcionales, siempre que sea proporcional al intenso sufrimiento del paciente, estemos seguros de haber agotado todas las opciones de alivio, y contemos con el consentimiento claramente explicitado por un paciente autónomo y competente.

Los fármacos más utilizados de forma aislada o en combinación para la sedación son: midazolam, haloperidol y levomepromazina[54,56,57,63]. Midazolam es el fármaco de elección, ya que tiene un rápido inicio de acción, vida media corta, existencia de antídoto (flumazenil), posibilidad de combinar con otros fármacos utilizados en la fase de agonía y posibilidad de administración subcutánea. Haloperidol es de elección en el tratamiento del *delirium*. Aunque la morfina aparece en la bibliografía como uno de los fármacos más usados para la sedación en la agonía, no debe utilizarse como fármaco sedante. Los fármacos y dosis empleadas en la sedación se muestran en la tabla 5.

Para que la sedación sea considerada ética y legalmente lícita debe reunir una serie de condiciones[55,61,64]: 1) se plantea ante un síntoma refractario y no ante un síntoma de difícil control; 2) dejar constancia en la historia clínica: etiología del síntoma, tratamientos instaurados, resistencia a los mismos; 3) intención de aliviar el sufrimiento: utilización de dosis adecuadas y proporcionadas al síntoma que queremos aliviar (dosis mínima eficaz), monitorización de la respuesta, ajuste dosis-nivel de conciencia, reversibilidad, y uso de fármacos de vida media corta con disponibilidad de antídotos, y 4) consentimiento informado.

Uno de los puntos cruciales en el debate ético sobre la sedación es la diferenciación con la eutanasia. Las diferencias entre sedación y eutanasia se reflejan en la tabla 6[64].

Tabla 5. Fármacos y dosis empleadas en la sedación			
Fármaco	**Dosis de inicio**	**Dosis en 24 h**	**Dosis máxima**
Midazolam	5-10 mg sc.	30-60 mg/d/sc.	160-200 mg/d sc
Levomepromazina	12,5-25 mg sc.	100 mg/d/sc.	300 mg/d sc.
Propofol*	0,5-1 mg/kg 1-3 min	1 mg/kg/h ev.	200 mg/h
Fenobarbital*	100 mg sc.	600 mg/d sc.	1.600 mg/d

*Si no se consigue sedación con midazolam y levomepromazina.

Tabla 6. Diferencias entre sedación y eutanasia		
	Sedación	**Eutanasia**
Intención	Aliviar el sufrimiento mediante el alivio del síntoma	Aliviar el sufrimiento mediante la muerte del paciente
Proceso	Excepcionalmente consentimiento implícito y delegado	Consentimiento explícito reiterado y por escrito
Dosis	Dosis mínima eficaz	Dosis letales
Resultado	Confort del paciente	Muerte del paciente
Reversibilidad	Sí	No
Legalidad	Sí	No

CONCLUSIONES

La atención integral al paciente oncológico representa una visión esencial y prioritaria en el tratamiento del cáncer, y debe estar presente desde el mismo momento del diagnóstico y con especial hincapié en las fases avanzadas y terminales. El control de los síntomas es una parcela fundamental de nuestro quehacer, no sólo como una exigencia ética, sino porque supone un claro factor pronóstico en nuestros enfermos. Desde hace más de una década la OMS acentúa la necesidad de atender de manera prioritaria a la calidad de vida de los pacientes con cáncer durante todas las fases del tratamiento oncológico, teniendo en cuenta que los factores que disminuyen dicha calidad de vida son múltiples y están presentes desde el diagnóstico de la enfermedad, y recomiendan una intervención conjunta y precoz de los tratamientos oncológicos con «intención curativa» y los tratamientos «sintomáticos y de apoyo».

Consideramos de especial importancia el desterrar el concepto de «paciente terminal», y ofrecer al enfermo oncológico «cuidados continuos», que mejoran no sólo su calidad de vida, sino también su pronóstico y supervivencia, aplicados desde el primer momento en que se diagnostica su enfermedad. Dentro de los cuidados continuos coexisten diferentes actuaciones para lograr un control sintomático adecuado a las necesidades de cada paciente. Los «tratamientos de apoyo» hacen referencia a aquellos que se integran asistencialmente para la mejora de los síntomas y el apoyo social a los pacientes y sus cuidadores en cualquiera de las fases de la enfermedad, siendo aplicados de forma concomitante con las terapias

específicas antineoplásicas. Los «cuidados paliativos» definen las actuaciones que mejoran la calidad de vida de aquellos pacientes y sus familiares que se enfrentan a problemas asociados con enfermedades amenazantes para la vida, a través de la prevención y el alivio del sufrimiento mediante la identificación temprana con evaluación y tratamiento del dolor y otros problemas físicos, psicológicos, sociales y espirituales. Por último, los «cuidados en la etapa final» son aquellos que tienen lugar cuando la muerte es inminente, con especial atención a los síntomas físicos, psíquicos y necesidades espirituales de los pacientes y sus familiares. Se debe entender cada una de estas etapas de tratamiento como un continuo con posibilidad de vuelta, ya que los pacientes pueden requerir, en función de sus diferentes necesidades, un tipo u otro de atención.

El tratamiento debe contemplar la atención integral del paciente teniendo en cuenta los aspectos físicos, emocionales, sociales y espirituales de forma individualizada, y el propio paciente debe decidir sobre todas las actuaciones a realizar.

BIBLIOGRAFÍA

1. González Barón M. Concepto de medicina paliativa. En: González Barón M, Ordóñez A, Feliu J, Zamora P, Espinosa E, eds. Tratado de medicina paliativa y tratamiento de soporte en el enfermo con cáncer. Madrid: Panamericana; 1996. p. 3-6.
2. González Barón M, Casado E, Rodríguez García JM. Principios de medicina paliativa. En: González Barón M, Ordóñez A, Feliu J, Zamora P, Espinosa E, eds. Oncología clínica. Vol I. Fundamentos y patología general. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 1998. p. 659-62.
3. Saunders C. Principios del control de síntomas en los cuidados terminales. Clínicas Médicas de Norteamérica 1982;66:1125-39.
4. González Barón M, Poveda J, Barón JM. Cuidados del enfermo terminal. En: González Barón M, eds. Fundamentos de oncología médica. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 1989. p. 234-8.
5. Sanz Ortiz J. Principios y prácticas de los cuidados paliativos. Med Clin 1989;92:143-5.
6. González Barón M, Barón Saura JM, Chacón López-Muñiz JI. Actitud médica ante el enfermo terminal. Med Clin (Barc) 1991; 96(11):422-3.
7. González Barón M, Jalón JJ, Feliu J. Definición de enfermo terminal y preterminal. En: González Barón M, Ordóñez A, Feliu J, Zamora P, Espinosa E, eds. Tratado de medicina paliativa y tratamiento de soporte en el enfermo con cáncer. Madrid: Panamericana; 1996. p. 1083-90.
8. Konski A, Feigenberg SS, Chow S. Palliative radiation therapy. Semin Oncol 2005;32:156-64.
9. Milch RA. Palliative surgery. Semin Oncol 2005;32:165-8.
10. Romond EH, Metcalfe MS, McDonald JS. Palliative chemotherapy and hormonal therapy. Semin Oncol 1985;12:384-9.
11. Carrión Galindo JR, Flores Sañudo E, García Alonso P, et al. Tratamiento del dolor en el enfermo oncológico. Neoplasia 1987;4:33-45.
12. Levy MH, Catalano RB. Control of common physical symptoms other than pain in patients with terminal disease. Semin Oncol 1985;12:411-30.
13. Twycross RG, Lack SA. Therapeutics in terminal cancer. 2.ª ed. Edimburgo: Churchill Livingstone; 1990.
14. González Barón M, Gómez Raposo C, Pinto A, Barriuso J. Tratamiento paliativo de los pacientes en fase terminal. Rev Cancer 2005;19(6):259-71.
15. Portenoy RK. Cancer pain. Epidemiology and syndromes. Cancer 1999;63(Suppl):2298-307.
16. Bonica JJ. Management of cancer pain. En: Zimmermann M, Drings P, Wagner G, eds. Pain in the cancer patient. Pathogenesis, diagnosis and therapy. Recent results in cancer research. Vol 89. Berlín-Heidelberg: Springer-Verlag; 1984. p. 13-27.
17. Wagner G. Frequency of pain in patients with cancer. En: Zimmermann M, Drings P, Wagner G, eds. Pain in the cancer patient. Pathogenesis, diagnosis and therapy. Recent results in cancer research. Vol 89. Berlín-Heidelberg: Springer-Verlag; 1984. p. 64-71.
18. Payne R. Cancer pain. Anatomy, physiology and pharmacology. Cancer 1989;63(Suppl):2266-74.
19. Redondo A, Andreu M, Feliu J. Visión integrada del tratamiento antiálgico. En: González Barón M, Ordóñez A, eds. Dolor y cáncer. Hacia una oncología sin dolor. Madrid: Panamericana; 2003. p. 325-40.
20. González Barón M, Muñoz JD, Lacasta MA. Dolor total y sufrimiento. En: González Barón M, Ordóñez A, eds. Dolor y cáncer. Hacia una oncología sin dolor. Madrid: Panamericana; 2003. p. 341-65.
21. González Barón M, Lacasta MA, Ordóñez A. Un estudio sobre el sufrimiento. Resultados preliminares. En: González Barón M, Ordóñez A, eds. Dolor y cáncer. Hacia una oncología sin dolor. Madrid: Panamericana; 2003. p. 367-86.
22. González Barón M, Lacasta MA, Ordóñez A, García Penas A. La astenia: su relación con el dolor y el sufrimiento. En: González Barón M, Ordóñez A, eds. La astenia tumoral. Madrid: Panamericana; 2004. p. 117-36.
23. Inturrisi CE. Management of cancer pain. Pharmacology and principles of management. Cancer 1989;63(Suppl):2308-20.
24. Wilsder-Smith CH, Schimke J, Osterwalder B, et al. Oral tramadol, a μ-opioid agonist and monoamine reuptake-blocker, and morphine for strong cancer-related pain. Ann Oncol 1994;5:141-6.
25. Pichot C, Ruiz-López R. Oxicodona. Dolor 2004;19:113-7.
26. Quigley C. A systematic review of hydromorphone in acute and chronic pain. J Pain Symptom Manage 2003;25:169-78.
27. Grond S, Zech D, Lehmann KA, et al. Transdermal fentanyl in the long-term treatment of cancer pain: a prospective study of 50 patients with advanced cancer of gastrointestinal tract or the head and neck region. Pain 1997;69:191-8.
28. Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conroy JD Jr, et al. Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulphate immediate release (MSIR). Pain 2001;91:123-30.
29. Christie JM, Simmonds M, Patt R, et al. Dose-titration, multicenter study of oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough pain in cancer patients using transdermal fentanyl for persistent pain. J Clin Oncol 1998;16:3238-45.
30. Foley KM. Controversies in cancer pain. Medical perspectives. Cancer 1989;63(Suppl);2257-65.
31. González Barón M, Ordóñez A, eds. Dolor y cáncer. Hacia una oncología sin dolor. Madrid: Panamericana; 2003. p. 325-40.
32. Gallego Plazas J, Martínez Benaclocha N, Carrato Mena A. Terapias paliativas específicas en oncología. En: Manual SEOM de cuidados continuos. Madrid: Ediciones SEOM; 2004. p. 129-36.
33. García-Sancho Martín L, García-Sancho Téllez L. Principios de cirugía oncológica. En: González Barón M, Ordóñez A, Feliu J, Zamora P, Espinosa E, eds. Oncología clínica. Vol I. Fundamentos y patología general. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 1998. p. 305-15.
34. Rodríguez Montes JA, García-Sancho Martín L, García-Sancho Téllez L. Tratamiento oncológico paliativo: cirugía. En: González Barón M, Ordóñez A, Feliu J, Zamora P, Espinosa E, eds. Tratado de medicina paliativa y tratamiento de soporte en el enfermo con cáncer. Madrid: Panamericana; 1996. p. 918-33.
35. Kim PS. Interventional cancer pain therapies. Semin Oncol 2005; 32:194-9.
36. Gómez Raposo C, Feliu J, González Barón M. Prevención y control de las náuseas y los vómitos inducidos por quimioterapia. Med Clin (Barc) 2006;126(4):143-51.
37. Jordan K, Kasper C, Schmoll HJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: current and new standards in the antiemetic prophylaxis and treatment. Eur J Cancer 2005;41:199-205.

38. Dando TM, Perry CM. Aprepitant: a review of its use in the prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting. Drugs 2004;64:777-94.
39. Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ, et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. J Clin Oncol 2005;23:2822-30.
40. Baines M, Oliver DJ, Carter RL. Medical management of intestinal obstruction in patients with advanced malignant disease: a clinical and pathological study. Lancet 1985;ii:990-3.
41. Walsh HPJ, Schofield PF. Is laparotomy for small bowel obstruction justified in patients with previously treated malignancy? Br J Surg 1984;71:933-5.
42. Krouse RS, McCahill LE, Easson AM, et al. When the sun can set on an unoperated bowell obstruction: management of malignant bowel obstruction. J Am Coll Surg 2002;195:118-28.
43. Hartgrink HH, Putter H, Kranenbarg E, et al. Value of palliative resection in gastric cancer. Br J Surg 2002;89:1438-43.
44. Ripamonti C. Management of bowel obstruction in advanced cancer patients. J Pain Symptom Manage 1994;9:193-200.
45. Haluzska O. Palliative gastroenterology. Semin Oncol 2005;32: 174-8.
46. Von Roen JH, Paice JA. Control of common, non-pain cancer symptoms. Semin Oncol 2005;32:200-10.
47. Rifa J, Pons O, Manzano H. El final de la vida. Síntomas y complicaciones más frecuentes. En: Manual SEOM de cuidados continuos. Madrid: Ediciones SEOM; 2004. p. 517-34.
48. Gómez Sancho M. Cuidados paliativos: control de síntomas. Madrid: ASTA Médica; 1999.
49. Lozano A, Borrell R, Albuquerque E, et al. Cuidados en la situación de agonía. En: Gómez Batiste X, Planas J, Roca J, Viladiu P, eds. Cuidados paliativos en oncología. Barcelona: Jims; 1996. p. 237-48.
50. Nauck F, Klaschik E, Ostgathe C. Symptom control during the last three days of life. Eur J Palliative Care 2000;7(3);81-4.
51. Ellershaw JE, Smith C, Overill S, et al. Care of the dying: setting standards for symptom control in the last 48 h of life. J Pain Symptom Manage 2001;21:12-7.
52. Vilches Y. Cuidados y tratamiento durante la agonía. En: Manual SEOM de cuidados continuos. Madrid: Ediciones; SEOM 2004. p. 541-54.
53. González Barón M, Gómez Raposo C, Vilches Y. La última etapa de la enfermedad neoplásica progresiva: cuidados en la agonía, síntomas refractarios y sedación. Med Clin (Barc) 2006;127(11): 421-8.
54. Cherny N, Portenoy R. Sedation in the management of refractory symptoms: guidelines for evaluation and treatment. J Palliat Care 1994;10(2):31-8.
55. Porta J. Aspectos éticos de la sedación en cuidados paliativos. Med Pal 2002;9:41-5.
56. Porta J. Sedation and terminal care. EJPC 2001;8(3):97-100.
57. Rousseau P. Palliative sedation in the control of refractory symptoms. J Palliat Med 2005;8(1):10-2.
58. Morita T, Tsuneto S, Shima Y. Definition of sedation for symptom relief: a systematic review and a proposal of operational criteria. J Pain Symptom Manage 2002;24:447-53.
59. Levy MH, Cohen SD. Sedation for the relief of refractory symptoms in the imminently dying: a fine intentional line. Semin Oncol 2005;32(2):237-46.
60. Porta J. Palliative sedation clinical aspects. En: Gastmans C, ed. Between technology and humanity. Lovaina: Leuven University Press; 2002. p. 219-37.
61. González Barón M, Gómez Raposo C, Pinto Marín A. Sedation in clinical oncology. Clin Trans Oncol 2005;7(7):295-301.
62. Tuca A. Tratamiento de síntomas refractarios. Sedación, sus indicaciones y la ética. Manual SEOM de cuidados continuos. Madrid: Dispublic; 2004. p. 533-40.
63. Braun TC, Hagen NA, Clark T. Development of a clinical practice guideline for palliative sedation. J Palliat Med 2003;6(3):345-50.
64. Valentín V, Murillo M. Dilemas al final de la vida. Clin Trans Oncol 2005;7(7):285-94.

Índice analítico

A

ABX-EGF 266
acantosis *nigricans* 794, 795, 799
aceleradores lineales 415, 553
ácido
  folínico 837
  hialurónico 282
  retinoico 159, 849
  transretinoico 302
acroleína 175, 813, 950, 951
acromegalia 443, 453, 456, 489, 490, 784, 788
acroqueratosis paraneoplásica 795
ACTH 376, 429, 441, 443, 444, 459, 470, 471, 475, 489, 490, 492, 784, 785, 786, 798, 925
actinomicina D 117, 130, 300, 332, 333, 821, 844, 962
acupuntura 1002, 1042, 1043, 1044, 1045, 1046, 1052, 1053, 1056
adenocarcinomas 56, 228, 231, 232, 234, 240, 242, 286, 376, 433, 450, 456, 458, 459, 470, 713, 717, 719, 720, 724, 726, 745, 801, 806, 926
adenoma 237, 238, 240, 422, 424, 426, 437, 442, 443, 453, 454, 469, 471, 472, 481, 482, 483, 484, 488, 489, 501, 786, 788, 789, 966
  hipofisario 454, 489, 490
  pleomorfo 237, 238
adenopatía cervical 177, 213
adenovirus 892
ADH 786, 787, 831, 923, 924, 925
adhesión 8, 45, 58, 393, 406, 571, 592, 647, 648, 659, 667, 685, 695, 1073
adrenalectomía 474, 487, 494
  bilateral 494
adriamicina 70, 79, 80, 81, 83, 85, 86, 145, 297, 298, 299, 300, 301, 305, 306, 430, 464, 475, 485, 606, 615, 627, 631, 632, 633, 635, 638, 641, 659, 666, 667, 741, 834, 841, 847, 848, 850, 851, 852, 853, 866, 867, 877, 880, 881, 937, 946, 952, 962
  liposomal 853
AFP 100, 101, 103, 104, 105, 106, 111, 112, 114, 119, 120, 558, 715, 719, 721, 722, 763, 764
agentes alquilantes 275, 305, 310, 325, 402, 533, 538, 603, 630, 631, 633, 659, 665, 667, 689, 691, 692, 809, 815, 820, 826, 872, 880, 881
AJCC 57, 58, 76, 104, 466, 780, 193, 197, 201, 228, 229, 232, 239, 246, 291, 318, 319, 385, 389, 392, 400, 422, 426
AKT 42, 43, 44, 260, 303, 406, 465, 492, 535
alcaloides de la vinca 38, 39, 367, 401, 557, 815, 820, 822, 829, 838, 849, 854, 855, 856, 860, 959
alcohol 156, 157, 158, 167, 175, 176, 177, 185, 191, 193, 196, 200, 204, 227, 228, 237, 252, 446, 456, 499, 500, 573, 624, 767, 768, 831, 834, 838, 871, 873, 942, 962, 1010, 1070
alentuzumab 888, 891
alfa-fetoproteína 100, 125, 126, 138, 141, 147, 558, 563, 715
alfa-interferón *véase* interferón alfa
alfa-metildopa 486
alopecia 37, 84, 122, 367, 395, 463, 464, 797, 829, 843, 844, 845
  inducida por quimioterapia 843
alopurinol 607, 813, 814, 831, 927, 928
alquitrán 175
alteraciones
  de la coagulación 651, 827, 950, 952, 991
  de la sensibilidad 574, 585, 935
  endocrinas 481, 800
amenorrea 490, 881
aminoglutetimida 476, 786
analgesia 765, 861, 956, 962, 987, 988, 989, 990, 995, 996, 998, 999, 1000, 1010, 1046, 1091, 1096
análogos de la LH-RH 27, 918
anamnesis 177, 384, 387, 598, 653, 770, 919
anastrozol 881
anatomía patológica 16, 94, 124, 140, 171, 172, 175, 263, 278, 326, 336, 505, 560, 562, 713
andrógenos 4, 5, 16, 22, 27, 28, 30, 470, 918, 925, 955, 1049
anemia
  aplásica 696, 699
  hemolítica inmune 624, 800
aneuploidía 472, 571, 714
angiogénesis 38, 41, 44, 58, 59, 65, 70, 71, 260, 303, 305, 361, 363, 365, 376, 441, 462, 476, 478, 494, 514, 535, 648, 659, 667, 669, 714, 723, 800, 1049, 1050
angiografía 413, 414, 489, 579, 585, 942
angiosarcoma 232, 274, 275, 280, 286, 306, 309, 354, 361, 801, 881
anillo de Waldeyer 596, 599, 600, 625, 702
Ann Arbor 597, 598, 601, 626
anorexia 44, 65, 126, 329, 395, 397, 450, 453, 475, 482, 784, 786, 803, 918, 923, 929, 963, 975, 1015, 1016, 1017, 1018, 1019, 1020, 1021, 1023, 1032, 1034, 1052
anorexia-caquexia 803, 974, 977, 1017, 1019, 1023, 1034, 1036
antagonistas 5HT-3 1092
anti-YO 790
antiandrógenos 16, 22, 27, 28, 30, 925, 955
  puros 27
antiangiogénicos 41, 204, 338, 342, 368, 393, 427, 465, 534, 665, 734, 765, 884, 963
antibióticos 829, 867, 887, 888, 889, 890, 894, 895, 898, 902, 903, 950, 959, 960, 1028, 1091, 1093
anticonceptivos orales 375, 835
anticuerpos
  anti-CD 52 708
  anti-HU 790, 791
  antitiroideos 423, 427
  humanizado 771
  monoclonales 9, 11, 34, 71, 223, 257, 262, 408, 465, 542, 618, 661, 691, 692, 696, 707, 708, 719, 856, 884, 887, 891, 922, 926
antiestrógenos 338, 918
antifolatos 820
antígeno 7, 8, 32, 33, 44, 45, 176, 287, 353, 393, 395, 399, 407, 408, 430, 436, 456, 458, 558, 592, 617, 619, 620, 647, 650, 654, 655, 668, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 684, 691, 693, 694, 696, 697, 698, 699, 702, 703, 704, 706, 719, 720, 725, 733, 789, 791, 795, 796, 797, 891
  carcinoembrionario 430, 456, 458, 558, 733
  leucocitario común 719, 733
  prostático específico 7, 8, 32, 33
  tumoral 795, 796
antiinflamatorios no esteroideos 204, 802, 1090
antimetabolitos 364, 809, 815, 820, 826, 829, 840, 872
antraciclinas 301, 302, 325, 367, 368, 701, 757, 809, 820, 821, 822, 844, 845, 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 860, 861, 862, 872, 910, 911, 1048, 1052
APC 442, 469
apendicectomía 445, 449, 459
apoptosis 8, 32, 39, 43, 46, 71, 113, 160, 167, 267, 263, 290, 291, 303, 305, 341, 361, 400, 405, 437, 478, 489, 492, 535, 591, 592, 593, 621, 622, 647, 648, 659, 667, 668, 669, 679, 680, 681, 682, 685, 692, 696, 698, 737, 815, 1049, 1051
aprepitant 1092
Ara-C 605, 607, 609, 840, 863, 865
arabinósido de citosina 640, 823, 863, 864, 865, 895
ARN 30, 43, 211, 288, 289, 290, 328, 329, 362, 366, 405, 424, 617, 685, 704, 921
aromatasa 328, 881
artritis reumatoide 446, 463, 591, 698, 699
asbesto 53, 54, 158, 176
ascitis 60, 126, 127, 128, 131, 723, 855, 977, 963, 964, 966, 1026, 1094
Aspergillus 888, 892, 893, 896, 903
astrocitomas
  anaplásico 500, 502, 514, 583
  de bajo grado 526, 530, 583
  difusos 501, 502, 516
  pilocíticos 502, 508, 509, 512, 516, 518, 520, 525, 559, 583
astrocitos 536, 558, 582
ataxia telangiectasia 423, 590, 685, 873
atropina 456, 837
AUC 110, 112, 248, 738
autocrino 43, 159, 289, 329, 376, 622
axitinib 431
azatioprina 364, 821
AZD2171 357, 358
azoospermia 122, 325

B

bacteriemia 888, 889, 890, 893, 894, 898, 902
barrera hematoencefálica 401, 562, 732, 738, 863
Bax 160
BCG 79, 399, 867, 951
  intravesical 79
BCL-1 159, 593, 686, 702
BCL-2 8, 31, 32, 42, 43, 107, 160, 286, 341, 342, 400, 405, 409, 593, 600, 601, 648, 682, 692, 701, 703, 714
BCL-6 620, 623, 695, 701, 703
BCNU 404, 533, 534, 566, 610, 640, 706, 739, 813, 863, 865
BCR 684
BCR-ABL 44
Beckwith-Wiedemann 469
benceno 646, 694
beta-carotenos 5, 157, 176, 830
beta-HCG 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 112, 113, 115, 121, 125, 126, 130, 138, 141, 147, 153, 563, 715, 722, 787, 788, 789

beta 2-microglobulina 599, 601, 602, 603, 655, 688
bevacizumab 36, 37, 41, 42, 52, 69, 71, 73, 257, 427, 465, 476, 534, 535, 566, 670, 726, 754, 756, 828, 856, 1023
bicalutamida 16, 22, 23, 28
bifosfonatos 252, 649, 650, 658, 669, 670, 671, 725, 785, 810, 917, 920, 921, 922
biodisponibilidad 70, 268, 402, 891, 903, 991, 992, 994, 995, 996, 997, 999, 1090
biopsia
  con aguja 424, 435, 624
    gruesa 435, 624
  del ganglio centinela 92, 398
  estereotáxica 147, 531, 532, 539, 559, 561, 732
  escisional 277, 371, 384
  incisional 277, 278, 318, 332, 772
  tru-cut 332
bFGF 376
bleomicina 95, 96, 112, 114, 115, 118, 122, 128, 130, 134, 150, 185, 252, 321, 367, 418, 428, 485, 615, 630, 631, 635, 724, 812, 826, 827, 855, 856, 866, 877, 880, 915, 945, 946, 962, 1052
bocio 422, 425, 426, 427
BOMP/EPI 117, 121
bortezomib 36, 37, 43, 660, 661, 665, 666, 667, 668, 669, 702, 804
botrioide 285
bradicardia 660, 784, 910, 943
braquiterapia 14, 17, 18, 19, 24, 25, 26, 27, 93, 95, 145, 222, 296, 415, 416, 532, 533, 553, 737, 748, 943, 944, 945, 954
  intersticial 532
BRCA1 3, 717
BRCA2 412, 873
bromocriptina 444
bronceado 374
broncoscopia 179, 193, 197, 201, 228, 231, 722, 745, 909, 942, 943, 944, 946
Broviac 908
buena práctica clínica 1074
buprenorfina 997, 998, 1006, 1090
busulfán 661, 823, 826, 840, 844, 855
butirofenonas 834

C

c-kit 44, 70, 71, 242, 275, 276, 328, 354, 368, 440, 465, 622, 714
c-sis 8
CA 125 127, 717, 722
calcitonina 423, 428, 429, 430, 439, 441, 444, 458, 483, 492, 493, 494, 785, 788, 789, 921, 922
CALGB 31, 36, 37, 42, 688, 759
calidad de vida 13, 20, 21, 24, 25, 30, 35, 37, 70, 75, 82, 83, 95, 106, 110, 115, 181, 182, 184, 189, 193, 205, 206, 220, 223, 256, 258, 260, 268, 323, 356, 402, 460, 527, 556, 642, 731, 740, 742, 758, 759, 766, 769, 773, 774, 800, 803, 806, 827, 829, 831, 866, 898, 901, 909, 931, 944, 953, 964, 969, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 984, 1001, 1005, 1007, 1008, 1009, 1015, 1018, 1021, 1023, 1024, 1025, 1028, 1029, 1031, 1033, 1034, 1036, 1041, 1042, 1044, 1052, 1055, 1059, 1060, 1061, 1062, 1064, 1069, 1073, 1087, 1093, 1099
camptotecina 951
cáncer
  colorrectal 257, 264, 265, 266, 747, 756, 873
  de cabeza y cuello 155, 156, 169, 186, 199, 200, 203, 204, 205, 206, 223, 227, 228, 724, 1088
  de colon 70, 735, 880, 963
  de endometrio 872, 873, 1015
  de esófago 796, 941, 962, 1015
  de estómago 866
  de hígado 1050
  de hipofaringe 200, 201, 203
  de laringe 155, 158, 169, 171, 174, 175, 176, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189
  de mama 55, 70, 81, 155, 274, 276, 31, 469, 574, 586, 641, 716, 720, 735, 738, 739, 745, 746, 748, 768, 771, 773, 778, 779, 788, 789, 791, 793, 807, 808, 809, 810, 856, 871, 872, 873, 878, 879, 880, 881, 882, 904, 911, 918, 919, 920, 924, 926, 931, 932, 933, 937, 941, 943, 964, 975, 1015, 1016, 1024, 1037, 1044, 1046, 1047, 1048, 1051, 1055, 1062, 1078
    contralateral 873, 880, 881
  de origen desconocido 274, 713, 714
  de orofaringe 157, 163, 196, 198, 199, 200
  de ovario 717, 866, 873
  de páncreas 265, 715, 966, 1033
  de pene 89, 91, 92, 93, 94, 96, 97
  de próstata 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 19, 20, 22, 23, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 34, 35, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 570, 715, 770, 771, 778, 779, 871, 925, 932, 955, 1006, 1049, 1050, 1051
    hormonorresistente 31, 34, 37, 38, 39, 40
    hormonosensible 27
  de pulmón 8, 70, 162, 175, 361, 371, 574, 586, 641, 715, 735, 736, 738, 773, 790, 791, 792, 799, 805, 806, 872, 873, 874, 875, 878, 880, 909, 911, 918, 923, 926, 931, 932, 933, 937, 975, 976, 985, 1006, 1024, 1049, 1052, 1061
    microcítico 738, 783, 790, 803, 959
    no microcítico 736, 738, 790, 926, 1024
    ómicrocítico 738
  de recto 957
  de riñón 402, 932
  de testículo 100, 856, 872, 883
  de tiroides 158, 274, 420, 421, 422, 423, 425, 427, 429, 431, 722, 879, 882
  de vejiga 2, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 108, 786, 796, 880, 951
  gástrico 883, 1016, 1050, 1088
cannabinoides 834, 1005, 1033, 1034, 1053
capecitabina 36, 65, 72, 253, 257, 809, 811, 812, 833, 854
caquexia 56, 803, 804, 806, 974, 977, 1015, 1017, 1018, 1019, 1020, 1032, 1033, 1034, 1035, 1036, 1037, 1052
carboplatino 36, 37, 39, 83, 84, 85, 86, 96, 109, 110, 112, 115, 117, 118, 121, 139, 144, 149, 150, 185, 196, 236, 242, 248, 252, 253, 254, 259, 261, 264, 464, 485, 542, 545, 547, 557, 609, 639, 724, 725, 726, 812, 821, 822, 826, 833, 834, 840, 844, 860, 915, 923, 940
carcinogénesis 58, 157, 159, 160, 174, 204, 374, 808
carcinógenos 4, 75, 158, 162, 185, 197, 204, 252, 499, 871, 873, 884
carcinoide 7, 125, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 488, 489, 751, 768, 770, 783, 784, 785, 786, 788, 789, 797, 798, 925, 941, 943
  apendiculares 439, 449, 450, 459
  gástricos 438, 443, 445, 447, 448, 457, 458
carcinoma
  adenoescamoso 171
  adenoide quístico 160, 210, 232, 238, 242, 243
  anaplásico 284, 421, 422, 423, 427, 428, 718
  basocelular 379
  colorrectal 469, 720, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 758, 759, 760, 761, 762, 765, 766, 767, 768
  de células claras 55, 56, 58, 66, 69, 70, 71, 544
  de células de Hürthle 426
  de células en anillo de sello 8
  de células escamosas 174, 211
  de cérvix 361, 769
  de nasofaringe 162, 209, 212, 213, 214, 216, 219, 220, 223
  de paratiroides 481
  de pulmón 265, 720, 923, 941, 943, 945, 946, 1009
    de células no pequeñas 720
    no microcítico 265
  embrionario 101, 102, 107, 110, 119, 124, 125, 126, 147, 558, 562
  endometrioide 7
  epidermoide 70, 160, 172, 176, 717, 742, 788, 907
  escamoso 8, 75, 90, 125, 160, 171, 172, 173, 174, 176, 184, 185, 186, 187, 191, 197, 211, 219, 221, 222, 227, 232, 234, 239, 240, 242, 243, 245, 247, 251, 362, 713, 718, 719, 720, 724, 725, 748, 750, 795, 799, 828, 862, 1031
  foliculares 424, 426
  gástrico 855
  hepatocelular 104
  in situ 76, 78, 79, 100, 101, 137, 140, 162, 163, 164, 165, 172, 182, 233
  indiferenciado 160, 211, 213, 227, 789
  medular 56, 421, 423, 429, 435, 444, 445, 454, 491, 492, 493, 785, 789, 922
  microcítico 785, 786, 789, 790, 791, 792, 907, 909, 925, 941
    de pulmón 785, 786, 789, 790, 791, 792, 907, 909, 925
  mucoepidermoide 237
  nasofaríngeo 717
  neuroendocrino 7, 725
  papilar 7, 56, 59, 71, 421, 423, 425, 428
    de tiroides 428
  pobremente diferenciados 101, 716, 724
  seroso 717
  suprarrenal 469, 470, 474, 478
  transicional 8, 80, 85
  verrugoso 160, 245, 247
carcinógeno 4, 5, 75, 158, 162, 185, 196, 197, 204, 252, 364, 497, 499, 871, 873, 884
carcinomatosis meníngea 863, 865
cardiotoxicidad 40, 301, 302, 630, 631, 853, 1004, 1052
carmustina 403, 541, 610, 639, 666, 706, 739, 757, 759, 813, 820, 833, 855, 856, 860
caso-control 232, 497, 616, 660, 737, 874, 879, 883, 1048
caspasas 1019
catepsina-D 107
catéteres venosos 908, 966
cavum 209, 523
CCI-779 465
CCNU 485, 528, 535, 543, 545, 557, 565, 566, 567, 813, 844
CD10 676, 677, 684, 685, 701, 702, 703, 711
CD19 654, 676, 678, 679, 683, 684, 685, 696, 702, 703
CD20 603, 614, 654, 657, 670, 676, 683, 684, 685, 691, 696, 697, 701, 702, 703, 705, 891
CD21 702
CD22 684, 694, 696, 702, 703
CD23 676, 678, 679, 683, 684, 686, 688, 694, 701, 702, 703, 711

CD3 677, 698, 699, 704, 705, 708
CD30 605, 611, 621, 622, 623
CD34+ 660, 661, 662
CD38 654, 656, 679, 680, 681, 687, 688, 689, 709, 710
CD4 362, 363, 364, 366, 368, 612, 676, 677, 685, 693, 705, 707, 708
CD40 621, 622, 623
CD44 424
CD5 677, 678, 679, 683, 686, 694, 696, 701, 702, 703, 708
CD8 68, 361, 622, 677, 693, 698, 699, 705, 708
CDDP 252, 253, 255, 256, 257, 258, 738
CDK 59, 72, 173
CDK4 160, 287, 373, 376, 406
CDK6 376
CEA 430, 456, 492, 558, 722, 723, 733, 747, 752, 761, 763, 764, 765, 767
cefalea 43, 212, 246, 247, 266, 395, 405, 443, 445, 446, 451, 485, 490, 536, 544, 561, 732, 733, 736, 737, 740, 786, 801, 863, 864, 865, 918, 938, 951, 975, 992, 1070
celularidad mixta 361, 594, 616, 617, 618, 619, 623
células
  CD34+ 660
  de Paget 90
  de Schwann 276, 353, 523
  dendríticas 44, 45, 68, 363, 400, 407, 408, 647, 665, 695, 701
  endoteliales 41, 59, 354, 363, 367, 623, 695
  LAK 65, 68
  natural killer 65, 463, 622
  pineales 555
  plasmáticas 589, 594, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 645, 646, 647, 649, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 663, 664, 669, 677, 798
    de la médula ósea 654
  presentadoras de antígenos 407
centros germinales 624, 640, 677
cerebelo 147, 382, 514, 515, 516, 520, 554, 557, 583, 733, 789
cetuximab 71, 184, 189, 200, 203, 205, 248, 257, 262, 263, 264, 265, 266, 754, 756
CHOP 289, 291, 562, 603, 605, 606, 611, 701, 702, 880, 937
ciclina D1 59, 159, 160, 173, 204, 412, 647, 648, 656, 686, 695, 702, 703, 782, 1092
ciclo celular 40, 58, 65, 107, 158, 173, 174, 260, 263, 313, 361, 363, 376, 412, 429, 436, 442, 462, 492, 593, 648, 681, 698, 702, 822
ciclosporina 364, 700, 888, 893
ciclotrón 505, 553
cinasas dependientes de ciclinas 173, 412
ciprofloxacino 899, 950
ciproheptadina 447, 804, 1032, 1035
circuncisión 89, 90, 95
cirrosis 787, 788, 840, 964, 965
cohorte 770, 784, 880, 881, 883, 1048
cisplatino-etopósido 475
cistectomía 79, 80, 81, 82, 83, 952, 953
  parcial 79, 82
  radical 79, 80, 82
cistitis
  aguda 951
  hemorrágica 813, 950, 951, 952
cistoprostatectomía 95
cistoscopia 76, 952, 953, 954, 955
citarabina 609, 700, 863, 865
citocinas 64, 65, 66, 67, 70, 71, 305, 361, 365, 368, 376, 393, 408, 617, 622, 647, 648, 649, 650, 652, 681, 695, 704, 706, 770, 776, 783, 793, 800, 803, 804, 901, 987, 1018, 1019, 1020, 1032, 1035
citocromo 474, 741, 847, 991, 995, 1042, 1053
citogenética 124, 278, 282, 284, 285, 286, 658, 686, 701, 706, 715, 718
citología 92, 147, 148, 213, 404, 425, 684, 946
citometría de flujo 91, 424, 655, 656, 678, 693, 706
citoqueratina 327, 428, 436, 472, 483, 544, 719, 720
citotrofoblasto 101, 126
cladribina 603, 608, 690, 694, 696, 697, 711, 860
clasificación REAL 601
clorambucil 603, 604, 608, 630, 689, 690, 809, 880
coagulación intravascular diseminada 801, 827, 854
Cochrane 65, 73, 670, 852, 857, 967, 1013, 1034, 1039
codeína 995, 1090
colágeno 283, 287, 619, 696, 794, 855, 1007
colangiocarcinoma 925, 965
colangiografía 965
  transparietohepática 965
colchicina 839, 924
colitis necrotizante 839
colonoscopia 457, 722, 959, 966
compresión medular 27, 29, 380, 570, 572, 773, 596, 653, 659, 769, 770, 772, 775, 778, 779, 931, 932, 934, 935, 936, 1006, 1008, 1009, 1092
comunicación 407, 542, 695, 810, 816, 977, 974, 978, 980, 983, 1042, 1060, 165, 1067, 1068, 1071, 1073, 1074, 1075, 1076, 1077, 1079, 1081, 1082, 1084, 1085, 1086, 1087, 1095, 1096
condrosarcoma 280, 287, 291, 309, 310, 311, 326, 331, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 348, 570, 743
consejo genético 491, 498, 1059
consentimiento informado 1073, 1098
control de síntomas 458, 776, 921, 970, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 983, 1041, 1045, 1085, 1089, 1095, 1096, 1100, 1101
cordectomía 179, 181
cordoma 309, 548, 571, 572
coriocarcinoma 101, 102, 121, 126, 558, 562, 563, 732, 748, 787, 789
coroides 381, 382, 408, 411, 561
coronariopatía 403, 641
corticoides 31, 122, 408, 459, 491, 518, 586, 611, 665, 667, 689, 706, 737, 740, 741, 778, 787, 790, 791, 803, 804, 805, 806, 815, 816, 830, 835, 856, 862, 888, 893, 921, 925, 929, 936, 943, 963, 987, 992, 1032, 1091, 1093
corticosteroides 322, 364, 474, 611, 690, 746, 834, 933, 936, 939, 1032, 1033, 1034, 1036, 1090, 1091, 1092, 1093
Corynebacterium parvum 866
Cotswolds 597, 626
COX-2 204, 263, 338, 1012
CPT-11 542, 726, 767, 837
craneofaringiomas 525
creatinina 325, 653, 654, 661, 665, 668, 669, 697, 779, 811, 812, 813, 865, 919, 921, 927, 950, 954, 958
cribado 750, 773, 879, 892, 1025, 1026, 1027, 1028
  del cáncer de mama 879
criocirugía 93, 943
crioterapia 26, 27, 62, 63, 366, 415, 750, 752, 766, 767, 831, 945
criptorquidia 99
crisis carcinoide 446, 459, 461, 462
criterios RECIST 356, 359, 401
cromogranina 436, 440, 483, 491, 492, 718, 719
cuerpos embrioides de Shiller-Duval 101
cuidados
  continuos 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980, 981, 983, 984, 1087, 1088, 1099
  paliativos 921, 970, 971, 972, 973, 975, 978, 979, 981, 983, 984, 1009, 1059, 1060, 1065, 1067, 1085, 1100
curetaje 343, 387
Cushing 212, 429, 443, 453, 459, 470, 490, 492, 500, 740, 784, 785, 786, 925, 1070
CYP3A4 266, 268, 835

D

dactinomicina 321, 821, 833, 861
daunorrubicina 847, 853, 860, 861
degeneración retiniana 791, 815
deleción 4, 58, 159, 173, 285, 287, 443, 531, 538, 539, 540, 542, 548, 592, 648, 657, 658, 685, 692, 721
densidad de PSA 9, 13
deoxicoformicina 697
derivación urinaria 952, 953
dermatomiositis 212, 795, 805
derrame pleural 380, 624, 717, 743, 753, 765, 767, 911, 913, 945, 946, 1093
desarticulación 320, 344, 348
deshidratación 452, 784, 814, 837, 839, 897, 918, 919, 920, 924, 961, 1024, 1092, 1093, 1097
desmina 284, 285, 286, 287, 289, 354
dexametasona 38, 490, 575, 609, 651, 659, 660, 666, 667, 668, 669, 740, 757, 760, 761, 786, 834, 925, 936, 938, 939, 992, 1009, 1034, 1035, 1092
dexrazoxane 852, 853
diabetes insípida 147, 221, 563, 813, 924, 925
diagnóstico precoz 10, 158, 372, 417, 421, 449, 450, 492, 783, 789, 873, 884, 969, 977
diálisis 481, 785, 807, 810, 811, 812, 813, 814, 921
dianas terapéuticas 59, 257, 328, 329, 341, 342, 368, 465, 714, 727, 884
diarrea 44, 71, 84, 108, 266, 267, 363, 429, 441, 445, 446, 447, 450, 451, 452, 456, 475, 490, 492, 668, 669, 739, 797, 799, 805, 830, 837, 838, 839, 897, 924, 925, 951, 957 960, 961, 978, 1015, 1017, 1023, 1027, 1070
diazóxido 459, 491, 929
dieta 5, 54, 157, 174, 176, 211, 237, 499, 591, 830, 837, 871, 902, 926, 1029, 1030, 1035, 1037, 1042, 1047, 1048, 1050, 1051, 1067, 1092, 1093
dietilestilbestrol 27, 36, 37, 872
disfagia 138, 141, 162, 177, 183, 193, 197, 201, 247, 354, 421, 427, 790, 792, 908, 1021, 1023, 1030, 1093
disgenesia gonadal 99, 123
disgerminoma 123, 125, 126, 128, 129, 130, 131, 132
disnea 102, 122, 126, 141, 177, 363, 380, 421, 427, 445, 695, 743, 748, 765, 849, 907, 908, 912, 914, 942, 943, 945, 946, 963, 974, 975, 978, 1023, 1045, 1046, 1093, 1095, 1096, 1097, 1098
displasias 157
disqueratosis 90
distensión abdominal 693, 957, 959, 960
disuria 20, 76, 126, 867, 949, 950, 951
docencia 972, 977, 1060
docetaxel 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 186, 196, 235, 237, 242, 248, 255, 256, 258, 269, 306, 323, 335, 475, 726, 809, 829, 862, 904, 945
dolasetrón 834, 1092
dolor
  abdominal 126, 138, 354, 363, 446, 449, 451, 452, 453, 463, 482, 490, 624, 669, 839, 866, 949, 957, 961, 962, 966, 988, 1010, 1050
  óseo 43, 76, 599, 649, 650, 652, 670, 771, 1007, 1008, 1090, 1901
  torácico 102, 141, 624, 743, 840, 908, 942, 1094
doppler 11, 913, 955

dosis
altas 19, 20, 21, 41, 43, 45, 65, 67, 69, 115, 118, 119, 120, 121, 122, 140, 146, 150, 152, 221, 222, 302, 321, 322, 334, 335, 393, 395, 399, 527, 528, 562, 575, 605, 611, 667, 706, 708, 777, 815, 831, 834, 837, 854, 856, 863, 929, 950, 951, 994, 1009, 1050
respuesta 301, 364, 393, 872, 874, 878, 1008
doxorrubicina 65, 242, 248, 252, 253, 299, 300, 301, 302, 321, 322, 323, 325, 332, 333, 367, 426, 428, 429, 431, 461, 464, 475, 477, 660, 702, 705, 707, 768, 809, 833, 844, 853, 860, 861, 862, 863, 866, 877, 904
liposomal 302, 367, 853, 860
DTIC 300, 301, 302, 305, 307, 401, 402, 403, 404, 405, 409, 418, 485, 488

E

E. Coli 888, 889, 890, 902
E-cadherina 376, 406, 461, 571
Eaton-Lambert 212
ECOG 40, 45, 63, 68, 85, 235, 264, 265, 300, 302, 391, 393, 395, 408, 527, 528, 529, 660, 667, 692, 731, 826
ecografía
hepática 763
testicular 102, 137, 138, 141
transrectal 9, 10, 11, 17
transvaginal 128
edema
cerebral 221, 739, 786, 865, 925, 939
periférico 1052
efectividad 37, 129, 180, 277, 399, 413, 464, 552, 553, 655, 667, 814, 901, 944, 946, 1010, 1036, 1042, 1045, 1046, 1090
efectos secundarios de la quimioterapia 789
EGF 260, 262, 263, 266, 442, 470
EGFR 43, 44, 58, 59, 71, 72, 86, 173, 175, 184, 189, 193, 200, 204, 223, 228, 257, 260, 262, 263, 265, 266, 267, 268, 269, 305, 428, 431, 470, 476, 531, 534, 542, 727, 738
ejercicio fisico 313, 787, 843
electrones 611, 706, 707, 847
EMA 121, 284, 286, 287, 428, 544
embolización 63, 461, 462, 463, 551, 572, 579, 585, 732, 752, 765, 768, 926, 942, 952, 956
de la arteria hepática 765
EMEA 668
embarazo 126, 375, 787, 807, 808, 809, 810
emesis 109, 115, 122, 300, 464, 831, 832, 833, 834, 835, 836, 840, 919, 923, 1062
encefalitis límbica 624, 690, 790, 791
encefalopatía 669, 732, 784, 786, 890, 816, 865, 963
endocarditis trombótica abacteriana 802
endometrio 720, 810, 872, 873, 1015, 1051
endoprótesis 321, 757, 909, 910
enfermedad
de Bowen 379
de cadenas pesadas 646
de Von Hippel Lindau 54, 442, 499
de Hodgkin 274, 362, 589, 591, 594, 596, 601, 615, 791, 857, 862, 876, 884, 887
de injerto contra huésped 663
de Paget 90, 310, 794, 799
mínima residual 328, 557, 664, 690, 693, 866
pulmonar 118, 122, 266, 746, 915
residual 66, 119, 130, 193, 196, 197, 199, 201, 203, 223, 233, 241, 392, 430, 458, 470, 474, 545, 572, 636, 665
trofoblástica gestacional 789
venooclusiva
hepática 661, 840, 854, 855
pulmonar 855
enfermería 973, 979, 980
enolasa 327, 383, 434, 436, 503, 718, 719
ensayo clínico 21, 22, 25, 28, 80, 185, 186, 243, 251, 401, 408, 431, 668, 670, 690, 737, 976, 979, 1044
enteritis neutropénica 839
enterocolitis neutropénica 839, 963
enucleación 277, 382, 411, 414, 415, 416, 417, 459, 461, 491
EORTC 16, 17, 21, 23, 24, 39, 61, 63, 65, 80, 81, 82, 84, 85, 104, 118, 198, 203, 216, 298, 299, 300, 301, 305, 356, 397, 398, 405, 527, 528, 529, 533, 535, 538, 539, 540, 541, 627, 634, 635, 636, 637, 705, 707, 746, 766, 824, 976, 977, 1042, 1062
eosinofilia 472, 497, 855
ependimoblastoma 504, 544, 554
ependimomas 442, 522, 543, 544, 545, 554, 558, 580, 581, 582, 583
de bajo grado 545, 581
epidemiología 488, 491, 497, 569, 1000
epiglotis 169, 170, 171, 177, 180, 182
epirrubicina 299, 301, 302, 847
Epstein-Barr 100, 157, 167, 174, 209, 224, 225, 227, 590, 616, 704, 717, 888, 891
eritema
anular centrifugo 797
necrolítico migratorio 452, 455, 793, 794, 797, 925
eritrocitosis 801, 802
eritroleucemia 141
eritromelalgia 798
eritroplasia de Queyrat 90
eritropoyetina 56, 59, 800, 801, 827
erlotinib 71, 204, 205, 257, 266, 268, 305, 534, 726, 739, 1023
ERK 406, 492, 695
escalera analgésica 990, 1089, 1091
esclerodermia 699, 799, 910
esclerosis
nodular 616, 618, 619, 623, 877
tuberosa 55, 56, 512
ESMO 357, 358, 971, 972, 973, 978, 983
esplenectomía 142, 626, 694, 967, 700, 703, 704, 877, 879, 887
esplenomegalia 380, 624, 652, 679, 687, 689, 693, 694, 695, 696, 699, 703, 800, 957
estabilización 41, 44, 45, 264, 268, 356, 462, 463, 465, 477, 582, 691, 737, 773, 774, 775, 989, 1009
estadiaje 11, 12, 61, 62, 216, 363, 384, 386, 398, 421, 472, 473, 682, 686, 706
estadificación 35, 42, 43, 45, 54, 64, 80, 82, 220, 397, 399, 404, 634, 664, 690, 736, 758, 760, 901, 938, 979
estado funcional 531, 723, 749, 824, 851, 937, 1023, 1029
estereotáxica 147, 150, 222, 491, 532, 533, 539, 553, 556, 559, 561, 573, 575, 732, 735, 736
esterilidad 325, 630, 633, 637, 808
estesioneuroblastoma 232, 290, 501, 503, 504
estradiol 38, 471, 1050, 1054
estramustina 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 42
estreñimiento 37, 482, 659, 666, 667, 784, 830, 838, 839, 918, 957, 959, 974, 975, 988, 989, 992, 995, 996, 999, 1004, 1017, 1022, 1053, 1090, 1091, 1092, 1093, 1096
estreptozocina 431, 464, 812, 813, 860
estreptozotocina 475, 477
estroboscopia 179
estroncio-89 778
ET743 306
etopósido 38, 39, 112, 114, 115, 116, 117, 118, 121, 122, 120, 131, 149, 150, 322, 323, 333, 335, 428, 464, 475, 477, 545, 557, 607, 609, 610, 631, 633, 638, 640, 641, 700, 708, 724, 725, 726, 812, 856, 860, 863, 872
EUROCARE 191, 196, 200, 969
exón 267, 328, 354, 356, 357, 358, 444, 492
exploración fisica 13, 92, 93, 138, 162, 177, 179, 213, 230, 231, 233, 248, 384, 387, 390, 597, 599, 625, 626, 653, 713, 721, 770, 893, 955, 1076
exposición solar 373, 374
extravasación 361, 363, 813, 855, 859, 860, 861, 862, 863, 868
everolimus 71, 357, 465, 534

F

factor
de crecimiento 30, 42, 43, 58, 59, 123, 337, 376, 406, 442, 448, 489, 784, 793, 794, 795, 820, 849, 856, 918
vascular endotelial 682
de necrosis tumoral 41, 770, 800, 867, 1019, 1020, 1049, 1050
de transcripción 43, 289, 290, 303, 313, 327, 328, 406, 620, 657
hormonales 5
pronósticos 17, 18, 27, 62, 64, 67, 78, 91, 104, 107, 108, 113, 128, 143, 172, 193, 201, 243, 252, 291, 293, 323, 325, 328, 327, 384, 387, 388, 390, 391, 392, 414, 426, 457, 478, 574, 606, 608, 612, 615, 624, 625, 627, 628, 634, 635, 637, 638, 639, 642, 653, 655, 656, 657, 723, 734, 745, 746, 747, 752, 753, 765, 772
farmacocinética 265, 266, 269, 357, 749, 809, 853, 990, 998
fascia de Gerota 57
fase
G0 263, 593, 698, 821
G1 313, 429, 462
G2 31
I 33, 43, 44, 45, 66, 70, 86, 97, 118, 263, 266, 267, 297, 356, 401, 402, 405, 418, 428, 535, 666, 737, 749, 759, 762, 1049, 1052
II 14, 32, 33, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 65, 67, 69, 71, 72, 83, 84, 85, 95, 117, 118, 11, 18, 204, 205, 242, 255, 257, 258, 266, 267, 268, 299, 300, 301, 305, 306, 333, 335, 368, 402, 403, 404, 464, 465, 476, 488, 528, 532, 533, 535, 538, 542, 562, 631, 640, 659, 665, 668, 669, 689, 738, 755, 759, 1049, 1052
II aleatorizados 33, 34, 35, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 64, 68, 69, 70, 71, 84, 95, 115, 189, 196, 198, 200, 203, 205, 258, 265, 269, 297, 299, 300, 306, 321, 356, 357, 358, 399, 402, 404, 405, 475, 476, 478, 528, 532, 533, 534, 535, 537, 538, 539, 540, 542, 631, 659, 660, 662, 666, 667, 737, 738, 755, 766, 920, 1007, 1049, 1052, 1092
FDA 31, 37, 252, 264, 266, 268, 353, 393, 405, 668, 739
FDG 457, 472, 505, 537, 650
fenacetina 54
fenitoína 741, 939, 1002, 1003
fenobarbital 741, 939
fenotipo metastásico 714
fentanilo 996, 997 , 998, 999, 1006

feocromocitoma 55, 420, 429, 435, 444, 445, 454, 471, 472, 481, 483, 485, 486, 487, 488, 489, 491, 492, 493, 494, 495, 785, 789, 873, 925
FGF 368, 442, 695
fibroblastos 283, 337, 376, 619, 621, 622, 649, 695
fibromas 180, 801
fibronectina 695
fibrosarcoma 284, 289, 309, 310, 327
fiebre 34, 35, 45, 56, 65, 84, 38, 141, 266, 300, 329, 354, 364, 395, 462, 463, 485, 596, 622, 624, 626, 682, 689, 693, 699, 737, 749, 765, 768, 797, 806, 827, 839, 855, 863, 866, 867, 893, 895, 896, 898, 902, 910, 915, 921, 924, 942, 945, 949, 957, 960, 1097
FIGO 127
filgrastim 904
finasteride 30
FISH 282, 288, 289, 539, 540, 542, 566, 654, 656, 658
fitoestrógenos 1050, 1055
floxuridina 757
Flt-3 70
fludarabina 408, 603, 608, 689, 690, 691, 692, 694, 700, 860, 904
fluoropirimidinas 757, 854
fluorouracilo 65, 70, 90, 96, 185, 196, 214, 220, 249, 252, 254, 259, 260, 262, 263, 461, 475, 485, 726, 754, 755, 809, 829, 854, 856, 866, 881, 946, 962
flushing 429, 445, 446, 447, 492
flutamida 29, 30
fosfatasa
  ácida 44, 696, 720
  alcalina 12, 100, 325, 563, 625, 653, 668, 723, 805, 865, 965
    placentaria 100, 563
fotemustina 401, 418
fraccionamiento acelerado 183
fractura
  ósea 1009
  patológica 313, 315, 331, 338, 347, 348, 770, 772, 773, 774, 777, 778, 988
ftorafur 837
FUDR 757, 758, 759, 760, 761, 762, 766, 767
fumador 156, 175
furosemida 484, 785, 787, 920, 924, 927, 939, 964

G

G-CSF 299, 322, 606, 632, 633, 820, 823, 824, 825, 827, 901
gabapentina 741, 993, 1002, 1003, 1005, 1097
gammagrafía 11, 12, 27, 76, 93, 162, 180, 213, 234, 248, 295, 317, 339, 342, 363, 423, 424, 430, 456, 457, 458, 460, 465, 483, 489, 599, 600, 605, 625, 626, 649, 653, 770, 771, 772, 786, 808, 935, 936
  con talio 363
  ósea 12, 27, 76, 93, 162, 180, 213, 248, 295, 317, 339, 430, 599, 600, 649, 653, 770, 771, 772, 808, 935, 936
  tiroidea 423
ganciclovir 368, 535, 705, 892
ganglio centinela 91, 92, 384, 386, 387, 390, 391, 392, 398, 808
gangliocitoma 503, 515, 516
ganglioneuroblastoma 435, 501
ganglioneuroma 435
ganglios
  inguinales 92, 93, 717
  linfáticos 6, 29, 57, 77, 92, 93, 165, 166, 170, 180, 183, 191, 193, 194, 197, 210, 213, 239, 245, 287, 363, 371, 379, 384, 386, 387, 390, 392, 398, 407, 441, 450, 459, 470, 484, 487, 554, 622, 623, 648, 678, 679, 682, 687, 700, 702, 703, 715, 742, 946
  mediastínicos 624, 640
  simpáticos 576
Gardner 277, 423, 469
gastrina 437, 438, 439, 440, 450, 451, 452, 454, 455, 458, 490, 491
gefitinib 43, 71, 204, 257, 266, 267, 268, 269, 305, 427, 428, 476, 534
GEIS 273, 277, 291, 297, 299, 301, 303, 305
gemcitabina 72, 83, 85, 86, 121, 256, 305, 306, 323, 335, 418, 475, 707, 726, 738, 809, 827, 952
gen supresor 159, 160, 173, 175, 276, 310, 312, 313, 376, 406, 427, 442, 443, 444, 465, 469, 482, 489, 537, 555, 592
genes
  reparadores 442
  supresores 4, 159, 172, 173, 312, 376, 445, 592, 593, 702, 714
germinoma 146, 147, 148, 150, 558, 559
GETNE 435
gigantismo 469
ginecomastia 102, 138, 788, 789
GIST 277, 284, 287, 288, 302, 303, 305, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 440
glándula
  parótida 232, 237, 238, 239, 240, 243, 249
  pineal 120, 147, 557, 558
  salival 191, 197, 878
glioblastomas 535, 538, 558, 583
  multiforme 502, 865
gliomas 402, 497, 498, 499, 511, 512, 514, 522, 525, 526, 528, 529, 532, 533, 534, 535, 538, 539, 542, 580, 581, 582, 583, 584, 586, 737, 738, 873, 939
glóticos 181, 182, 188
glotis 164, 170, 177, 179, 182, 187, 229
glucagón 440, 441, 452, 456, 458, 459, 485, 491, 787, 797, 929, 1021
glucagonoma 441, 443, 451, 452, 456, 490, 793, 797, 925
glucocorticoides 649, 650, 926
glutatión 204, 499, 669, 848, 1048l
  S-transferasa 204
GM-CSF 45, 399, 402, 830, 901
GM2 395
GOG 128, 129, 131, 300
goserelina 21, 23, 24
gp100 399, 407
grado
  de atipia nuclear 583
  histológico 12, 76, 78, 91, 92, 193, 240, 241, 243, 244, 249, 278, 280, 282, 292, 312, 316, 319, 341, 461, 473, 544, 772
    de diferenciación 7, 59, 78, 125, 142, 160, 191, 193, 237, 240, 310, 436, 457, 717
  nuclear 472
granisetrón 834, 1092
grupo control 19, 67, 298, 299, 305, 393, 399, 661, 662, 664, 759
GTV 537
GW572016 268

H

H-ras 8
hamartomas 276, 482
HCG 104, 454, 558, 787, 789
Helicobacter pylori 157, 451, 454, 591, 610, 681
hemangioblastoma 506, 509, 518, 520, 525, 544, 548, 585
hemangioendotelioma 286
hemangioma 286
hemangiopericitoma 283, 548, 577
hematuria 7, 10, 26, 56, 63, 76, 867, 949, 950, 951, 952, 953, 954
  macroscópica 76
  microscópica 76
hemicolectomía 459
hemilaringuectomía 182
hemodiálisis 54, 811, 812, 813, 814, 927, 928
hemoptisis 102, 126, 141, 162, 177, 363, 743, 748, 802, 828, 941, 942, 943, 945, 974, 975
hemorragia digestiva 802, 965
hepatectomía 752, 753
hepatitis C 591
hepatocarcinoma 763, 767, 768, 798, 872, 957
HER-2/neu 86
hereditario 3, 54, 276, 310, 313, 429, 442, 443, 444, 445, 617, 873
herencia 3, 54, 310, 354, 429, 442, 616, 795
herpes virus 275, 891
heterogeneidad 7, 8, 21, 23, 85, 220, 284, 298, 328, 458, 500, 514, 616, 679, 682, 713, 714, 726, 761, 764
HGF 55, 406, 648, 649
Hickman 868
hidrocarburos 175, 232, 646
hidrocefalia 147, 148, 504, 525, 531, 543, 545, 546, 547, 551, 555, 558, 559, 563, 564, 733
hidrocortisona 38, 475, 607, 992
hidroxiurea 252, 534, 553, 573, 812
HIF 58, 59, 72
hipercalcemia 29, 56, 185, 251, 252, 443, 452, 281, 482, 483, 484, 489, 490, 649, 650, 652, 653, 657, 658, 707, 708, 769, 770, 778, 779, 783, 784, 785, 810, 814, 838, 863, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 1052, 1091
  tumoral 783, 784, 785, 810, 918, 919, 921, 922
hipercortisolismo 456, 470, 490, 785, 786
hiperfraccionamiento 183, 198, 571
hiperglucemia 71, 452, 485, 740, 925, 926, 929, 992, 1022, 1035
hipernatremia 924, 925
hipernefroma 376, 750, 751, 789, 801, 805
hiperplasia
  atípica adenomatosa 6
  benigna de próstata 6, 955
hiperqueratosis 160, 379, 446, 794, 795, 796
hipersensibilidad 28, 263, 399, 797, 866
hipertensión intracraneal 534, 543, 546, 551, 555, 558, 559, 865, 931, 938, 992, 1091
hipertermia 242, 297, 415, 866, 995
hipertiroidismo 126, 424, 789, 1070
hipertricosis 652, 799
hipertrofia benigna de próstata 9, 954
hiperuricemia 813, 814, 926, 927, 928
hiperviscosidad 649, 651, 653, 703, 801, 802, 955
hipoalbuminemia 12, 922, 945, 1025
hipocalcemia 624, 778, 810, 813, 922, 926, 927, 954
hipofaringe 155, 157, 161, 163, 164, 179, 180, 191, 200, 201, 203, 205, 209, 229, 237, 724, 943
hipófisis 442, 488, 925
hipofraccionamiento 1007
hipoglucemia 443, 451, 455, 456, 459, 469, 487, 490, 787, 928, 929, 1050
hiponatremia 786, 787, 863, 923, 924, 1091
hipopituitarismo 147, 221, 443, 490
hipopotasemia 452, 813

hipoproteinemia 963, 964
hipoxia 58, 67, 193, 205, 296, 855, 897, 942, 955, 1023
Hippel Lindau 54, 442, 485, 520, 579, 585, 873
histamina 445, 446, 447, 448, 762, 849, 987, 1091
histiocitosis 141, 797
  maligna 141, 797
historia clínica 10, 11, 177, 213, 229, 233, 246, 423, 625, 698, 713, 893, 955, 957, 973, 978, 1028, 1047, 1073, 1088, 1089, 1092, 1098
HMB-45 383, 413
homoinjertos 344, 345
hormonorrefractario 35, 37, 38
hormonoterapia 16, 20, 21, 22, 24, 25, 27, 2967, 474, 725, 746, 753, 776, 778, 779, 784, 802, 872, 880, 919, 1088
  adyuvante 16, 22, 25
  neoadyuvante 16, 22, 24
HPV 89, 157, 196, 197
HPV-16 157
HTLV-1 591, 698, 707, 708

I

I-131 488
ictericia 354, 453, 800, 855, 964, 965
ifosfamida 85, 118, 121, 185, 276, 277, 298, 299, 300, 301, 302, 305, 306, 323, 325, 333, 335, 545, 557, 609, 812, 813, 844, 854, 950, 951
IGF-1 328, 376, 442, 470, 476, 490, 491, 929
IL-1 361, 376, 648, 649, 700, 800, 803, 806, 987, 1019, 1020, 1034
IL-2 64, 65, 66, 67, 68, 399, 402, 403, 404, 407, 418, 707, 708, 83, 866, 910, 987
IL-3 649
IL-4 682, 1020
IL-6 361, 668, 616, 617, 648, 649, 653, 664, 669, 770, 800, 803, 806, 1019, 1020
íleo paralítico 784, 866, 935, 960, 1022, 1092
imatinib 44, 71, 242, 276, 302, 305, 353, 356, 357, 358, 534, 553, 1023
IMRT 20, 183, 205, 206, 216, 219, 220, 222, 223, 528
incidencia del cáncer 155
índice
  de Karnofsky 35, 67
  mitótico 8, 100, 280, 337, 355, 385, 437, 457, 477, 577
infección urinaria 867, 949, 950
infertilidad 122, 128, 443
infusión continua 66, 67, 68, 72, 235, 301, 302, 367, 404, 405, 428, 667, 697, 809, 962
inhibidores de la aromatasa 881
INK4A 373
inmunodeficiencia 363, 499, 519, 589, 590, 591, 611, 649, 650, 678, 704, 708, 821
inmunoglobulina M 675
inmunohistoquímica 126, 138, 265, 278, 283, 284, 290, 329, 254, 413, 424, 436, 438, 441, 457, 503, 548, 562, 618, 718, 719, 721
inmunosupresión 361, 362, 403, 404, 590, 622, 695, 704, 803, 887, 891, 894, 949, 952, 1034
inmunosupresores 362, 364, 407, 591, 700, 704, 705, 793, 888, 892
insuficiencia
  renal 54, 66, 335, 456, 482, 650, 653, 655, 656, 658, 741, 767, 784, 785, 787, 807, 811, 812, 813, 814, 855, 865, 896, 919, 921, 922, 926, 927, 928, 952, 953, 954, 1005, 1096
  suprarrenal 475, 476, 494, 787, 992
insulinoma 433, 434, 440, 442, 443, 451, 455, 456, 459, 490, 491, 787, 924, 929
integrinas 160, 695
intensidad de dosis 123, 215, 298, 299, 300, 301, 334, 393, 601, 606, 631, 691, 1024
interferón 120, 392, 446, 553, 696
  alfa 463
interleucina 64, 376, 682, 867, 945, 1019, 1049
iridio 95
irinotecan 121, 257, 264, 475, 535, 708, 726, 739, 741, 754, 755, 767, 768, 837, 838, 1053
iris 276, 381, 382, 411, 412, 444
irradiación
  complementaria 638
  craneal 148, 150
  pélvica 19

K

K-ras 8, 426, 648, 657
Karnofsky 35, 67, 528, 612, 532, 735, 1062
KDR 70
ketoconazol 30, 45, 459, 476, 903
Ki 67 107, 204, 435, 436, 437, 440, 448, 457, 461, 462, 463, 464, 477, 502, 536, 601
kit 288, 303, 305

L

L-asparaginasa 607, 827, 833, 840, 854, 860, 925
L-myc 8
lactancia 807, 808, 810
Lambert-Eaton 790, 792
laminectomía 775, 932
lapatinib 71, 205, 257, 268, 545, 739
laringe 155, 156, 158, 160, 161, 163, 164, 169, 170, 171, 172, 174, 175, 176, 177, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 199, 200, 201, 203, 209, 246, 247, 248, 381, 742, 943
laringitis crónica 179
laringoscopia directa 179, 181, 228
  indirecta 162, 179, 228
laringuectomía
  supraglótica 182, 187
  total 181, 182, 187, 188
láser 63, 90, 93, 94, 181, 182, 201, 205, 416, 461, 748, 942, 944, 945, 1045, 1093
LDH 67, 103, 104, 126, 213, 221, 325, 336, 386, 387, 391, 561, 597, 599, 600, 601, 602, 653, 656, 701, 723, 813, 926, 964
legrado 213, 342, 343
leiomiosarcoma 91, 284
lenalidomida 427 , 660 661, 665, 667, 669
léntigo maligno 373, 377, 378
letálides 399
leucemia 122 131, 141, 146, 302, 331, 335, 371, 375, 498, 589, 590, 638, 641, 652 653 654, 657, 668, 669, 675, 678, 679, 682, 692, 692 , 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 706, 707, 708, 792, 793, 797, 801, 803, 823, 826, 853, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 880, 882, 883, 884, 887, 891, 896, 903, 904, 911, 926, 1050
leucoplasia 90, 158, 204, 244, 247
LHRH 16, 30
Li-Fraumeni 310, 312, 469, 547, 873
ligando 58, 257, 260 , 262 266 268, 276, 328, 444, 470, 492, 649, 681, 682, 698, 779, 992
linfadenectomía
  axilar 808
  inguinal 725
  pélvica bilateral 80
  regional 386, 392, 459, 474
  retroperitoneal 106
linfadenopatía cervical 492
linfocitos
  B 560 592, 620, 621, 622, 623, 645, 675, 676, 677, 678, 679, 681, 683, 691, 692, 694, 704, 892
  T 45, 65, 407, 408, 413, 590, 616, 619, 622, 677, 679, 688, 695, 697, 698, 699, 700, 704, 705, 706, 707, 742, 793, 887, 891
  T citotóxicos 45, 407, 622, 697, 691
linfoma
  anaplásico 284, 600, 605, 624, 698
  cerebral 499, 560, 561, 611
    primario 560, 561
  Hodgkin 361, 615, 683, 789, 790, 791, 792, 796, 806, 871, 1061
  esplénico marginal 675, 700, 703
  folicular 600, 605, 675
  histiocítico 421
  linfoblástico 589, 592
  no Hodgkin 796, 907, 937
  tiroideo 421, 600
linfomas
  agresivos 593, 599, 603, 605, 606, 612
  B 589, 603
  de alto grado 590, 700, 813
  de bajo grado 593, 603, 608, 601, 700, 703
  de células grandes 600, 612
  difusos de células grandes 572, 608
  extraganglionares 609
  gástricos 591, 610, 611, 681
  indolentes 603, 604, 700
  leucemizados 700
  linfoblásticos 607
  linfoplasmocítico 702, 703
  no Hodgkin 361, 615, 675, 784, 793, 863, 875, 926
  oculares 561
lipomas 282, 442, 488, 506, 525, 526, 585, 911
liposarcoma 281, 282, 284, 288, 289, 306
  de células redondas 282, 289
liposolubilidad 81, 997
liposomal 302, 365, 367, 853, 896
líquido cefalorraquídeo 147, 504, 579, 599, 769, 789, 863, 918, 938
litiasis 451, 462, 919, 953
  biliar 462
lobectomía 747, 753
lóbulo temporal 216, 516, 518, 584, 939
locus 4, 8, 56, 173, 291, 312, 376, 378, 406, 470, 593, 694, 648, 684
LOH 172, 173, 174, 470
lomustina 418, 528, 539, 540, 813, 820
loperamida 446, 838, 961
lupus eritematoso 463, 796
luz solar 374, 1047

M

M-VAC 80, 81, 82, 83, 84, 85
macrófagos 363, 364, 742, 887, 893, 966, 1049
malas noticias 1066, 1074, 1075, 1076
malnutrición 803, 805, 821, 826, 929, 958, 1015, 1016, 1017, 1018, 1019, 1024, 1025, 1026, 1029, 1031
MALT 591, 610, 704
mamografía 600, 713, 715, 722, 807
manitol 562, 839, 939
mantenimiento 28, 79, 119, 123, 268, 356, 393, 397, 416, 442, 604, 607, 608, 662, 664, 665, 666, 691, 701, 765, 828, 920, 936, 980, 1004, 1019, 1031
MAPK 58, 406
marcadores tumorales 99, 103, 104, 108, 113, 114, 119, 120, 123, 126, 127, 128, 132, 140, 142, 145, 150, 453, 563, 719, 722, 787, 909, 919

márgenes de resección 93, 94, 172, 241, 245, 294, 342, 355, 385, 392, 767
mastectomía 725, 808, 881
mastocitos 987
matuzumab 266
maxilectomía 195, 234, 245
MDM2 282, 287, 303, 312
MDR 475, 476
mecloretamina 706, 862, 877, 888
mediastino 99, 103, 104, 115, 120, 137, 139, 140, 142, 146, 164, 430, 452, 481, 623, 624, 638, 788, 824, 847, 850, 882, 911
medicina nuclear 599, 908
medroxiprogesterona 65, 1032, 1033
meduloblastoma 504, 556, 571, 585, 770
megavoltaje 235
megestrol 804, 1032, 1033, 1034, 1035
MEK 406
melanocito 375, 376
melanocitosis oculodérmica 381, 382
melanoma
de extensión superficial 377, 379
familiar 372, 373, 406
in situ 373, 386, 387
maligno 247, 372, 382, 383, 798, 879
nodular 377, 379, 383
ocular 381, 411, 412
melanosis generalizada 798
melfalán 297, 299, 417, 610, 640, 657, 659, 661, 662, 665, 666, 669, 761, 762, 866, 881
membrana de Bruch 381, 411, 414
MEN 423, 444
MEN 1 435, 438, 439, 442, 443, 445, 448, 449, 450, 451, 453, 459, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 919
MEN 2 423, 429, 430, 441, 485, 487, 489, 491, 492, 493, 494, 789
MEN 2A 429, 444, 491, 492
MEN 2B 429, 430, 444, 491, 492
meningioma 497, 506, 507, 522, 523, 524, 525, 548, 550, 551, 552, 553, 873
metaanálisis 28, 43, 65, 80, 81, 82, 107, 187, 196, 199, 200, 203, 205, 231, 252, 255, 298, 356, 397, 398, 404, 533, 758, 759, 777, 825, 894, 898, 901, 902, 903, 904, 937 , 1008, 1029, 1034, 1045, 1046
metaloproteinasas 160, 342, 368, 714
metaplasia 8, 125, 175
metástasis
cerebrales 138, 387, 400, 401, 731, 732, 733, 734, 735, 737, 738, 739, 740, 741, 744, 863, 931, 939, 940, 954
cutáneas 427
en pulmón 450
ganglionares 8, 12, 25, 77, 125, 159, 161, 170, 182, 193, 214, 230, 238, 240, 245, 400, 437, 447, 449, 725
hepáticas 103, 138, 417, 430, 434, 445, 446, 447, 449, 450, 453, 456, 457, 458, 460, 461, 491, 715, 723, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 1089
óseas 10, 11, 29, 31, 68, 96, 138, 191, 231, 312, 318, 323, 334, 336, 465, 471, 475, 574, 715, 721, 722, 723, 725, 768, 769, 770, 771, 772, 773, 774, 775, 776, 778, 779, 784, 788, 810, 821, 917, 918, 989, 920, 932, 936, 938, 976, 992, 993, 994, 1006, 1007, 1008, 1084, 1091
ováricas 459
pulmonares 66, 76, 103, 105, 126, 138, 162, 179, 313, 323, 389, 717, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 867, 941, 1093
metil CCNU 813
metilprednisolona 609, 834, 951
metionina 505, 537
metisergida 447
metotrexato 80, 81, 83, 96, 116, 130, 185, 252, 261, 321, 428, 485, 545, 557, 562, 611, 698, 70, 706, 707, 741, 809, 810, 812, 813, 815, 826, 846, 854, 856, 860, 863, 864, 865, 866, 881, 945, 962
intratecal 557, 864, 865
metronidazol 1096
miastenia *gravis* 793
MIB-1 107, 167, 436, 536
MIBG 423, 486, 487, 488
micosis fungoide 611, 698, 705, 706
microarray 694, 726
microscopía electrónica 278, 287, 436, 718, 721
microscopio electrónico 696
microtúbulos 31, 32, 39, 257, 809
mielodisplasia 335, 659, 700
mielofibrosis 696
mieloma múltiple 309, 361, 512, 645, 669, 686, 779, 784, 797, 798, 814, 887
mielopatía 561, 624, 778, 815, 864, 865, 936, 1009
migración 25, 59, 260, 650, 944
miocardiopatía 641, 848, 850, 851
miocarditis 910
misonidazol 737
mitomicina 79, 300, 461, 749, 757, 759, 760, 761, 768, 812, 826, 855, 862, 866, 867, 945, 951
mitomicina C 79, 461, 749, 812, 826, 827, 862, 866, 951
mitosis 31, 39, 91, 159, 166, 172, 280, 281, 285, 286, 310, 382, 383, 389, 436, 437, 438, 472, 477, 482, 489, 500, 502, 503, 504, 536, 543, 544, 546, 548, 549, 554, 555, 583, 819, 822, 843, 844
mitotano 473, 474, 475, 476, 786
mitoxantrona 31, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 428, 692, 761, 910, 915
mitramicina 785, 861, 921
MMP 59, 714
modulación 183, 204, 1042
MOPP 615, 630, 631, 634, 635, 636, 637, 641, 877, 879, 880, 882
morfina 923, 962, 989, 991, 992, 993, 995, 996, 997, 998, 999, 1003, 1006, 1090, 1096, 1098
mortalidad por cáncer 17, 25, 26, 27, 29
motilidad 9, 221, 290, 406, 440 446 447 452, 790, 838, 839, 919
movilización 647, 660, 772, 918, 946, 989
MST 1027, 1028
mTOR 44, 55, 58, 69, 71, 72, 305, 328, 465, 534, 535
MUC-1 45
mucina 45 101, 284, 717, 966
mucositis 84, 216, 220, 223, 263, 475, 829, 830, 831, 837, 881, 891, 895, 896, 961, 962, 994, 1017 , 1023, 1031, 1045
multicentricidad 532, 546, 560
multidisciplinario 132, 181, 195, 197, 201, 205, 297, 326, 332 335 337, 458, 459, 749, 769, 810, 814, 816, 931, 974, 977, 978, 980, 983, 1006
multidrug resistance 341
multifocal 76, 79, 312, 317, 353, 356, 362, 412, 429, 430, 444 515, 717, 864
multifocalidad 6, 486, 489

N

N-cadherina 376, 571
N-ras 406, 648, 657
nasofaringe 155, 157, 160, 161, 162, 163, 165, 166, 169, 174, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 216, 219, 220, 222, 223, 227, 228, 229, 231, 233, 234, 241, 246, 247, 249, 724
naturopatía 1044, 1047
NCCN 241, 358, 899
NCCTG 527, 528
necrosis tumoral 41 59, 71, 280, 321, 323, 335, 464, 472, 477, 770, 800, 867, 957, 1019, 1049, 1050
nefrectomía 56, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 67, 69
radical 59, 60, 61, 62, 63
nefroblastoma 469
nefrotoxicidad 122, 812, 813, 894, 919, 921
neoplasia endocrina múltiple 429, 442, 469, 488, 491, 789
neovascularización 9 42, 275, 367, 376, 415, 512, 531, 537, 648
neumonectomía 747
neuritis óptica 865
neuroblastoma 289, 290, 329, 435, 469, 503, 508, 554, 571, 785, 933, 937
neurocitoma central 503, 525, 544
neurofibroma 577, 873
neurofibromatosis 276, 353, 439, 444, 452, 485, 487, 522, 523, 547, 548, 578, 580, 873
neuropatía 40, 41, 43, 96, 220, 221, 256, 257, 325, 367, 464, 553, 624, 651, 652, 659, 660, 666, 667, 669, 699, 770, 790, 791, 792, 815, 859, 1000, 1002, 1003, 1005, 1052
motora subaguda 624, 791, 792
periférica 40, 96, 325, 651, 659, 666, 668, 859
sensitiva 790, 791
subaguda 790
neurotensina 450, 454
neutropenia febril 86, 255, 256, 823, 824, 825, 888, 893, 894, 895, 896, 898, 899, 901, 904, 905, 941
nevus 277, 372, 373, 376, 377, 378, 379, 381, 382, 383, 412, 413
atípicos 376, 412
de Ota 382, 412
displásico 373, 412
NF1 276, 277, 291, 444, 445
NF2 578, 580
nicotina 175, 486
nilotinib 358
nitrato de galio 83, 785, 921
nitritos 949
nitrosaminas 157, 175, 211, 212
nitrosoureas 401, 418, 523, 542, 545, 557, 741, 812, 813, 815, 820, 823, 840, 844, 855
nódulo pulmonar 744, 873
NSABP 880
nutrición artificial 1031

O

obesidad 54, 122, 795, 868, 925, 1015, 1020, 1026, 1037
obstrucción intestinal 449, 838, 839, 866, 957, 958, 959, 960 , 961, 1015, 1091, 1092, 1093
octreótido 446, 456, 457, 458, 460, 462, 465, 786, 838
omentectomía 459
OMS 7, 211, 278, 281, 283, 436, 438, 440, 441, 448, 449, 450, 451, 453, 459, 464, 500, 502, 503, 504, 516, 520, 522, 530, 536, 543, 544, 546, 548, 554, 603, 615, 618, 645, 825, 969, 971, 976, 985, 990, 995, 1000, 1089, 1091, 1099
oncogenes 4, 159, 172, 173, 312, 376, 426, 427, 593, 678
ondansetrón 834, 1092

ooforectomía 128, 132, 459, 717
oro 155, 157, 630
orquiectomía 22, 25, 27, 28, 29, 95, 102, 103, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 113, 117
  bilateral 27, 28, 95
ortovoltaje 707
OSI-774 268
osteoartropatía hipertrófica 743
osteocondromas 312, 337, 573
osteoporosis 425, 649, 772, 779, 988, 992, 1034, 1037
osteosarcoma 160, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 316, 317, 318, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 329, 331, 334, 335, 336, 341, 572, 542, 743, 746, 747, 873
ototoxicidad 114, 115, 149, 815
oxaliplatino 72, 121, 223, 257, 754, 755, 760, 766, 768, 812, 863
oxicodona 997, 1006, 1090
oxígeno hiperbárico 952

P

p16 160, 173, 338, 376, 442, 702
p21 263, 376, 437, 445, 702
p27 313
P450 474, 741, 991, 995, 1042, 1053
p53 4, 8, 31, 107, 157, 159, 173, 175, 234, 276, 282, 291, 303, 305, 310, 312, 376, 412, 427, 429, 448, 469, 502, 531, 583, 593, 601, 648, 657, 685, 688, 692, 695, 702, 714, 873
paciente terminal 974, 1091, 1099
paclitaxel 31, 32, 33, 84, 85, 86, 91, 118, 120, 121, 185, 186, 196, 235, 236, 242, 248, 255, 256, 257, 258, 367, 428, 485, 542, 725, 726, 738, 741, 809, 838, 862, 866, 910, 943
palonosetrón 834, 1092
panitumumab 205, 266
papilomatosis 174, 796
paracrino 43
paratiroides 341, 380, 442, 444, 454, 484, 488, 490, 491, 814
partículas pesadas 553
PAS 326, 417
PCR 12, 223, 268, 288, 289, 327, 328, 390, 533, 663, 717, 892, 950
PDGF 58, 59, 303, 361, 368, 376, 442, 465
PDGFR 43, 44, 70, 71, 72, 305, 534, 542
pegfilgrastim 904
pelvis renal 54, 953
pemetrexed 257, 809
pene 15, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 361, 380, 955, 956
pénfigo 793, 794
  vulgar 794
pentostatina 692, 696, 697
péptido intestinal vasoactivo 452
perforación 108, 868, 914, 942, 952, 957, 959, 960, 961, 962, 963, 964
pericardio 847, 910, 911, 912, 913, 914, 915
pericarditis 854, 910, 911, 912, 915
peritoneo 128, 354, 450, 559, 866, 963
pesticidas 591
PET 11, 26, 92, 107, 119, 139, 144, 162, 180, 183, 184, 193, 197, 201, 204, 205, 213, 216, 221, 231, 339, 356, 386, 387, 427, 471, 472, 484, 486, 504, 505, 528, 532, 537, 555, 575, 599, 626, 634, 638, 650, 653, 716, 722, 734, 744, 750, 751, 763, 772, 864
PET-TC 184, 231, 626, 744
PI3K 58, 71, 406, 465, 492, 535
piel clara 372
pinealomas 558
pineoblastoma 558, 560, 873
pineocitoma 558, 560
placebo 16, 27, 28, 29, 41, 42, 43, 44, 45, 64, 68, 69, 71, 264, 357, 358, 465, 534, 779, 845, 880, 881, 902, 904, 989, 1002, 1003, 1005, 1033, 1034, 1035, 1045, 1046, 1052
plaquetopenia 65, 70
plasmaféresis 651, 812
plasmocitoma 571, 572, 651, 652, 770
pleura 286, 380, 450, 743, 745, 866, 878, 883, 945
pleurodesis 866, 946
ploidía 174
polaquiuria 20, 76, 126, 867, 949, 950, 954
policitemia vera 799
polimerasa 288, 290, 424, 618, 663, 676, 717
polimiositis 988
poliomavirus 952
poliposis adenomatosa familiar 423, 873
  familiar 277
potencia sexual 30, 95
pRB 159
predicción de respuesta 531
predisposición genética 265, 442, 618, 678, 873
prednisona 31, 33, 34, 35, 37, 38, 39, 40, 142, 475, 603, 608, 615, 630, 664, 665, 666, 689, 700, 705, 856, 877, 880, 937, 992
predominio linfocítico 618, 623, 877
pregabalina 1002, 1003, 1005
prevalencia 3, 4, 54, 61, 63, 155, 154, 291, 361, 411, 421, 423, 443, 485, 488, 489, 491, 698, 852, 890, 894, 974, 985, 986, 998, 1000, 1002, 1015, 1016, 1093
  del cáncer 3, 4
prevención 158, 204, 205, 251, 368, 372, 615, 757, 823, 830, 831, 832, 834, 835, 836, 838, 845, 851, 853, 863, 873, 884, 887, 888, 890, 901, 902, 903, 914, 915, 922, 927, 928, 950, 951, 976, 981, 983, 998, 1029, 1045, 1048, 1052, 1059, 1060, 1069, 1070, 1071, 1100
primario desconocido 725, 735
progestágenos 30, 804, 827, 918, 1032, 1033, 1034, 1036
programa de formación 978
prolactinoma 443
proliferación celular 41, 44, 58, 59, 67, 70, 159, 160, 268, 303, 342, 406, 437, 492, 535, 581, 583, 621, 1024
prostatectomía 5, 6, 7, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 22, 25, 26, 27, 955
  radical 6, 13, 15, 18, 19, 22, 25, 27
proteasoma 43, 58, 702, 804, 1019
proteína
  C reactiva 653, 655, 898
  S-100 286, 287, 327, 354, 383, 391, 413, 439, 449, 544, 546
proteólisis 803, 1019, 1036
protooncogenes 159, 275, 290, 313, 376, 442, 592, 593, 623
prurito 377, 445, 446, 622, 624, 705, 784, 795, 796, 797, 798, 862, 965, 997, 1070
PS-341 667
PSA 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 22, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 722, 1049, 1050
  libre 10, 12
psicooncología 1059, 1071
PTEN 44, 303, 406, 418, 465, 534, 538
PTH-*like* 56, 784
PTK787 358, 542
PTV 540
punción aspiración con aguja fina 102, 141, 179, 213, 228, 278, 318, 332, 386, 423
  con aguja fina 92, 387
purinas 603, 608, 689, 690, 691, 692, 693, 700, 707, 814, 826, 928
púrpura trombocitopénica trombótica 826, 855
pVHL 58

Q

queratosis 378, 796, 799
quimioprevención 159, 204, 206
quimioterapia
  adyuvante 79, 80, 184, 484
  de inducción 196, 197, 199, 200, 203
  intraperitoneal 866
  intratecal 863, 864
  intravesical 78, 79, 951
  neoadyuvante 80, 81, 82, 193, 201
quiste dermoide 123, 124, 128

R

R115777 542
rabdomioblastos 285
rabdomiosarcoma 102, 210, 232, 276, 277, 281, 285, 289, 290, 297, 326, 329, 354
radiación
  ionizante 19, 75, 237, 498, 591, 646, 678, 926
  solar 374
  ultravioleta 371, 372, 374
    B 374
radiocirugía 63, 222, 415, 532, 533, 534, 545, 552, 553, 556, 571, 731, 734, 735, 736, 737, 739
  estereotáxica 556
radioisótopos 778, 851, 1006
radiosensibilizantes 429, 737
radioterapia
  acelerada 198, 200, 205
  adyuvante 16, 195, 199, 201, 484, 808
  estereotáxica 491
  externa 95, 415, 416, 417, 465, 945, 954
  hiperfraccionada 198, 199, 200, 203
  holocraneal 735
  radical 83, 198, 201
Raf 58, 70, 260, 401, 406
raltitrexed 809, 812
rango de PSA específico para la edad 10
rapamicina 44, 71, 328, 465
Ras 58, 260, 406, 492, 614
rayos ultravioleta 374, 706
raza 11, 56, 99, 157, 211, 265, 371, 378, 379, 411, 435, 439, 448, 590, 795, 983
Rb 276, 303
reacciones alérgicas 951
receptores
  androgénicos 27, 176
  de progesterona 745
  de somatostatina 436, 462
  estrogénicos 745, 746, 748, 808, 1037
  hormonales 715, 745
recidivas tardías 108, 110, 120, 323, 640
RECIST 356, 401
rectorragia 18, 961
Reed-Sternberg 284, 617, 618, 619
regresiones tumorales espontáneas 408
reordenamiento 283, 289, 291, 425, 426, 621, 701
replicación 365, 489, 819, 1024

resección de metástasis hepáticas 752, 753, 756
resistencia a quimioterapia 476
resonancia magnética nuclear 57, 76, 162, 277, 354, 716, 909, 932
respuesta al tratamiento 18, 103, 114, 185, 186, 189, 252, 255, 265, 266, 267, 268, 269, 313, 321, 323, 324, 328, 334, 335, 356, 402, 404, 464, 470, 526, 537, 541, 601, 604, 625, 626, 654, 657, 663, 713, 717, 727, 751, 757, 763, 789, 803, 805, 893, 911, 920, 939, 977, 1024, 1031
  completa 66, 69, 113, 120, 201, 203, 255, 399, 402, 403, 407, 428, 607, 678, 725, 738, 758, 759, 762, 909, 937, 1007
  parcial 66, 69, 242, 257, 368, 402, 403, 407, 408, 664, 738, 749, 758, 759, 762, 909
RET 44, 425, 426, 429, 431, 444, 491, 492, 493
retención de líquidos 463
retinoblastoma 160, 276, 310, 313, 470, 503, 771, 873
retinoides 5, 204, 706
retroperitoneo 56, 99, 102, 107, 108, 110, 111, 119, 120, 126, 128, 137, 139, 140, 277, 281, 282, 284, 285, 286, 296, 312, 329, 353, 452, 718
retrovirus 707
Rho 695
rituximab 562, 572, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 611, 640, 691, 692, 701, 702, 705, 892, 1023
rotación de opioides 1097
RT-PCR 12, 288, 289, 328
RTOG 23, 24, 25, 184, 186, 200, 205, 216, 527, 528, 529, 533, 538, 539, 540, 541, 542, 731, 736, 737
RTU 5, 6, 76, 78, 79, 82

S

S-100 286, 287, 327, 354, 383, 391, 413, 439, 449, 544, 546
sangre oculta en heces 713, 722
santuario 407
sarcoidosis 238, 456, 744, 796
sarcomas
  de partes blandas 108, 171, 273, 280, 287, 294, 295, 305, 312, 742, 881, 883
  óseos 289, 309, 310, 313, 317, 331
second look 129, 131, 132
sedación 318, 915, 942, 961, 978, 992, 993, 998, 1097, 1098
segmentectomía 747, 753
segunda neoplasia 179, 222, 442, 641, 645, 871, 874, 875, 876, 877, 878, 879, 882, 883, 884
segundos tumores 129, 137, 142, 158, 162, 183, 193, 197, 201, 203, 204, 231, 246, 248, 310, 325, 326, 333, 335, 336, 456, 522, 523, 862, 871, 872, 873, 874, 875, 879, 880, 881, 882, 883, 884
seminoma 100, 101, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 115, 119, 125, 129, 137, 141, 361, 562, 883
semustina 813
seno maxilar 163, 165, 231, 232, 233, 234, 239, 243, 249
SEOM 901, 971, 972, 977, 979
serotonina 433, 436, 438, 440, 441, 445, 446, 447, 448, 453, 454, 463, 798, 804, 832, 933, 987, 1004, 1020, 1021, 1034, 1035, 1036, 1091
shunt 147, 956
SIADH 786, 923
SIDA 90, 100, 361, 362, 363, 560, 589, 590, 591, 611, 612, 647, 654, 796, 892, 971, 1033, 1035
significación estadística 35, 42, 43, 45, 54, 64, 82, 397, 399, 435, 634, 664, 736, 758, 760, 901, 938
simulación 296
sincitiotrofoblasto 101, 125, 126, 147
síndrome
  carcinoide 433, 441, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 453, 454
  cerebeloso 789, 790
  de ataxia-telangiectasia 423, 873
  de Bazex 795
  de Beckwith-Wiedeman 469
  de Bloom 310
  de Carney 469
  de compresión medular 596, 777, 931, 1009
  de Cushing 212, 429, 443, 453, 459, 470, 490, 492, 740, 785, 935
  de Down 99
  de Eaton-Lambert 212
  de Gorlin y Goltz 548
  de Guillain-Barré 792
  de hiperviscosidad 773, 801
  de Li-Fraumeni 276, 310, 312, 469, 547, 873
  de Mallory-Weiss 840
  de Pancoast 743
  de Parinaud 147
  de permeabilidad capilar 65
  de Raynaud 122
  de Richter 683
  de secreción inapropiada de hormona antidiurética 786, 923
  de Sézary 675, 698, 705, 706, 707, 796
  de Sjögren 518, 591, 698, 699
  de vena cava superior 102, 624, 859
  de Verner-Morrison 441, 452
  de Wiskott-Aldrich 518, 590
  de Zollinger-Ellison 438, 490
  del nevus displásico 277, 373, 412
  del teratoma en crecimiento 119
  hemolítico-urémico 812, 826
  hereditario 54, 276, 442
  maligno 445
  mano-pie 36, 44, 70, 71, 367
  radicular 569, 580
  segmentario 569, 580
síndromes hereditarios 276, 277, 485, 469, 498, 873
síntomas B 561, 600, 601, 623, 624, 626, 639
sistema inmune 44, 375, 399, 402, 407, 462, 589, 590, 622, 669
sofocos 1051
somatostatina 430, 431, 436, 438, 439, 440, 441, 444, 445, 446, 452, 456, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 488, 491, 494, 788, 929, 960, 987, 1003, 1092
somatostatinomas 439, 440, 452
sorafenib 44, 64, 69, 70, 71, 72, 205, 257, 358, 401, 406, 428, 431, 465, 856, 1023
sordera 221
stem cell factor 276, 622
stent 944, 965, 977, 978
SU5416 368
subglóticos 171, 177, 179
sudoración nocturna 624
sunitinib 44, 64, 69, 70, 71, 72, 205, 353, 358, 431, 465, 856, 1023
supervivencia
  global 13, 53, 80, 117, 140, 185, 200, 219, 220, 223, 224, 244, 247, 251, 273, 318, 355, 376, 425, 435, 498, 602, 633, 657, 688, 725, 746, 749, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 765, 766, 768, 814, 866, 877, 969, 1016, 1037
  libre de enfermedad 22, 25, 64, 79, 80, 81, 83, 107, 143, 159, 187, 234, 264 267, 298, 320, 357, 386, 425, 557, 661, 692, 702, 756, 760, 1037, 1051
supraglotis 164, 170, 171, 177, 182, 187, 229
suprarrenal 28, 57, 62, 427, 469, 470, 472, 473, 474, 475, 476, 478, 485, 486, 494, 576, 786, 787, 798, 923, 925, 992
suprarrenalectomía 59, 62, 472, 474, 786
SWOG 34, 35, 36, 40, 43, 63, 96, 300, 533, 660, 663

T

T4 libre 423
tabaco 5, 53, 54, 122, 156, 157, 158, 159, 174, 175, 176, 177, 191, 193, 196, 200, 204, 227, 228, 232, 237, 252, 362, 499, 500, 831, 871, 873, 884, 1070
talidomida 36, 37, 41, 42, 368, 402, 465, 488, 542, 651, 657, 658, 659, 660, 661, 665, 666, 667, 668, 669, 737, 838, 1032, 1036
TAMO 702
tamoxifeno 67, 242, 404, 802, 810, 815, 823, 827, 872
taponamiento cardiaco 910, 911, 912, 913
taxanos 31, 32, 39, 40, 41, 43, 83, 84, 85, 185, 189, 196, 199, 235, 242, 249, 252, 255, 256, 260, 263, 266, 306, 401, 726, 815, 844, 855, 862
tegafur 837
tejido linfoide 192, 593, 705
telangiectasias 95, 379, 445, 805
telomerasa 160, 478, 571
temozolomida 121, 306, 402, 418, 488, 528, 542, 738
temsirolimus 71, 72, 465, 535
tenipósido 475, 856
terapia fotodinámica 366, 944
  génica 408, 418, 476
terapias complementarias 1041, 1042, 1044, 1055
  alternativas 637, 1002
teratocarcinoma 101
teratoma 100, 101, 102, 107, 110, 119, 120, 122, 124, 125, 129, 131, 132, 140, 146, 147, 506, 510, 558, 562, 585
  inmaduro 125, 131, 132, 558
  maduro 100, 107, 110, 119, 120, 124, 129, 140, 146, 558
teratomas 101, 107, 124, 125, 138, 141, 142, 146, 147, 506, 525, 563, 748
  inmaduros 101, 125, 142, 147
testículo 99, 100, 102, 106, 108, 124, 125, 129, 130, 137, 138, 139, 142, 380, 600, 856, 872, 882, 883
testosterona 4, 5, 12, 27, 28, 30, 801, 955, 1034, 1035
TGF-α 58, 59, 159, 260, 470, 918
TGF-β 159, 361, 442, 535, 650, 769, 803, 918
TGNS 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 110, 111, 112, 113, 115, 119, 120, 122
tiflitis 957, 960
TIL 68
timo 433, 434, 675, 677, 785
timomas 786, 790, 793, 801, 925
TIMP 714
TIMP-1 714
tinnitus 247
tiotepa 79, 809, 840, 863, 867, 952
tirapazamina 205
tiroglobulina 423, 427, 428, 483, 722
tiroidectomía 426, 429, 430, 492, 493, 494
  total 429, 430, 493
tiroides 56, 155, 158, 161, 163, 169, 171, 179, 182, 274, 380, 421, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 435, 444, 445, 454, 481, 491, 492, 493, 596, 716, 722, 751, 770, 772, 785, 788, 789, 796, 872, 875, 878, 879, 882, 922, 943
tiroiditis de Hashimoto 421, 422, 591
TNF-α 297, 299, 361, 800, 803, 804, 918, 1019, 1020, 1034

TNM 12, 57, 93, 104, 162, 180, 193, 239, 249, 318, 386, 421, 426, 437, 472, 483
tomografía computarizada 11, 92, 213, 228, 277, 313, 354, 456, 483, 570, 574, 908
  de emisión de positrones (PET) 92, 772
tomoterapia 183, 184
topoisomerasa I 535
topoisomerasa II 56, 872, 881
topotecan 335, 738, 741, 812, 863, 951
tos 67, 126, 141, 363, 407, 624, 743, 748, 749, 867, 908, 941, 942, 945, 974, 975, 1093, 1094
toxicidad cardíaca 325, 637, 847, 848, 850, 851, 852, 853, 854
  cardiovascular 641, 847
  digestiva 235, 405, 829
  gonadal 109, 635
  limitante de dosis 44, 70, 268, 476, 812, 823
  neurológica 34, 117, 220, 235
  pulmonar 85, 115, 122, 630, 631, 635, 776, 1008, 1052
  renal 114, 325, 464, 812, 813, 894
  tardía 20, 205, 325, 335, 528, 564, 627, 630, 633, 637, 736, 850
    del tratamiento 325, 335
TP53 282
tramadol 995, 997, 1002, 1003, 1090
transferrina 800, 826, 1026
transfusión 60, 638, 800, 826, 891
translocaciones 56, 288, 289, 291, 302, 303, 326, 328, 329, 623, 647, 648, 654, 656, 657, 678, 685, 702, 703, 881
traqueostomía 187, 943
transducción 70, 266, 268, 444, 622, 677, 681
trasplante 64, 68, 69, 121, 362, 461, 491, 562, 609, 639, 648, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 692, 693, 702, 704, 705, 708, 742, 749, 831, 840, 851, 855, 881, 888, 891, 892, 901, 902, 903, 926, 941, 949, 952, 965, 1059
  alogénico 68, 658, 659, 662, 693, 708, 840, 891, 892, 901, 902, 903
  autólogo 64, 639, 702, 881, 891, 903
  de células progenitoras 665
  de médula ósea 562, 692, 704, 831, 840, 855, 903, 941, 949, 1043, 1059
  de progenitores hematopoyéticos 68, 69, 888
trastornos del ritmo intestinal 837
trastuzumab 44, 746, 809, 1023
tricoleucemia 675, 686, 694, 695, 696, 697
trióxido de arsénico 418, 668, 669, 708
trisomía 285, 576, 685, 686, 688, 702, 704, 708
trombocitopenia 67, 109, 463, 535, 624, 668, 682, 687, 689, 699, 777, 802, 822, 823, 827, 941, 952, 1047
trombocitosis 799
tromboflebitis 798, 802
trombosis de la cava 138, 802
trombosis venosa 62, 659, 660, 666, 667, 741, 802, 859, 1034
trombospondina 160, 714
tronco cerebral 216, 222, 733, 735, 740
tropisetrón 834, 1092
TSH 221, 423, 424, 426, 427, 490, 789
TTF-1 483, 719, 745
tubulopatía 325, 335, 813
tumor carcinoide 433, 438, 786, 797
tumorectomía 881
tumores
  carcinoides 433, 434, 435, 437, 438, 439, 442, 443, 445, 446, 448, 449, 453, 454, 456, 457, 458, 459, 460, 462, 463, 464, 488, 489, 751, 768, 770, 783, 788, 798, 941, 943
  cerebrales 276, 310, 469, 497, 498, 499, 500, 502, 503, 505, 510, 518, 535, 547, 554, 560, 562, 734, 786, 873, 882, 939, 940, 1050
  de células germinales 99, 276, 585, 742, 787, 914
  de células gigantes 327
  de intestino delgado 355, 442, 447
  de la familia de Ewing (TFE) 289, 290
  de la glándula pineal 147
  de las glándulas salivares 227, 237, 238, 239 247, 249
  de los plexos coroideos 504
  de los senos paranasales 232, 234, 235, 236, 249
  de mediastino 146
  del seno endodérmico 125, 147
  del sistema nervioso central 442, 498
  endocrinos pancreáticos 54, 434, 435, 440, 441, 450, 451, 453, 456, 457, 458
  ependimarios 581
  espinales 569, 574, 576, 580, 582, 585, 586
  extradurales 569
  germinales 99, 100, 101, 102, 104, 110, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 129, 137, 140, 141, 142, 145, 146, 354, 558, 559, 562, 563, 564, 715, 719, 722, 724, 738, 746, 748, 788, 882, 883
  extragonadales 137
  hipofisarios 443, 489, 490, 789
  infantiles 497, 564, 881
  infiltrantes 75, 76, 179
  intradurales extramedulares 575, 579
  intramedulares 579, 580, 581, 585
  mediastínicos 102, 140, 141, 145, 146
  neuroectodérmicos primitivos 286, 289, 327, 553, 571, 585, 718
  neuroendocrinos 429, 433, 434, 435, 437, 444, 445, 450, 454, 456, 457, 459, 460, 465, 485, 488, 720, 749, 751, 753, 761, 919
  pediátricos 146, 768, 936
  superficiales 75, 76, 78, 79, 298, 511
  trofoblásticos 801

U

ubiquitina 667, 803, 1019
UICC 180, 214, 291, 426
úlcera péptica 443, 451, 482, 757, 928
umbral del dolor 1089
uréter 953
uretra 7, 94, 954, 955
urgencias
  cardiovasculares 907
  digestivas 957
  metabólicas 917
  neurológicas 931
  respiratorias oncológicas 941
  urológicas 949
urografía endovenosa 76
uropatía obstructiva 624, 814, 953, 954, 955, 957
UVA 374, 706
UVB 374

V

vaciamiento cervical 183, 221, 249
  ganglionar 188, 223, 240, 1047
  radical 183
vacunas 44, 45, 64, 68, 399, 406, 408, 409
valoración de la calidad de vida 1025
vandetanib 431, 494
vascularización tumoral 428, 510
VEGF 41, 42, 58, 59, 69, 86, 160, 368, 442, 465, 470, 476, 534, 535, 669, 682, 714, 828
  Trap 69
VEGFR 44, 58, 59, 69, 70, 72, 542, 856
vejiga urinaria 55, 75, 85, 790, 872, 873, 880, 883
vellosidades 686, 694, 696, 703, 795, 805, 1024
velocidad de PSA 10
vesicante 855, 859, 863
VHL 54, 55, 56, 58, 71, 442, 444, 452, 485, 486, 487
VIH 91, 275, 361, 362, 363, 365, 499, 518, 560, 561, 590, 591, 599, 612, 618, 619, 734, 821, 1002
VIH-1 362
vimentina 283, 284, 287, 383, 472, 489
vinblastina 38, 39, 65, 67, 80, 83, 114, 121, 128, 252, 366, 367, 403, 404, 615, 630, 635, 855, 856, 877
vincristina 38, 96, 112, 130, 255, 298, 300, 321, 332, 333, 366, 367, 418, 428, 431, 475, 488, 528, 539, 540, 545, 547, 557, 615, 630, 659, 660, 666, 667, 702, 705, 826, 856, 877, 880, 923, 925, 937
vinorelbina 36, 38, 40, 242, 257, 738, 809, 962
vipoma 433, 441, 443, 451, 452, 456, 490
virus
  Epstein-Barr (VEB) 100, 157, 174, 209, 211, 212, 223, 227, 228, 232, 237, 560, 590, 591, 599, 616, 617, 618, 620, 621, 625, 704, 705, 717, 891, 892
  hepatitis B 599
  hepatitis C 591, 599
  HTLV-1 591, 698, 707, 708
  papiloma humano 174, 175
vitamina E 830, 1005, 1052
volumen de tratamiento 532
vómitos 34, 108, 255, 258, 266, 395, 451, 464, 475, 482, 484, 736, 737, 738, 765, 776, 784, 786, 832, 834, 835, 837, 840, 863, 864, 867, 897, 923, 924, 926, 929, 938, 951, 957, 959, 961, 966, 974, 976, 978, 993, 996, 999, 1015, 1017, 1023, 1027, 1044, 1045, 1046, 1053, 1062, 1070, 1090, 1091, 1092
voriconazol 896, 903
VP16 145, 542, 547, 557, 856
VSG 331, 599, 1016
vulva 381, 717

W

WAF1 376
Whipple 451, 459
Wilms 290, 482, 743, 850
Wiskott-Aldrich 518, 590
WT1 289, 290

X

xerostomía 216, 220, 223, 790, 792, 974, 1017, 1023, 1046

Z

ZD1839 542
zoledrónico 669, 785, 919, 994
zona marginal 591, 603, 677, 686, 703, 704