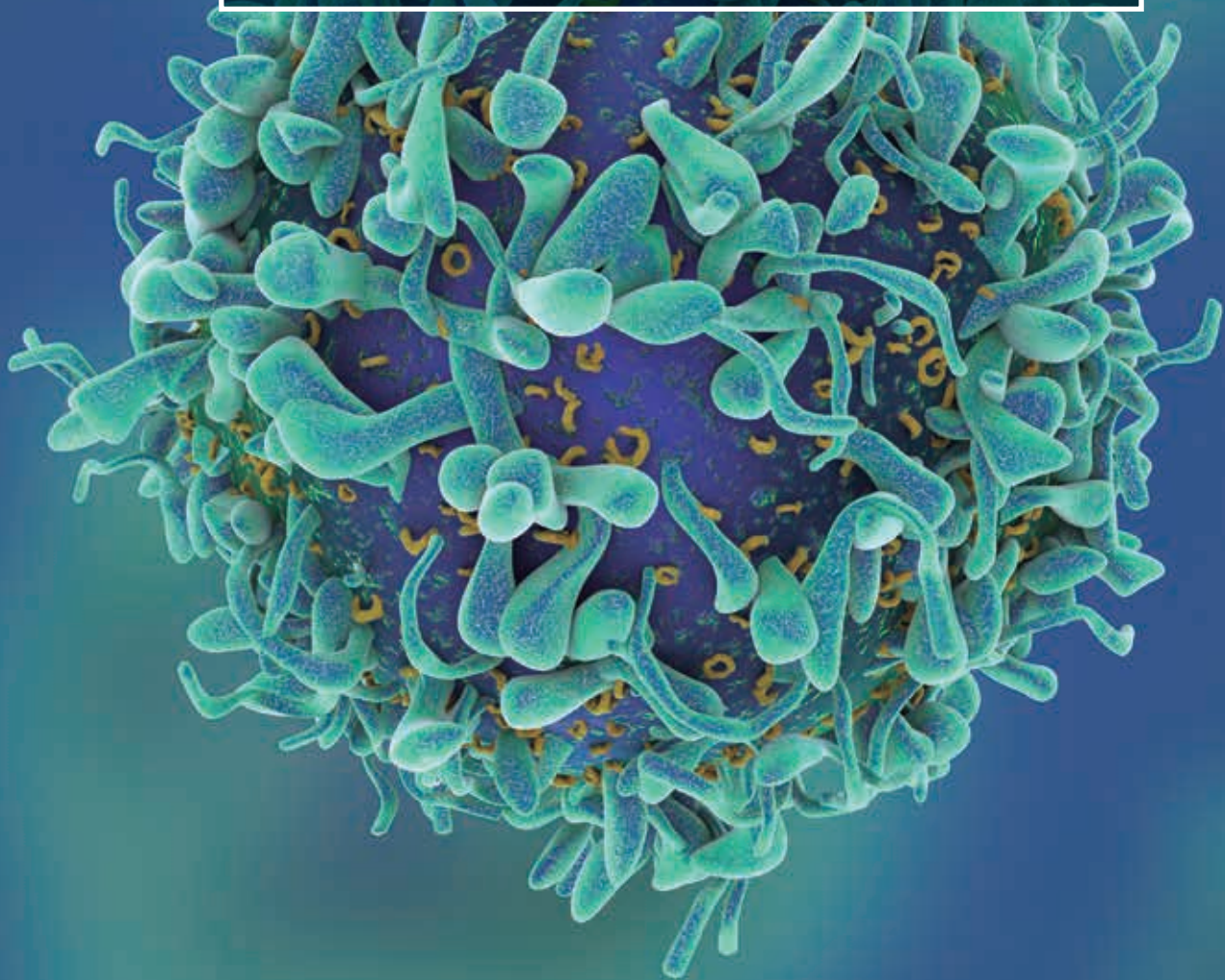
ONCOLOGÍA GENERAL

PARA PROFESIONALES DE LA SALUD DE PRIMER CONTACTO

Editor:
Dr. Samuel Rivera Rivera
Coeditores:
Dr. German Calderillo Ruiz
Dr. Miguel Quintana Quintana



SMeO
SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

PERMANYER MÉXICO
www.permanyer.com

Eisai

ONCOLOGÍA GENERAL
PARA PROFESIONALES DE LA SALUD DE PRIMER CONTACTO

PERMANYER
www.permanyer.com

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios y conclusiones de los autores, quienes son responsables de las afirmaciones. En esta publicación podrían citarse pautas posológicas distintas a las aprobadas en la Información Para Prescribir (IPP) correspondiente. Algunas de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o dispensación de los productos farmacéuticos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las Autoridades Sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta. El editor, el patrocinador y el distribuidor de la obra, recomiendan siempre la utilización de los productos de acuerdo con la IPP aprobada por las Autoridades Sanitarias.

PERMANYER
www.permanyer.com

© 2017 Permanyer

Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España
permanyer@permanyer.com

© 2017 Permanyer México

Temístocles, 315
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo
11560 Ciudad de México
Tel.: (044) 55 2728 5183
mexico@permanyer.com

www.permanyer.com

TCF Impreso en papel totalmente libre de cloro

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

Edición impresa en México

ISSN: XXXXXXXXX
Ref.: 3399AX161

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.

Autores

Dewi Acosta Mendoza
Unidad de Tumores Mamarios
Servicio de Oncología
Hospital General de México
Dr. Eduardo Liceaga
Ciudad de México, México

Álvaro Agüero Sibaja
Unidad de Tumores Mamarios
Servicio de Oncología
Hospital General de México
Dr. Eduardo Liceaga
Ciudad de México, México

Marco R. Aguilar Ortiz
Servicio de Oncología Médica
Instituto Nacional de Pediatría
Ciudad de México, México

Jorge Arturo Alatorre Alexander
Servicio de Oncología Médica
Instituto de Enfermedades Respiratorias
Ismael Cosío Villegas
Ciudad de México, México

Jorge Adan Alegría Baños
Servicio de Oncología Médica
Instituto Nacional de Cancerología
Ciudad de México, México

Óscar Alonso-Luna
Laboratorio de NGS
Nanopharmacia Diagnóstica
Ciudad de México, México

Isabel Alvarado-Cabrero
Departamento de Patología
Hospital de Oncología
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)
Ciudad de México, México

Miguel Ángel Álvarez Avitia
Clínica de Melanoma
Instituto Nacional de Cancerología
Ciudad de México, México

Silvia Allende Pérez
Servicio de Cuidados Paliativos
Instituto Nacional de Cancerología
Ciudad de México, México

Claudia Arango Cruz
Unidad de Tumores Mamarios
Servicio de Oncología
Hospital General de México
Dr. Eduardo Liceaga
Ciudad de México, México

Farina E. Arreguín González
Servicio de Oncología Médica
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre
Instituto de Seguridad y Servicios Sociales
de los Trabajadores del Estado (ISSSTE)
Ciudad de México, México

Horacio Astudillo-de la Vega
Genética y Oncología Molecular
Laboratorio de Investigación Traslacional
y Terapia Celular
Hospital de Oncología
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)
Director científico
Nanopharmacia Diagnóstica
Ciudad de México, México

Enrique Ávila Monteverde
Servicio de Cirugía Oncológica
Hospital ISSSTE Dr. Fernando Ocaranza
Hermosillo, Son., México

Charles M. Balch
M.D. Anderson Cancer Center
Houston, Texas, USA

Yolanda Lizbeth Bautista Aragón
Servicio de Oncología Médica
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)
Ciudad de México, México

Germán Calderillo Ruiz
Servicio de Oncología Médica
Unidad Funcional de Gastro-Oncología
Instituto Nacional de Cancerología
Ciudad de México, México

José Salvador Camacho Gutiérrez
Unidad de Cancerología
Servicio de Cirugía
Hospital Santa María Chapalita
Guadalajara, Jal., México

Rocío Cárdenas Cardós
Servicio de Oncología
Instituto Nacional de Pediatría
Ciudad de México, México

Agustín de Jesús Carrillo Cortez
Centro Estatal de Cancerología
Servicios de Salud de Nayarit
Tepic, Nay., México

Araceli Castellanos Toledo
Servicio de Oncología Médica
Instituto Nacional de Pediatría
Ciudad de México, México

Juan Carlos Casarez Price
Departamento de Consulta Externa
y Quimioterapia
Instituto Estatal de Cancerología
del Estado de Colima
Hospital General de Zona, n.º 1
Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)
Ciudad de México, México

Alicia Cervantes-Sánchez
Laboratorio de Oncopatología Molecular
Nanopharmacia Diagnóstica
Ciudad de México, México

Benjamín Conde Castro
Departamento de Radiología e Imagen
Unidad Médica de Alta Especialidad
de Oncología
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)
Ciudad de México, México

Miguel Corres Molina
Ginecólogo oncólogo
Médico adscrito
Hospital Naval de Alta Especialidad
Ciudad de México, México

Seir Alfonso Cortés Cárdenas
Servicio Cirugía Oncológica
Centro Médico Dalinde
Ciudad de México, México

Mario Cuéllar Hubbe
Departamento de Piel y Partes Blandas
Instituto Mexicano de Cancerología (INCan)
Ciudad de México, México

Marcela Deffis Court
Centro Oncológico Médica Sur
Ciudad de México, México

Zuratzi Deneken Hernández
Servicio de Oncología Médica
FUCAM/IEM
Ciudad de México, México

María del Consuelo Diaz Romero
Servicio de Oncología Medica - Tumores
Digestivos
Instituto Mexicano de Cancerología (INCan)
Ciudad de México, México

Luis Manuel Domínguez Parra
Servicio de Cirugía Oncológica
Hospital Regional de Alta Especialidad
de la Península de Yucatán
Mérida, Yuc., México

Marisela Escobar Villanueva
Ginecóloga oncóloga
Hospital de Gineco-Obstetricia N.º 15
Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)
Chihuahua, Chih., México

Pedro Mario Escudero de los Ríos
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Oncología
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Dirección General
Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)
Ciudad de México, México

Miguel Ángel Farías Alarcón
Departamento de Cirugía Oncológica
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre
Instituto de Seguridad y Servicios Sociales
de los Trabajadores del Estado (ISSSTE)
Ciudad de México, México

Pedro Figueroa Martínez
Servicio de Oncología Médica
Clínica de Especialidades del ISSSTE
San Luis Potosí, S.L.P., México

Miguel Alberto Flores Fájer
Servicio de Cirugía Oncológica
Centro Estatal de Atención Oncológica
Michoacán, Mor., México

Ali Flores-Pérez
Laboratorio de Oncogenómica
Nanopharmacia Diagnóstica
Ciudad de México, México

José Francisco Gallegos Hernández
Departamento de Tumores de Cabeza
y Cuello
Hospital de Oncología
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)
Ciudad de México, México

Ana María Gama-Méndez
Hospital General de México
Dr. Eduardo Liceaga
Ciudad de México, México

Roberto García Millán
Servicio de Cirugía Oncológica
Unidad Funcional de Tumores Ginecológicos
Centro Oncológico Estatal
Instituto de Seguridad Social del Estado
de México y Municipios
Toluca, Edo. de México, México

Luis García Ríos
Departamento de Oncología Quirúrgica
Hospital General Naval de Alta Especialidad
Secretaría de Marina Armada de México
Ciudad de México, México

Bárbara Garza García
Opción Oncología
Monterrey, N.L., México

Eva María Gómez García
Servicio de Oncología Médica
Unidad Funcional de Tumores Ginecológicos
Centro Oncológico Estatal
Instituto de Seguridad Social del Estado
de México y Municipios
Toluca, Edo. de México, México

Manuel Ismael González Geroniz
Unidad Médica de Alta Especialidad 25,
Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)
Monterrey, N.L., México

Jessica Fernanda González-Gutiérrez
Centro Dermatológico Dr. Ladislao
de la Pascua
Ciudad de México, México

Jorge Alberto Guadarrama Orozco
Oncólogo médico
Laboratorio de Oncología Genómica
Hospital de Oncología
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)
Ciudad de México, México

Héctor Gurrola Machuca
Departamento de Tumores de Cabeza
y Cuello
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre
Instituto de Seguridad y Servicios Sociales
de los Trabajadores del Estado (ISSSTE)
Ciudad de México, México

Edgar Gutiérrez Aranguré
Centro Estatal de Cancerología
Servicios de Salud de Nayarit
Tepic, Nay., México

Enrique Guzmán de Alba
Subdirector de Cirugía
Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias Ismael Cosío Villegas
Ciudad de México, México

Sergio Hernández García
Departamento de Tumores
Gastro-Intestinales
Laboratorio de Medicina Traslacional
Instituto Nacional de Cancerología
Ciudad de México, México

Ángel Herrera Gómez
Servicio de Cirugía Oncológica
Director general adjunto médico
Instituto Nacional de Cancerología
Ciudad de México, México

Marytere Herrera Martínez
Servicio de Tumores Gastrointestinales
Instituto Nacional de Cancerología
Ciudad de México, México

Elisa Paola Jiménez Arrollo
Unidad de Tumores Mamarios
Servicio de Oncología
Hospital General de México
Dr. Eduardo Liceaga
Ciudad de México, México

Miguel Ángel Jiménez Ríos
Servicio de Urooncología
Instituto Nacional de Cancerología
Ciudad de México, México

José Roberto Juárez Díaz
Unidad de Tumores Mamarios
Servicio de Oncología
Hospital General de México
Dr. Eduardo Liceaga
Ciudad de México, México

Alejandro Juárez Ramiro
Servicio de Oncología Médica
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre
Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE)
Ciudad de México, México

Luis Enrique Juárez Villegas
Servicio de Oncología Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Ciudad de México, México

Fernando Ulises Lara González
Unidad de Tumores Mamarios
Servicio de Oncología
Hospital General de México
Dr. Eduardo Liceaga
Ciudad de México, México

Carlos A. Leal-Leal
Instituto Nacional de Pediatría
Ciudad de México, México

Denise Eugenia Lee Cervantes
Servicio de Oncología Médica
Fundación Médica Sur
Ciudad de México, México

Pablo Lezama del Valle
Servicio de Cirugía Oncológica
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Ciudad de México, México

Saúl Lino Silva
Departamento de Patología
Instituto Nacional de Cancerología
Ciudad de México, México

Javier Enrique López Aguilar
Hospital de Pediatría
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)
Ciudad de México, México

Mariana López Lemus
Servicio de Oncología Médica
Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío
León, Gto., México

Froylán López López
Oncólogo médico
Aguascalientes, Ags., México

C.E. López Zavala
Servicio de Cirugía Oncológica
Unidad Funcional de Tumores Ginecológicos
Centro Oncológico Estatal
Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios
Toluca, Edo. de México, México

César López-Camarillo
Posgrado de Ciencias Genómicas
UACM
Ciudad de México, México

Allan Lozano-Romero
Laboratorio de Oncogenómica
Nanopharmacia Diagnóstica
Ciudad de México, México

Marisol Luna Castillo
Departamento de Sarcomas y Tubo Digestivo Alto
Hospital de Oncología
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)
Ciudad de México, México

Marcos César Luna Pastrana
Unidad de Tumores Mamarios
Servicio de Oncología
Hospital General de México
Dr. Eduardo Liceaga
Ciudad de México, México

Lourdes Mireya Manríquez Mejía
Unidad de Tumores Mamarios
Servicio de Oncología
Hospital General de México
Dr. Eduardo Liceaga
Ciudad de México, México

Laurence Marchat
Programas en Biomedicina Molecular y Biotecnología
Instituto Politécnico Nacional
Ciudad de México, México

Nancy Elizabeth Márquez Benavides
Unidad Médica de Alta Especialidad 25
Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)
Monterrey, N.L., México

Ana Elena Martin Aguilar
Departamento de Oncología Médica
Hospital de Oncología
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)
Ciudad de México, México

Andrés Martínez Cornelio
Departamento de Uro Oncología
Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE)
Hospital de Oncología
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)
Ciudad de México, México

Gloria Martínez Martínez
Servicio de Oncología Médica
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)
Ciudad de México, México

Milagros Martínez Martínez
Servicio de Oncología Quirúrgica
Hospital General Regional No. 66
Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)
Ciudad Juárez, Chih., México

Héctor Martínez Saíd
Clínica de Melanoma
Instituto Nacional de Cancerología
Ciudad de México, México

Yazmín Lizeth Martínez Sánchez
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Oncología
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Jefatura de Epidemiología
Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)
Ciudad de México, México

Rafael Medrano Guzmán
Departamento de Sarcomas
y Tubo Digestivo Alto
Hospital de Oncología
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)
Ciudad de México, México

Irving Javier Mejía Hernández
Cirugía General de Oncología
Hospital Ángeles Clínica Londres
Ciudad de México, México

Alberto Mitsuo León Takahashi
Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Cancerología
Ciudad de México, México

Roberto Mociñoz Montes
Unidad de Tumores Mamarios
Servicio de Oncología
Hospital General de México
Dr. Eduardo Liceaga
Ciudad de México, México

Alejandro Molina Alavez
Departamento de Oncología Médica
Hospital de Alta Especialidad Península
de Yucatán
Mérida, Yuc., México

Edith Monreal Carrillo
Servicio de Cuidados Paliativos
Instituto Nacional de Cancerología
Ciudad de México, México

Flavia Morales Vásquez
Servicio de Oncología Médica
Instituto Nacional de Cancerología
Ciudad de México, México

Martín de Jesús Mota Gutiérrez
Servicio de Tumores mamarios
Centro Médico Hospital Dr. Gilberto
Gómez Maza
Tuxtla Gutiérrez, Chis., México

José René Navarrete Herrera
Unidad de Hematología y Oncología Clínica
Centro de Especialidades Médicas de Celaya
Celaya, Gto., México

Horacio Noé López Basave
Servicio de Gastro-Oncología Quirúrgica
Instituto Nacional de Cancerología
Ciudad de México, México

David Orta Cortez
Servicios de Medicina Interna, Oncología
Médica y Oncología Torácica
Hospital Naval de Alta Especialidad
Ciudad de México, México

Omar Ortega García
Unidad de Tumores Mamarios
Servicio de Oncología
Hospital General de México
Dr. Eduardo Liceaga
Ciudad de México, México

Lino Palacios
Centro de Adiestramiento
en Investigación Clínica
Coordinación de Investigación en Salud
Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)
Ciudad de México, México

Magaly Denise Peña Arriaga
Ginecóloga oncóloga
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Oncología Siglo XXI
Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)
Ciudad de México, México

Marcela Pérez
Centro de Adiestramiento
en Investigación Clínica
Coordinación de Investigación en Salud
Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)
Ciudad de México, México

Perla Pérez Pérez
Servicio de Oncología Médica
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre
Instituto de Seguridad y Servicios Sociales
de los Trabajadores del Estado (ISSSTE)
Ciudad de México, México

Mario Alberto Ponce Viveros
Departamento de Radioterapia
Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE)
Hospital de Oncología
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)
Ciudad de México, México

Odilón Félix Quijano Castro
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Oncología Siglo XXI
Centro de Adiestramiento
en Investigación Clínica
Coordinación de Investigación en Salud
Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)
Ciudad de México, México

Miguel Quintana Quintana
Servicio de Oncología
Hospital Naval Ciudad de Mexico
Secretaría de Marina
Ciudad de México, México

Gregorio Quintero Beuló
Unidad de Tumores Mamarios
Servicio de Oncología
Hospital General de México
Dr. Eduardo Liceaga
Ciudad de México, México

R. Marisol Quintero Solis
Servicio de Piel y Partes Blandas
Instituto Nacional de Cancerología
Ciudad de México, México

Rodrigo Quintero Solis
Antiguo Hospital Civil de Guadalajara
Guadalajara, Jal., México

Ana Florencia Ramírez Ibarguen
Clínica de Linfomas
Departamento de Hematología
Instituto Nacional de Cancerología
Ciudad de México, México

Yuli Remolina Bonilla
Departamento de Oncología Médica
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México, México

Fátima Rincón
Departamento de Oncología Médica
Hospital de Oncología
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)
Ciudad de México, México

Rodolfo Rivas Ruiz
Centro de Adiestramiento
en Investigación Clínica
Coordinación de Investigación en Salud
Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)
Ciudad de México, México

Silvia Rivas-Vera
Departamento de Hematología
Instituto Nacional de Cancerología
Ciudad de México, México

Roberto Rivera Luna
División de Hematología Pediátrica
Instituto Nacional de Pediatría
Ciudad de México, México

Samuel Rivera Rivera
Departamento de Oncología Médica
Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE)
Hospital de Oncología
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)
Ciudad de México, México

C. Rodríguez Acosta
Servicio de Radiooncología
Unidad Funcional de Tumores Ginecológicos
Centro Oncológico Estatal
Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios
Toluca, Edo. de México, México

Ivonne Roy
Centro de Adiestramiento en Investigación Clínica
Coordinación de Investigación en Salud
Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)
Ciudad de México, México

Erika Ruiz-García
Departamento de Tumores Gastro-Intestinales
Laboratorio de Medicina Traslacional
Instituto Nacional de Cancerología
Ciudad de México, México

Joel Salazar Cavazos
Opción Oncología
Monterrey, N.L., México

Rosa Angélica Salcedo Hernández
Departamento de Ginecología
Instituto Nacional de Cancerología
Ciudad de México, México

Benito Sánchez Llamas
Centro Médico Nacional de Occidente
Ciudad de México, México

Bernardino Gabriel Santiago Concha
Departamento de Radioterapia
Instituto Nacional de Cancerología
Ciudad de México, México

Anna Scavuzzo
Servicio de Urooncología
Instituto Nacional de Cancerología
Ciudad de México, México

Jesús Eduardo Serrano Valdez
Departamento de Oncología Médica
Hospital de Oncología
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)
Ciudad de México, México

Santiago Sherwell Cabello
Servicio de Cirugía Oncológica
FUCAM/IEM
Ciudad de México, México

Nora Sobrevilla Moreno
Servicio de Oncología Medica
Clínica de tumores Genitourinarios, Cabeza y Cuello y Melanoma
Instituto Nacional de Cancerología
Ciudad de México, México

Rosalía Souto del Bosque
Servicio de Radioterapia
Hospital de Especialidades N.º 1
Centro Médico Nacional de León
León, Gto., México

Chris Tania Echeveste Mora
Unidad de Tumores Mamarios
Servicio de Oncología
Hospital General de México
Dr. Eduardo Liceaga
Ciudad de México, México

Diego Moisés Tavera Zepeda
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Oncología
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Departamento de Epidemiología
Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)
Ciudad de México, México

José Adalberto Toriz Hernández
Servicio de Oncología
Hospital General Naval de Alta Especialidad
Secretaría de Marina, Armada de México
Servicio de Oncología
Hospital General Regional 2, Villa Coapa
Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)
Ciudad de México, México

Alfonso Torres Rojo
Servicio de Cirugía Oncológica
Centro Oncológico Internacional
Ciudad de México, México

Guadalupe Elizabeth Trejo Durán
Departamento de Radioterapia
Instituto Nacional de Cancerología
Ciudad de México, México

Raúl Rogelio Trejo Rosales
Departamento de Oncología Médica
Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE)
Hospital de Oncología
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)
Ciudad de México, México

Miguel Antonio Uribe Uribe
Unidad de Tumores Mamarios
Servicio de Oncología
Hospital General de México
Dr. Eduardo Liceaga
Ciudad de México, México

Azcary Vázquez Tinajero
Unidad de Tumores Mamarios
Servicio de Oncología
Hospital General de México
Dr. Eduardo Liceaga
Ciudad de México, México

Lourdes Vega Vega
Hospital Infantil Teletón de Oncología
Querétaro, Qro., México

María Teresa Vega-González
Instituto Nacional de Cancerología
Ciudad de México, México

Liliana Velasco Hidalgo
Servicio de Oncología Pediatra
Instituto Nacional de Pediatría
Ciudad de México, México

Emma Verastegui Avilés
Servicio de Cuidados Paliativos
Instituto Nacional de Cancerología
Ciudad de México, México

Marta Zapata Tarrés
Servicio de Oncología
Instituto Nacional de Pediatría
Ciudad de México, México

Abreviaturas

5-ALA	
5-FU	5-fluorouracilo
5-FULV	
5-HIAA	
6MP	
ACE	antígeno carcinoembrionario
ACOG	
ACS	*American Cancer Society*
ACTH	hormona adrenocorticotropina
ADH	hormona antidiurética
ADOC	cisplatino, doxorubicina, vincristina y ciclofosfamida
AFP	α-fetoproteína
AIP	inhibidor de la apoptosis
AJCC	*American Joint Committee on Cancer*
ALA	
AOA	aloinjerto osteoarticular
AP	
APE	antígeno prostático específico
ATA	Asociación Americana de Tiroides
ATD	alta tasa de dosis
AUC	área bajo la curva
BAAD	
BCG	bacilo Calmette-Guérin
BEP	bleomicina, etopósido y cisplatino
BH	biometría hemática
BIRADS	*Breast imaging reporting and data systems*
BRAF-MEK	
BTD	baja tasa de dosis
CACU	cáncer cervicouterino
CAM	Método de Evaluación de Confusión
CaP	cáncer de próstata
CAP	cisplatino, doxorubicina y ciclofosfamida
CAP	compuesto de aloinjerto-prótesis
CBC	carcinoma basocelular
CBP	carboplatino
CC	cáncer cervicouterino
CC	carcinoma de cérvix
CCNPH	
CCR	cáncer colorrectal
CD	célula dendrítica
CDDP	cisplatino
CDK	cinasa dependiente de ciclina
CEC	carcinoma espinocelular
CEO	cáncer epitelial de ovario
CgA	cromogranina A
CHP	compuesto de homoinjerto-prótesis
CI	citorreducción de intervalo
Cis	carcinoma *in situ*
CKD	cinasa ciclino dependiente
CKI	inhibidor de cinasa dependiente de ciclina
CLIS	carcinoma lobulillar *in situ*
CMN SXXI	Centro Médico Nacional Siglo XXI
CoNEM	Consenso Nacional en Melanoma de México
CP	cáncer de pulmón
CP	citorreducción primaria
CPO	citorreducción primaria óptima
CTA	calcitonina
CTV	*clinical target volume*
CUCI	colitis ulcerativa crónica inespecífica
DHL	deshidrogenasa láctica
DM	
DPD	
ECA	ensayo clínico aleatorizado
ECOG	*Eastern Clinical Oncology Group*
EGF	factor de crecimiento epidérmico
EGFR	recptor de factor de crecimiento epidérmico
EII	enfermedad inflamatoria intestinal
EMA/CO	etopósido, metotrexato, actinomicina/ ciclofosfamida y vincristina
EMA/PE	etopósido, metotrexato, actinomicina etopósido, cisplatino
EORTC	*European Organization for Research and Treatment of Cancer*
EOX	epirrubicina, oxaliplatino y capecitabina
EP	
ES	estudio secundario
ES/PNET	sarcoma de Ewing/tumor neuroectodérmico primitivo
ETG	enfermedad trofoblástica gestacional
FDA	*Food and Drug Administration*
FDG	
FGF	factor del crecimiento de los fibroblastos
FGFR	receptor del factor del crecimiento de los fibroblastos
FIGO	Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia
FOLFIRI	irinotecan, 5-fluorouracilo y ácido folínico
FOLFIRINOX	5-fluorouracilo, ácido folínico, oxaliplatino e irinotecan
FOLFOX-4	oxaliplatino, ácido folínico y 5-fluorouracilo
FOLFOXIRI	oxaliplatino, irinotecan, 5-FU y ácido folínico
FU	fluorouracilo
Fβ-HCG	fracción β de la gonadotropina coriónica humana
G6PD	
GBM	gliobastoma multiforme
GC	gemcitabina y cisplatino
GM-CSF	factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos
GPC	guía de práctica clínica
GTV	*gross tumor volumen*
HCC	hepatocarcinoma
HCG	gonadotropina coriónica humana
HE4	*Human Epididymis Protein 4*
HIF	factor inducido por la hipoxia
HOA	homoinjerto osteoarticular
HPT-JT	síndrome de tumor de mandíbula y maxilar
HR	*hazard ratio*
HSIL	lesión intraepitelial de alto grado
HU	unidad Hounsfield
IAM	infarto agudo de miocardio
IARC	Instituto Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer
IC	intervalo de confianza
IC	investigación clínica
ICE	
ICRU	*International Commission on Radiation Units and Measurements*
IDH	
IEE	incidencia estandarizada por edad
IGCCCG	*International Germ Cell Cancer Collaborative Group*
IGF-2	factor de crecimiento insulínico tipo 2
IHQ	inmunohistoquímica
IL i	nterleucina
im.	intramuscular
IMC	índice de masa corporal
IMRT	radioterapia de intensidad modulada
INCAN	Instituto Nacional de Cancerología
INR	
IOTA	*International Ovarian Tumor Analysis*
IRM	imagen por resonancia magnética
IT	inmunoterapia
ITK	inhibidor de tirosina cinasa
iv.	intravenoso
JOCS	*Japanese Shizuoka Cohort Study of Ovarian Cancer Screening*
KPS	*Karnofsky performance status*
LAL	leucemia aguda linfoblástica
LCR	líquido cefalorraquídeo
LH	linfoma de Hodgkin
LLA	leucemia linfoide aguda
LMA	leucemia mieloide aguda
LNH	linfoma no Hodgkin
LOH	pérdida de heterocigosidad
MA	metaanálisis
MAP	metotrexato, adriamicina y cisplatino
MAPIfo	metotrexato, adriamicina, cisplatino e ifosfamida

MEN neoplasia endocrina múltiple
MSI inestabilidad de microsatélite
mTOR
MVAC metotrexato, vinblastina, adriamicina y cisplatino

NAT N-acetiltransferasa
NCCN *National Comprehensive Cancer Network*
NDS neoplasia definitoria de SIDA
NEM neoplasia endocrina múltiple
NEM2 neoplasia endocrina múltiple tipo 2
NIC neoplasia intraepitelial cervical
NLST
NNDS neoplasia no definitoria de SIDA
NTG neoplasia trofoblástica gestacional

OMS Organización Mundial de la Salud
OR *odds ratio*

PC práctica clínica
PD1
PE etopósido y cisplatino
PET tomografía por emisión de positrones
PET-CT tomografía por emisión de positrones tomografía computarizada
PLE periodo libre de enfermedad
PLV permeación linfovascular
PM materia particulada
poli-QT poliquimioterapia
PORT radioterapia postoperatoria
PP
PSA antígeno de próstata específico
PTH hormona paratiroidea
PTHrP proteína relacionada con la hormona paratiroidea
PTV *planning target volume*
PVC

QA quimioterapia adyuvante
QT quimioterapia
QTNA quimioterapia neoadyuvante
QTRT quimiorradioterapia
Qx quirúrgico

RAP resección abdominoperineal
RE receptor de estrógeno
RECIST *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*
RM resonancia magnética
RMS rabdomiosarcoma
RN revisión narrativa
ROCA *Risk of Ovarian Cancer Algorithm*
ROMA *Risk of Ovarian Malignancy Algorith*
RP receptor de progesterona
RPA *recursive partitioning analysis*
RR riesgo relativo
RRP receptor conocedor de patrones
RS riesgo de sesgo
RT radioterapia
RTC3D radioterapia conformacional en tercera dimensión
RTUV resección transuretral
RV razón de verosimilitud

SEE sarcoma del estroma endometrial
SEER *Surveillance Epidemiology and End Results*
SG supervivencia global
SI sistema inmune
SIADH síndrome inapropiado de la secreción de la hormona antidiurética
SIHAD
SK sarcoma de Kaposi
SLE supervivencia libre de enfermedad
SLP supervivencia libre de progresión
SLT síndrome de lisis tumoral
SNC sistema nervioso central
SNV
SOH sangre oculta en heces
SP síndrome paraneoplásico
SSA
STBNR sarcoma de tejido blando no rabdomiosarcoma
SV sobrevida
SVCS síndrome de vena cava superior
SVG
SVLP
SZE síndrome de Zollinger-Ellison

TAP
TARAA terapia antirretroviral de alta actividad
TB terapia blanco
TC tomografía computarizada
TCG tumor de células germinales
TCGNS tumor de células germinales no seminoma
TCGS tumor de células germinales seminoma
TEE tasa estandarizada por edad
Tg tiroglobulina
TGF-β factor de crecimiento transformante β
TKI inhibidor de la tirosina cinasa
TNE tumor neuroendocrino
TNM *Tumor-Node-Metastasis*
TNPP tumor neuroectodérmico primitivo periférico
TR
TSH
TTSP tumor trofoblástico del sitio placentario

UCLA
UH
UICC
UKCTOS *UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening*
UKFOCSS *UK Familial Ovarian Cancer Screening Study*
UMAE Unidad Médica de Alta Especialidad
Uro-TC urotomografía
USG ultrasonido
UV ultravioleta

v.o. vía oral
VEGF factor de crecimiento del endotelio vascular
VEGFR receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular
VHB virus de la hepatitis B
VHC virus de la hepatits C
VIP etopósido, ifosfamida y cisplatino
VP valor predictivo
VPH virus del papiloma humano
VPN valor predictivo negativo
VPP valor predictivo positivo
VSG velocidad de sedimentación globular

WT *wild type*

XELIRI capecitabina e irinotecan
XELOX oxaliplatino y capecitabina

Índice

Prefacio XV
M. Quintana Quintana

Prólogo XVII
S. Rivera Rivera

Introducción XIX
G. Calderillo Ruiz

I. GENERALIDADES

Capítulo 1
Epidemiología del cáncer y tendencias en una unidad médica de tercer nivel 1
Y.L. Martínez Sánchez, P.M. Escudero de los Ríos y D.M. Tavera Zepeda

Capítulo 2
Génesis del cáncer 6
D. Orta Cortez

Capítulo 3
Principales aspectos moleculares del cáncer 11
H. Astudillo-de la Vega, A. Flores-Pérez, A. Lozano-Romero, Ó. Alonso-Luna, A. Cervantes-Sánchez, C. López-Camarillo y E. Ruiz-García

Capítulo 4
Etapificación en cáncer 21
M. Martínez Martínez

Capítulo 5
Principios del tratamiento quirúrgico del cáncer 25
Á. Herrera Gómez, A. Mitsuo León Takahashi y R.A. Salcedo Hernández

Capítulo 6
Principios de tratamiento con radioterapia 29
R. Souto del Bosque

Capítulo 7
Principios del tratamiento sistémico 36
M. Quintana Quintana y M. del C. Díaz Romero

Capítulo 8
Principios de la radiología como diagnóstico y tratamiento. Radiología en oncología 43
B. Conde Castro

Capítulo 9
Patología quirúrgica oncológica 49
I. Alvarado-Cabrero

Capítulo 10
Introducción a la metodología en investigación clínica de la práctica clínica 53
R. Rivas Ruiz, M. Pérez, I. Roy, F. Quijano y L. Palacios

Capítulo 11
Marcadores tumorales 62
Z. Deneken Hernández, M. López Lemus y S. Sherwell Cabello

Capítulo 12
Prevención del cáncer 69
J. Salazar Cavazos y B. Garza García

Capítulo 13
Métodos de detección temprana del cáncer. Detección temprana en cáncer 79
J.A. Guadarrama Orozco y M. de J. Mota Gutiérrez

II. CABEZA Y CUELLO

Capítulo 14
Cáncer de cabeza y cuello 85
J.F. Gallegos Hernández

Capítulo 15
Cáncer de tiroides 90
H. Gurrola Machuca y I.J. Mejía Hernández

Capítulo 16
Tumores de paratiroides 100
A. de Jesús Carrillo Cortez y E. Gutiérrez Aranguré

III. TÓRAX

Capítulo 17
Nódulo pulmonar solitario 106
E. Guzmán de Alba

Capítulo 18
Cáncer de pulmón de células no pequeñas 112
R.R. Trejo Rosales y Y. Remolina Bonilla

Capítulo 19
Timoma y carcinoma tímico 117
J.A. Alatorre Alexander

IV. TUBO DIGESTIVO

Capítulo 20
Cáncer de esófago 122
M. Herrera Martínez

Capítulo 21
Cáncer gástrico 127
R. Medrano Guzmán, L. García Ríos y M. Luna Castillo

Capítulo 22
Cáncer de páncreas 135
E. Ruíz-García, S. Hernández García, F. Rincón, S. Lino Silva, L. Marchat y H. Astudillo-de la Vega

Capítulo 23
Cáncer de hígado 140
E. Ávila Monteverde

Capítulo 24
Cáncer de colon y recto 148
G. Calderillo Ruiz y H. Noé López Basave

Capítulo 25
Cáncer de ano 157
M.A. Flores Fájer

V. GENITOURINARIO

Capítulo 26
Tumores de la glándula suprarrenal 160
A.E. Martin Aguilar y J.E. Serrano Valdez

Capítulo 27
Cáncer renal 164
P. Pérez Pérez

Capítulo 28
Cáncer de vejiga 168
M.Á. Jiménez Ríos, N. Sobrevilla Moreno y A. Scavuzzo

Capítulo 29
Cáncer de próstata 174
S. Rivera Rivera, A. Martínez Cornelio, M.A. Ponce Viveros y Trejo Rosales R.R.

Capítulo 30
Cáncer de pene 181
P. Figueroa Martínez

Capítulo 31
Cáncer de testículo 186
G. Martínez Martínez y J.A. Guadarrama Orozco

VI. GINECOLOGÍA

Capítulo 32
Cáncer cervicouterino 191
G.E. Trejo Durán, B.G. Santiago Concha, R.F. García Millán, C.E. López Zavala, E.M. Gómez García

Capítulo 33
Cáncer de cuerpo uterino 196
A.M. Alavez y M.Á. Farías Alarcón

Capítulo 34
Cáncer de vagina y vulva 203
M. Corres Molina

Capítulo 35
Cáncer de ovario epitelial (ovario, tuba uterina y primario peritoneal) 208
F. Quijano Castro, M.D. Peña Arriaga y M. Escobar Villanueva

Capítulo 36
Neoplasia trofoblástica gestacional 216
F. Morales Vásquez, M.I. González Geroniz, J.A. Alegría Baños y N.E. Márquez Benavides

Capítulo 37
Cáncer de mama 225
G. Quintero Beuló, F.U. Lara González, C. Arango Cruz, R. Mociñoz Montes, L.M. Manríquez Mejía, Á. Agüero Sibaja, O. Ortega García, D. Acosta Mendoza, A. Vázquez Tinajero, C. Tania Echeveste Mora, M.A. Uribe Uribe, C. Arango Cruz, E.P. Jiménez Arrollo, M.C. Luna Pastrana y J.R. Juárez Díaz

VII. TUMORES MIXTOS

Capítulo 38
Tumores neuroendocrinos 234
S.A. Cortés Cárdenas

Capítulo 39
Sarcomas de tejidos blandos 239
R.M. Quintero Solis, B. Sánchez Llamas, R. Quintero Solis, A. Torres Rojo, R.F. García Millán, C.E. López Zavala, C. Rodríguez Acosta y E.M. Gómez García

Capítulo 40
Sarcomas óseos 245
M. Cuéllar Hubbe

Capítulo 41
Cáncer de piel no melanoma 262
M.T. Vega-González, A.M. Gama-Méndez y J.F. González-Gutiérrez

Capítulo 42
Melanoma maligno 268
H. Martínez Saíd, M.Á. Álvarez Avitia y C.M. Balch

Capítulo 43
Tumores primarios malignos del sistema nervioso central 279
A. Juárez Ramiro y D.E. Lee Cervantes

Capítulo 44
VIH y cáncer 286
J.A. Toriz Hernández

Capítulo 45
Metástasis de primario no conocido 291
Y.L. Bautista Aragón

VIII. URGENCIAS ONCOLÓGICAS

Capítulo 46
Emergencias oncológicas 296
F. López López

Capítulo 47
Derrame pleural y pericárdico. Parte 1. Derrame pleural 307
L.M. Domínguez Parra

Derrame pleural y pericárdico. Parte 2. Derrame pericárdico 312
L.M. Domínguez Parra

Capítulo 48
Ascitis maligna. Una revisión del tema 315
J.S. Camacho Gutiérrez

Capítulo 49
Síndromes paraneoplásicos 319
J.C. Casarez Price

IX. HEMATO ONCOLOGÍA

Capítulo 50
Linfomas en adultos 324
S. Rivas Vera y A.F. Ramírez Ibarguen

Capítulo 51
Leucemias en adultos 330
J.R. Navarrete Herrera

Capítulo 52
Mieloma múltiple 336
M. Deffis Court

X. PEDIATRÍA

Capítulo 53
Epidemiología del cáncer infantil en México 343
R. Rivera Luna

Capítulo 54
Leucemias en pediatría 348
M. Zapata Tarrés

Capítulo 55
Linfomas en pacientes pediátricos 353
R. Cárdenas Cardós

Capítulo 56
Tumores cerebrales en pediatría. Generalidades y tratamiento 359
J.E. López Aguilar

Capítulo 57
Tumores óseos malignos en pediatría 366
A. Castellanos Toledo

Capítulo 58
Sarcoma de Ewing 371
L. Velasco Hidalgo

Capítulo 59
Retinoblastoma 376
Carlos A. Leal-Leal

Capítulo 60
Rabdomiosarcoma y otros sarcomas de tejidos blandos en la edad pediátrica 381
L.E. Juárez Villegas

Capítulo 61
Urgencias oncológicas en pediatría 384
F.E. Arreguín-González y M.R. Aguilar-Ortiz

Capítulo 62
Tumores abdominales en niños y adolescentes 394
P. Lezama del Valle

XI. CUIDADOS DE SOPORTE Y CALIDAD DE VIDA

Capítulo 63
Cuidados paliativos y de soporte en oncología 398
S. Allende Pérez, E. Monreal Carrillo y E. Verastegui Avile

Capítulo 64
Calidad de vida en el paciente oncológico 405
L. Vega Vega

XII. INTERNET Y CÁNCER

Capítulo 65
Internet y cáncer 410
M.R. Aguilar Ortiz y F.E. Arreguín González

Prefacio

«Juntos podemos construir un mundo en el que el cáncer no signifique vivir con miedo o sin esperanza».

Patrick Swayze

El cáncer. El oncólogo Siddhartha Mukherjee, quien lo considera «el emperador de todos los males», nos menciona que el cáncer no es una sola enfermedad, sino un cúmulo de alteraciones que conlleva múltiples enfermedades que tienen muchas semejanzas entre sí. Estas enfermedades, en su conjunto conocidas como cáncer, sacan provecho de procesos bioquímicos y fisiológicos muy fundamentales en nuestras vidas, dando como resultado, como describe la Organización Mundial de la Salud (OMS), un proceso de crecimiento y diseminación incontrolado de células que puede aparecer prácticamente en cualquier lugar del cuerpo, suele invadir el tejido circundante y puede provocar metástasis en puntos distantes del organismo. Muchos tipos de cáncer se podrían prevenir evitando la exposición a factores de riesgo comunes, como el humo de tabaco, y un porcentaje importante de pacientes pueden curarse mediante cirugía, radioterapia o medicamentos (quimioterapia, hormonoterapia, inmunoterapia, etc.) si se detecta a tiempo, de ahí la importancia, en nuestra práctica cotidiana, de involucrar en el área educativa, asistencial y en programas de salud al médico de primer contacto, incluyendo a estudiantes de medicina y enfermería, para fortalecer la medicina preventiva primaria (eliminar factores de riesgo) y secundaria (detección oportuna del cáncer) con la finalidad de poder disminuir la incidencia y la mortalidad por esta enfermedad.

A nivel mundial, los últimos datos provenientes del Informe Mundial sobre el Cáncer de 2014 de la *International Agency for Research on Cancer* (IARC) señalan que en 2012 hubo 14 millones de casos nuevos y 8.2 millones de defunciones por esta causa, y 32 millones de sobrevivientes a la enfermedad. En regiones como África, Asia, América Central y Sudamérica se concentran más del 60% de los nuevos casos y un 70% de las defunciones por cáncer (IARC, 2012; OMS, 2015).

En consecuencia, la Sociedad Mexicana de Oncología, a través de su Mesa Directiva 2016-2017, consideró relevante realizar un libro dirigido a profesionales de la salud de primer contacto para que así éstos piensen en el cáncer siempre como una posibilidad diagnóstica y una posibilidad de prevención. Así pues, se agradece a todos y cada uno de los autores y coautores que hicieron realidad esta obra, documentando el conocimiento y la experiencia por el bien de nuestra población, a la cual nos debemos, recordando siempre la siguiente reflexión: «lo que hagas por ti, morirá contigo; lo que hagas por los demás, perdura por siempre».

Miguel Quintana Quintana
Secretario de la Sociedad Mexicana de Oncología

Prólogo

«He who studies medicine without books sails an uncharted sea, but he who studies medicine without patients does not go to sea at all».

«The greater the ignorance the greater the dogmatism».

Sir William Osler

La oncología es una disciplina «joven». Sus antecedentes modernos en la terapéutica datan de finales del siglo XIX, y como en muchos campos de la ciencia, la guerra marcó mucho el progreso en este campo. La muerte asociada con la vida, esa dualidad indivisible, pero también incompatible; y la difusión del conocimiento, que es una tarea que la medicina marca como parte fundamental en el existir de la profesión.

En México, la materia de oncología en los centros de formación de médicos es un área de oportunidad, por decirlo de una manera eufemística. Sin embargo, en la actualidad, el no tener una asignatura que marque la manera más correcta de abordar un problema oncológico resulta una tragedia; una tragedia que desafortunadamente se traduce, junto con otras agravantes, en un manejo inadecuado del cáncer y en su detección cuando las posibilidades de curación e incluso de control son menos probables, lo que afecta a muchos mexicanos y hermanos de Latinoamérica que vivimos la misma desgracia. En México, más del 90% de las escuelas y facultades de Medicina no tienen una dirección en este aspecto, y mucho menos un texto que se adapte a las circunstancias nacionales.

En los últimos años, la enseñanza de la oncología se lleva a cabo a través de textos que no traducen la realidad de nuestro país y que, por otro lado, tienen el problema de llegar traducidos a los estudiantes nacionales, lo que en tiempo resulta una enormidad, cuando mucho del conocimiento de las bases y mayormente la terapéutica de la oncología ya ha avanzado, por lo que al llegar a las aulas de nuestros médicos en formación mucho de lo que se habla ahí ya no es aplicable. Sin duda el estudio de la materia en otro idioma es muy deseable y los tiempos modernos así lo exigen. Sin embargo, si se plantea que un porcentaje alto de los médicos seguirá con la atención de los pacientes en su comunidad, el tener información accesible para la mayor parte de ellos resulta indispensable.

Estamos ante una obra que no tiene antecedentes en México por su naturaleza: escrita por oncólogos mexicanos con la firme convicción de servir a su país. Todos ellos expertos en la materia y líderes en su campo, pero enfocados a un público específico, fundamental, y en toda la amplitud del término, vital, en la atención del cáncer, que son los médicos y profesionales de la salud de primer contacto. No es un tratado, pero sí abarca los puntos fundamentales del quehacer oncológico. La idea es que funcione como un texto de consulta para todo aquél que tenga un acercamiento inicial a la oncología y también para aquéllos que, dedicados a otras áreas, tengan que recordar o repasar algunos conceptos.

Alguien podría preguntar por qué un texto así cuando la información está por todas partes, incluso literalmente al alcance de la mano. Hay varias circunstancias, entre las cuales destaca el no poder fiarnos de que la información llegará de una manera adecuada a quienes la requieran. Si bien una vía de agrupar el conocimiento es teniendo una guía que regularmente se da en las aulas de las escuelas y, sobre todo, frente al paciente, si no tenemos la certeza de que un alumno tendrá la asesoría de un oncólogo, no podemos garantizar el desglose correcto de la información. Por otro lado, hay tanta información disponible en la red, que

tenerla agrupada de una manera lógica es complicado, sobre todo pensando en oncología, un área tan vasta y compleja, y que cambia día tras día. Finalmente, la visión particular del oncólogo mexicano se vierte en esta obra, con datos de nuestro medio que surgen de primera mano, y que la práctica directa de la oncología con nuestros propios pacientes ha enriquecido aún más. No está por demás mencionar la virtud del sentido humanístico del médico en nuestro medio, que lo destaca por encima de médicos en otras latitudes y que debe fomentarse aun con la tecnificación de la medicina moderna.

El objetivo mayor de esta obra es, desde la Sociedad Mexicana de Oncología, poder aportar lo más valioso que puede ofrecer el ser humano dedicado a la ciencia: compartir el conocimiento y que éste se difunda hacia todas direcciones.

Lo ponemos a su consideración y crítica. La máxima recompensa a este esfuerzo será un paciente diagnosticado a tiempo, con un manejo inicial que mejore su supervivencia con calidad de vida.

Samuel Rivera Rivera
Médico oncólogo
Presidente de la Sociedad Mexicana de Oncología

Ciudad de México, octubre de 2017

Introducción

El cáncer es una enfermedad muy frecuente, siendo en México la tercera causa de muerte solo por detrás de las enfermedades cardiovasculares y la diabetes *mellitus*. El número de casos en prácticamente todos los centros oncológicos del país va en incremento, requiriendo de mayor número de médicos, enfermeras y paramédicos así como de infraestructura para poder establecer de inicio el diagnóstico con procedimientos muchas veces invasivos y molestos, tratamientos con cirugía, radioterapia, quimioterapia y otros manejos sistémicos hasta los cuidados paliativos.

Seguimos observando pacientes con padecimientos avanzados, que al llegar a la evaluación oncológica refieren tiempos de evolución tan largos de 6 a 12 meses, a la exploración física se identifican tumores de 5 hasta 20 cm y refiriendo haber recibo diversos tratamientos sin tener mejoría. Estos pacientes al estar ya en oncología, nos preguntan: ¿Por qué me dio el cáncer?, ¿Cuáles son los factores?, ¿Quién debería de haberme ayudado para detectarlo a tiempo?, entre otras.

En cáncer es un padecimiento multifactorial, que si bien existirán algunos con tendencia familiar, hereditarios pero la mayoría por factores externos como los alimenticios, obesidad, tabaquismo, alcoholismo, infecciones virales o bacterianas, exposición solar, poluciones entre otras más. El conjunto de varios factores incrementa más el riesgo de padecer el cáncer, que cuando se diagnostica se estigma en el paciente mismo que ya todo acabo. Si bien esto no es cierto, es consistente por datos de los diversos Hospitales Oncológicos que los pacientes con cáncer se diagnostican muchos de ellos (50-90%) en fases III-IV (localmente avanzado o metastásicos) al momentos del diagnóstico que afecta indirectamente a la posibilidad de estar vivos a largo plazo.

Datos epidemiológicos de pacientes con cáncer en países desarrollados son diferentes, con un bajo porcentaje de cáncer avanzado, siendo las etapas I-II las más comunes. Existen al menos dos observaciones importantes: la primera, información y actualización de los factores de riesgo para cáncer y la segunda, detección temprana. Esta información es conocida por la población general pero sobre todo por el personal relacionado a la salud de primer contacto, médicos generales y enfermeras.

Este libro de oncología, va dirigido principalmente a ese personal de salud (que es mucho en el país) en vías de preparación como son los estudiantes de medicina y enfermería así como a médicos generales y afines y enfermeras tituladas. Eso no significa que pueda ser consultado por personas interesadas en el conocimiento.

Esta obra surgió a través de la Sociedad Mexicana de Oncología (SMEO) con la participación activa de sus miembros, todos ellos prestigiados y reconocidos oncólogos de adultos y niños, hematológicos y espacialidades afines. No se pudo incluir a todos sus miembros, pero este es el primer paso de la Sociedad Médica en dejar evidencia escrita de la importancia y relevancia que significa el cáncer.

El contenido del libro inicia con datos epidemiológicos del cáncer, que si bien no disponemos de datos nacionales se expuso la casuística de un hospital representativo en el país. Se podrá repasar temas tan importantes como la génesis del cáncer, sus aspectos moleculares, la prevención y la detección temprana, donde los participantes en el primer nivel de atención ante la población general deben ser unos expertos. Deben fomentar la eliminación de los factores de riesgo e impulsar la realización de los métodos de detección temprana en toda la población por edad y riesgo.

Posteriormente podrán revisar lo fundamental en el diagnóstico del cáncer, con los apoyos de los métodos de imagen, endoscopía y patología para determinar la extensión de la enfermedad para brindar alguno de los muchos tratamientos oncológicos. Tres capítulos exponen globalmente en que consiste los tratamientos principales de cirugía, radioterapia y el sistémico.

A partir del capítulo 14, podrá revisar temas muy específicos por sitio de la enfermedad donde en la mayoría de ellos se expone datos epidemiológicos, factores de riesgo específicos, diagnóstico, tratamiento y seguimiento. La exposición por localización del cáncer va desde el cáncer de faringe, seguido por tumores de pulmón y timo (capítulos 17-18), los tumores digestivos de esófago hasta ano

(capítulos 19-24), genitourinarios (capítulos 25-29), ginecológicos dónde el cáncer cérvico uterino es muy frecuente en México (capítulos 30-34), cáncer de mama, de piel y sistema nervioso central.

También se incluyeron temas frecuentes en los servicios de urgencias, muchas veces en hospitales generales como son la ascitis, derrame pleural y pericardio, nódulo pulmonar, ascitis, síndromes paraneoplásicos y tumores de primario no conocidos (capítulos 44-49).

Se tiene también temas hematológicos en adultos en los capítulos 50-52. Considerando que la incidencia del cáncer en niños también va en incremento y que es indispensable conocer información no solo en adultos se incluyeron 9 capítulos con temas en pediatría de los principales tumores.

Y termina esta obra con 3 temas relevantes, los cuidados paliativos y calidad de vida y la importancia de los medios electrónicos en el conocimiento y actualización del cáncer.

La SMEO está convencida que este libro apoyará a todos las enfermeras y médicos en general titulados y en proceso, en el primer nivel de atención que con los conocimientos suficientes contribuyan a modificar y eliminar los principales factores de riesgo y estimular e impulsar la toma de métodos de detección temprana en población específica y de alto riesgo.

Germán Calderillo Ruiz
Co-Editor

CAPÍTULO 1

Epidemiología del cáncer y tendencias en una unidad médica de tercer nivel

Y.L. Martínez Sánchez, P.M. Escudero de los Ríos y D.M. Tavera Zepeda

Las medidas de frecuencia de enfermedad juegan un papel fundamental en toda descripción epidemiológica; sin embargo, llegan a confundirse como situaciones similares, motivo por el cual es importante empezar definiéndolas adecuadamente. Las medidas de prevalencia describen la proporción de la población que padece la enfermedad de estudio en un momento determinado; estos enfermos pueden ser nuevos o sobrevivientes de la enfermedad. Las medidas de incidencia, en cambio, se refieren únicamente al número de casos nuevos que aparecen en un periodo de tiempo. La prevalencia depende obviamente de la incidencia, pero también de la duración de la enfermedad, por los cambios de recuperación o esperanza de vida de los pacientes[1].

A continuación, se hará referencia a estas dos medidas conforme lo reportado en el GLOBOCAN del año 2012, que es el más reciente. Éste es un proyecto de salud llevado a cabo por la *International Agency for Research on Cancer* que tiene como objetivo proporcionar las estimaciones actuales de incidencia y mortalidad de los principales tipos de cáncer a nivel nacional y mundial[2].

EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER

Con base al GLOBOCAN 2012 se estima que la incidencia estandarizada por edad (IEE) de cáncer en el mundo es de 182 casos (para México es de 131.5 y para EE.UU. de 318) por cada 100,000 personas. La IEE de cáncer en la mujer a nivel mundial es de 165.2 casos (para México es de 139.9 y para EE.UU. de 297.4) por 100,000 habitantes. La IEE de cáncer para el hombre en el mundo es de 204.9 casos (para México es de 123.9 y para EE.UU. de 347) por 100,000 habitantes[3]. La incidencia de cáncer global en mujeres y hombres podría decirse que es baja en México comparada con el resto del mundo y EE.UU.; sin embargo, es indispensable aclarar que los datos del GLOBOCAN sólo son estimaciones que se calculan a través de la mortalidad y un dato aproximado de la incidencia de los países vecinos. Aunque México no cuenta con otra fuente de información para corroborar los datos que genera el GLOBOCAN, se piensa que existe un subregistro importante.

Según el GLOBOCAN, en México los cánceres con mayor incidencia son: el de mama (tasa de 35.4 casos/100,000 habitantes), seguido por el de próstata (tasa de 27.3 casos/100,000 habitantes), cervicouterino (tasa de 23.3 casos/100,000 habitantes), colorrectal (tasa de 7.8 casos/100,000 habitantes) y pulmón (tasa de 7.5 casos/100,000 habitantes)[3] (Tabla 1).

Los cuatro cánceres más prevalentes en México son: el de mama (21.1%), cervicouterino (13.1%), próstata (11.5%) y colorrectal (6.1%). El hecho de que estos cánceres se encuentren como los más prevalentes puede deberse a los programas de detección[3].

En un esfuerzo para identificar la incidencia en la población mexicana se creó el Registro Histopatológico de las Neoplasias Malignas, en colaboración con la Asociación Mexicana de Patólogos, la Dirección General de

Tabla 1. Epidemiología del cáncer

Lugar	IEE			Prevalencia		
	Global	Hombres	Mujeres	Global	Hombres	Mujeres
Mundo	182.0	204.9	165.2	625.0	589.4	660.5
México	131.5	123.9	139.9	430.2	341.0	514.9
EE.UU.	318	347.1	297.4	1,892.1	1,943.9	1,842.5

Medidas por 100,000 habitantes.
Adaptado de GLOBOCAN 2012.

Epidemiología y el Instituto Nacional de Cancerología. Cabe destacar que dicho registro no tiene base poblacional, sino que sólo representa la frecuencia relativa de tumores malignos con diagnóstico histológico de un centro hospitalario de referencia para pacientes oncológicos, aunque no se cuenta con reportes actualizados[4].

La Sociedad Americana de Cáncer estima que en 2016 aproximadamente 14.5 millones de estadounidenses tuvieron un historial de cáncer a enero del 2014, ya se encuentren libres de la enfermedad o estén en tratamiento. Asimismo, se espera que 1,685,210 casos nuevos de cáncer se diagnostiquen y 595,690 mueran en 2016, lo que equivale a 1,630 muertes al día[5].

Estadística de cáncer en un periodo de 11 años en la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI

El Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI (CMN SXXI) es una Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) que centraliza pacientes adscritos al Instituto Mexicano del Seguro Social, especialmente de los estados del sur y centro del país. El hospital cuenta con un sistema de registro de casos llamados «aperturas», que son los casos que requieren atención de primera vez en el hospital después de ser valorados, y que por lo regular cuentan con diagnóstico histopatológico de cáncer. A continuación, se describirá un panorama general de la presentación del cáncer en la unidad médica antes mencionada, así como las tendencias que ha presentado en los últimos 11 años. El periodo incluido fue del 26 de diciembre de 2004 al 25 de diciembre de 2016. Los casos «aperturas» se entienden como la atención de primera vez en el hospital que requiere atención y el médico solicita una apertura; pero no necesariamente las atenciones de primera vez son casos incidentes, porque los casos llegan de unidades de medicina familiar, hospitales generales o tratados fuera del instituto con un diagnóstico; tampoco son todos los casos de atención de primera vez, ya que no todos los casos requieren apertura de expediente. La Oficina de Información Médica y Archivo Clínico realizó la captura de datos bajo la Ley de Protección de Datos Personales.

En el periodo estudiado hubo 123,334 aperturas de expediente, de las cuales sólo se capturó un total de 120,127, lo que representó el 97.4%.

La población no se distribuye uniformemente en todo el país, ya que la UMAE de Oncología es el principal centro de referencia de pacientes con cáncer dentro del Instituto Mexicano del Seguro Social, su estructura corresponde a una unidad de tercer nivel y la población que le corresponde principalmente es: Ciudad de México (Zona Sur) (30.7%), México Oriente (25.2%), Morelos (1.8%), Chiapas (0.04%), Guerrero (0.9%), Pachuca (1.8%) y Querétaro (0.06%); además, un 38.8% son de otros estados de la República Mexicana.

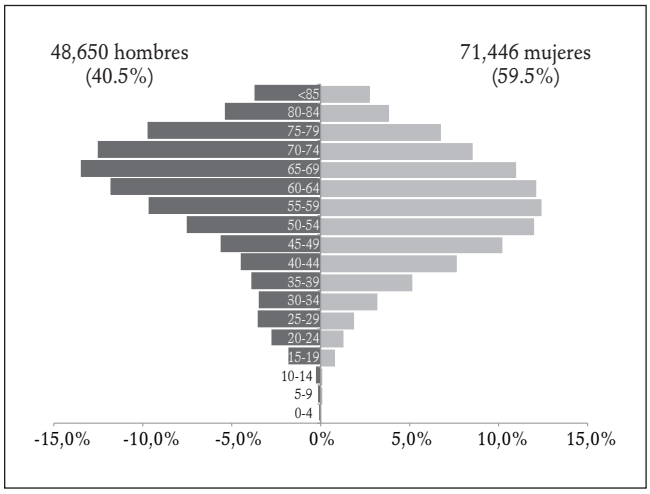


Figura 1. Distribución porcentual de los casos con apertura de expediente por grupo de edad y sexo en laUMAE del Hospital de Oncología del CMN SXXI (IMSS) entre 2005 y 2016.

%	Localización
13.9	Próstata
8.3	Colon y recto
5.7	Testículo
5.4	Piel
5.4	Páncreas
5.3	Estómago
4.6	Pulmón
3.9	Tejidos blandos
3.8	Linfoma no Hodgkin
3.6	Renal
2.3	Hígado
2.1	Cavidad oral
1.9	Vejiga
1.9	Laringe
1.8	Sistema nervioso central
1.8	Melanoma
1.7	Tiroides
	Total: 48,650

Localización	%
Mama	28.7
Cervicouterino	7.8
Tiroides	5.2
Colon y recto	5.2
Piel	4.9
Endometrio	3.8
Estómago	3.1
Ovario	2.4
Linfoma no Hodgkin	2.3
Pulmón	2.2
Tejidos blandos	2.1
Páncreas	1.8
Hígado	1.7
Renal	1.6
Melanoma	1.5
Sistema nervioso central	1.1
Ojo	0.3
Total: 71,446	

Figura 2. Principales localizaciones de cáncer en la UMAE del Hospital de Oncología del CMN SXXI (IMSS) entre 2005 y 2016.

La población estudiada se distribuye como se presenta en la figura 1: el 59.5% son mujeres (71,446) y el 40.5% (48,650) hombres; el grupo de mayores de 60 años representa casi la mitad de la población estudiada (49.9%).

Los cánceres más frecuentes en la mujer y el hombre se muestran en la figura 2, en la que se observa que el cáncer más frecuente es el de mama, con aproximadamente 20,522 casos, incluso muy por encima del cáncer de

Tabla 2. Edad de presentación de algunos cánceres en la UMAE del Hospital de Oncología del CMN SXXI

Tipo de cáncer	CIE 10	n	Mediana de edad	Edad de presentación (P25-P75)
Todos los cánceres		120,127	59	(47-70)
Cavidad oral	C00-C13	1,875	64	(52-74)
Cáncer de esófago	C15	920	65	(54-44)
Cáncer de estómago	C16	4,805	62	(51-71)
Cáncer de colon y recto	C18-C21	7,730	62	(52-71)
Cáncer de hígado	C22	2,280	65	(55-73)
Neoplasia de vesícula y vías biliares	C23-C24	1,112	64	(55-72)
Cáncer de páncreas	C25	2,492	64	(54-71)
Cáncer de laringe	C32	1,063	67	(60-75)
Cáncer de bronquios y pulmón	C34	3,912	66	(57-74)
Melanoma de piel	C43	1,964	65	(53-75)
Cáncer de piel no melanoma	C44	5,835	72	(61-81)
Cáncer de mama	C50	20,772	55	(47-64)
Cáncer cervicouterino	C53	5,653	55	(45-65)
Cáncer del cuerpo del útero	C54	2,745	61	(53-68)
Cáncer de ovario	C56	1,740	53	(44-64)
Cáncer de próstata	C61	6,815	69	(63-74)
Cáncer de testículo	C62	2,636	29	(24-36)
Cáncer de riñón y otros urinarios	C64-C66	2,870	61	(52-69)
Cáncer de vejiga	C67	1,310	67	(57-75)
Cáncer de tiroides	C73	4,552	52	(39-64)
Linfoma Hodgkin	C81	669	42	(28-59)
Linfoma no Hodgkin	C82-C85	3,511	56	(41-68)
Mieloma múltiple	C90	1,100	61	(51-70)
Neoplasias malignas de hueso y cartílago articular	C40-41	1,143	49	(29-64)
Mesotelioma maligno	C45	749	64	(54-71)
Neoplasias malignas de ojo y anexos	C69	430	65	(50-76)
Primario no conocido	C80	3,874	62	(51-71)
Neoplasias malignas del sistema nervioso	C70-72	1,672	48	(34-61)
Neoplasias malignas de tejidos conectivos y blandos	C45-49	1,021	51	(37-64.0)

próstata, que es el principal cáncer en hombres, con 6,772 casos. Los primeros cinco tipos de cáncer en mujeres son: de mama (28.7%), cervicouterino (7.8%), de tiroides (5.2%), de colon y recto (5.2%) y de piel (4.9%). Los primeros cinco tipos de cáncer en hombres son: de próstata (13.9%), de colon y recto (8.3%), de testículo (5.7%), de piel (5.4%) y de páncreas (5.4%).

El análisis de casos por edad de los pacientes que acuden para atención fue de una mediana de 59 años, con un rango intercuartilar de 47 a 70 años. La mediana de edad más alta se identificó en los casos de melanoma (72 años) y la mediana de edad más joven fue para cáncer de testículo (29 años). La mediana para cáncer de mama y cervicouterino fue de 55 años. La mediana de edad para el cáncer de próstata fue de 69 años (Tabla 2).

Al examinar las tendencias en un periodo de 11 años, observamos aumento en seis tipos de cáncer: de hígado, útero, próstata, renal, tiroides y mama; de manera contraria, algunos casos han disminuido, como es el cáncer cervicouterino y el de vejiga (Figs. 3 y 4).

La mortalidad por cáncer en el mundo según GLOBOCAN 2012 es de 102.4/100,000 habitantes. Los cinco cánceres con mayor mortalidad son: de pulmón (tasa estandarizada por edad [TEE] de 19.7/100,000 habitantes), mama (TEE de 12.9/100,000 habitantes), hígado (TEE de 9.5/100,000 habitantes), estómago (TEE de 8.9/100,000 habitantes) y colorrectal (TEE de 8.4/100,000 habitantes)[3].

La mortalidad por cáncer en México según GLOBOCAN 2012 es de 68.9/100,000 habitantes, y los cinco cánceres con mayor mortalidad son: de próstata, con una TEE de

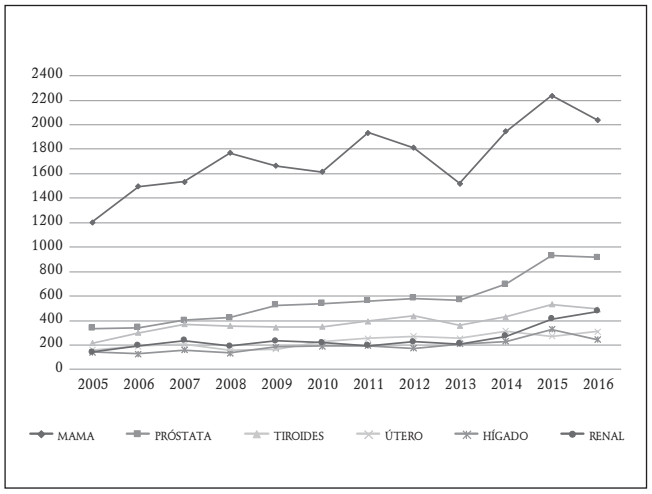


Figura 3. Tendencias al aumento de algunos cánceres en la UMAE del Hospital de Oncología del CMN SXXI (IMSS) entre 2005 y 2016.

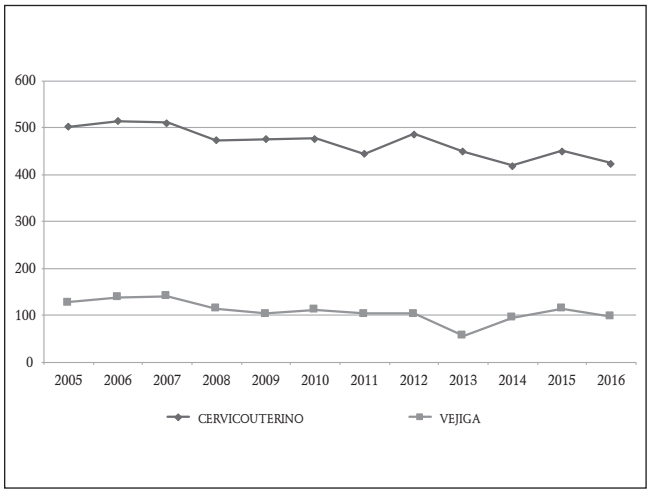


Figura 4. Tendencias a la disminución en cánceres atendidos en la UMAE del Hospital de Oncología del CMN SXXI (IMSS) entre 2005 y 2016.

11.3/100,000 habitantes; de mama, con una TEE de 9.7/100,000 habitantes; cervicouterino, con una TEE de 8.1/100,000 habitantes; de pulmón, con una TEE de 6.7/100,000 habitantes, y de estómago, con una TEE de 5.5/100,000 habitantes[3].

Estadística de mortalidad hospitalaria en un periodo de ocho años en la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI

La mortalidad se obtuvo a través de los certificados de defunción realizados en la unidad en el periodo comprendido entre enero de 2008 y diciembre de 2016. En dicho periodo hubo 4,610 defunciones en la UMAE. La tasa de mortalidad se calcula a través del número de defunciones ocurridas en el hospital entre el total de egresos en un periodo dado, el cual puede ser mensual o anual. Dicha tasa se encuentra en promedio por debajo de 5 defunciones/100 egresos. De las 4,610 defunciones ocurridas en el periodo de análisis, se identificó que el 69.5% ocurrieron en el área hospitalaria, mientras que un 27.2% en urgencias y un 3.3 en los domicilios.

Como se observa en la tabla 3, la causa de defunción más frecuente es el cáncer de colon y recto, con un 9.8% de prevalencia, seguido del linfoma no Hodgkin (9.3%) y cáncer de mama (6.8%). Como se puede observar, las frecuencias son menores al 10%, y esto se debe a los diversos diagnósticos de defunción relacionados con cáncer registrados en los certificados. El 51.4% fueron mujeres y el 48.6% hombres. El promedio de edad en el momento de la defunción es de 61 años, con un rango de 50 a 71 años de edad (50%).

De las 4,610 defunciones, sólo el 53.2% tiene un registro de causa directa diferente al diagnóstico de cáncer (420 diagnósticos). Las causas directas de muerte son principalmente: choque séptico (420 [17.6%]), insuficiencia renal (238 [10.0%]), neumonía (231 [9.7%]), acidosis metabólica (211 [8.8%]), insuficiencia respiratoria (186 [7.8%]), insuficiencia hepática (115 [4.8%]), neumonía nosocomial (98 [4.1%]), choque hipovolémico (89 [3.7%]) e infarto agudo de miocardio (86 [3.6%]).

Como comorbilidades, se encuentra en el 14.1% de prevalencia la hipertensión arterial sistémica, seguida de un 12.8% de prevalencia de la diabetes *mellitus*.

Las metástasis más registradas en los certificados de defunciones fueron las pulmonares y al sistema nervioso central, ambas con un 3.0%, seguidas por las hepáticas, con un 2.2%.

Tabla 3. Primeras 10 causas de muerte por cáncer en la UMAE del Hospital de Oncología del CMN SXXI entre 2005 y 2016

	Defunciones por cáncer	n	%
1	Cáncer de colon y recto	454	9.8
2	Linfoma no Hodgkin	427	9.3
3	Cáncer de mama	314	6.8
4	Cáncer de estómago	305	6.6
5	Cáncer de pulmón	207	4.5
6	Mieloma múltiple	159	3.4
7	Cáncer de páncreas	147	3.2
8	Cáncer de testículo	123	2.7
9	Cáncer de ovario	114	2.5
10	Cáncer renal	97	2.1
	Total	4,610	100

CONCLUSIONES

Aunque no se cuenta con un registro poblacional de cáncer en nuestro país, éste es considerado un problema de salud pública. Actualmente ya se está trabajando en diversos proyectos interinstitucionales para resolver esta situación, pero mientras tanto seguiremos utilizando como referencia lo reportado por la *International Agency for Research on Cancer*.

En México se observa una similitud de los diferentes tipos de cáncer conforme los reportes internacionales, e incluso dentro de la UMAE del Hospital de Oncología CMN SXXI. Por tipo de cáncer, el de mama está identificado a nivel mundial como el tipo con mayor tasa de incidencia y mortalidad, algo muy parecido a lo que se observó en el hospital, donde el 28.7% de los casos nuevos atendidos eran por cáncer de mama. En nuestro país se ha identificado que, mientras que la tasa de mortalidad por cáncer cervicouterino tiene un descenso importante desde 1990, la tasa de mortalidad por cáncer de mama tiene una tendencia constante al incremento a nivel nacional, correlacionándose con nuestro hospital, donde se observó un incremento en los casos nuevos, y si se agrega que aproximadamente sólo el 7% es atendido en etapas iniciales, una gran proporción de pacientes es y será referida a esta unidad para completar su tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia.

En cuanto al cáncer colorrectal, en estadísticas internacionales se estima como el cuarto tipo de cáncer en incidencia, mientas que en la UMAE del CMN SXXI resulta ser el segundo tipo de cáncer más frecuente (sumando casos de hombres y mujeres). Este incremento podría explicarse por un aumento en su incidencia que no ha sido registrado de forma correcta. Esto puede ser debido a varios factores ambientales que se han modificado en los últimos años. En diversos estudios se ha identificado que el consumo de verduras y legumbres disminuye el riesgo de cáncer de colon, mientras que el sobrepeso aumenta la posibilidad de desarrollarlo. En México, la prevalencia de sobrepeso y obesidad es superior a lo reportado en otros países, y, al no tener un registro nacional de cáncer, no sería sorpresa que, estando este cáncer asociado a la obesidad, éste sea el segundo tipo de cáncer más frecuente en la población derechohabiente del Instituto Mexicano del Seguro Social[6-10]. El tercer lugar de demanda de atención en el hospital es por cáncer de próstata, lo cual concuerda con lo reportado en el GLOBOCAN.

Derivado del problema que representa el cáncer se tienen algunos proyectos a futuro para el Instituto Mexicano del Seguro Social, como son: detección oportuna de paciente con cáncer colorrectal; cirugía de mínima invasión y robótica; unidad de quimioterapia ambulatoria y centro integral de mezclas; unidad de investigación en medicina traslacional; registro institucional de cáncer, y capacitación y adiestramiento, becas y asistencia de profesores extranjeros a congresos nacionales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Medidas de frecuencia de enfermedad. En: Ahlbom A, Norell S. Fundamentos de epidemiología. 4.ª ed. México: Siglo veintiuno editores; 1993. p. 5-7.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. GLOBOCAN 2008, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase N.º 10 [Internet 5]. Int J Cancer. 2010;127:2893-917.
3. Globocan 2012. Population fact sheets. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_popuation.aspx. (Acceso el 10 de febrero de 2017).
4. Mohar A, Frías-Mendivil M, Suchil-Bernal L, Mora-Macias T, de la Garza J. Epidemiología descriptiva de cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología de México. Salud Pública Mex. 1997;39(4):253-8.
5. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2016. Atlanta: American Cancer Society; 2016.
6. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, et al. Body Size and Risk of Colon and Rectal Cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). J Natl Cancer Inst. 1992;84(19):1491-500.
7. Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2006.
8. Rojas-Martínez R, Aguilar-Salinas CA, Jiménez-Corona A, Gómez-Pérez FJ, Barquera S, Lazcano-Ponce E. Prevalence of obesity and metabolic síndrome components in Mexican adults without type 2 diabetes or hypertension. Salud Publica Mex. 2012;54(1):7-12.
9. Koushik A, Hunter DJ, Spiegelman D, et al. Fruits, vegetables, and colon cancer risk in a pooled analysis of 14 cohort studies. J Natl Cancer Inst. 2007;99(19):1471-83.
10. Giovannucci E, Liu Y, Platz EA, Stampfer MJ, Willett WC. Risk factors for prostate cancer incidence and progression in the health professionals follow-up study. Int J Cancer. 2007;121(7):1571-8.

CAPÍTULO **2**

Génesis del cáncer

D. Orta Cortez

CARCINOGÉNESIS

La carcinogénesis es el proceso mediante el cual células normales se transforman en células malignas.

Nuestro organismo está compuesto por 100 billones de células diferenciadas que cumplen funciones específicas y, a excepción de las células del sistema nervioso central (SNC), sufren división celular controlada por un sistema estimulatorio y otro inhibitorio, los cuales son comandados por 23 cromosomas heredados de la madre y 23 del padre. El material genético es ordenado en cuatro bases –adenina, timina, guanina y citosina–, que, como peldaños de una escalera, están soportadas sobre una pentosa fosforilada, la desoxirribosa, formando un ácido nucleico denominado ADN (ácido desoxirribonucleico). Al existir dos hebras de ADN enrolladas sobre sí mismas, se acoplan la adenina con la timina y la guanina con la citosina, formando de esta manera verdaderos pares de bases.

Existen proteínas básicas denominadas histonas que participan en la organización (empaquetamiento) y función (transcripción del código genético) dentro del núcleo (Figs. 1 y 2).

Cada célula, dentro de sus 46 cromosomas, alberga entre 30,000 y 40,000 genes, los cuales tienen un número variable de pares de bases, desde miles hasta millones. De ahí que algunos genes sean de mayor longitud que otros, al igual que los cromosomas.

Cada gen posee sectores (exones) reguladores de la transcripción del código a partir del gen hacia el citoplasma para la síntesis de proteínas estructurales o enzimáticas, y dicha transcripción se cumple a través del ARN (ácido ribonucleico), donde el azúcar desoxirribosa es reemplazado por la ribosa y la base timina por el uracilo. Este ARN mensajero realiza la transducción del mensaje del núcleo al ribosoma ubicado como orgánulo dentro del citoplasma celular, y allí se «fabrica» la proteína que cumplirá funciones específicas dentro y fuera de la célula. También existen zonas de ADN no codificadoras que se denominan intrones[1].

Los microsatélites son fragmentos cortos de ADN repetitivo que existen en todos los cromosomas. El número de microsatélites se ha vinculado al área de la carcinogénesis, dado que producen cierta inestabilidad del genoma.

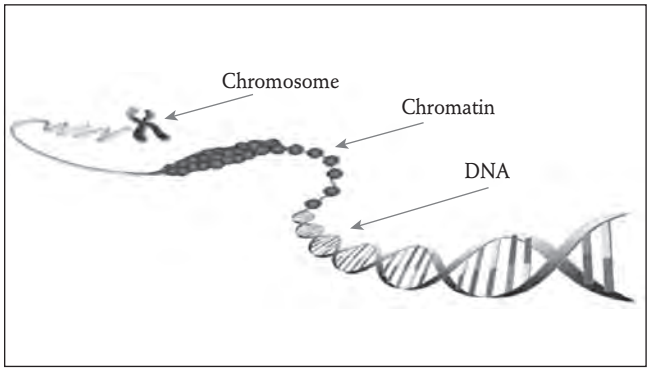


Figura 1. ADN (ácido desoxirribonucleico). El ADN en el núcleo de la célula está compactado de forma muy ordenada con una clase de proteínas estructurales llamadas histonas. (*Adaptado de Widom J et.al*[1])

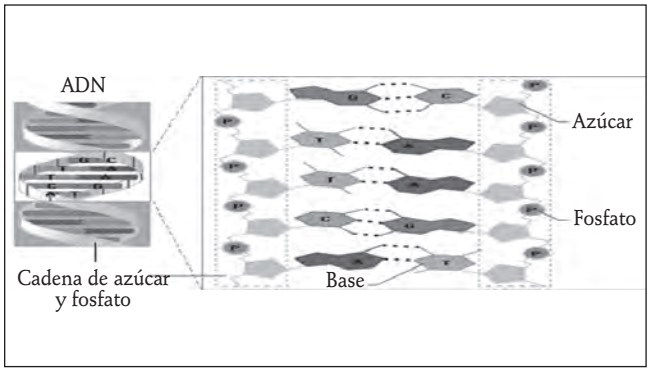


Figura 2. Estructura del ADN. El material genético es ordenado en cuatro bases; adenina, timina, guanina y citosina, que, como peldaños de una escalera, están soportadas sobre una pentosa fosforilada (desoxirribosa), formando el ADN. (*Adaptado de Widom J et.al*[1])

En la especie humana existen unos genes «reprimidos» (debido a que se «van silenciando» a lo largo de la embriogénesis y organogénesis) por efectos genéticos o epigenéticos. Esos «genes reprimidos» pueden ser activados nuevamente y la célula volver a su estado totipotencial. La

desrepresión es uno de los mecanismos biológicos que puede cumplirse en una célula cancerosa, y esa célula volverse indiferenciada, independiente a todos los mecanismos regulatorios e inmortal. Estos hechos explican cómo, cuando se produce el cáncer, algunos antígenos que sólo son expresados en células primitivas pueden volver a expresarse y sirven como marcadores tumorales[2-5].

La duplicación celular es llevada a cabo mediante el ciclo celular, que consta de las siguientes fases:

- Fase G0: la célula se encuentra en estado quiescente.
- Fase G1 (GAP = intervalo): la célula acopla los elementos necesarios para la duplicación de material genético (9 h).
- Fase S: en esta fase se cumple la duplicación del material genético (10 h).
- Fase G2: la célula se prepara para la mitosis (ya existen dos cromátides) (4.5 h).
- Fase M: mitosis (la célula madre da origen a dos células hijas) y citocinesis (separación física del citoplasma en dos células hijas durante la división celular). La pérdida de los puntos de control del ciclo conlleva el desarrollo del cáncer (punto G1 en la transición G1-S; punto G2 en la transición G2-M)[6] (Fig. 3).

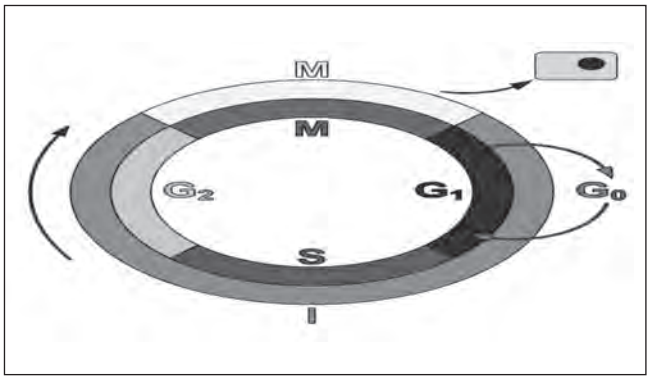


Figura 3. Ciclo celular (*adaptado de DePamphilis, et al.*[6]).

Factores de riesgo en el desarrollo de cáncer

Factor de riesgo es la circunstancia o situación asociada a mayor probabilidad de que una persona desarrolle una enfermedad u otro problema de salud. El estudio de cohortes es el que mejor identifica factores de riesgo al ser observacional y prospectivo. Los individuos son evaluados en función de la presencia o ausencia de exposición a un determinado factor de riesgo. En un principio, todos los participantes están libres de la enfermedad de interés y son seguidos durante un periodo de tiempo; si al finalizar dicho periodo de observación la incidencia de la enfermedad es mayor en el grupo de expuestos al factor de riesgo, se concluye que existe asociación entre la exposición a la variable y la incidencia de la enfermedad[7].

Carcinógenos ambientales

Carcinógeno es aquel agente cuya administración a animales previamente no tratados conlleva un incremento en la incidencia de neoplasias malignas, en comparación con la incidencia en animales de control no tratados.

La etiología del cáncer permanece indefinida; sin embargo, considerable evidencia sugiere la influencia de factores ambientales y del estilo de vida, lo cual ha sido observado desde el siglo XVI: A.T.B von Hohenheim (1700) asoció la minería al cáncer de pulmón, probablemente por el gas radón; J. Hill (1761) asoció el tabaco al cáncer de la cavidad nasal; y P.G. Unna (1894) asoció la exposición de la luz solar al cáncer de piel.

Los hidrocarbonos aromáticos policíclicos son absorbidos por el cuerpo a través de la piel, pulmón (concentración de benzopireno en el aire > 10 µg/m^3) y tracto gastrointestinal (concentraciones de benzopireno de 1-20 µg/kg en alimentos asados, carnes ahumadas y pescado). En estudios experimentales, la administración oral de benzopireno en roedores produjo daño en el ADN en células de hígado, estómago, colon, intestino, pulmón y glándula mamaria.

Las aminas aromáticas utilizadas en la industria química, textil y de cables eléctricos –naftilamina (C10H9N), toluidina, auramina O, magenta– demuestran un incremento de riesgo de cáncer de vejiga. Estas aminas son metabolizadas y excretadas mediante acetilación de N-acetiltransferasa (NAT). Existen variaciones genéticas en la codificación de NAT2 que producen dos fenotipos: acetiladores lentos o rápidos. Se sugiere que los acetiladores lentos son más susceptibles al desarrollo de cáncer de vejiga cuando son expuestos a estas aminas aromáticas.

Las aflatoxinas han sido correlacionadas con alta incidencia de cáncer hepático en el Sahara, África y Asia. Éstas son producidas por los hongos *Aspergillus flavus y A. parasiticus,* que podrían contaminar maíz, cacahuetes y arroz durante su crecimiento y desarrollo. Una exposición individual > 10-100 µc/día a la presencia de aflatoxinas puede ser cuantificada en la orina.

En estudios prospectivos se ha evidenciado la relación entre la exposición al benceno y leucemia[8].

El tabaco se asocia a cáncer de pulmón en más del 85% de los casos (*odds ratio* [OR]: 4.39 en los hombres; OR: 2.79 en las mujeres), aunque también se ha asociado con un riesgo elevado de otros cánceres, como cáncer de cavidad oral, faringe, laringe, esófago, vejiga, pelvis renal y páncreas. El tabaquismo pasivo aumenta moderadamente el riesgo de incidencia y mortalidad del cáncer de pulmón (*hazard ratio* [HR]: 1.79)[9].

En México, el 16% de las personas mayores de 15 años son fumadoras (11 millones según la ENA de 2008), y entre 18 y 16.4 millones de habitantes están expuestos a humo de leña (según el censo de 2010). Sin embargo, un 15% de hombres y un 50% de mujeres desarrollan cáncer de pulmón sin haber estado expuestos al humo del tabaco[9].

La exposición al humo de leña por más de 50 años se ha relacionado con cáncer de pulmón en mujeres mexicanas no fumadoras (OR: 1.9; intervalo de confianza [IC] 95%: 1.1-3.5),20 afectadas en particular por cáncer de pulmón de tipo adenocarcinoma. En el Instituto Nacional de Cancerología, el 57.8% de 914 pacientes con cáncer de pulmón tiene antecedentes de tabaquismo y el 34.4%, de exposición al humo de leña[10].

La radiación ultravioleta (UVB 280-320 nm) es un carcinógeno primario en nuestro medio ambiente, y causa cáncer de piel melanoma y no melanoma (cáncer de células escamosa y células basales con una relación de 3:1) en los seres humanos, con un incremento de riesgo del 3-5% anualmente en los EE.UU., siendo más susceptibles los de piel clara (blancos, albinos).

La radiación ionizante, la causa de la muerte de Marie Curie (Premio Nobel de Física), se asoció a exposición a altas dosis de radiación, por lo que ha sido estudiada en diferentes poblaciones expuestas, como los supervivientes de la bomba de Japón, Belarus, Rusia y Ucrania (accidente de Chernóbil), reportando un riesgo relativo/Gy para enfermedades hematológicas de: 1.7/Gy para tumores sólidos, 0.33/Gy para gliomas, 1.37/Gy para cáncer de tiroides, 0.5/Gy para mieloma múltiple, 2.6/Gy para cáncer de pelvis renal y uréter, 1.1/Gy para cáncer de vejiga y 1.6/Gy para cáncer de mama[11-13].

Los pacientes que reciben tratamiento con radioterapia > 40 Gy tienen 5-10 veces más riesgo de desarrollar un segundo cáncer primario: sarcoma pleomorfo indiferenciado, osteosarcoma, angiosarcoma, tiroides o mama, con un periodo de latencia de 12 años[14].

El riesgo asociado a los estudios de imagen, como la tomografía computarizada estándar como método de escrutinio en el cáncer de pulmón, es de 215 pacientes por 100,000 habitantes, cifra que disminuye a 8.7 por 100,000 habitantes con la tomografía computarizada de baja dosis[15].

Respecto a los metales pesados, el estudio de la relación entre los factores geológicos naturales y la salud humana se denomina geología médica. La presencia de metales tóxicos en el suelo y en actividades humanas relacionadas con éste es una preocupación para la salud y la ecotoxicología, debido a que partículas pequeñas de éstos pueden entrar en el cuerpo humano por ingestión, inhalación o contacto dérmico. El Instituto Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC) ha clasificado como elementos no carcinógenos el aluminio (Al), cobalto (Co), cobre (Cu), hierro (Fe), níquel (Ni) y zinc (Zn), mientras que arsénico (As), cadmio (Cd), cromo (Cr) y plomo (Pb) se clasifican como elementos carcinógenos y no carcinógenos[16,17].

Los trabajadores expuestos a berilio tienen incrementado el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón cuando la exposición excede los 0.2 µg/m^3 de aire (0.2 [mu]g/m\3\)[18].

La exposición a asbesto (amianto) se encuentra en el 80% de los casos de mesotelioma maligno. El amianto está integrado por una familia de seis fibras minerales que se clasifican en dos subgrupos: a) anfíboles, un grupo de fibras similares a agujas, que incluye amosita (asbesto marrón), crocidolita (amianto azul), antofilita, actinolita y tremolita; y b) el grupo serpentino, que consiste en crisótilo (amianto blanco). En particular, se considera que la crocidolita es el tipo de amianto más carcinógeno[19].

La actividad física regular y frecuente durante un largo periodo de tiempo se ha asociado con menor riesgo de cáncer de colon en un estudio en China (OR: 0.52) y de cáncer de colon y rectal distal en uno de Japón (OR: 0.5-0.7)[20]. Se reportaron pruebas más débiles en cánceres de próstata, pulmón y endometrio, y no hubo evidencia suficiente para otros tipos de cáncer[20].

El alcohol y la nuez de betel se han asociado a riesgo de cáncer de la cavidad oral y esófago. El consumo de carne roja y grasa animal aumenta el riesgo de cáncer de mama, en una serie de estudios epidemiológicos en Malasia (OR: 3.84), Taiwán (OR: 5.1), Indonesia (OR: 8.47) y China (OR: 2.9), y cáncer colorrectal (OR: 1.5-2.2). La cantidad de ingesta de grasa puede diferir por varios métodos de cocción. La ingesta de alimentos salados se asocia a cáncer de estómago; la aflatoxina B1, con cáncer de hígado, y un bajo consumo de frutas y verduras, con cáncer de mama y pulmón[21,22].

Un metaanálisis en Japón informó que bebedores moderados (< 46 g/día) tienen un mayor riesgo de padecer cáncer colorrectal, hallazgo diferente de análisis realizados en países occidentales.

Helicobacter pylori, virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC) y virus del papiloma humano (VPH) se asocian con riesgo de cáncer de estómago, hígado y cervical, respectivamente. El IARC clasificó al *H. pylori* como carcinógeno humano del grupo 1 para linfoma MALT y cáncer gástrico en 1994. Abundante evidencia epidemiológica sugiere que la erradicación de *H. pylori* es capaz de reducir este riesgo, especialmente en sujetos sin gastritis atrófica o metaplasia intestinal. Los portadores de VHB y VHC tienen un riesgo de cáncer de hígado 20 y 25 veces mayor que los no portadores, respectivamente; sin embargo, la exposición a aflatoxinas y el consumo de alcohol y tabaco también tienen un papel importante[23,24].

Las infecciones por *Clonorchis sinensis* y *Opisthorchis viverrini* son consideradas factores de riesgo para el cáncer de hígado, colangiocarcinoma y carcinoma hepatocelular.

La infección por VPH, enfermedad de transmisión sexual, es un factor etiológico para desarrollar cáncer de cuello uterino. Un programa eficaz de vacunación contra el VPH para las niñas preadolescentes puede reducir la mortalidad por cáncer cervical en un 80%[25].

Antecedentes reproductivos tales como edad tardía en el primer parto, menarquia precoz, menopausia tardía, ingesta de anticonceptivos orales y corta duración de la lactancia se asocian con cáncer de mama y/o colorrectal. El uso de anticonceptivos orales y un índice de masa corporal > 27 se asocia a leiomiosarcoma (OR: 2.5; IC 95%: 1.1-5.7), tumor mixto mülleriano (OR: 2.9; IC 95%: 1.3-6.7) y sarcoma (OR: 3.5; IC 95%: 1.1-10.9)[26,27].

Los pacientes que reciben tratamiento farmacológico para fertilización tienen un factor de riesgo de 2.8 para cáncer de ovario epitelial y 4.0 para tumores *borderline28*.

Daño a ADN y cáncer

El daño a ADN por múltiples factores conlleva mecanismos de reparación.

En 1980, P. C. Hanawalt fue uno de los primeros en dar a conocer mecanismos de reparación del daño al ADN inducido por radiación ultravioleta en fibroblastos humanos[29]. Ahora sabemos que existen mecanismos que reparan el daño al ADN, como las vías NER (reparación de escisión de nucleótidos), BER (reparación de escisión de bases) y MMR (reparación por mal apareamiento de bases), los cuales actúan de forma equilibrada, de modo que en ausencia de uno, lo sustituye otro[30].

La respuesta de la célula al ADN dañado mediante estos sistemas de reparación es un proceso complejo de múltiples pasos que incluye más de 20 proteínas. Un defecto en cualquiera de ellas confiere defectos en su reparación. Un ejemplo de ello se observa en la enfermedad conocida como xeroderma pigmentoso y en el síndrome de Cockayne[31].

Cáncer hereditario

A pesar de que el cáncer es considerado una enfermedad adquirida, existe evidencia de que los factores hereditarios también tienen cierto papel. Estas neoplasias son causadas por mutaciones de genes supresores de tumores que afectan a uno de los alelos de un gen mutado, lo que significa que una mutación puntual en el otro alelo provoca la aparición de la célula tumoral y, posteriormente, el carcinoma.

El síndrome de Lynch es un padecimiento autosómico dominante caracterizado por la mutación de uno de los alelos que codifica proteínas reparadoras de ADN (MSH2, MLH1, MLH6, PMS1 y PMS2) que predispone a cáncer colorrectal hereditario no polipósico en 2-3%, endometrio y ovario. Su diagnóstico es molecular o clínico mediante las guías de Bethesda, originalmente publicadas en 1996 y revisadas en el año 2004.

La poliposis adenomatosa familiar resulta de la mutación germinal del gen *APC* y se caracteriza por múltiples pólipos potencialmente malignos en el colon.

El síndrome de Carney-Stratakis es un síndrome autosómico dominante caracterizado por predisposición a tumor del estroma gastrointestinal y paragangliomas.

El retinoblastoma es causado por mutación de la línea germinal del gen supresor de retinoblastoma (*RB1*)[32]. Se ha reportado que los pacientes con mutación de *BRCA1, BRCA2,* historia familiar de cáncer de mama e historia personal de cáncer de mama tienen un riesgo del 80% de padecer cáncer de mama contralateral y del 60% para cáncer de ovario.

El síndrome de Li Fraumeni resulta de la mutación de *TP53* y se caracteriza por riesgo de presentar osteosarcoma, leucemia, cáncer de mama, tumores del SNC y adrenocortical antes de los 40 años. La segunda neoplasia relacionada con la herencia en sobrevivientes del cáncer se observa en mutaciones de *BRCA1* y *BRCA2*, confiriendo riesgos de cáncer de mama o cáncer de ovario. Mutaciones en los genes de reparación *(MLH1, MSH2, PMS1, MSH6)*.

Sistema inmune, inflamación y cáncer

Las células T reguladoras son importantes en la homeostasis celular, ya que ejercen efectos supresores ante infecciones, mediante contacto célula a célula o liberación de interleucina (IL) 2, IL-10, factor de crecimiento transformante β, IL-35 y activación de la vía PD1.

Los neutrófilos son considerados la primer línea de defensa durante infecciones e inflamación, ejerciendo su acción mediante fagocitosis y enzimas antimicrobianas; sin embargo, también se encuentran en el microambiente de diferentes neoplasias como resultado de quimiocinas que los atraen. Según la evidencia disponible hasta estos momentos, su presencia se asocia a un pobre pronóstico.

Las enfermedades inflamatorias intestinales idiopáticas (enfermedad de Crohn, riesgo del 2.5%; colitis ulcerativa crónica, riesgo del 3.7%) predisponen a riesgo de desarrollar cáncer colorrectal durante 8-10 años después del diagnóstico. Un metaanálisis demostró un aumento de 4.5 veces en el riesgo de cáncer colorrectar en comparación con la población general.

BIBLIOGRAFÍA

1. Widom J, Structure, dynamics, and function of chromatin in vitro, Annu Rev Biophys Biomol Struct. 1998;27:285-327.
2. Harvey L. Biología celular y molecular. Editorial Panamericana. p. 883-97.
3. Taylor RW, Brush MG, King RJ, Witt M. The uptake of oestrogen by endometrial carcinoma. Proc R Soc Med. 1971;64(4):407-8.

4. Blanco J, Bullón M. Cuadernos de genética. España: Marbán; 1987.
5. Cavenee WK, White RL. The genetic basis of cancer. Sci Am. 1995;272(3):72-9.
6. DePamphilis ML, Bell SD. Genome Duplication: Concepts, Mechanisms, Evolution and Disease. Londres: Garland Science/Taylor & Francis Group; 2011.
7. García MG, Rodríguez OA, Gómez JH. Tratamiento del cáncer. Manual moderno. 2016. p. 18-32.
8. Wallace DMA. Occupational Urothelial Cancer. Br J Urol. 1980;173-82.
9. Li Y, Sheu CC, Ye Y, de Andrade M, Wang L. Genetic variants and risk of lung cancer in never smokers: a genome-wide association study. Lancet Oncol. 2010;11(4):321-30.
10. Consenso nacional de diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas. Revista de Investigación Clínica. 2013;65 Suppl 1:s5-84.
11. Sholl LM, Barletta JA, Hornick JL. Radiation-associated neoplasia: clinical, pathological and genomic correlates. Histopathology. 2017;70(1):70-80.
12. Sholl LM. Radiation-associated neoplasia: clinical, pathological and genomic correlates. Histhopatology. 2017;70(1):70-80.
13. Ozasa K, Shimizu Y, Suyama A, et al. An Overview of Cancer and Noncancer Diseases. Radiat Res. 2012;177:229-43.
14. Berrington de González A, Gilbert E, Curtis R, et al. Second solid cancers after radiation therapy: a systematic review of the epidemiologic studies of the radiation dose-response relationship. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013;86(2):224-33.
15. Saltybaeva N, Martini K, Frauenfelder T, Alkadhi H. Organ dose and attributable cancer risk in lung cancer screening with low-dose computed tomography. PLoS One. 2016;11:e0155722.
16. Sanborn MD, Abelsohn A, Campbell M, Weir E. Identifying and managing adverse environmental health effects: 3. Lead expo- sure. Can Med Assoc J. 2002;166(10):1287-92.
17. Tchounwou PB, Patlolla AK, Centeno JA. Carcinogenic and sys- temic health effects associated with arsenic exposure--a critical review. Toxicol Pathol. 2003;31(6):575-88.
18. Occupational Safety and Health Administration (OSHA), Department of Labor. Occupational Exposure to Beryllium. Final rule. Fed Regist. 2017;82(5): 2470-757.
19. Antman KH, Corson JM, Li FP, et al. Malignan mesothelioma following radiation exposure. J Clin Oncol. 1983;1(11):695-700.
20. Isomura K, Kono S, Moore MA, et al. Physical activity and colorectal cancer: the Fukuoka Colorectal Cancer Study. Cancer Sci. 2006;97(10):1099-104.
21. Yuan JM, Wang QS, Ross RK, Henderson BE, Yu MC. Diet and breast cancer in Shanghai and Tianjin, China. Br J Cancer. 1995;71(6):1353-8.
22. Wakai K, Dillon DS, Ohno Y, et al. Fat intake and breast cancer risk in an area where fat intake is low: a case-control study in Indonesia. Int J Epidemiol. 2000;29(1):20-8.
23. Du MQ, Isaccson PG. Gastric MALT lymphoma: from aetiology to treatment, Lancet Oncol. 2002;3(2):97-104.
24. Srivatanakul P, Sriplung H, Deerasamee S. Epidemiology of liver cancer: an overview. Asian Pac J Cancer Prev. 2004;5(2):118-25.
25. Park S, Bae J, Nam BH, Yoo KY. Aetiology of cancer in Asia. Asian Pac J Cancer Prev. 2008;9(3):371-80.
26. Schwartz SM, Weiss NS, Daling JR, et al. Exogenous sex hormone use, correlates of endogenous hormone levels, and the incidence of histologic types of sarcoma of the uterus. Cancer. 1996;77(4):717-24.
27. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, et al. Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal women: a collaborative reanalysis of individual participant data from seven prospective studies. Lancet Oncol. 2013;14(10):1009-19
28. Landen CN Jr, Birrer MJ, Sood AK. Early events in the pathogenesis of epithelial ovarian cancer. J Clin Oncol. 2008;26(6):995-1005.
29. Ford JM, Hanawalt PC. Expression of wild-type p53 is required for efficient global genomic nucleotide excision repair in UV-irradiated human fibroblasts. J Biol Chem. 1997;272(44):28073-80.
30. Kennedy RD, D'Andrea AD. DNA repair pathways in clinical practice: lessons from pediatric cancer susceptibility syndromes. J Clin Oncol. 2006;24(23):3799-808.
31. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. Revised bethesda guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cáncer (lynch syndrome) and microsatellite instability. J Natl Cancer Inst. 2004;96(4):261-8.
32. Uribe-Querol E, Rosales C. Neutrophils in Cancer: Two Sides of the Same Coin. J Immunol Res. 2015;2015:983698.

CAPÍTULO 3

Principales aspectos moleculares del cáncer

H. Astudillo-de la Vega, A. Flores-Pérez, A. Lozano-Romero, Ó. Alonso-Luna, A. Cervantes-Sánchez, C. López-Camarillo y E. Ruiz-García

INTRODUCCIÓN. EL CÁNCER: ENTRE GENES SUPRESORES TUMORALES Y ONCOGENES

En los últimos 25 años, el concepto de la enfermedad llamada *cáncer* se conoce como un término que designa a un grupo de enfermedades etiológicamente distintas entre sí, que pueden afectar a cualquier tejido del cuerpo y que tienen como características una alta tasa de replicación celular (células malignas) y la capacidad de invadir tejidos distantes. Una vez establecido el tumor en un órgano, las células que conforman el tumor son capaces de migrar e invadir tejidos adyacentes, incluso pueden llegar al torrente sanguíneo o sistema linfático y diseminarse e invadir otros órganos, proceso conocido como metástasis[1].

En la actualidad se reconocen más de 200 tipos diferentes de cáncer. El cáncer se desarrolla por la acumulación secuencial y progresiva de alteraciones genético-moleculares y epigenéticas que transforman a las células sanas en un fenotipo maligno que les permite sobrevivir, replicarse y evadir tanto los mecanismos reguladores de apoptosis, proliferación y del ciclo celular, como los del sistema inmune[2]. De igual manera pueden existir mutaciones en los mecanismos responsables de reparación del ADN[3]. Las mutaciones pueden ser hereditarias o esporádicas: las primeras se presentan en todas las células del organismo y las segundas sólo en células tumorales. Las mutaciones pueden ser por sustitución, adición o deleción, induciendo la transformación maligna[4].

Nuevos aspectos moleculares de la genética del cáncer, como la metilación del ADN y los micro-ARN, son estudiados en la actualidad como importantes factores en la carcinogénesis[5].

Una de las grandes contribuciones de la oncogenética molecular fue el descubrimiento del oncogén viral homólogo al oncogén celular[6]. En dicho trabajo, se encontró que el virus del sarcoma de Rous y el gen *Src* desempeñan un papel importante en el desarrollo de tumores malignos en algunas aves; desde entonces, se han descubierto varios oncogenes. Además, se demostró que los oncogenes celulares activados existen como protooncogenes, y su mutación o expresión anormal conduce a la transformación maligna. Los protooncogenes se clasifican de acuerdo a su función celular.

Los receptores de factores de crecimiento forman otra clase de protooncogenes, incluyen los genes: *Erb1* (Her1), *Erb2* (Her2), *c-Met, c-Kit, Trk, Ret,* entre otros.

En la estructura proteica de estos genes están los dominios de unión de ligandos, transmembranales, los cuales son tirosinas cinasas catalizadores de la transferencia de un grupo fosfato a la proteína blanco.

En el proceso de señalización celular participan oncogenes transductores de señales como los genes: *Abl, Fes, Fgr, Ick, Src, Yes, Raf-1, Mos* y *Pim-1*, y proteínas unidas a GTP como son H–, K–, N-Ras, Gsp, entre otras.

Aunque algunas de estas proteínas son treonina– y serina cinasas, en realidad la mayoría son de tipo tirosina cinasa y homólogas en su dominio catalítico.

Existe otro grupo de protooncogenes que actúan como reguladores transcripcionales, tales como: *ErbA-1, erbA-2, ets-1, ets-2, fos, jun, myb, c-myc, L-myc, N-myc, reí, ski, H0X11, Lyt-10, lyt-1, Tal-1, E2A, PBX1, RARa, rhom-botin/Ttg-1* y *rhom-2/Ttg-2*, entre otros.

Estos genes contienen diferentes dominios funcionales que regulan la unión del ADN y las interacciones proteína-proteína.

Las bases teóricas y la evidencia de la existencia de genes supresores de tumores fueron originadas por Knudson[7] en su investigación sobre el tumor del retinoblastoma familiar y esporádico. El análisis citogenético de familias con retinoblastoma demostró una deleción cromosómica en 13q14 y que la pérdida de la función del gen *Rb* se da por deleción o mutación del segundo alelo. En los casos de retinoblastoma esporádico, la pérdida del primer y segundo alelo del gen *Rb* están relacionadas con las células del tumor, por lo que requiere de dos pasos en los que se alteren o se pierda la función de ambos alelos. La pérdida de función del gen *Rb* se asocia a otros tipos de cáncer, como el de mama, próstata, células pequeñas de pulmón y

algunas neoplasias hematopoyéticas. La proteína codificada por este gen es un regulador transcripcional y el blanco de inactivación durante la oncogénesis por los productos proteínicos de los virus tumorales ADN: virus del papiloma humano, virus simiano 40 y adenovirus E1A[8-10].

El gen *p53* es un supresor de tumores, y la pérdida de su función está asociada al cáncer de colon, mama, pulmón y cerebro, y al síndrome de cáncer familiar Li-Fraumeni[11], de manera similar al retinoblastoma familiar, donde hay pérdida de la función de un alelo, seguido por la pérdida del segundo alelo en la célula tumoral[12].

DIFERENTES TIPOS DE CÁNCER: HACIA UNA DEFINICIÓN MOLECULAR

Las células malignas se originan por modificaciones genético-moleculares en las que pierden su identidad funcional. Los diferentes tipos de cáncer se reconocen por su origen anatómico, potencial de malignidad, características histopatológicas y actualmente empiezan a reconocerse por sus características genético-moleculares. El sitio de origen hasta hoy en día es la característica en la cual se basan la terapia y el pronóstico. Existe otra clasificación usada para las neoplasias que las divide en seis categorías histológicas primarias: carcinoma, sarcoma, mieloma, leucemia, linfoma, mesoteliomas y mixtos. Las neoplasias también se clasifican por etapificación y gradificación; y se tienen sistemas de clasificación basados en la severidad y el tamaño del tumor, así como en su capacidad para diseminarse por el cuerpo (TNM).

Los grandes avances de la biología molecular han permitido comparar y contrastar las alteraciones genético-moleculares tales como: mutaciones, patrones de expresión de genes y otras características genómicas y epigenéticas en múltiples neoplasias, por lo que hoy en día existe una necesidad de entender molecularmente el cáncer[13].

PROCESO DE LA CARCINOGÉNESIS: UN PROCESO BIOLÓGICO IRREGULAR

El mecanismo del proceso de la carcinogénesis química se divide en cuatro etapas: a) iniciación, que es el daño irreversible de ADN; b) promoción, proceso reversible con periodos largos de latencia (incluso de décadas), umbral de dosis, expansión clonal y desarrollo de lesiones precancerosas; c) transformación maligna, etapa en que se agregan mutaciones, conversión de células preneoplásicas a neoplásicas y herencia del material genético dañado a células hijas, y, por último, d) progresión tumoral, etapa en la que una vez establecida la neoplasia empieza el crecimiento tumoral, la invasión y la metástasis.

Los modelos de carcinogénesis que se han demostrado en las dos últimas décadas son procesos lineales y secuenciales que involucraban a dos o tres genes, tal como se demostró en el modelo de carcinogénesis colorrectal hereditario de Vogelstein (Fig. 1) y su implicación que tiene en rutas y vías de señalización con múltiples genes (Fig. 2).

LOS SELLOS DEL CÁNCER: EL CAMINO HACIA NUEVAS TERAPIAS MOLECULARES

Existen diferencias en la expresión de genes y el comportamiento entre los diferentes tipos de cáncer. Hoy sabemos, por ejemplo, que el cáncer presenta una alta heterogeneidad entre tumores del mismo tipo u órgano; sin embargo, existen procesos celulares que se encuentran alterados y son comunes en casi todos los tipos de cáncer. Estos procesos fueron denominados «los sellos del cáncer» (cancer hallmarks) por D. Hanahan y R. Weinberg (Fig. 3), al sugerir que en los fenotipos de células tumorales hay al menos seis alteraciones esenciales en la fisiología celular que determinan el crecimiento y el desarrollo de las células malignas.

Estas alteraciones pueden ser: autosuficiencia de las señales de crecimiento celular; insensibilidad a las señales de inhibición del crecimiento celular; evasión a los procesos de muerte celular programada (apoptosis); ilimitado potencial replicativo; angiogénesis; invasión a tejidos, y metástasis[16].

PROLIFERACIÓN CELULAR: UNA CAJA DE PANDORA ABIERTA

En células normales, la homeostasis de los tejidos se produce por genes que promueven y reprimen la proliferación celular, lo cual asegura el mantenimiento de la arquitectura y funcionamiento celular. El cáncer no se origina por disminución de la función celular, sino por una pérdida en la regulación de la división celular[17].

El ciclo celular es un proceso natural que duplica el material genético y la subsecuente segregación a las células hijas. Existen puntos de control que aseguran que la información genética duplicada esté correctamente editada; si este proceso falla, la célula activa mecanismos para editar o reparar dicha información, y si la reparación no es exitosa, la célula se suicida. Sin embargo, algunas células pueden progresar sin un control adecuado en la reparación o edición de esta información, favoreciendo así un proceso algunas veces oncogénico[18].

Las células neoplásicas activan vías de señalización para la proliferación celular, síntesis de factores de crecimiento,

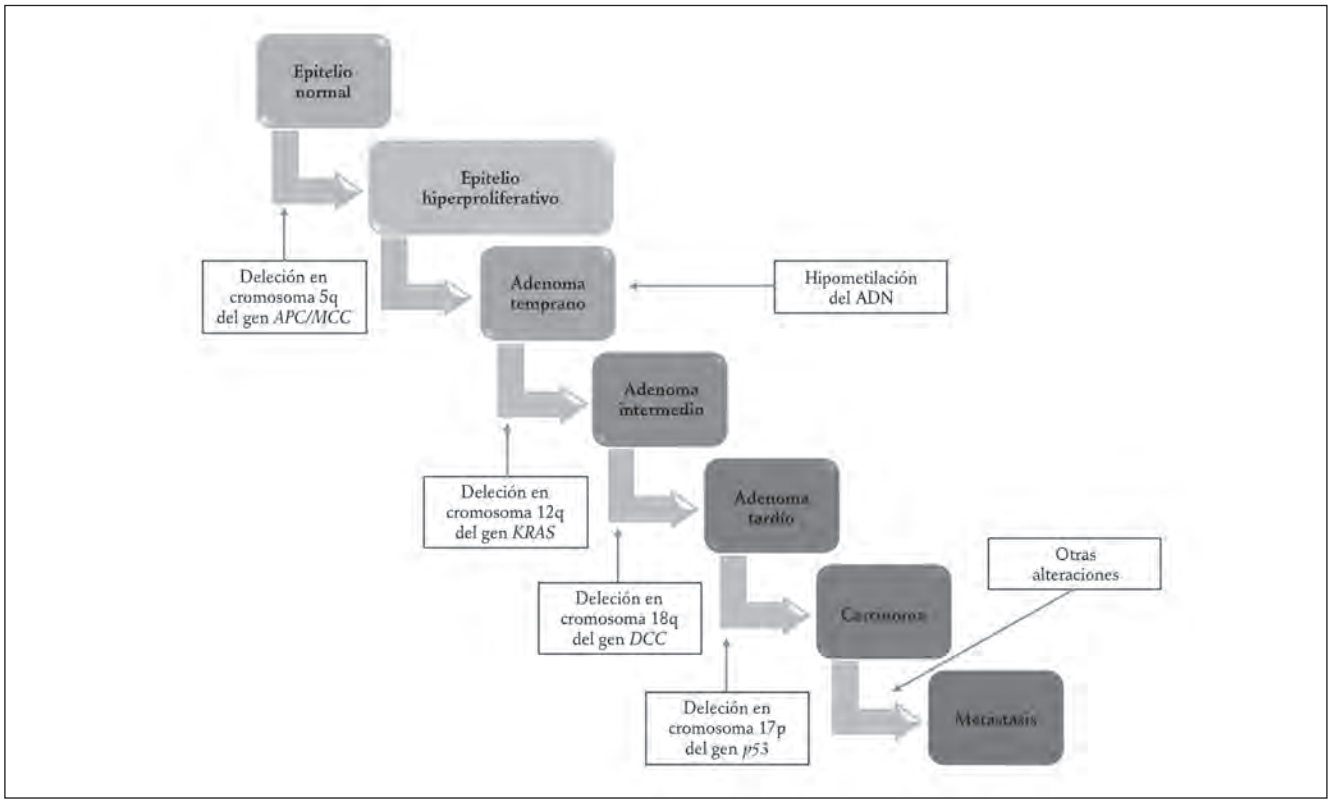


Figura 1. Modelo del cáncer colorrectal hereditario basado en el trabajo de Vogelstein.

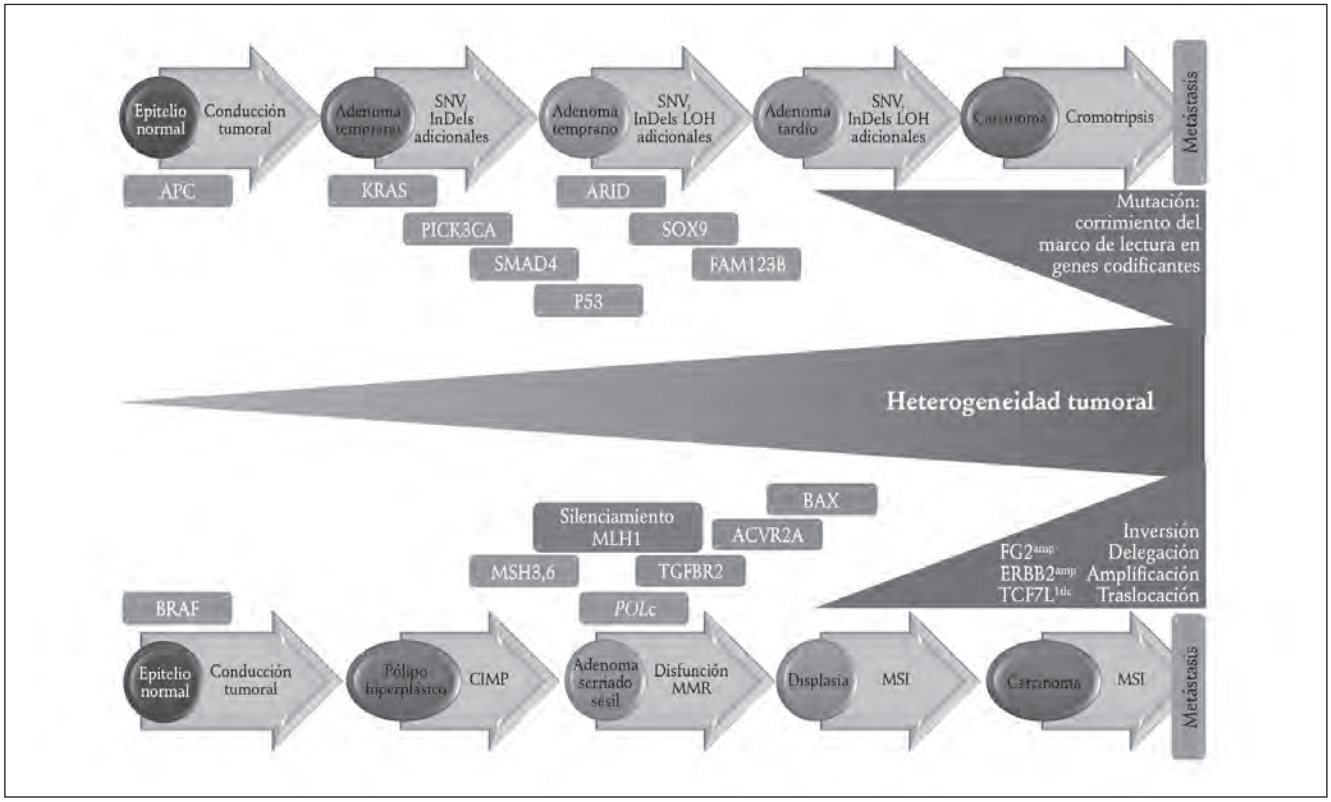


Figura 2. Principales rutas de la evolución del cáncer colorrectal.

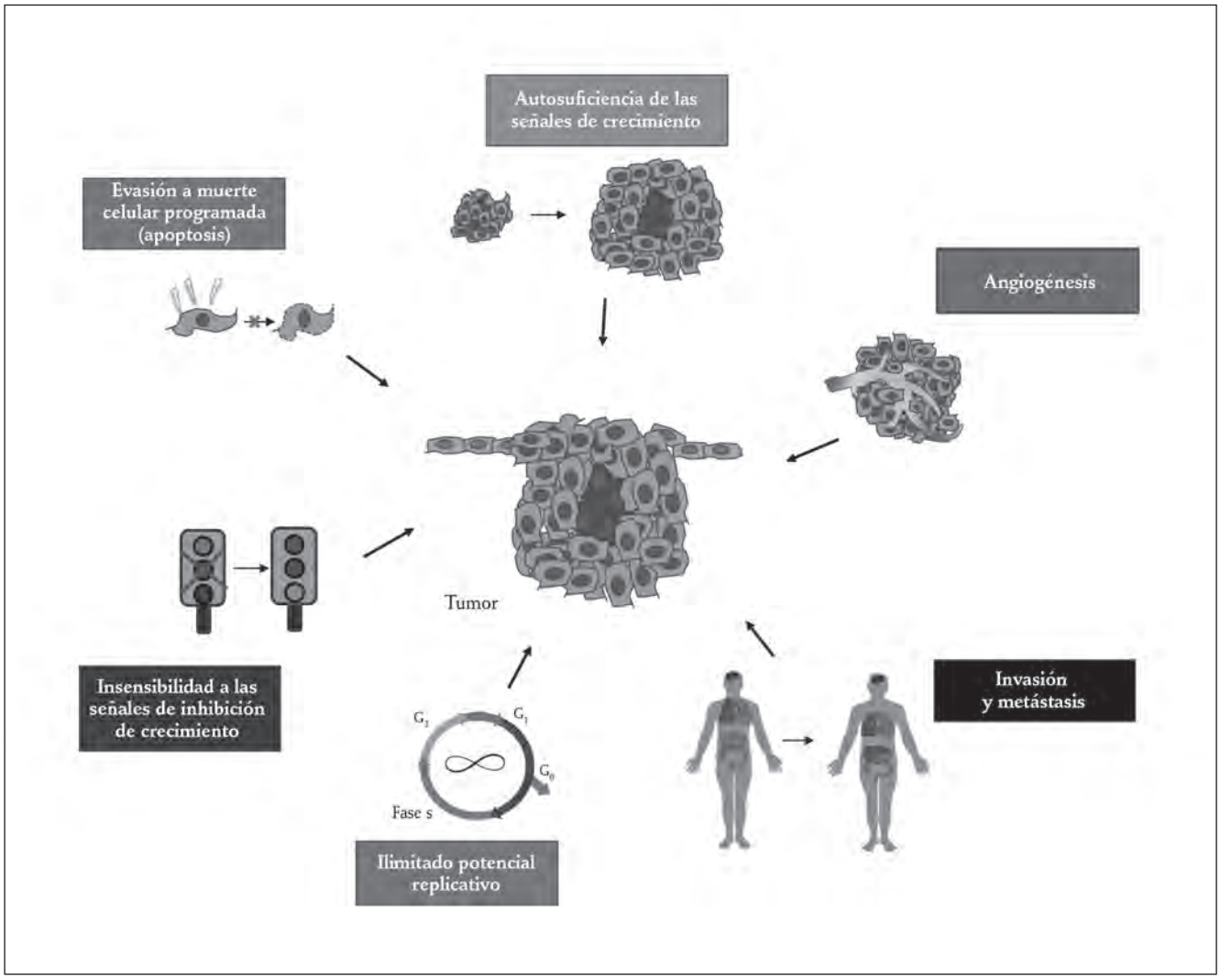


Figura 3. Los sellos del cáncer. En la figura se esquematizan los seis sellos del cáncer descritos por Hanahan y Weinberg, que son procesos celulares comunes en todos los tipos de cáncer y que contribuyen de manera directa al desarrollo y la progresión tumoral.

sobreexpresión de genes, activación de receptores (tirosina cinasa) y activación de proteínas cinasas. Al iniciar la transformación maligna de una célula normal, se acumulan secuencial y progresivamente alteraciones genético-moleculares en genes que controlan la división celular, la apoptosis y la respuesta inmune, generando un crecimiento descontrolado y posteriormente la invasión de tejidos a distancia[19].

En el Proyecto del Genoma del Cáncer se ha demostrado que las células neoplásicas son portadoras al menos 60 mutaciones o más en múltiples genes reguladores de la proliferación celular[20]; la mayoría de estas mutaciones son esporádicas en los protooncogenes. Algunos de los protooncogenes comúnmente alterados son las cinasas dependientes de ciclinas (CDK), los receptores de la familia ErbB o Her y las proteínas RAS[20].

La identificación de alteraciones en los protooncogenes permitió entender la biología molecular del cáncer, la subclasificación molecular de las neoplasias y la implementación de nuevos tratamientos basados en la determinación de su valor pronóstico y/o predictivo. Por ejemplo, la pérdida de expresión del inhibidor de la CDK1B se asocia con un peor pronóstico en cáncer de mama, próstata, tracto gastrointestinal y pulmón[21].

El oncogén *RAS* es otro ejemplo de la relevancia de las mutaciones en los dominios cinasa de la proteína (*hot spot*), al generar una activación constitutiva independiente de la activación de receptor de crecimiento correspondiente. La utilidad clínica de los oncogenes *K-Ras* y *N-Ras* es ahora la base del diagnóstico molecular para la selección de pacientes candidatos a la terapia dirigida anti-EGFR, garantizando una respuesta clínica favorable y toxicidades innecesarias[22].

INSENSIBILIDAD A LAS SEÑALES ANTIPROLIFERACIÓN: LA ADAPTABILIDAD DE LA CÉLULA TUMORAL

El ciclo celular es un proceso regulado en la célula que produce la división en dos células hijas. La pérdida de control en el mecanismo de las vías de señalización de la proliferación celular provoca que las células malignas generen una mayor capacidad proliferativa y evasión al sistema inmunológico[23].

Las señales antiproliferativas inhiben el crecimiento de las células normales; sin embargo, al inactivarse genes supresores de tumores, se alteran los mecanismos que bloquean el crecimiento celular, como la quiescencia celular mediante G_0, en donde la célula sale del ciclo celular y detiene su crecimiento, y la inducción al estado posmitótico (estado asociado al proceso de diferenciación terminal). La mayoría de las señales antiproliferativas las regulan dos proteínas supresoras de tumor, Rb y p53, las cuales tienen un papel central en destinar si las células proliferan o entran en senescencia o en apoptosis. Se ha demostrado que el 70% de los tumores sólidos presentan alteraciones en los genes supresores de tumor[24].

RETINOBLASTOMA: EL PRINCIPAL GUARDIÁN DEL GENOMA

La proteína supresora de tumor retinoblastoma (Rb) tiene como función la restricción del paso de la fase G1 a la fase S del ciclo celular, frenando así la progresión del ciclo celular[25].

La proteína Rb interactúa con los miembros del factor de transcripción E2F (E2F1-8). La interacción entre las proteínas Rb y E2F bloquea la función transactivadora de E2F y detiene la entrada de las células a la fase S[26]. Durante la fase del ciclo celular G1, la proteína Rb está en su forma hipofosforilada, lo que evita la producción de ciclinas y CDK al unirse a la proteína E2F. Cuando las células son estimuladas para proliferar por señales externas en su microambiente, las CDK específicas a la fase G1 se acumulan y fosforilan a la proteína Rb, lo que provoca que E2F se libere y continúe el ciclo celular[27]. La desfosforilación de la proteína Rb provoca que la célula entre en senescencia (Fig. 4).

EVASIÓN DE LA APOPTOSIS: UN MECANISMO NECESARIO DEL PROCESO DE MALIGNIZACIÓN

La apoptosis es un proceso de muerte celular genéticamente programado para la eliminación de células que

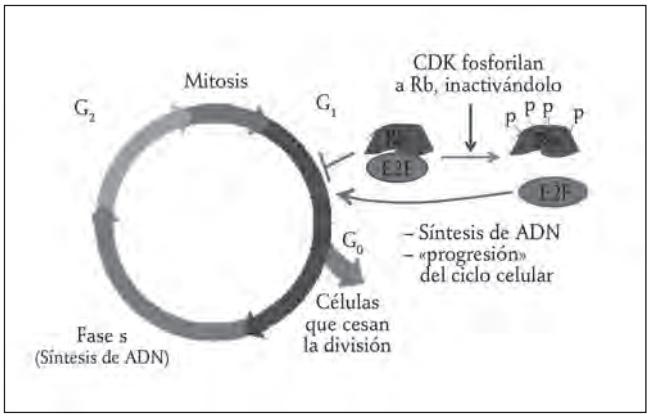


Figura 4. La proteína Rb inactiva al factor de transcripción E2F y las CDK de la fase G1 del ciclo celular fosforilan a Rb, inactivándolo. E2F es ahora activo y libre para progresar el ciclo celular, promoviendo el paso a la fase S (síntesis).

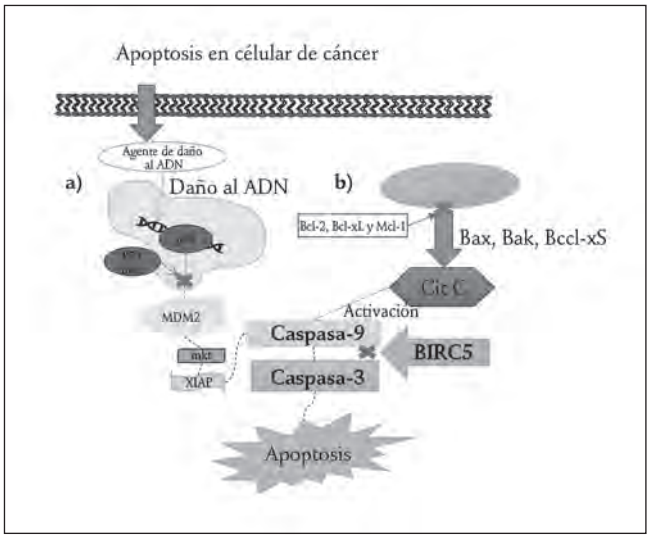


Figura 5. A: se muestra la vía extrínseca de la apoptosis iniciada por fármacos que causan daño al ADN. En condiciones normales, la proteína p53 («guardián del genoma») censa el daño al ADN y dispara la función de MDM2 activando las caspasas y la apoptosis. Existen mutaciones que provocan la pérdida de función de p53, evitando la muerte de la célula cuando existe un daño en su ADN. B) la vía intrínseca de la apoptosis activa proteínas proapoptóticas (Bax, Bak, Bccl-xS) que liberan el citocromo C del interior de la mitocondria al citosol para activar caspasas y la apoptosis. En presencia de proteínas antiapoptóticas (Bcl-2, Bcl-xL y Mcl-1) se estabiliza la permeabilidad de la membrana mitocondrial bloqueando el transporte del citocromo C, evadiendo así la apoptosis.

tienen una alteración o disfunción irreparable; se ha demostrado que puede inducirse también en algunas enfermedades humanas. El proceso celular inicia con una condensación celular y la formación de vesículas que serán fagocitadas y digeridas por células vecinas[28]. Se conocen dos vías de inducción a la apoptosis: la vía mitocondrial, denominada vía intrínseca, y la vía inducida por receptores de muerte, denominada vía extrínseca[29] (Fig. 5).

La apoptosis se puede activar cuando el daño genético en la célula excede su capacidad de los mecanismos de reparación[30]. El estudio de la apoptosis tiene más de 40 años, surgió como estudio de porqué de manera espontánea en tumores se presenta y se exacerba con los tratamientos de radioterapia o quimioterapia. Otra observación se dio por la resistencia a la apoptosis en las células malignas. Cuando la apoptosis se activa, afecta a células aisladas, a diferencia de la necrosis, que afecta a las células perimetrales[28].

Múltiples factores participan en la apoptosis, como la cinasa receptora adrenérgica, la cual fosforila al promotor Bcl-2 asociado a muerte en el aminoácido Ser136 y activa la formación del dímero Bcl-2/Bcl-X suprimiendo la apoptosis. De igual manera, Erk 1/2 son proteínas cinasas que regulan la meiosis, mitosis y otros procesos celulares, pero al fosforilarse por la acción de la proteína MEK se activan factores de transcripción, como ELK1, promoviendo la apoptosis[31].

El gen supresor de tumor *p53* tiene la tasa más alta de mutaciones en tumores sólidos[32] y codifica para la proteína P53, que induce apoptosis cuando hay un evento genotóxico con agentes terapéuticos que provocan daño al ADN (ciclofosfamida, cisplatino, doxorubicina, etc.). Los tratamientos con agentes genotóxicos que dañan el ADN en condiciones normales incrementan la expresión de P53, que actúa a nivel transcripcional con las proteínas MDM2, p21WaF1/Cip1, activadoras naturales del gen p53. Se ha demostrado que la proteína *P53* mantiene la supervivencia de las células malignas en el pulmón al inhibir la activación de la caspasa-3[29].

Las proteínas proapoptóticas (Bax, Bak, Bccl-xS) inducen la liberación del citocromo C de la mitocondria al citosol activando la caspasa-9 y la caspasa-3, e induciendo la apoptosis; las proteínas antiapoptóticas (Bcl-2, Bcl-xL y Mcl-1) inhiben la liberación del citocromo C y evitan la apoptosis.

Se ha demostrado que la familia de las proteínas del linfoma de células β (Bcl-2) inhibe la apoptosis vía mitocondrial por estabilización de la permeabilidad de su membrana interna. Bcl-2 protege las células tumorales de la toxicidad promoviendo la supervivencia celular por regulación positiva de la expresión de los genes *p27* y *p130*. Además, junto con Bcl-2 y Bcl-xL, regulan negativamente el proceso apoptótico al aumentar la resistencia al tratamiento con citotóxicos en cáncer de laringe y mesotelioma, disminuyendo los efectos citotóxicos del tratamiento con cisplatino, gemcitabina o combinados[33].

La proteína BIRC5 o survivina pertenece a la familia de inhibidores de la apoptosis (AIP), pues inhibe la activación de las caspasas. La determinación de la sobreexpresión de esta proteína (AIP) podría ser un marcador predictor de la respuesta a la quimioterapia en pacientes con mieloma, linfoma, cáncer de seno, ovario y vejiga[30].

ANGIOGÉNESIS: CRECER O NO CRECER

La angiogénesis es el proceso biológico por el cual se generan y crecen nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos sanguíneos preexistentes. Es un mecanismo importante y esencial en el desarrollo embrionario, en la regeneración de tejidos y en la cicatrización de heridas[34-36].

La observación inicial de la inducción de neovascularización en el tejido tumoral se produjo a principios de 1960, al inocular células tumorales dentro de órganos aislados perfundidos. Cuando el tumor era trasplantado al ratón, éste comenzaba a neovascularizarse y crecía más de 1,000 veces que en el órgano aislado.

La angiogénesis tumoral es un proceso en el que se induce la formación de vasos sanguíneos intratumorales a partir de las mismas células tumorales, promoviendo la formación de nuevos vasos sanguíneos en el tumor para su desarrollo y crecimiento. Este proceso se denomina mimetismo vasculogénico[37].

En 1971, J. Folkman propuso la siguiente hipótesis: el tumor, al incrementar su población celular, produce un aumento de nuevos capilares sanguíneos. Posteriormente, Muthukkaruppan, et al. demostraron la importancia del proceso de angiogénesis tumoral, al inocular en ratones células tumorales en distintas áreas de un mismo órgano y observar que las células tumorales inoculadas en el área del órgano donde había mayor vascularización generaron un tumor que creció más de 3 mm^3; en cambio, con células inoculadas donde no había circulación el tumor formado no rebasó los 2 mm^3. El proceso de angiogénesis tumoral empieza cuando las células tumorales liberan proteínas que envían señales al tejido circundante. Esta señalización activa genes específicos que, a su vez, producen proteínas estimulantes para el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos. La angiogénesis se activa también por hipoxia en los tejidos para mantener una oxigenación adecuada.

Cuando un tejido sufre hipoxia, se activan mecanismos que inducen la expresión de proteínas proangiogénicas. Dentro de los primeros factores activados se encuentran los factores inducidos por la hipoxia (HIF)[38,39], los cuales activan la expresión de genes proangiogénicos (Fig. 6). El proceso de angiogénesis es complejo, y en él participan un gran número de receptores (TGFBR-1 y 2, TIE-1 y 2, receptor del factor del crecimiento de los fibroblastos [FGFR] y receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular [VEGFR]), ligandos (factor de crecimiento del endotelio vascular [VEGF]) y factores de transcripción (factor de crecimiento transformante β [TGF-β], ANGP1, HIF-α, factor del crecimiento de los fibroblastos [FGF] y CREB1).

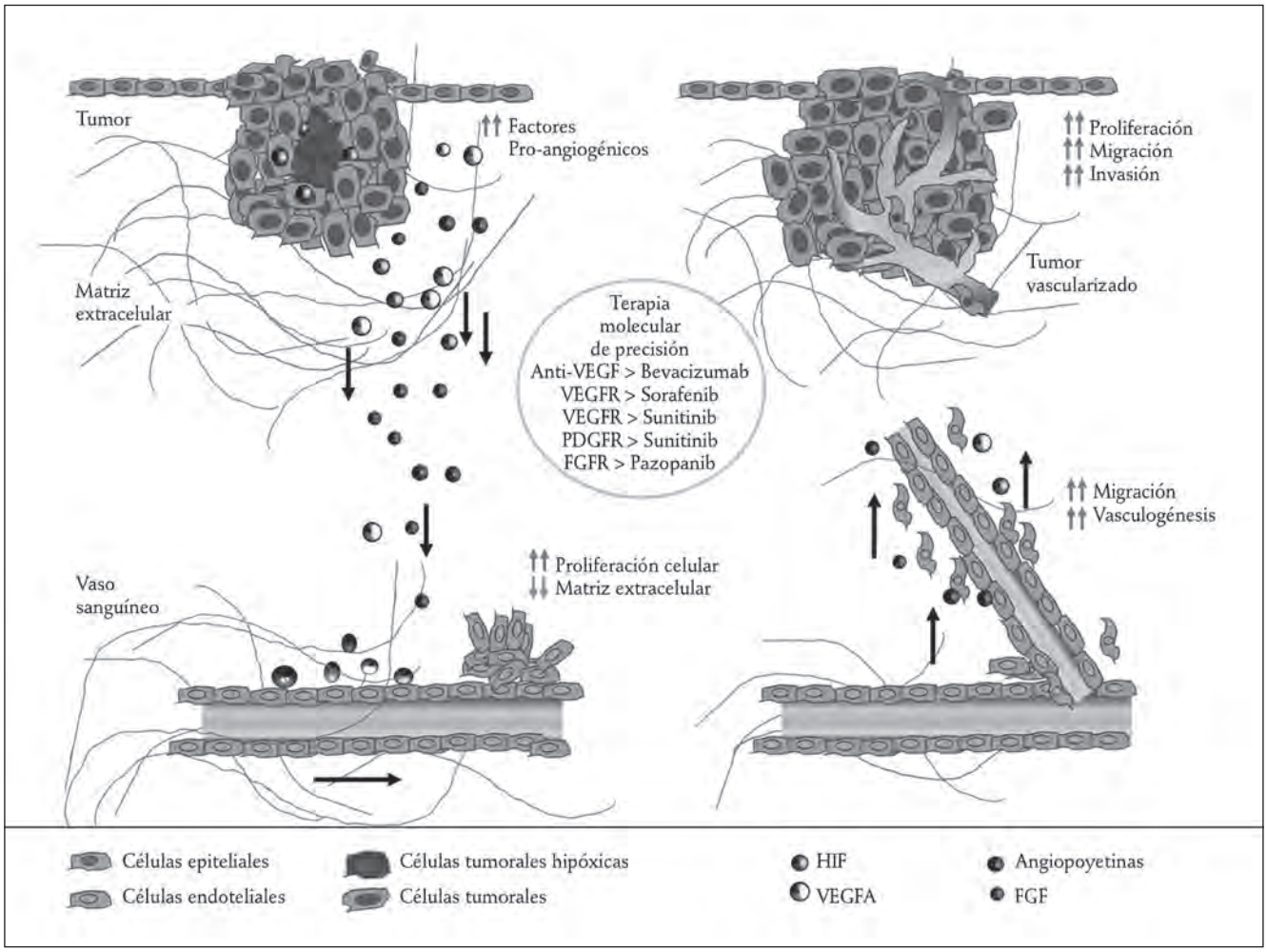


Figura 6. Angiogénesis tumoral. En la imagen se ilustra el proceso de angiogénesis tumoral, en el cual, de manera inicial, las células tumorales hipóxicas que se encuentran en la parte más interna del tumor empiezan a liberar el HIF-α, el cual va a estimular a las demás células tumorales para que liberen otros factores proangiogénicos, como la angiopoyetina I y II, VEGF-A y B, FGF y TGF-β entre otros, que formarán un gradiente e inducirán a las células endoteliales que se encuentran en un vaso sanguíneo adyacente. Las células endoteliales, en respuesta a los estímulos de los factores proangiogénicos, empezarán a liberar al medio metaloproteasas, las cuales degradarán la matriz extracelular; a la par, se liberan factores que inducen la proliferación celular, y promoverá la migración de las células endoteliales en dirección al gradiente de factores proangiogénicos, de modo que el nuevo vaso sanguíneo irá creciendo en dirección al tumor hasta vascularizarlo por completo. La vascularización del tumor proveerá a las células tumorales de nutrientes y oxígeno, y servirá como ruta de escape, mediante la cual algunas células tumorales podrían alcanzar el torrente sanguíneo. La utilización de inhibidores y anticuerpos monoclonales son estrategias terapéuticas que se han desarrollado a partir del conocimiento del mecanismo de la angiogénesis, convirtiéndose así en terapia molecular de precisión.

En la actualidad se han desarrollado estrategias antiangiogénicas de blanco molecular para el tratamiento de distintos tipos de cáncer, pues los blancos son receptores de factores proangiogénicos. Uno de los tratamientos más empleados es el uso de anticuerpos monoclonales anti-VEGF (bevacizumab).

También se han desarrollado inhibidores (pequeñas moléculas) que se unen de manera específica a los receptores de superficie en las células endoteliales, bloqueando su interacción con factores proangiogénicos e inhibiendo la cascada de señalización que induce la angiogénesis. Algunas de estas moléculas son: el sunitinib, una molécula pequeña aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de distintos tipos de cáncer y que tiene como blanco los dominios tirosina cinasa en los receptores PFGFR y VEGFR; de manera similar, el inhibidor sorafenib aprobado por la FDA y Agencia Europea del Medicamento se encuentra recomendado para el tratamiento del cáncer renal, hepático y tiroideo, pues esta molécula se une de manera específica al dominio tirosina cinasa del receptor VEGFR, y finalmente está el inhibidor pazopanib, una molécula multiblanco capaz de unirse a los receptores VEGFR, receptor del factor del crecimiento de los fibroblastos (FGFR) y KIT, e inhibir la angiogénesis y otros procesos asociados al cáncer en pacientes con liposarcoma y cáncer renal, entre otros.

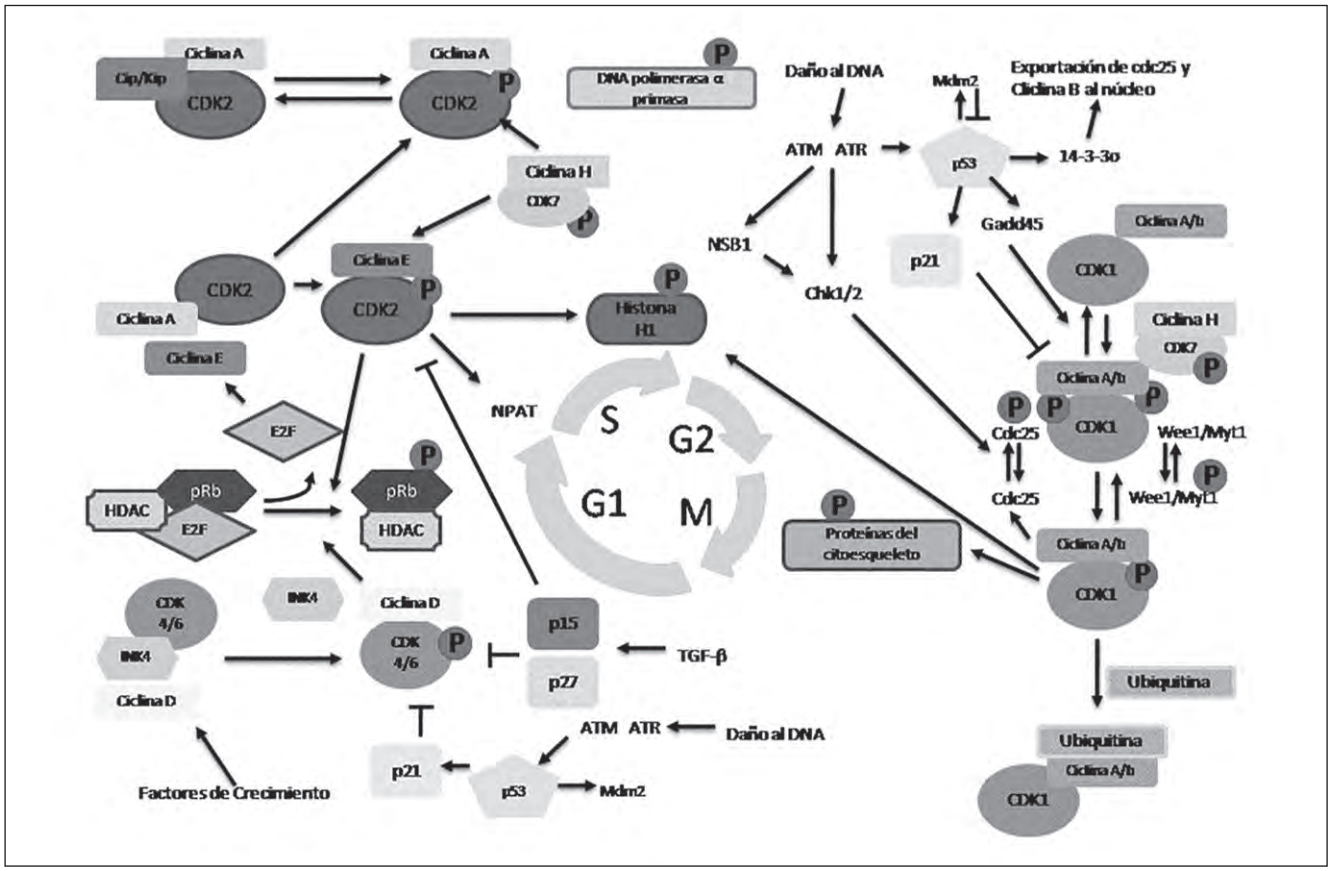


Figura 7. Proteínas, ciclinas y CDK en la regulación del ciclo celular.

La hipótesis del crecimiento tumoral dependiente de la angiogénesis es conceptualmente la observación de que es necesaria, pero no suficiente, para continuar el crecimiento tumoral, y aunque la ausencia de angiogénesis puede limitar el crecimiento tumoral, la angiogénesis en un tumor permite, pero no garantiza, el crecimiento tumoral[40].

PROLIFERACIÓN: EL ILIMITADO POTENCIAL REPLICATIVO EN EL CÁNCER

En los organismos, las células se encuentran en estado quiescente y sólo algunas células especializadas como las hematopoyéticas o las epiteliales mantienen su actividad proliferativa[41]. Para ello, la célula realiza una serie de procesos biomoleculares denominados en conjunto ciclo celular, que consiste en cuatro fases: G1, S, G2 y M. La transición de una fase a otra en el ciclo celular es regulada por diferentes proteínas, CDK, ciclinas y proteínas que regulan positiva (protooncogenes) o negativamente (genes supresores de tumor).

La unión de las ciclinas a las CDK es necesaria para la correcta función del ciclo celular. Estos complejos son regulados por inhibidores de cinasas dependientes de ciclina (CKI). Se conocen dos familias de CKI: la familia INK4, que incluye a p15, p16, p18 y p19, e inactiva a las CDK4 y 6 en la fase G1 bloqueando el sitio de unión de la cliclina D; y la familia Cip/Kip, que presenta a p21, p27 y p57, que inhiben los complejos de las CDK con las ciclinas en las fases G1 y M, E complejo CDK4/6-ciclina D, activa al gen supresor de tumor *Rb* inhibiendo el complejo de las proteínas desacetilasas de histona en fase G1 y liberando los factores de transcripción E2F-1 y DP-1 que regulan genes necesarios para la progresión de la fase S. Por su parte, la unión de p53 a los genes *14-3-3p* y *GADD45* secuestra a Cdc25c fosforilada, una fosfatasa del complejo ciclina B/Cdc2 esencial para la transición G2/M[42].

Para resguardar la integridad de los cromosomas al final del ciclo celular, la célula cuenta con una estructura en cada extremo de los cromosomas conocida como telómero, que, junto con la telomerasa y algunas proteínas chaperonas, sirve como una capucha protectora para proteger de la degradación del material genético tras completarse cada ciclo de replicación[43] (Fig. 7).

Las mutaciones esporádicas o heredadas en los genes que participan en estas vías de vigilancia contribuyen a

incrementar el riesgo de desarrollo de cáncer[44]. Alteraciones de las moléculas CDK han sido reportadas en cáncer, aunque con baja frecuencia. La sobreexpresión de CDK4 se ha identificado en líneas celulares de melanoma, sarcoma y glioma. Mutaciones en los genes de CDK4 y CDK6 resulta en la pérdida de unión con los CKI. Además, la sobreexpresión de CDK1 y CDK2 ha sido reportada en adenomas y carcinoma de tejido adenomatoso. La expresión aberrante de la ciclina D1 ha sido reportada en cánceres humanos. La traslocación del gen de la ciclina D1 es asociada a malignidad de células β incluyendo linfoma, cáncer de mama, vejiga, pulmón y carcinoma de células escamosas. Por su parte, la sobreexpresión de las ciclinas D2 y D3 y E es observada en cáncer de mama, colon y en leucemia linfoblástica y mieloide aguda. Cdc25A y Cdc25B, miembros de familia Cdc25, han sido observadas con sobreexpresión y asociada con formación tumoral en leucemia linfoblástica y mieloide[44]. Se sabe que las mutaciones en los locus p53 ocurre en los cánceres de colon, seno, hígado y pulmón. De hecho, el involucramiento de la p53 en neoplasia es más frecuente que la de cualquier otro supresor tumoral o de cualquier protooncogén[46]. Por otro lado, algunos estudios sugieren que los patrones alterados de la expresión de la pRB se asocian a diferentes tipos de neoplasias malignas: sarcomas, cáncer pulmón, carcinomas primarios de células no pequeñas de pulmón, carcinoma hepatocelular y cáncer de mama[45].

Actualmente para el tratamiento del cáncer se han encontrado moléculas que inhiben a las CDK. Probados a nivel clínico, el flavopiridol y el UCN-01 han mostrado una actividad antitumoral e inhibir las funciones relacionadas a las CDK: no sólo bloquean la proliferación de células neoplásicas, sino que también inducen la muerte celular programada[46]. Otras moléculas como los butirolactona y los flavonoides actúan sobre CDK1 y CDK2 e inhiben la proliferación de líneas celulares de cáncer de pulmón, colon, páncreas, leucemias y linfomas. Los paullones actúan sobre los complejos de las ciclinas/CDK e inhiben la transición de G1 a S en células de mama. Por su parte, los índoles inhiben las CDK y bloquean la transición de las fases G1/S y G2/M. p53 es un atractivo blanco terapéutico en la oncología, inhibiendo su unión con Mdm2 o diseñando compuestos que estabilizan o activan a las proteínas mutantes de p53. Aunque en ciertos tipos de cánceres la sobrerregulación de la telomerasa ocurre en estadios tempranos. La introducción de hTERT antes o entre la senescencia y la crisis celular resulta en una inmortalización directa[47]. La habilidad de las células para detener el ciclo celular después de sufrir un daño al ADN es crucial cuando los genes se alteran, las células proliferan descontroladamente y se produce cáncer. Actualmente hay investigaciones en busca de fármacos anticancerígenos, los principales candidatos para tales estrategias.

METÁSTASIS: EL CAMINO ABERRANTE DE LA EXPANSIÓN CLONAL

En el inicio de la cascada de las metástasis, la angiogénesis facilita la expansión del tumor primario y proporciona un incremento del área de superficie vascular que permite que el tumor escape dentro de la circulación y la expansión de implantes metastásicos. El melanoma cutáneo menor de 0.76 mm de profundidad rara vez produce metástasis, mientras que los mayores de 1 mm tienen un potencial metastásico y letal. Esto se asocia a angiogénesis en la dermis, así como a neovascularización tumoral. La neovascularización en tumores humanos actualmente se puede medir con anticuerpos que identifican específicamente células endoteliales, tales como el antígeno relacionado con el factor VIII. Este método revela correlación directa entre la alta densidad microvascular en el corte histológico de un cáncer de mama invasor y la ocurrencia de metástasis.

Las metástasis a ganglios linfáticos también dependen de la angiogénesis del tumor primario; la neovascularización puede incrementar la presión y el flujo de linfa del tumor hacia los ganglios linfáticos regionales. La mayoría de los tumores nacen sin actividad angiogénica, existen en el estadio *in situ* sin neovascularización por periodos largos. La neovascularización empieza cuando un subgrupo de células dentro del tumor cambia hacia el fenotipo angiogénico. En algunos casos este cambio puede ocurrir antes de que el tumor esté completamente desarrollado (etapas preneoplásicas o preinvasoras).

Finalmente, la descripción y el conocimiento de los procesos celulares comunes en todos los tipos de cáncer denominados «sellos del cáncer» representan una fuente invaluable de posibilidades y opciones, donde la investigación ha sentado las bases moleculares de dichos procesos, las cuales han servido como plataforma para el desarrollo de nuevas estrategias para el tratamiento del cáncer encaminándonos en dirección hacia una medicina personalizada y de precisión, en donde al silenciar o inhibir determinadas moléculas podamos abatir o controlar enfermedades complejas como el cáncer, generando menores efectos secundarios que impacten en la calidad de vida de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cotran R, Kumar V, Collins T. Robbins Patología Estructural y Funcional. 6.ª ed. Madrid: Mc Gray-Hill; 2000, Interamericana.
2. Willingham AT, Deveraux QL, Hampton GM, Aza-Blanc P. RNAi and HTS: exploring cancer by systematic loss-of-function. Oncogene. 2004;23(51):8392-400.
3. Valko M, Izakovic M, Mazur M, Rhodes CJ, Telser J. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. Mol Cell Biochem. 2004;266(1-2):37-56.
4. Dey P. Aneuploidy and malignancy: an unsolved equation. J Clin Pathol. 2004;57(12):1245-9.
5. Piqueras JF. Los microRNAs como genes de susceptibilidad en cáncer. Carmen Espinós; 2008. p. 21.
6. Stéhelin D. The transforming gene of avian tumor viruses. Pathol Biol (Paris). 1976;24(8):513-5.

7. Hethcote HW, Knudson AG. Model for the incidence of embryonal cancers: application to retinoblastoma. Proc Natl Acad Sci U S A. 1978;75(5):2453-7.
8. Gillison ML. Human papillomavirus-associated head and neck cancer is a distinct epidemiologic, clinical, and molecular entity. Semin Oncol. 2004;31(6):744-54.
9. Shah KV. Simian virus 40 and human disease. The University of Chicago Press; 2004.
10. Williams J, et al. E1A-based determinants of oncogenicity in human adenovirus groups A and C. En: Adenoviruses: Model and Vectors in Virus-Host Interactions. Springer; 2004. p. 245-88.
11. Akashi M, Koeffler HP. Li-Fraumeni syndrome and the role of the p53 tumor suppressor gene in cancer susceptibility. Clin Obstet Gynecol. 1998;41(1):172-99.
12. Vousden KH, Prives C. P53 and prognosis: new insights and further complexity. Cell. 2005;120(1):7-10.
13. Wu TJ, Schrimi LM, Chen QR, et al. Generating a focused view of disease ontology cancer terms for pan-cancer data integration and analysis. Database (Oxford). 2015;2015:bav032.
14. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. N Engl J Med. 1988;319(9):525-32.
15. Amaro A, Chiara S, Pfeffer U. Molecular evolution of colorectal cancer: from multistep carcinogenesis to the big bang. Cancer Metastasis Rev. 2016;35(1):63-74.
16. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell. 2000;100(1):57-70.
17. Cooper GM, Hausman RE. The cell. Sinauer Associates Sunderland; 2000.
18. Williams GH, Stoeber K. The cell cycle and cancer. J Pathol. 2012;226(2):352-64.
19. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011;144(5):646-74.
20. Marston AL, Amon A. Meiosis: cell-cycle controls shuffle and deal. Nature reviews. Nat Rev Mol Cell Biol. 2004;5(12):983-97.
21. Sgambato A, Cittadini A, Faraglia B, Weinstein IB. Multiple functions of p27Kip1 and its alterations in tumor cells: a review. J Cel Physiol. 2000;183(1):18-27.
22. Spano JP, Milano G, Vignot S, Khayat D. Potential predictive markers of response to EGFR-targeted therapies in colorectal cancer. Crit Rev Oncol Hematol. 2008;66(1):21-30.
23. Amin ARMR, Karpowicz PA, Carey TE, et al. Evasion of anti-growth signaling: a key step in tumorigenesis and potential target for treatment and prophylaxis by natural compounds. Semin Cancer Biol. 2015;35 Suppl:S55-S77.
24. Kohno T, Yokota J. How many tumor suppressor genes are involved in human lung carcinogenesis? Carcinogenesis. 1999;20(8):1403-10.
25. Dyson N. The regulation of E2F by pRB-family proteins. Genes Dev. 1998;12(15):2245-62.
26. Frolov MV, Dyson NJ. Molecular mechanisms of E2F-dependent activation and pRB-mediated repression. J Cell Sci. 2004;117(11):2173-81.
27. Samarasinghe B. The Hallmarks of Cancer: 2 – Insensitivity to Antigrowth Signals. Scientific American; 2013.
28. Kerr JF, Winterford CM, Harmon BV. Apoptosis. Its significance in cancer and cancer therapy. Cancer. 1994;73(8):2013-26.
29. Villamor N. Apoptosis: mecanismos celulares e implicaciones clínicas. Haematol. 2004;89:126-48.
30. Herr I, Debatin KM. Cellular stress response and apoptosis in cancer therapy. Blood. 2001;98(9):2603-14.
31. Zheng H. The molecular mechanisms of chemoresistance in cancers. Oncotarget. 2017.
32. Harris CC. Structure and function of the p53 tumor suppressor gene: clues for rational cancer therapeutic strategies. J Natl Cancer Inst. 1996;88(20):1442-55.
33. Lu D, Shi HC, Wang ZX, Gu XW, Zeng YJ. Multidrug resistance-associated biomarkers PGP, GST-π, Topo-II and LRP as prognostic factors in primary ovarian carcinoma. Br J Biomed Sci. 2011;68(2):69-74.
34. Mustonen T, Alitalo K. Endothelial receptor tyrosine kinases involved in angiogenesis. J Cell Biol. 1995;129(4):895-8.
35. Beecken WD, Fernández A, Joussen AM, et al. Effect of antiangiogenic therapy on slowly growing, poorly vascularized tumors in mice. J Natl Cancer Inst. 2001;93(5):382-7.
36. Nishida N, Yano H, Nishida T, Kamura T, Kojiro M. Angiogenesis in cancer. Vasc Health Risk Manag. 2006;2(3):213-9.
37. Krock BL, Skuli N, Simon MC. Hypoxia-induced angiogenesis: good and evil. Genes Cancer. 2011;2(12):1117-33.
38. Lu X, Kang Y. Hypoxia and hypoxia-inducible factors: master regulators of metastasis. Clin Cancer Res. 2010;16(24):5928-35.
39. Hoeben A, Landuyt B, Highley MS, et al. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. Pharmacol Rev. 2004;56(4):549-80.
40. Dass CR. Tumour angiogenesis, vascular biology and enhanced drug delivery. J Drug Target. 2004;12(5):245-55.
41. Morgan DO. The cell cycle: principles of control. New Science Press; 2007.
42. Blackburn EH. Structure and function of telomeres. Nature. 1991;350(6319):569-73.
43. Kastan MB, Bartek J. Cell-cycle checkpoints and cancer. Nature. 2004;432(7015):316.
44. López Marure R. La regulación del ciclo celular y el cáncer. Vertientes. Revista Especializada en Ciencias de la Salud. 6(1).
45. Morales MG, Soel EJ, Maldonado VR, et al. Gen supresor de tumor p53 como factor de recurrencia y progresión en cáncer de vejiga. Rev Mex Urol 2005;65(3):183-91.
46. Rodríguez-Cruz M, del Prado M, Salcedo M. Perspectivas en la genómica del retinoblastoma: Implicaciones del gen supresor de tumor RB1. Rev Invest Clin. 2005;57(4):572-81.
47. Shay JW, Wright WE. Role of telomeres and telomerase in cancer. Semin Cancer Biol. 2011;21(6):349-53.

CAPÍTULO 4

Etapificación en cáncer

M. Martínez Martínez

Las neoplasias malignas tienen como característica un crecimiento desordenado celular, pueden formar masas o tumores en el sitio en el que se originan, y tienen la capacidad de invadir tejidos vecinos y desarrollar crecimiento locorregional y a distancia.

La extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico es importante porque ayuda a determinar el estado de la enfermedad, el plan terapéutico ideal y, lo más importante, determina el pronóstico de la enfermedad. Se sabe de forma global que los tumores confinados al sitio en el que se originaron tienen mejor oportunidad de cura o mejor evolución global que aquéllos que presentan extensión del tumor a tejidos vecinos o a distancia.

La mayoría de las neoplasias sólidas tienen un patrón de crecimiento o diseminación ordenado que va de local a zonas linfáticas regionales y a distancia, esta última derivada de diseminación hematológica sistémica. Para su estudio y manejo se han realizado varias clasificaciones. En la actualidad, la más usada es conocida como TNM y fue desarrollada entre 1943 y 1952 por P. Denoix en el Instituto Gustave Roussy en Francia, modificada y publicada en 1977 por el *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) y la Unión Internacional Contra el Cáncer y es actualizada cada 6-8 años[1,2].

Es una clasificación basada en características de extensión anatómica. La descripción de «T» deriva de las características del tumor primario, y en la mayoría de las neoplasias es un parámetro en milímetros o centímetros (mama, melanoma, cervicouterino), pero en algunas otras neoplasias se determinará de acuerdo a la extensión en los estratos de los epitelios o extensión a tejidos circundantes (tubo digestivo, piel, endometrio, vulva, vía biliar). La descripción de «N», que deriva de la palabra inglesa nodal, hace referencia a los ganglios linfáticos o de la zona linfoportadora relacionada con la región del tumor. Y en cuanto a la descripción de «M», tomada de la palabra *metástasis*, y como su nombre indica, describirá la presencia o no de actividad tumoral distal[3].

En conjunto, estos tres parámetros morfológicos del tumor son agrupados, validados en grandes series de pacientes y basados en algoritmos nos proporcionan información que se traduce en grupos homogéneos de pacientes (etapas), y cada uno de ellos presenta diferencias pronósticos de la enfermedad.

Estas etapas, al proporcionar información pronóstica, nos auxilian a determinar el tratamiento que beneficiaría mejor al paciente. Por ejemplo, nos ayudaría a elegir si es mejor operar a un paciente de forma primaria o someterlo a quimioterapia con fines neoadyuvantes.

Esta clasificación es el estándar global para las enfermedades oncológicas, aunque cabe mencionar que con el paso del tiempo se han encontrado otros factores pronósticos aparte de los de TNM con gran relevancia en el pronóstico, como marcadores tumorales y perfiles biológicos, que han ayudado a definir tratamientos más específicos.

La clasificación TNM presenta diferentes nomenclaturas relacionadas a la forma y momento en que se realiza la evaluación, ya sea evaluación clínica prequirúrgica o posterior a algún tratamiento, o si la lesión a estudiar es secundaria a una recurrencia tumoral.

La información de TNM deben ser consignada en el expediente en el momento de realizar la etapificación. Cuando está basada en parámetros macroscópicos, es decir, en los datos clínicos iniciales con los que el paciente es recibido en la consulta, sin haberse sometido a algún tratamiento previo (clasificación puramente clínica), se le asigna como prefijo la letra «c» (cT, cN, cM), y para su evaluación nos valemos, aparte de la exploración clínica, en estudios endoscópicos o imagenológicos que nos den una medida aproximada de la lesión o extensión del tumor.

Si el paciente es sometido a resección quirúrgica de forma inicial y los hallazgos tumorales originales están basados en reportes histopatológicos, para su consignación se escribe el prefijo «p» (pT, pN, pM), y comúnmente esta descripción es más exacta con respecto a los hallazgos clínicos. A modo de ejemplo, una mujer que presenta tumoración de mama clínicamente de 3 cm sería clasificada como cT2, y suponiendo que esa misma paciente fuera sometida a cirugía y el hallazgo de patología refiriera que el tumor es realmente de 1.5 cm, la descripción patológica

se describiría como pT1, y esta diferencia tomaría una gran relevancia.

Otra variable en esta clasificación es cuando la extensión de la enfermedad se documenta posterior a recibir algún tipo de tratamiento oncológico regularmente con la intención de reducir el tamaño o extensión de la enfermedad, como quimioterapia, radioterapia o inmunoterapia –tratamientos denominados neoadyuvantes–. Cuando se describe la lesión, se aplica la letra «y» y se acompaña de «c» o «p» dependiendo de si la medición previa a neoadyuvancia fue clínica o patológica (ycT, ycN, ycM o ypT, ypN, ypM), lo cual nos ayuda a determinar fundamentalmente el tipo de respuesta que presentó ante el tratamiento y de forma indirecta nos ayudaría a determinar la secuencia de tratamiento para fines de seguimiento. Los pacientes que son sometidos a neoadyuvancia no cambian de etapa durante su manejo, y en estos casos la etapa cínica inicial es la regidora del manejo oncológico.

En caso de que un paciente después de tratamiento y periodo libre de enfermedad presente recurrencia de la misma se usará la letra «r» para nombrar la enfermedad, tomando en cuenta que la etapa inicial no cambia ni con progresión ni en recurrencia (rTNM)[2-4].

Cuando alguno de los componentes de la enfermedad en el momento de iniciar la clasificación nos son desconocidos o no es posible medirlos de forma inicial, se utiliza la letra «x», esto sólo para los parámetros T o N; en caso de M desconocida se describe como cM0, y este parámetro debe ser usado lo menos posible, ya que lo ideal es contar con una clasificación adecuada.

Por último, en caso de que la enfermedad sea un hallazgo de autopsia, para nombrarla se usará la letra «a» antes de las características de TNM (aTNM).

Toda esta nomenclatura proporciona a los médicos de forma breve la información global sobre el estado de la enfermedad. Cabe recalcar que la etapa de la enfermedad inicial es la más importante, y que una vez calificada no cambia y debe ser ésta la que dirija la decisión terapéutica a seguir.

Profundizando en el tema de las características tumorales mencionadas en el TNM, cada una de ellas varía dependiendo de la neoplasia estudiada; no son las mismas características de T en cáncer de mama a los parámetros de T en cáncer renal o melanoma, pues cada una de estas neoplasias tiene modificaciones en supervivencia dependiendo del tamaño, involucramiento de ganglios linfáticos o invasión a distancia.

En lo que se refiere al tamaño de la lesión, el denominado T varía dependiendo del tipo de lesión que se esté estudiando. De forma lógica, podemos concluir que a mayor tamaño del tumor, la enfermedad es más avanzada, pero esta característica no sólo se limita a tamaños, sino que también es comúnmente asociada a expansión en las estructuras que les dieron origen o a la profundidad que invade en el tejido. Por ejemplo, en cáncer de mama la lesión denominada T1 sería aquélla ≤ 2 cm, mientras que la lesión T4 sería aquélla de cualquier tamaño que tuviera expansión a tórax o piel. En mujeres con senos pequeños o en hombres con cáncer de mama no se requiere una lesión voluminosa para tener un tumor de características T4 y, sin embargo, el hecho de que el tumor invada estructuras vecinas sí presenta una traducción pronóstica importante en la supervivencia a cinco años, ya que disminuye del 87 al 41%[5,6].

Para la estimación clínica del T se puede acudir a estudios de imagen, como tomografía, resonancia magnética, ultrasonido o incluso, en caso de cáncer de mama, mastografía.

Con los actuales métodos de pesquisa en cáncer, los diagnósticos tempranos son más frecuentes, y tenemos tumores más pequeños que tratar. En consecuencia, las dimensiones de la lesión en milímetros han hecho que la clasificación en algunos tipos de tumores, como en el cáncer de mama, se subdividan, y estos subgrupos también tienen significancia pronóstica. Por ejemplo, la lesión cT1 que se define como una lesión ≤ 2 cm, con lesiones más pequeñas se ha dividido en los subgrupos: T1m1, que se refiere a una lesión invasora ≤ 1 mm en su mayor dimensión; T1a, aquélla que mide más de 1 mm pero es ≤ 5 mm; T1b, que mide de 5 a 10 mm, y T1c, que sería la lesión > 10 mm hasta los 20 mm[5,7].

En algunos tumores, como melanoma, la medición de T depende de la profundidad de la lesión en lugar del tamaño del eje mayor. En este caso, se debe a que esta neoplasia tiene afinidad importante por la diseminación linfática, y a mayor profundidad, la posibilidad de invasión y migración linfática se eleva, lo cual representa mayor riesgo de enfermedad diseminada y muerte. Este efecto se puede observar en la figura 1, que muestra que a medida que el

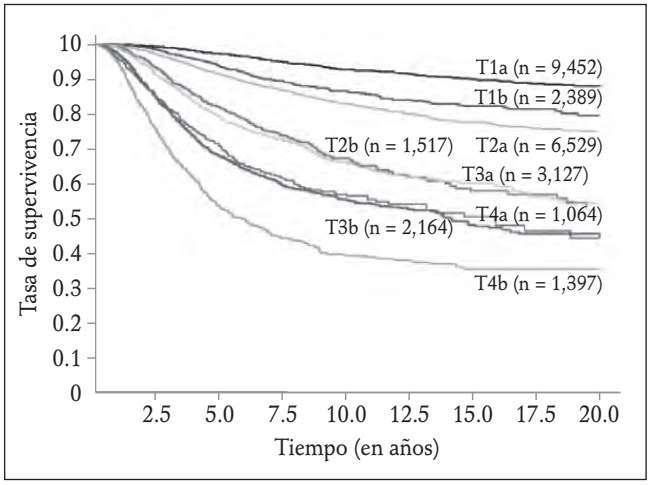


Figura 1. Curvas de supervivencia en melanoma de AJCC[8].

Tabla 1. Tasa de recurrencia local dependiendo del tamaño de tumor, compromiso del ganglio y extensión de la cirugía[10].

	Mastectomía radical			Mastectomía radical modificada		
Tamaño del tumor en centímetros	< 2 cm	2.1-5 cm	> 5 cm	< 2 cm	2.1-5 cm	> 5 cm
Tasa de recurrencia locorregional (%)	6.8 (3/44)	2.8 (1/36)	0 (0/4)	6.5 (4/62)	5.6 (3/54)	10.0 (1/10)
Ganglios linfáticos enfermos	0	1-3	Más de 4	0	1-3	Más de 4
Tasa de recurrencia locorregional (%)*	5.5 (6/109)	7.5 (5/67)	11.0 (11-57)	6.1 (11/81)	16.9 (14/83)	24.7 (18/73)

*$p < 0.0001$.

Tabla 2. Relación del tamaño del tumor en el momento del diagnóstico y la supervivencia a 15 años de acuerdo a la presencia o no de ganglios linfáticos enfermos[11].

Tamaño del tumor	Tamaño medio del tumor (cm)		Supervivencia después de 15 años (IC 95%)	
	Ganglio (+)	Ganglio (–)	Ganglio (+)	Ganglio (–)
0.1-1 cm	0.7	0.6	80.4 (71.2-89.6)	91.8 (88.7-94.9)
1.1-2 cm	1.7	1.6	70.1 (63.4-76.8)	89.3 (86.2-92.4)
2.1-5 cm	3.3	3.0	47.1 (40.4-53.8)	78.5 (73.4-83.6)

valor de T (profundidad de lesión) se incrementa, la supervivencia global disminuye[8].

En lo referente a la importancia del estado de N, que describe el involucramiento de ganglios regionales, es un factor muy importante, ya que representa el primer nivel de diseminación fuera del tumor primario. En diferentes estudios realizados en varios tipos de tumor se ha encontrado una fuerte relación entre la presencia de ganglios positivos y la presencia de recurrencia a la enfermedad (Tabla 1), el involucramiento de ganglios y el tamaño de la lesión en conjunto producen disminución de la sobrevida global (Tabla 2)[9,10].

Se puede observar en la tabla 2 que ese estudio concluye que el tamaño y la presencia de ganglios linfáticos positivos tienen impacto en la sobrevida en pacientes con cáncer de mama, pues se muestra que cuando el tumor incrementa de tamaño, disminuye de forma global la supervivencia. Pero si se agrega la presencia de ganglios linfáticos positivos, el impacto es aún mayor[10]. Éste es uno de los ejemplos de la importancia de clasificar los tumores por etapas. Y con esta justificación de menor sobrevida en pacientes con ganglios positivos se pueden sugerir tratamientos más enérgicos a estos pacientes para mejorar su pronóstico.

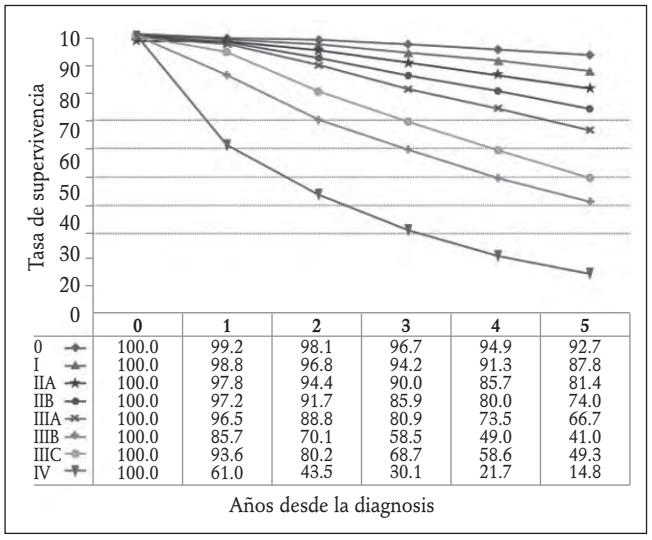
En cuanto al elemento de metástasis (M), de forma inmediata nos habla de enfermedades avanzadas, y en cuanto se realiza un diagnóstico de cáncer es obligatorio realizar estudios específicos en búsqueda de enfermedad metastásica, que incluyen ultrasonido, tomografía, resonancia magnética e incluso tomografía por emisión de positrones.

Cuando ya contamos con los elementos que incluyen la clasificación de TNM, lo siguiente es clasificar el tumor. Los que tienen características morfológicas y pronósticos similares son agrupados en grupos o también en las llamadas etapas. De forma general, se dividen en cuatro grupos de enfermedad invasora, los cuales son formados por lesiones que van de mejor a peor pronóstico y se escriben con números romanos (I, II, III y IV). La etapa I usualmente se refiere a lesiones tempranas confinadas al sitio de origen y presentan buen pronóstico, mientras que el grupo opuesto, la etapa IV, presenta poca respuesta a tratamiento y supervivencia disminuida. Las etapas II y III frecuentemente describen tumores con invasión locorregional a tejidos y ganglios. Estos últimos se pueden subdividir en subgrupos dependiendo de factores pronósticos.

Mención aparte tiene la etapa 0, que se asigna a lesiones limitadas a lesiones *in situ* y son consideradas no invasoras.

Un ejemplo de la diferencia en los pronósticos por etapa se presenta en la figura 2, donde se ve la disminución en el porcentaje de supervivencia en pacientes con cáncer de mama a medida que la etapa clínica es mayor.

Según estos resultados se puede ver por qué a algunos grupos de pacientes con pronóstico favorable el tratamiento



	0	1	2	3	4	5
0	100.0	99.2	98.1	96.7	94.9	92.7
I	100.0	98.8	96.8	94.2	91.3	87.8
IIA	100.0	97.8	94.4	90.0	85.7	81.4
IIB	100.0	97.2	91.7	85.9	80.0	74.0
IIIA	100.0	96.5	88.8	80.9	73.5	66.7
IIIB	100.0	85.7	70.1	58.5	49.0	41.0
IIIC	100.0	93.6	80.2	68.7	58.6	49.3
IV	100.0	61.0	43.5	30.1	21.7	14.8

Figura 2. Tasas de supervivencia observadas en 211,645 casos con carcinoma de mama, obtenidos de la base de datos nacional de cáncer (*Commission on Cancer of the American Collage of Surgeons* y *American Cancer Society*), diagnosticados en los años 2001 y 2002 (*AJCC Cancer Stating Manual. Seventh ed; 2010*).

se limita a control local, como el manejo quirúrgico únicamente, y a los grupos con sobrevida reducida los tratamientos pudieran ser más agresivos con el objetivo de reducir riesgos de recaída o muerte por cáncer.

Por todo lo que hemos visto, es importante que el estudiante sepa que las lesiones malignas se clasifican para obtener información pronóstica de la enfermedad, la cual ayudará al oncólogo a tomar la decisión más adecuada para tratar un paciente. En consecuencia, el análisis de la extensión de una neoplasia maligna es un protocolo obligatorio en todos los pacientes con cáncer.

FACTORES PRONÓSTICOS NO ANATÓMICOS

Como se ha explicado previamente, en el TNM sólo se toman parámetros de extensión anatómica para clasificar una neoplasia; sin embargo, existen otras características del tumor que influyen en el pronóstico y el resultado a los tratamientos, entre los que se encuentran el grado de diferenciación celular y el perfil biológico del tumor.

El grado de diferenciación celular es una escala de puntuación que indica en qué grado se diferencian la apariencia de las células cancerígenas de las células normales. Generalmente se dividen en grados (normalmente tres): las células neoplásicas con mayor parecido a una célula normal se llamarán bien diferenciadas o de grado I; las de grado II son moderadamente diferenciadas con respecto a la célula que les dio origen, mientras que las poco diferenciadas o de grado III son lesiones con poco parecido a las células del tejido que les dio origen. El factor de poca diferenciación es de mal pronóstico, por lo que, aunque no se incluye en el TNM, es obligatorio expresarlo al describir una neoplasia.

Estas otras características explican que neoplasias que tiene la misma etapa presentan resultados de tratamientos diferentes. Un ejemplo de ello es el cáncer de mama y la expresión de receptores de estrógeno, progestágeno y HER2/neu. La combinación de sobreexpresión de alguno o todos estos receptores puede influir en parámetros como recaída de enfermedad o sobrevida global, por lo que hoy en día es mandatario el conocimiento de estos parámetros aparte de la etapificación para normar el tratamiento del paciente[5].

Otros marcadores de proliferación celular, como fracción de la fase S, índice mitótico, Ki-67, análisis de mutación de genes como *EGFR, Kras* y sobreexpresión del gen *ALK*, son también características biológicas que han demostrado impacto en el pronóstico de la enfermedad. Actualmente cada uno de estos marcadores biológicos son fundamentales para la toma de decisiones terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. TNM. Union for International Cancer Control 2011. Disponible en: uicc.org/resources/tnm
2. Sobin LH. TNM: principles, history, and relation to other prognostic factors. Cancer. 2001;91(8 Suppl):1589-92.
3. Brierley J; National Cancer Institute of Canada Committee on Cancer Staging. The evolving TNM cancer staging system: an essential component of cancer care. CMAJ. 2006;174(2):155-6.
4. Cancer staging Handbook from AJCC, Purposes and principles of cancer staging. Seventh ed. p. 3-25.
5. NCCN Guidelines Index. Breast Cancer 2016. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_blocks.pdf
6. Cancer staging Handbook from AJCC. Observed survival rates of breast cancer Data fron the National Cancer Data base. p. 438.
7. Facility Oncology registry data standars (FORDS). Comission on cancer 2015. Disponible en: http//www.facs.org/media/files
8. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. 2009;27(36):6199-206. Disponible en: https://dx-.dol.org/10.1200%FJCO.2009.23.4799.
9. Beenken SW, Urist MM, Zhang Y, et al. Axillary lymph node status, but not tumor size, predicts locoregional recurrence and overall survival after mastectomy for breast cancer. Ann Surg. 2003;237(5):732-9.
10. Narod SA. Tumour size predicts long-term survival among women with lymph node-positive breast cancer. Curr Oncol. 2012;19(5):249-53.

CAPÍTULO 5

Principios del tratamiento quirúrgico del cáncer

Á. Herrera Gómez, A. Mitsuo León Takahashi y R.A. Salcedo Hernández

INTRODUCCIÓN

Actualmente la cirugía continúa siendo la terapéutica más eficaz para el cáncer, con la mayor tasa de curación a pesar de los avances importantes en el área de radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia y terapias blanco, por lo que la cirugía es parte fundamental del manejo multidisciplinario del cáncer, ya que participa en la prevención, diagnóstico, estadificación, tratamiento curativo, paliación, manejo de complicaciones y secuelas[1]. El cirujano oncólogo no sólo tiene la capacidad técnica para realizar el procedimiento quirúrgico oncológico, sino que también conoce la biología del tumor, el patrón de diseminación y debe coordinar al grupo multidisciplinario para lograr el mayor éxito en el tratamiento. Finalmente, está demostrado que a mayor número de casos tratados por un cirujano, mayor es la experiencia, son mejores los resultados inmediatos (menor morbimortalidad) y se incrementa la supervivencia global, que es un objetivo primordial para el resultado oncológico. Por ello, el equipo quirúrgico para el cáncer deberá tener experiencia en el tumor a tratar para incrementar el éxito en el tratamiento, y si esto no es posible, es preferible referir al paciente con el equipo apropiado para evitar deteriorar la posibilidad de curación y la calidad de vida.

CIRUGÍA EN LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER

También llamada *cirugía reductora de riesgo o profiláctica*, se realiza en lesiones premalignas o síndromes hereditarios que predisponen al cáncer y su objetivo es anticipar la aparición de la enfermedad, poniendo énfasis en el beneficio real y riesgo potencial del procedimiento en un paciente sano pero que puede tener secuelas a largo plazo por el procedimiento quirúrgico. En mama, la lesión premaligna es el carcinoma ductal *in situ*, y la mastectomía total con reconstrucción inmediata evita la progresión a un tumor invasor con un resultado estético favorable. En la identificación de mutaciones *BRCA1* y *BRCA2*, que predisponen a cáncer mamario hereditario en un 56-84%[2] y que son tumores tempranos, bilaterales y agresivos, está indicada la mastectomía bilateral reductora de riesgo, que disminuye el riesgo de cáncer mamario hasta en un 90% y no requiere de disección axilar[3]. En las portadoras de *BRCA1* y *BRCA2*, la salpingooforectomía bilateral se indica para disminuir el riesgo de cáncer de ovario hasta en un 96%. En el cuello uterino la lesión intraepitelial de alto grado y el carcinoma *in situ* se tratan con cono terapéutico o histerectomía total extrafascial para eliminar el riesgo de carcinoma invasor[4]. En el colon, la mutación del gen *APC* se asocia a poliposis adenomatosa familiar, una enfermedad autosómica dominante con un alto riesgo para cáncer de colon (98-100%) en menores de 50 años, y la colectomía o protocolectomía total evitan el riesgo de cáncer. La pancolitis por colitis ulcerosa después de 10 años de diagnóstico incrementa un 40% el riesgo de cáncer de colon, y la protocolectomía profiláctica con anastomosis ileoanal es la mejor opción para eliminar el riesgo de cáncer[5]. El esófago de Barrett se desarrolla por reflujo gastroesofágico crónico, es una lesión premaligna y actualmente la resección endoscópica de la mucosa más radiofrecuencia previene el adenocarcinoma de esófago, una enfermedad con pobre pronóstico para la supervivencia[6]. En el cáncer gástrico, entre un 3 y 5% de los casos tiene componente genético y la mutación del gen supresor *CDH1* predispone a un síndrome autosómico dominante para desarrollar cáncer gástrico difuso en pacientes menores de 40 años; es una histología agresiva y de pobre pronóstico, por lo que se recomienda gastrectomía total sin disección ganglionar entre los 18 y 40 años[7]. Pacientes con antecedentes de tabaquismo y etilismo tienen riesgo de presentar leucoplaquia y eritroplaquia en la cavidad oral, que son lesiones premalignas para desarrollar carcinoma epidermoide invasor, por lo que se justifica su resección para disminuir el riesgo.

CIRUGÍA EN DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER

Para confirmar el diagnóstico de malignidad es primordial tener un análisis histopatológico, y para ello se requiere de una biopsia o muestra de tejido sospechoso, la cual

deberá ser suficiente, sin contaminar tejidos adyacentes, sin complicaciones y con una incisión óptima para planear el tratamiento definitivo, por lo que ésta deberá ser realizada por un cirujano oncólogo.

La estadificación o extensión de la enfermedad es fundamental para decidir el tratamiento y el pronóstico; según el tipo de tumor y la etapa clínica, inicialmente puede resecarse el tumor primario y posteriormente dar un tratamiento complementario. En otros casos, cuando el tumor no es resecable, la cirugía sólo confirmará el diagnóstico para posteriormente iniciar el tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia. Como ejemplo podemos citar la laparotomía exploradora para tumores gastrointestinales, tumores epiteliales de ovario y del endometrio, con la que se puede obtener el diagnóstico histológico, da la posibilidad de resecar el tumor y permite evaluar el estado ganglionar y/o metastásico. Actualmente, con el avance en mínima invasión, la laparoscopía diagnóstica ha ganado campo en esta área, pues el paciente puede ser diagnosticado y estadificado con el beneficio de la recuperación temprana para iniciar el tratamiento neoadyuvante o adyuvante según sea el caso[8]. Otro ejemplo donde se requiere experiencia quirúrgica es en la identificación y resección del ganglio centinela en tumores de mama, melanoma o ginecológicos para tener una adecuada estadificación.

CIRUGÍA EN TRATAMIENTO DEL CÁNCER

La cirugía es el pilar en el tratamiento oncológico y tiene las mejores tasas de curación para tumores sólidos, a pesar de que en décadas pasadas ésta era considerada mutilante. En la actualidad se practican resecciones menos extensas pero precisas para lograr el objetivo principal, que es el control locorregional del tumor con la mayor preservación de órganos y funcionalidad para el paciente. Un buen ejemplo es la cirugía conservadora de mama en pacientes bien seleccionadas, que se llevan a escisión del tumor con márgenes negativos y posteriormente se agrega radioterapia complementaria. Con este abordaje la mama es estéticamente aceptable, hay un bajo riesgo de recurrencia y la supervivencia es similar a la observada con la mastectomía radical. Otro ejemplo es la cirugía conservadora en tumores de laringe, con la que es posible preservar la capacidad fonatoria y mantener la función protectora de las vías respiratorias.

El concepto de *cirugía con intento curativo* tiene la finalidad de eliminar totalmente el tumor primario y los ganglios regionales con márgenes negativos sin evidencia de enfermedad metastásica, por lo que se requiere un profundo conocimiento de la biología tumoral para planear la mejor cirugía, ya que el primer tratamiento quirúrgico tiene la mayor probabilidad de éxito, y una cirugía mal indicada limita las posibilidades para el control local, restringe la conservación de un órgano y disminuye la posibilidad de curación, motivo por el cual se han postulado los principios quirúrgicos en cirugía oncológica (Tabla 1).

Tabla 1. Principios quirúrgicos en cirugía oncológica

Toda resección del tumor primario deberá tener un margen tridimensional libre y se deberán agregar los ganglios regionales
La disección ganglionar deberá ser en sentido centrípeto respecto al tumor primario
Durante la exploración quirúrgica se deberá tener un control vascular temprano, se deberán proteger los bordes de la pared abdominal y evitar manipular o romper el tumor para disminuir la implantación de células tumorales
Durante la evaluación operatoria se deberá determinar si el tumor es resecable, ya que una cirugía con tumor residual macroscópico más morbilidad secundaria no beneficia al paciente
Después de la resección del tumor se deberá lavar el campo operatorio para lisar las células tumorales residuales

En cirugía curativa, la definición de resección completa se menciona como «R0», que significa la remoción completa del tumor con márgenes negativos o libres en reporte histopatológico, una resección «R1» significa que hay márgenes positivos al microscopio a pesar de no tener tumor visible durante la resección y una resección «R2» significa que hay tumor residual visible (macroscópico) en el sitio de la resección[9].

Otro concepto en cirugía oncológica es el de *tumor irresecable*, que se utiliza cuando por localización, tamaño o extensión es imposible lograr la resección completa y los márgenes quedan comprometidos. Finalmente, el término *inoperable* se emplea cuando la condición física o las comorbilidades del paciente no permiten realizar la cirugía a pesar de tener un tumor resecable. A modo de comparación se citan unos ejemplos en la tabla 2.

Actualmente se han logrado avances significativos en cirugía de mínima invasión para el cáncer que han demostrado el mismo resultado oncológico (radicalidad, márgenes y pronóstico) al compararlos con la cirugía abierta, que es el estándar, pero con el beneficio de menor sangrado operatorio, menor dolor, menor estancia hospitalaria y rápida recuperación postoperatoria. El cáncer de colon por mínima invasión es un buen ejemplo de estos beneficios y resultados oncológicos ya demostrados en estudios prospectivos, multicéntricos y aleatorizados[10]. Otras áreas donde se investiga la aplicación de mínima invasión es en el cáncer de recto, próstata, tumores ginecológicos, estómago, esófago, páncreas, hígado, cerebro y pulmón.

Finalmente, se está evaluando la aplicación del robot para resecar tumores, pues, además de ofrecer las ventajas de la mínima invasión, agrega una disección más precisa, al eliminar el temblor del cirujano, y permite acceder a cavidades estrechas como la pelvis para resecar tumores

Tabla 2. Ejemplos de irresecabilidad e inoperabilidad

Irresecabilidad	Inoperabilidad
Tumor gástrico que se extiende y envuelve los vasos del tronco celiaco o con presencia de carcinomatosis y ascitis maligna	Cáncer de hígado con reserva funcional deficiente secundaria a cirrosis
Conglomerados ganglionares fijos a las vértebras cervicales o que envuelven los vasos carotídeos	Cáncer renal extenso en riñón único, sin posibilidad para trasplante renal
Sarcoma del retroperitoneo fijo a la columna vertebral o con extensa infiltración vascular	Cáncer de pulmón o mesotelioma que requiere de neumonectomía pero la reserva pulmonar posquirúrgica es muy limitada
Cáncer de pulmón con invasión a los vasos del mediastino, tráquea y con derrame pleural maligno	Metástasis en columna vertebral con paraplejia por compresión medular y con otros sitios de enfermedad metastásica
Tumor en cabeza y cuello que invade cerebro, base de cráneo o ambas órbitas	Paciente con morbilidad considerable como antecedente de infarto agudo de miocardio y con mal estado funcional

urológicos (próstata), ginecológicos (útero y ovarios) y gastrointestinales (recto); sin embargo, la mínima invasión requiere de una curva de aprendizaje y sobre todo de una cuidadosa selección de pacientes para obtener los mejores resultados y beneficios de esta técnica quirúrgica, sin olvidar los principios quirúrgicos para la cirugía abierta.

Otra área que ha logrado importantes avances son los tumores metastásicos, en los que en décadas previas sólo se ofrecía mejor soporte médico o, en el mejor de los casos, sólo quimioterapia paliativa. Ahora se ha demostrado que al reducir la carga tumoral (citorreducción) en casos bien seleccionados se mejora la supervivencia y se disminuye el riesgo de complicaciones (sangrado y obstrucción). Un ejemplo es la resección de metástasis hepáticas en cáncer de colon, que en casos bien seleccionados puede incrementar la supervivencia de 6 meses sin tratamiento hasta 36 meses con quimioterapia y resección hepática, siempre que ésta sea completa y con márgenes negativos. La citorreducción con aplicación de quimioterapia intraoperatoria en cáncer de ovario y colon metastásico es otro ejemplo de que se incrementa el control tumoral y se puede mejorar la supervivencia hasta en un 51%[11,12].

Una última aplicación de la cirugía es para resecar órganos endocrinos y así, mediante el control hormonal, lograr el control tumoral. Como ejemplos tenemos la orquiectomía bilateral para el cáncer de próstata y la ooforectomía bilateral para el cáncer de mama.

CIRUGÍA PALIATIVA EN CÁNCER

Cuando el tumor primario no es resecable o hay enfermedad metastásica que no ha respondido al tratamiento sistémico, la curación es improbable y la resección paliativa tiene el objetivo de eliminar el dolor, sangrado, obstrucción o infección con el objetivo de mejorar la calidad de vida. Sin embargo, a pesar de ser una cirugía paliativa se deberá intentar tener bordes negativos, ya que una resección incompleta agrega complicaciones quirúrgicas y una rápida progresión tumoral en un paciente cuya expectativa de vida era inicialmente limitada[13]. Actualmente, la endoscopía ha ganado campo en la paliación, ya que permite colocar sondas y drenajes, y evita un procedimiento quirúrgico que incrementa la morbilidad y mortalidad en pacientes con una expectativa de vida corta.

CIRUGÍA EN COMPLICACIONES Y SECUELAS DEL CÁNCER

Todo paciente oncológico tiene riesgo de presentar complicaciones durante la evolución de la enfermedad, ya sea posterior al tratamiento curativo o como parte de una etapa avanzada. Los tumores gastrointestinales o ginecológicos pueden cursar con obstrucción intestinal, perforación, sangrado, dehiscencia de anastomosis, entre otras, por lo que el cirujano deberá estar capacitado para abordar a estos pacientes y no olvidar que pueden tener tratamientos previos con radioterapia, quimioterapia y/o cirugía, lo que dificulta tratar estas complicaciones[14]. La quimioterapia en linfomas gastrointestinales tiene riesgo de producir perforaciones, la radioterapia para tumores del cérvix o recto genera proctitis, que incrementa el riesgo de necrosis o perforación, y finalmente la osteorradionecrosis en cabeza y cuello requerirá desbridación y reconstrucción temprana.

La secuela o defecto posterior a una resección amplia requiere de una reconstrucción que en los últimos años ha logrado un avance en oncología. Por ejemplo, después de resecar un tumor mamario el uso de implantes o colgajos ha mejorado el defecto estético, y en tumores de cabeza y cuello la rotación de colgajos pediculados o microvasculares ha logrado cubrir grandes defectos tisulares, dando así continuidad a segmentos óseos resecados y preservando la función[15,16].

BIBLIOGRAFÍA

1. Granados García M, Beltrán Ortega A, Soto Sánchez BL, León Takahashi AM. Surgical oncology: historical development and current status. Gac Med Mex. 2011;147(6):551-60.
2. Antoniou AC, Pharoah PD, Easton DF, Evans DG. BRCA1 and BRCA2 cancer risk. J Clin Oncol. 2006;24(20):3312-3.
3. De Felice F, Marchetti C, Musella A, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. J Clin Oncol. 2004;22(6):1055-62.
4. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening test and cancer precursors. J Low Genit Tract Dis. 2013;17(5 Suppl):S1-S27.

5. Pastore RL, Wolff BG, Hodge D. Total abdominal colectomy and ileorectal anastomosis for inflammatory bowel disease. Dis Colon Rectum. 1997;40(12):1455-64.
6. Lada MJ, Watson TJ, Shakoor A. Eliminating a need for esophagectomy: endoscopic treatment of Barrett esophagus with early esophageal neoplasia. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2014;26(4):274-84.
7. Shepard B, Yoder L, Holmes C. Prophylactic Total Gastrectomy for Hereditary Diffuse Gastric Cancer. ACG Case Rep J. 2016;3(4):e179.
8. Rutten MJ, van Meurs HS, van de Vrie R, et al. Laparoscopy to Predict the Result of Primary Cytoreductive Surgery in Patients With Advanced Ovarian Cancer: A Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol. 2016:JCO2016692962.
9. Hermanek P, Wittekind C. Residual tumor (R) classification and prognosis. Semin Surg Oncol. 1994;10(1):12-20.
10. Fabozzi M, Cirillo P, Corcione F. Surgical approach to right colon cancer: From open technique to robot. State of art. World J Gastrointest Surg. 2016;8(8): 564-73.
11. Lee SH, Kim SH, Lim JH, et al. Aggressive surgical resection for concomitant liver and lung metastasis in colorectal cancer. Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2016;20(3):110-5.
12. Mirnezami R, Moran BJ, Harvey K, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for colorectal peritoneal metastases. World J Gastroenterol. 2014;20(38):14018-32.
13. Chiu CF, Yang HR, Yang MD, et al. Palliative Gastrectomy Prolongs Survival of Metastatic Gastric Cancer Patients with Normal Preoperative CEA or CA19-9 Values: A Retrospective Cohort Study. Gastroenterol Res Pract. 2016;2016:6846027.
14. Pameijer CR, Mahvi DM, Stewart JA, Weber SM. Bowel obstruction in patients with metastatic cancer: does intervention influence outcome?. Int J Gastrointest Cancer. 2005;35(2):127-33.
15. Rivas B, Carrillo JF, Granados M. Oromandibular reconstruction for oncological purposes. Ann Plast Surg. 2000;44(1):29-35.
16. Santamaria E, Cordeiro PG. Reconstruction of maxillectomy and midfacial defects with free tissue transfer. J Surg Oncol. 2006;94(6):522-31.

CAPÍTULO 6

Principios de tratamiento con radioterapia

R. Souto del Bosque

HISTORIA DE LA DISCIPLINA DE LA RADIOTERAPIA

La radiación no ha sido inventada por el ser humano; se sabe que ésta ha estado presente durante la evolución de nuestro planeta. A lo largo de nuestra vida estamos siempre expuestos a radiación, la cual proviene en su mayoría del medio ambiente, es decir, se trata de radiación ambiental. La radiación siempre ha estado ahí y proviene de fuentes naturales como el aire, el suelo, el sol, el agua y los alimentos.

La radiación fue descubierta por el físico alemán W. C. Roentgen, quien en 1895 descubrió los rayos X. Él encontró que los rayos X eran capaces de pasar a través de materiales que eran impenetrables a la luz. Con este nuevo tipo de rayos podía revelar una película fotográfica. Roentgen se convirtió en el padre de la radiología diagnóstica cuando hizo una exhibición pública para demostrar cómo se producían los rayos X: pidió a su colega H. Kölliker que pusiera su mano en frente de su máquina de rayos X y con una hoja fotográfica mostró los huesos de la mano en dicha placa.

E. Grubbe fue el primero en emplear la radiación para el tratamiento de los tumores, lo cual descubrió en enero de 1896 cuando trató un cáncer de mama ulcerado. Con esto fundamentó investigaciones en radiación, biología y física[1].

A partir del descubrimiento de los rayos X, las radiaciones que se aplican en medicina con fines terapéuticos han dado lugar a una nueva especialidad, la oncología radioterápica.

Desde hace más de un siglo los rayos X se han utilizado para el tratamiento del cáncer, y ha habido una evolución con respecto a las técnicas empleadas, que en sus inicios dejaron un enorme legado y fundamentaron la radioterapia moderna y la curación de los pacientes. La radioterapia moderna ha ido evolucionando a la par que los progresos llevados en el campo de la informática, lo cual ha dado como resultado un gran desarrollo de la tecnología de la imagen, así como en la investigación de las bases moleculares del cáncer y la investigación de la radiobiología, que ha conducido a la oncología radioterápica a ser una opción terapéutica eficaz en el tratamiento del cáncer. El tratamiento con radiaciones es una opción exclusivamente locorregional; es decir, es aquel tratamiento que incluye el tumor y los ganglios linfáticos regionales, o sea, los ganglios cercanos al tumor en los que pudieran encontrarse implantes micro- o macroscópicos de células tumorales. Este tratamiento asociado a otras opciones terapéuticas, como las terapias biológicas, los citoprotectores y los citostáticos, abren una gama de posibilidades y de opciones de tratamiento muy esperanzador en el control del cáncer.

Todo este desarrollo ha obligado al oncólogo radioterápico a tener un vasto conocimiento no sólo en oncología, sino también en la física de las radiaciones, la radiobiología, los mecanismos moleculares de la acción de las radiaciones ionizantes y su interacción con otros fármacos.

EFECTO DE LA RADIACIÓN A NIVEL CELULAR PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

La radiación es una forma de energía que se transmite por medio de ondas electromagnéticas como los fotones (rayos X y rayos γ) o por medio de partículas (protones, neutrones y electrones). El objetivo de la radiación como tratamiento es la de interactuar con el material biológico de la célula y dañar los genes (ADN). Debido a esta interacción se forman ionizaciones, las cuales pueden interactuar de forma directa con estructuras subcelulares o de forma indirecta a través del agua, que es el componente más abundante de las células, formando radicales libres produciendo daño celular. El ADN es el encargado de regular la forma en que las células crecen y se reproducen, así como también el tiempo en el que mueren; por tanto, el objetivo de la radiación es disminuir el número de células cancerosas para así reducir el volumen del tumor.

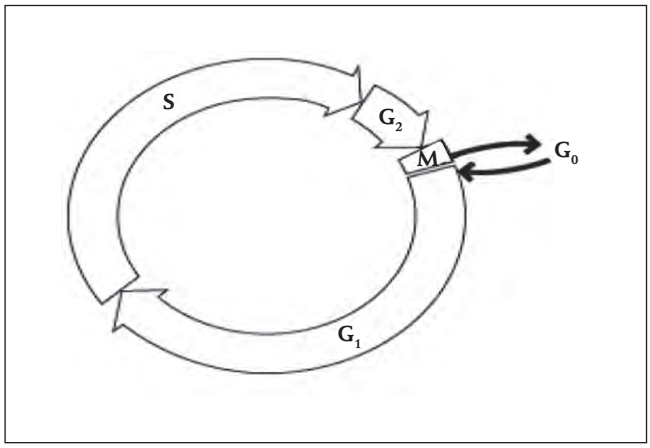


Figura 1. Fases del ciclo celular.

CICLO CELULAR

Es fundamental comprender el ciclo de vida de una célula normal para así entender cómo funciona la radiación en la muerte de las células cancerosas.

El ciclo celular se divide en cinco fases (Fig. 1), las cuales se encuentran reguladas por las cinasas, que son proteínas dependientes de ciclinas. La mitosis es el proceso mediante el cual la célula se divide.

Fases

- Fase G0: es la etapa de reposo. Las células pasan la mayor parte de su vida en esta fase y es en la que llevan a cabo sus funciones habituales. Esta fase dura desde unas pocas horas hasta muchos años.
- Fase G1: empieza cuando la célula recibe una señal para empezar a dividirse con la síntesis de proteínas y la producción del ARN, que va a ser fundamental en la producción de copias del ADN. Esta fase puede durar de 18 a 30 h.
- Fase S (síntesis): en esta fase los cromosomas se replican. Los cromosomas contienen el ADN y al duplicarse ambas células tendrán el mismo contenido genético. Dura de 18 a 20 h.
- Fase G2: esta fase ocurre justo antes de que la célula se divida en dos. Dura de 2 a 10 h.
- Fase M (mitosis): la célula se divide para formar dos células nuevas iguales. Ésta es la fase más corta, pues dura de 30 a 60 min.

EFECTO DE LA RADIACIÓN A NIVEL CELULAR

La radiación elimina primero las células que se encuentran en división activa. En la etapa de reposo (G0) la radiación no funciona de manera efectiva. De aquí se deriva el término *radiosensibilidad,* que indica la posibilidad de que la célula sufra daño por radiación. La cantidad y el tipo de radiación que recibe una célula y la velocidad del crecimiento celular determinan si la célula morirá o solamente sufrirá daño.

Las células cancerosas presentan un crecimiento acelerado y sin control. La radioterapia afecta principalmente a las células que se encuentran más activas, pero también a las células de los tejidos normales alrededor del tumor. Esto se conoce como efectos indeseables asociados a la radiación. Por tanto, debe existir un equilibrio entre la destrucción celular y el daño que el tejido sano sufra, tratando de que este daño sea el mínimo posible.

El tiempo en que se produce el daño por radiación a las células cancerosas y a las células normales es variable; puede suceder en horas, días o semanas. Este efecto sucede durante el tratamiento con radiaciones, pero puede continuar hasta semanas después de que la radiación haya concluido.

Los tejidos más sensibles a la radiación son los tejidos de crecimiento y replicación rápida, como la médula ósea, la piel, los folículos pilosos y el intestino. En cambio, los tejidos que sufren un daño tardío, que puede ocurrir incluso años después, son el sistema nervioso y los huesos.

FACTORES QUE AFECTAN A LA RESPUESTA DE LA RADIACIÓN (RADIOBIOLOGÍA)

La posibilidad de lograr un control tumoral aumenta a medida que se incrementa la dosis de radiación. Las células tumorales característicamente se consideran «inmortales» y tienen una mayor tasa de división celular.

Los cuatro aspectos básicos de la radiobiología descritos por Elkind[2] son reparación, reordenamiento, repoblación y reoxigenación. Esto se refiere al aumento de la supervivencia o el retraso en el crecimiento tumoral si una dosis se administra como fracción única o dividida en dos. Elkind descubrió que la supervivencia de las células incrementa al aumentar el tiempo entre las fracciones a un máximo de 6 h, demostrando así que el fraccionamiento de 6 h produce un daño al tejido similar al que se producirá cada 24 h. Igual que la reparación, el reordenamiento y la repoblación también son dependientes del tiempo entre las fracciones. Si las células son expuestas a intervalos cortos de radiación, pueden volverse resistentes en una fase del ciclo, por ejemplo, en la fase S, y tornarse sensibles en otra fase, como sería en la fase G2. A este paso de ser primero resistente y luego sensible se le conoce como reordenamiento celular. Si las células irradiadas tienen un periodo largo entre una fracción y otra, la supervivencia de las células irradiadas puede incrementarse. Este fenómeno se conoce como repoblación.

La mejor influencia del microambiente celular es el oxígeno. La disminución de la oxigenación tiene como consecuencia la disminución de la respuesta celular. Cuando hay oxigenación adecuada, el daño al ADN es fijo y ocurre una interacción del oxígeno con los radicales libres generados por la radiación.

MEDICAMENTOS QUE AFECTAN A LA SENSIBILIDAD DE LA RADIACIÓN

Existen diversos agentes, como el 5-fluorouracilo, que tienen un efecto aditivo; el platino tiene un efecto sinérgico; la hidroxiurea actúa en sincronización con la radioterapia en la fase G2; la mitomicina C aumenta el efecto en las células hipóxicas; y la temozolomida, los taxanos y algunos agentes de terapia blanco tienen efecto aditivo o sinérgico cuando son combinados con las radiaciones al buscar aumentar el control local.

FÍSICA DE LA RADIACIÓN

Las radiaciones producen ionizaciones a su paso a través de la materia con la que interactúan. Una ionización es la expulsión de un electrón fuera del átomo, y ésta se debe a la interacción de una partícula cargada con ese electrón.

Las radiaciones que se utilizan para fines médicos son partículas cargadas (electrones, protones y partículas α), partículas neutras (neutrones) o fotones (rayos X y rayos γ).

Las radiaciones pueden ser directa o indirectamente ionizantes:

- Radiaciones directamente ionizantes: son partículas cargadas que ceden su energía de forma directa sobre la materia por medio de diversas interacciones a lo largo de su recorrido.
- Radiaciones indirectamente ionizantes: son rayos X, rayos γ o neutrones que, al atravesar la materia, transfieren su energía, lo cual genera interacciones. Las partículas resultantes ceden su energía en la materia, lo cual produce radicales libres, que forman peróxido de hidrógeno, que es tóxico para la célula.

CONCEPTO DE DOSIS

Los efectos biológicos de la radiación están en relación con la dosis depositada en los tejidos.

De aquí se derivan definiciones importantes con fórmulas que cuantifican la manera en que la radiación interactúa con el medio:

- Dosis absorbida (D): energía absorbida de radiación por unidad de masa. Su unidad es el gray (Gy).
- Kerma (K): energía transferida por la radiación indirectamente ionizante a partículas cargadas por unidad de masa. Su unidad es el gray (Gy).
- Exposición (X): carga liberada por la radiación ionizante por unidad de masa de aire. Su unidad es el culombio/kg(C/kg), que reemplaza al *roentgen* (R).
- Actividad (A): número de desintegraciones por unidad de tiempo. Su unidad es el becquerel (Bq), que reemplaza al curio (Ci).

Hay tres tipos de interacción de la radiación con la materia: efecto fotoeléctrico, efecto Compton y producción de pares.

DEFINICIÓN DE RADIOTERAPIA

La oncología radioterápica se ocupa de la generación, conservación y difusión de los conocimientos sobre las causas, la prevención y el tratamiento del cáncer.

Como disciplina se apoya en la física y la biología, y aborda los usos terapéuticos de las radiaciones ionizantes solas o en combinación con otras modalidades de tratamiento, como las terapias biológicas, la cirugía, los fármacos, el oxígeno y el calor. Además, se ocupa de la investigación de los principios fundamentales de la biología del cáncer y de la interacción biológica de la radiación con el tejido normal y maligno[3].

El tratamiento con radiaciones es una forma de manejo locorregional en el cáncer, pero se ha demostrado que no sólo contribuye a la mejora del control local, sino que además mejora la supervivencia de los pacientes, como, por ejemplo, en el cáncer de cabeza y cuello, mama y cérvix, entre otros. También ha contribuido a mejorar la calidad de vida de los pacientes como manejo paliativo.

La radioterapia es el uso de radiaciones ionizantes en el tratamiento de pacientes con neoplasias malignas y, en ocasiones, con enfermedades benignas. El objetivo es entregar una dosis de irradiación medida con exactitud a un volumen tumoral definido con el mínimo daño posible al tejido sano circundante, con el fin de erradicar el tumor, proporcionar una alta calidad de vida y prolongar la supervivencia.

Además de los esfuerzos curativos, la radioterapia se utiliza en paliación o prevención y control de los síntomas de la enfermedad, como dolor, sangrado y efecto de masa, así como para la integridad del esqueleto. Con el fin de integrar las diferentes disciplinas y brindar una mejor atención a los pacientes, el oncólogo radioterapeuta debe cooperar estrechamente con otros especialistas[3].

MODALIDADES DE TRATAMIENTO CON RADIACIONES

Radioterapia preoperatoria

Este tratamiento se administra para intentar disminuir el volumen tumoral y planear una cirugía radical. Se utiliza

principalmente en cáncer de cabeza y cuello, de recto, de mama y de cérvix.

Radioterapia postoperatoria

Se administra posterior a la cirugía en base a factores pronósticos como volumen tumoral, márgenes quirúrgicos positivos, afección a ganglios linfáticos regionales, como, por ejemplo, cáncer de mama posterior a cirugía conservadora o localmente avanzado, cáncer del sistema nervioso central, de cabeza y cuello, de pulmón, de esófago, de vejiga y de recto.

Radioterapia perioperatoria o intraoperatoria

Se realiza en el momento de la cirugía con la intención de dar una dosis radical al sitio del lecho tumoral alejando los tejidos sanos. Se requiere de un equipo especial y unidades con experiencia. Se utiliza en cáncer de mama, páncreas y cáncer de recto.

ASPECTOS GENERALES DE RADIOTERAPIA CONFORMACIONAL EN TERCERA DIMENSIÓN: ASPECTOS CLÍNICOS, ASPECTOS FÍSICOS Y DE PLANEACIÓN DE TRATAMIENTO

Antecedentes

Existen dos modalidades principales de tratamiento radioterápico, la diferencia entre cada una se basa en la distancia en que está la fuente de irradiación del área a tratar:

- Braquiterapia: la fuente de irradiación se encuentra cerca del área a tratar. La radiación se administra por medio de tubos a los que se les introduce el material radioactivo, o a través de implantes de alambre o semillas directos en el tejido. Se utilizan cesio 137, iridio 192, iodo 125 y paladio 103. Las técnicas más usadas con estas fuentes son: braquiterapia de baja tasa de dosis y de alta tasa de dosis, implantes permanentes o fuentes no selladas.
- Teleterapia: la fuente de irradiación se encuentra a distancia del volumen blanco. Los equipos utilizados anteriormente eran unidades de cobalto 60, que fueron sustituidos por los aceleradores lineales, que son equipos generadores de rayos X. En estos tratamientos el paciente acude diariamente a su sesión de radiación.

Las modernas tecnologías de anatomía radiológica como la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética constituyen la base para evaluar al paciente de forma tridimensional. A estos métodos de imagen se ha sumado la tomografía por emisión de positrones, que agrega técnicas de imagen funcional. Estos avances tecnológicos permiten al médico radiooncólogo realizar una planeación de tratamiento tridimensional con la finalidad de identificar el volumen tumoral exacto y conformar la dosis a este volumen para tratar de respetar los órganos adyacentes sanos.

A inicios de 1990 se empieza a utilizar la TC, junto con el avance en los aceleradores lineales, que poseen un sistema de múltiples láminas (*multi-leaf colimador*). Dichas hojas son controladas mediante un sistema complejo de cómputo, que, a su vez, ha sido alimentado con datos respecto al volumen del tumor y los órganos vecinos, logrando así modular el haz de radiación y permitiendo que la distribución de la dosis sea lo más adecuada posible en el volumen deseado[4-6].

En un plan de tratamiento 3D o conformacional se utilizan múltiples campos y múltiples movimientos del colimador, así como modificadores de volumen o de superficie como cuñas y/o *bolus*, que son accesorios que se colocan en el equipo (cuñas) o sobre la piel del paciente en forma de una capa de material similar a gelatina (*bolus*) para así mejorar la distribución de la dosis en un volumen determinado. De aquí se avanza a un proceso de cálculo físico en donde se realiza la planeación convencional y se cargan al sistema los campos de tratamiento, modificando la posición, el peso y la forma de los mismos de acuerdo a la dosis indicada en el volumen, dependiendo de la dosis límite para los órganos blanco. Otra modalidad de planeación se llama planeación inversa, en la cual el físico alimenta los sistemas de planeación con la dosis deseada en un volumen determinado y las dosis de restricción en los órganos vecinos para así dar lugar a un tratamiento conocido como radioterapia de intensidad modulada (IMRT). Con este tratamiento se logra conformar el haz de radiación de manera más precisa sobre el volumen tumoral, ya que se puede hacer una modulación optimizada de cada haz de radiación. Se emplea cuando existen órganos críticos que respetar y es una forma más precisa de radiación.

Existen otras técnicas más modernas que han seguido a la IMRT, como la terapia de Rapid Arc (múltiples entradas de los haces de radiación, en forma de arcos dinámicos), radioterapia estereotáxica o radioterapia guiada por imagen en 4D[7], en donde ya se incluyen parámetros de movimiento fisiológico del paciente (por ejemplo, en el cáncer de pulmón)[8]. En todas ellas el principio de volumen tumoral precisado con exactitud y respetar los órganos adyacentes siguen siendo las bases, pero se avanza en planeación tridimensional conformando de manera más minuciosa el volumen blanco, principalmente aquellos volúmenes que tienen formas complejas. Todo ello va aunado al progreso de los sistemas de fijación que permiten un posicionamiento

más exacto y reproducible diariamente del paciente, así como al progreso en los aceleradores lineales, los cuales permiten un sistema de verificación diario más estricto. Estos sistemas de verificación por medio de imágenes están integrados en los aceleradores lineales y emplean energía de kilovoltaje o megavoltaje. Esto se conoce como radioterapia guiada por imagen.

Dichos sistemas de verificación se consideran obligatorios y son muy estrictos en las nuevas técnicas de radiación, ya sea radioterapia conformacional, IMRT o Rapid Arc.

DESARROLLO A TRAVÉS DE LA HISTORIA DE LA RADIOTERAPIA CONFORMACIONAL EN TERCERA DIMENSIÓN Y DE LOS SISTEMAS DE PLANEACIÓN TRIDIMENSIONAL

Los tratamientos conformacionales se iniciaron entre 1950 y 1960 en EE.UU., Japón y Gran Bretaña9-14.

El sistema de planeación incluye la colocación del paciente y el establecimiento de la mejor posición para el tratamiento mediante sistemas de fijación que permiten mantener la posición deseada de la forma más cómoda posible. Posteriormente se obtiene una TC del paciente para determinar los volúmenes blanco, contornear los órganos de riesgo, y determinar la orientación, apertura y forma de los haces de radiación que lograrán conformar de la mejor manera el volumen planeado en base al sistema de colimador multihojas. Esta tarea se hace en conjunto con el dosimetrista y/o el físico hasta que el plan resulte satisfactorio para su aprobación por parte del médico radiooncólogo. Ya aprobado, se cargan a la máquina de tratamiento implementando todas las medidas de control de calidad de forma muy estricta.

Esto constituye la transición de los tratamientos 2D a 3D, ya que en el abordaje 2D se utilizaba un simulador convencional de rayos X para ver estructuras óseas y establecer puntos de referencia óseos sobre radiografías convencionales, diseñando los campos de radiación y haciendo un arreglo de campos estandarizado sin tomar en cuenta la anatomía del individuo. Un proceso de planificación 3D se enfoca a la simulación virtual, la cual está basada en las imágenes volumétricas de TC que ayudan a determinar el volumen blanco o volumen tumoral y a definir los órganos de riesgo de una manera más precisa.

Esto implica un esfuerzo del físico médico y el dosimetrista, quienes deben trabajar en conjunto con el médico y el técnico radioterapeuta para asegurar las medidas adecuadas en el control de calidad, reproducibilidad de la posición del paciente y verificación diaria del tratamiento, tanto con parámetros clínicos como con parámetros de imagen.

Figura 2. Vista lateral de posicionamiento de un paciente con máscara de fijación.

SIMULACIÓN DE TRATAMIENTO Y SISTEMAS DE FIJACIÓN

En la parte inicial del proceso de la RTC3D se determina la posición en que se va a recibir el tratamiento y se fabrican los aparatos de fijación necesarios. Éste es uno de los pasos más importantes, puesto que el paciente va a recibir el tratamiento en esta posición y deberá permanecer lo más confortable posible; además, dicha posición deberá ser reproducida en cada sesión de tratamiento por parte del técnico radioterapeuta. También deberán tomarse en cuenta movimientos fisiológicos como la respiración o alteraciones anatómicas por aumento del gas abdominal o las variaciones en el peso.

Si esto no se respeta, pueden ocurrir errores que pondrán en riesgo la curabilidad del paciente debido a que el tratamiento no se llevará a cabo como fue planeado. La elaboración de los sistemas de posicionamiento y/o fijación se hacen en la parte inicial del proceso de la Radioterapia Conformal en 3D, lo cual se conoce como proceso de simulación de tratamiento y deberán quedar debidamente identificados con el nombre del paciente (Figs. 2 y 3).

Posteriormente, en la posición definida y con los sistemas de fijación y/o inmovilización ya colocados, se realiza una TC, que se va a utilizar para crear un modelo virtual del paciente sobre el cual el médico radiooncólogo y el resto del equipo van a trabajar.

Primero, en presencia del técnico radioterapeuta y el radiooncólogo se colocan marcas radioopacas (fiduciarias) en los sitios de interés, ya sea en zonas de sospecha de tumor residual, cicatrices, órganos de riesgo sobre aparatos de fijación como las máscaras, etc., y se colocan las marcas en donde se va a realizar el posicionamiento diario del tratamiento y que van a definir las coordenadas del

Figura 3. Vista frontal de posicionamiento de un paciente con máscara de fijación.

paciente. Esto se conoce como isocentro. Se realizan después los topogramas para determinar de dónde a dónde se van a realizar los cortes tomográficos y qué zona se debe abarcar. Los cortes se realizan en general cada 2-5 mm. En general, una TC con cortes cada 3 mm da imágenes de adecuada calidad[15]. Es importante el uso de medio de contraste para ayudar a delimitar los sitios de interés.

CONTORNEO DE VOLÚMENES Y PRESCRIPCIÓN DE DOSIS A VOLUMEN BLANCO Y ÓRGANOS DE RIESGO

El contorneo de órganos y la prescripción de la dosis a los volúmenes de riesgo o volúmenes blanco, así como a los órganos de riesgo, se realiza teniendo como base todas las imágenes que se importaron después de realizar la TC. En general, esto es realizado por un técnico con adiestramiento especial que se llama dosimetrista, quien realiza el contorneo de los órganos de riesgo mediante un sistema de cómputo tridimensional. Esto demora 1-4 h según la complejidad del volumen a pintar y la cantidad de estructuras anatómicas que se va a contornear. Posteriormente, el médico radiooncólogo determina los márgenes de los volúmenes tumorales. Esto se realiza teniendo como base los reportes de la Comisión Internacional en Unidades de Radiación y Medidas o International *Commission on Radiation Units and Measurements* (ICRU) publicaciones 50 y 62[16,17]. En estas publicaciones se explican los márgenes necesarios para poder compensar las variaciones en los movimientos durante cada fracción y en la misma fracción de radiación.

DEFINICIÓN DE VOLUMEN TUMORAL Y VOLUMEN BLANCO. DOSIS, VOLÚMENES Y ESPECIFICACIONES

En 1978, la ICRU en su reporte 29 hace la primera publicación de dosis y volúmenes en radioterapia[16,17]. La definición de volumen blanco es la siguiente: «es el volumen que contiene todos los tejidos que van a ser irradiados a una dosis absorbida especificada y de acuerdo a un patrón de dosis/tiempo». Esta publicación se hizo en la época de la 2D, pero era el inicio de la 3D. Otra definición fue la del volumen de tratamiento y volumen irradiado basados en la distribución de dosis: volumen de tratamiento es el «volumen contenido dentro de la curva de isodosis que representa la dosis mínima al blanco», y volumen irradiado es el «volumen que recibe una dosis que se considera significativa (por ejemplo, 50%) en relación con la tolerancia de los tejidos normales». También se definieron los órganos de riesgo, que son aquellos órganos sensibles a la radiación que están localizados dentro o cerca del volumen blanco y que influyen en la planeación del tratamiento. Estas recomendaciones contribuyeron de manera muy importante al avance de la oncología radioterápica.

El ICRU 50 aparece en 1993 y fue una actualización de las recomendaciones del reporte 29. Este reporte aparece en la era de la 3D y en él se indican tres volúmenes principales: GTV (*gross tumor volumen*), que es el volumen tumoral o el tumor visible; CTV (*clinical target volume*), el cual toma en cuenta la diseminación microscópica de la enfermedad, y PTV (*planning target volume*), que es el volumen que toma en cuenta las incertidumbres geométricas.

El GTV y el CTV son volúmenes basados en la anatomía del paciente; en cambio, el PTV es un concepto geométrico que se determina a partir de los dos volúmenes anteriores[18], por lo que su forma depende del GTV y el CTV. Además, sus márgenes toman en cuenta los movimientos del tumor, de los órganos y del paciente.

En 1999 el ICRU publicó su reporte 62[17], el cual expandió algunas definiciones y tuvo en cuenta los avances clínicos y tecnológicos con la intención de complementar, no de reemplazar, al ICRU 50. El ICRU 62 introdujo dos conceptos al PTV: el margen interno (internal margin), que toma en cuenta las variaciones en tamaño, forma y posición del CTV en base al sistema de coordenadas del paciente, y el margen de posicionamiento, el cual toma en cuenta todas las incertidumbres de posicionamiento.

CONCLUSIÓN

La importancia de los volúmenes y la prescripción de la dosis cada vez son más precisas debido a los avances tecnológicos, pero siempre teniendo como base las técnicas iniciales que contribuyeron enormemente al desarrollo

de la radioterapia moderna con el objetivo de lograr una mejor distribución de la dosis de radiación a los tumores tratando de dañar lo menos posible los tejidos sanos adyacentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cox JD, Ang KK. Radiation Oncology: Rationale, Technique, Results, 9e. 2009.
2. Elkind MM, Sutton-Gilbert H, Moses WB, et al. Radiation response of mammalian cells grown in culture. V. Temperature dependence of the repair of x-ray damage in surviving cells (aerobic and hypoxic). Radiat Res. 1965;25:359-76.
3. Halperin EC, Wazer DE, Pérez CA, Brady LW. Perez & Brady´s Principles and Practice of Radiation Oncology. 6th ed. 2013.
4. Meyer JL, Purdy JA, editores. 3-D conformal radiotherapy: A new era in the irradiation of cancer. Basel: Karger; 1996.
5. Purdy JA. 3-D radiation treatment planning: A new era. En: Meyer JL, Purdy JA, editores. Frontiers of radiation therapy and oncology. 3-D conformal radiotherapy: A new era in the irradiation of cancer. Basel: Karger; 1996. p. 1-16.
6. Purdy JA, Starkschall G. A practical guide to 3-D planning and conformal radiation therapy. Madison, WI: Advanced Medical Publishing; 1999.
7. Keall PJ. 4-dimensional computed tomography imaging and treatment planning. Semin Radiat Oncol. 2004;14(1):81-90.
8. Rietzel E, Pan T, Chen GT. Four-dimensional computed tomography: Image formation and clinical protocol. Med Phys. 2005;32(4):874-89.
9. Takahaski S. Conformation radiotherapy-rotation techniques as applied to radiography and radiotherapy of cancer. Acta Radiol Diagn (Stockh). 1965:Suppl 242:1+.
10. Proimos BS. Synchronous field shaping in rotational megavoltage therapy. Radiology. 1960;74:753-7.
11. Wright KA, Proimos BS, Trump JG, et al. Field shaping and selective protection in megavoltage therapy. Radiology. 1959;72:101.
12. Trump JG, Wright KA, Smedal MI, et al. Synchronous field shaping and protection in 2-million-volt rotational therapy. Radiology. 1961;76:275-83.
13. Green A. Tracking cobalt project. Nature. 1965;207(5003):1311.
14. Green A, Jennings WA, Christie HM. Rotational roentgen therapy in the horizontal plane. Acta Radiol. 1960;31:275-320.
15. Gerber RL, Purdy JA, Harms WB, et al. Introduction to the CT-simulation/3D treatment planning process. En: Purdy JA, Starkschall G, editores. Practical guide to 3-D planning and conformal radiation therapy. Madison, WI: Advanced Medical Publishing, Inc.; 1999. p. 27-55.
16. ICRU Report 50: Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurements; 1993.
17. ICRU Report 62: Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy (Supplement to ICRU Report 50). Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurements; 1999.
18. Davy TJ. Physical aspects of conformation therapy using computer-controlled tracking units. En: Orton, CG, editores. Progress in medical radiation Physics: 2. New York: Plenum; 1985.

CAPÍTULO 7

Principios del tratamiento sistémico

M. Quintana Quintana y M. del C. Díaz Romero

GENERALIDADES

Una vez establecido el diagnóstico de cáncer, los principales objetivos del tratamiento consisten en erradicar y/o controlar el proceso neoplásico en la medida de lo posible. En la mayoría de las neoplasias el tratamiento es multidisciplinario mediante una combinación de cirugía, radioterapia y quimioterapia.

Lo más habitual es que el término *quimioterapia* se reserve para los fármacos empleados en el tratamiento de las enfermedades neoplásicas, y su función es impedir la replicación de las células cancerosas. Durante las décadas de 1960 y 1970 se tendía a identificar todo tratamiento médico del cáncer con quimioterapia; el tratamiento hormonal u hormonoterapia sólo se limitaba a algunos cánceres con células sensibles a hormonas, como el cáncer de mama y próstata. La inmunoterapia también ocupaba un lugar propio en las clasificaciones de los fármacos antineoplásicos, y aunque con resultados iniciales desalentadores, en la actualidad tiene grandes perspectivas debido al desarrollo de anticuerpos monoclonales con relevancia clínica. A partir de la década de 1990, el desarrollo de los fármacos diseñados contra blancos moleculares específicos (terapia blanco), anticuerpos moleculares específicos y pequeñas moléculas con acción intracelular se modificó y actualmente evoluciona el concepto del tratamiento del cáncer.

La elección del tratamiento depende del tipo de tumor, su localización, estado general de paciente, los tratamientos administrados previamente, etc. Actualmente la selección del agente farmacológico sigue las pautas internacionales que marcan la evidencia en el beneficio del tratamiento, y también se enfoca sobre las necesidades individuales de cada paciente.

El primero en acuñar el término *quimioterapia* fue el médico y microbiólogo alemán Ehrlich[1]. Esta modalidad de tratamiento sistémico se desarrolla desde principios del siglo anterior y su descubrimiento incidental se debe a los efectos en médula ósea e hipoplasia linfoide, encontrados en personas expuestas al gas mostaza durante la I y II Guerra Mundial[2-4].

Objetivos para evaluar la respuesta a la quimioterapia

En los pacientes con cáncer avanzado y con enfermedad medible por imagen, es posible evaluar la respuesta a la quimioterapia de manera individual. Uno de los indicadores más importantes de la efectividad clínica de la quimioterapia es la tasa de respuesta.

En la quimioterapia adyuvante no se pueden aplicar estos términos de evaluación de respuesta porque se aplica la quimioterapia cuando el tumor primario ya se ha extirpado y no queda enfermedad en el momento de la administración de la quimioterapia. En un tratamiento adyuvante, la supervivencia libre de recaída y la supervivencia global son los principales indicadores[5].

CICLO CELULAR

El ciclo celular es un regulador crítico del proceso de proliferación, crecimiento y división celular. La división celular está constituida por la replicación del ADN y la segregación de los cromosomas replicados a dos células por separado. Dicho ciclo se divide en dos fases: la mitosis, que es el proceso de división nuclear, y la interfase, que es el periodo entre dos fases de mitosis, en la que puede observarse microscópicamente un aumento del tamaño celular. La mitosis se divide en profase, metafase, anafase y telofase. La interfase se divide en fase G1, fase S y fase G2.

La replicación del ADN se lleva a cabo en la fase S (fase de síntesis), la cual va precedida de la fase G1, donde la célula se encuentra en preparación para la síntesis del ADN. Tras la fase S se produce la fase G2, en la cual la célula se encuentra en preparación para la mitosis. Antes de replicarse, algunas células en fase G1 entran en un estado de reposo, fase G0 (inactivas); son aquellas células no crecientes y no proliferantes del cuerpo humano[6] (Fig. 1).

Otro elemento importante son las proteínas cinasas que regulan la transición de una fase del ciclo a otra y activan diferentes puntos del ciclo celular. Son las cinasas

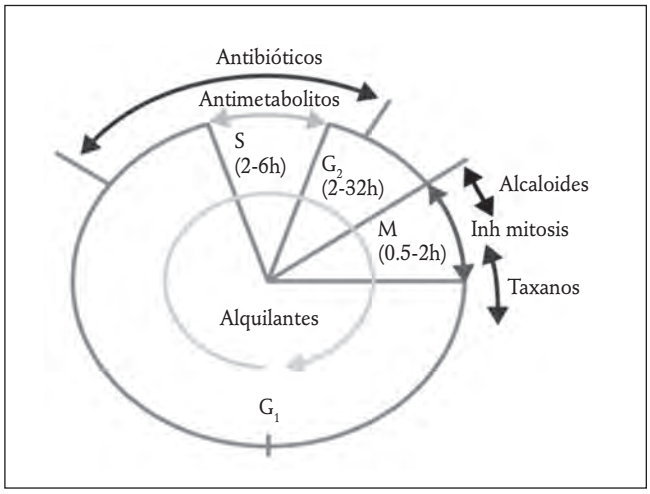


Figura 1. Mecanismo de acción de antineoplásicos y ciclo celular.

ciclino dependientes (CDK), las cuales, a su vez, necesitan otra proteína, denominada ciclina, para formar un complejo que en conjunto se denomina CDK-ciclina[7]. Existen proteínas inhibidoras que impiden la formación de complejos CDK-ciclina y que se denominan inhibidores CDK (INK4 y Cip/Kip); actúan principalmente en la fase G1 y contribuyen a la detención del crecimiento celular, llevando a la célula a una autodestrucción (apoptosis) o a la fase de reposo G0. Estos diferentes inhibidores CDK son regulados por el genes supresores como el gen p53. Otra función de estos genes es ejercer efecto en los puntos de revisión para detener el ciclo celular y corregir errores en el ADN[7]. La acción final de la quimioterapia es producir un daño en alguna de las fases del mismo para poder inducir la apoptosis, y bajo este concepto se han clasificado los fármacos específicamente[8] (Fig. 1).

CINÉTICA TUMORAL

El crecimiento del tumor obedece a varios procesos, ya que en el tumor coexisten células en división, en reposo y muerte celular.

Skipper enunció los fundamentos que consideró básicos en cuanto a la acción de la quimioterapia[4]:

- Tras un tratamiento radical como la cirugía o la radioterapia, las células residuales pueden causar una recurrencia incurable, lo cual se asoció o identificó con la enfermedad micrometastásica y serviría de fundamento para el tratamiento adyuvante.
- La quimioterapia actúa por una cinética de primer orden o logarítmica, es decir, una dosis determinada mata una fracción constante de células, con independencia de la cantidad de células expuestas. Existe una relación dosis-respuesta propia de cada fármaco y tipo de tumor. Una de las consecuencias más importante es que es improbable que un solo ciclo de quimioterapia pueda resultar curativo, por tanto, la quimioterapia deberá administrarse en múltiples ciclos repetidos para incrementar las posibilidades de curación.
- Existe una relación inversa entre la cantidad de células tumorales en el momento de iniciar la quimioterapia y la probabilidad de curación. A medida que crece el tamaño del tumor, su fracción de crecimiento disminuye. Las células en reposo son más resistentes a la citotoxicidad de la quimioterapia que las que se encuentran en fase de división[9].

Combinación de fármacos (Tabla 1)

Este principio previene o retarda la aparición de clonas resistentes al bloquear varios mecanismos de crecimiento tumoral; además, se logra la máxima capacidad antineoplásica con un rango razonable de toxicidad. Esta combinación no debe presentar la misma toxicidad, por lo que hay que considerar diferentes mecanismos de acción, así como de resistencia[10].

Resistencia a fármacos

La resistencia es un proceso complejo donde intervienen varios mecanismos. En cuanto a los mecanismos propios de la célula se encuentran: reparación del ADN, secuestro del medicamento, alteración del blanco celular, disminución de la captación del fármaco, apoptosis y alteraciones en los transportadores, entre otros. Por parte de los mecanismos farmacológicos, se encuentran: inadecuada dosificación, esquemas subóptimos, sitios santuario y pobre distribución del fármaco dentro del tumor[10].

MODALIDADES TERAPÉUTICAS

El tipo y la localización del tumor, así como la etapa clínica y las condiciones del paciente, permitirán decidir adecuadamente la forma de empleo de la quimioterapia.

Quimioterapia neoadyuvante

Esta modalidad de quimioterapia se administra antes del control local (con cirugía o radioterapia). Su uso se ha justificado para tratar a pacientes posiblemente operables con la finalidad de disminuir el tamaño tumoral y aumentar las tasas de resección, e incluso lograr la preservación del órgano afectado, además de evaluar la sensibilidad *in vivo* del tumor a la quimioterapia. Su principal ventaja es el control de micrometástasis de forma temprana. Por tanto, el beneficio de la neoadyuvancia se mide durante el

Tabla 1. Fármacos antineoplásicos

Grupo	Mecanismo de acción	Medicamentos	Indicaciones
Agentes alquilantes	Alteración en cadenas de ADN incorporando grupos alquilo Actúan en todas las fases del ciclo celular	Mostaza nitrogenada: ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, clorambucilo Nitrosoureas: carmustina, lomustina Alquilosulfonatos: busulfán Análogos triazénicos: dacarbazina, temozolomida	Leucemia Linfoma Enfermedad de Hodgkin Mama Melanoma Sarcomas
Derivados del platino	Enlaces covalentes y uniones intra- e intercatenarias en cadena de ADN No son ciclo específicos	Cisplatino Carboplatino Oxaliplatino	Testículo Ovario Cabeza y cuello Pulmón Gástrico Esófago Colon
Antimetabolitos	Inhiben la acción de enzimas de la síntesis de purinas y pirimidinas	Análogos de ácido fólico: metotrexato, ralitrexed, pemetrexed Análogos de pirimidinas: capecitabina, gemcitabina, citarabina, azatidina, 5-fluorouracilo	Leucemias Mama Ovario Gastrointestinal
Alcaloides de la vinca y taxanos	Interaccionan con los microtúbulos y alteran la mitosis	Alcaloides de la vinca: vinblastina, vincristina, vinorelbina Derivados de podofilotoxinas: etopósido Taxanos: paclitaxel, docetaxel, nabpaclitaxel	Mama Pulmón Mielomas Leucemia Ovario Testículo
Antibióticos	Interfieren con las enzimas implicadas en la replicación del ADN No son ciclo específicos	Antraciclinas: doxorubicina, epirubicina, daunorubicina, idarubicina, mitoxantrona Otros: bleomicina, mitomicina	Mama Próstata Leucemia Linfoma Canal anal
Inhibidores de topoisomerasa	Modifican la estructura terciaria de doble hélice de ADN sin afectar a la secuencia de nucleótidos	Derivados de campotecina: topotecan, irinotecan	Pulmón Ovario Cérvix Colon

Fármacos antineoplásicos por grupos de tratamiento.

tratamiento mismo con las respuestas objetivas (disminución, aumento o estabilidad del tamaño tumoral).

Quimioterapia adyuvante

Se administra posterior a una cirugía completa del tumor o cuando se han dado radiaciones y no hay evidencia de enfermedad local o sistémica. La finalidad es eliminar las posibles micrometástasis y reforzar el control local para reducir el riesgo de recurrencia local y sistémica. El beneficio de la adyuvancia se mide en la tasa de supervivencia libre de recurrencia y en la tasa de supervivencia global[4].

Quimiorradioterapia concomitante

Consiste en el tratamiento combinado de radioterapia con quimioterapia a dosis reducidas con el objetivo de actuar en diferentes fases del ciclo celular, para que éste no se pueda reparar y la radioterapia sea más efectiva. Por tanto, la quimioterapia tiene una finalidad radiosensibilizadora, pues logra un mejor control local. Al mismo tiempo, la quimioterapia, dependiendo de la dosis utilizada, podría proporcionar un control sistémico y eliminar las micrometástasis.

Quimioterapia de inducción

La inducción con quimioterapia se refiere al tratamiento que se proporciona de forma inicial en pacientes con un tumor avanzado que no puede tratarse con alguna otra modalidad terapéutica. La finalidad de esta modalidad es reducir la carga tumoral para poder proporcionar un tratamiento de control local a los pacientes que logren una respuesta[4].

Quimioterapia paliativa

La enfermedad avanzada y metastásica son la indicación principal para esta modalidad de tratamiento en la que la curación no es posible. Esta modalidad de

tratamiento tiene como finalidad mejorar la calidad de vida, disminuir los síntomas como dolor, mejorar el estado funcional y producir respuestas objetivas en los sitios de actividad tumoral (disminución o estabilidad del tamaño del tumor, principalmente, ya que la desaparición del tumor o respuesta completa es muy rara en estos casos). Dado que se trata de una enfermedad sistémica, la progresión es la regla; sin embargo, con esta modalidad de tratamiento se obtiene beneficio en las tasas de supervivencia libre de progresión y en las tasas de supervivencia global. En casos con buenas respuestas objetivas, se puede optar por un manejo radical como la metastasectomía[4].

CLASIFICACIÓN DE LOS AGENTES DE QUIMIOTERAPIA

Los grupos de tratamiento de quimioterapia se determinan de acuerdo a su mecanismo de acción (Fig. 1).

Agentes alquilantes

Actúan sobre el ADN al incorporar grupos alquilo que dan lugar a la formación de puentes inter- o intracatenarios con muerte celular.

A este grupo pertenecen: mecloretamina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, clorambucilo, alquilsulfonatos (busulfán), aziridinas (tiotepa), mitomicina C, nitrosoureas (carmustina, lomustina, fotemustina, etc.) y derivados de tiazinas (dacarbazina, procarbazina, temozolomida).

Se emplean en leucemias crónicas, cáncer de pulmón, linfomas de Hodgkin y no Hodgkin, mieloma múltiple, cáncer de ovario, melanoma y glioblastoma, entre otros.

Derivados del platino

Forman enlaces covalentes con la guanina y adenina del ADN. Los fármacos más importantes de este grupo son: cisplatino, carboplatino y oxaliplatino. Se utilizan para tratar cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, tumores germinales, cáncer de ovario, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer de estómago, etc.

Antimetabolitos

Inhiben la acción de las enzimas relacionadas con la síntesis de purinas y pirimidinas, lo que resulta en la depleción celular de éstas y en la alteración de la síntesis de los ácidos nucleicos.

Entre éstos se encuentran: antifolatos (metotrexato, raltitrexed, pemetrexed), análogos de pirimidinas (5-fluorouracilo, fluoropirimidinas orales, arabinósido de citosina, gemcitabina), análogos de las purinas (6-mercaptopurina, tioguanina) y análogos de la adenosina (fludarabina, pentostatina, cladribina). Se utilizan para el tratamiento del cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, osteosarcoma, leucemias, linfomas, cáncer colorrectal, enfermedad trofoblástica gestacional, cáncer de pulmón no microcítico, mesotelioma, cáncer de páncreas, cáncer de vejiga y cáncer de ovario, entre otras indicaciones.

Inhibidores de topoisomerasas

Modifican la estructura terciaria de doble hélice del ADN sin alterar la secuencia de nucleótidos. En humanos se han identificado tres tipos de topoisomerasas (I, II y III). Se incluyen en este grupo los siguientes fármacos: antraciclinas (adriamicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina, doxorubicinas liposomales, mitoxantrona), epipodofilotoxinas (etopósido), derivados de la camptotecina (irinotecan, topotecan) y actinomicina D.

Agentes que interaccionan con los microtúbulos

Como alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina), taxanos (paclitaxel, docetaxel) y análogos de las epotilonas.

Se utilizan para el tratamiento de neoplasias hematológicas, linfomas y mieloma múltiple, sarcomas de partes blandas, carcinoma microcítico de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer de testículo, cáncer de mama, cérvix, cabeza y cuello, y ovario[11].

TOXICIDAD (Tabla 2)

Los agentes quimioterapéuticos, a pesar de tener un mecanismo de acción, hasta cierto punto son inespecíficos, ya que no son capaces de discriminar unas células de replicación alta, es decir, afectan por igual a las células enfermas y a las sanas en cualquier órgano. Los tejidos que se afectan de manera más profunda son aquéllos en constante proliferación, como la médula ósea y las mucosas[12].

Para evaluar el grado de toxicidad a los fármacos existen clasificaciones de severidad para la mayoría de eventos[13]:

- Grado I: toxicidad leve. Cuando hay síntomas leves o ausentes que sólo son detectables por el clínico; no se recomienda ninguna intervención.
- Grado II: toxicidad moderada. Son los síntomas evidentes para el paciente, pero no interfieren en sus actividades diarias. En estos casos se recomienda la intervención mínima o local para manejar los síntomas.
- Grado III: toxicidad severa. Se refiere a condiciones médicamente significativas pero que no ponen en

Tabla 2. Toxicidad por órganos

Órgano afectado	Ejemplos de toxicidades
Boca	Mucositis, xerostomía, gingivitis, candidiasis
Piel	Alopecia, estomatitis, eritema acral, hiperpigmentación de piel y uñas, dermatosis neutrofílica, extravasación, ulceración, vasculitis
Reacciones de hipersensibilidad	Urticaria, angioedema, exantema, broncoespasmo
Ocular	Maculopatía, queratitis, diplopía, visión borrosa, epifora, fotofobia, hemorragia retiniana, papiledema, edema conjuntival
Pulmón	Neumopatía intersticial, daño alveolar, edema pulmonar, hemorragia pulmonar, derrame pleural
Tubo digestivo	Constipación, tiflitis, perforación intestinal, diarrea, náusea y vómitos
Hígado	Elevación de transaminasas, elevación de bilirrubinas
Riñón-vejiga	Nefropatía por ácido úrico, síndrome de lisis tumoral, nefropatía tubular, proteinuria, alteraciones hidroelectrolíticas, SIHAD, vasculitis glomerular, hematuria, cistitis hemorrágica
Nervios periféricos	Neuropatía periférica (sensorial y/o motora), paresestesias o disestesias, dolor quemante, disfagia, laringoespasmo, debilidad, atrofia muscular, neuropatía autonómica (hipotensión ortostática, diaforesis)
Vascular	Enfermedades venooclusivas, síndrome de Budd-Chiari, fenómeno Raynaud, trombosis microangiopática, enfermedad tromboembólica
Gonadal	Menor espermatogénesis, infertilidad, menopausia precoz

Fármacos antineoplásicos por grupos de tratamiento.

riesgo la vida. Existe interferencia en las actividades diarias y el paciente requiere de soporte. La hospitalización se indica en estos casos para mejorar las condiciones del paciente.

- Grado IV: toxicidad peligrosa. El paciente sufre consecuencias que ponen en riesgo su vida. En estos casos se requiere de una intervención urgente para mejorar las condiciones del paciente.
- Grado V: muerte relacionada con los efectos adversos.

Terapia biológica e inmunooncología

Los tumores sólidos están infiltrados por diferentes tipos celulares, como linfocitos, macrófagos y mastocitos. Generalmente estas células se asocian con la producción de factores relacionados con la inflamación crónica y la progresión tumoral[14], mientras que el infiltrado de subpoblaciones de linfocitos B y T, células *natural killer* y células dendríticas (CD) se ha relacionado con el control de la enfermedad y mejor pronóstico en muchos tipos de cáncer, como melanoma, mama, ovario, linfoma no Hodgkin, cáncer de cuello uterino, carcinoma urotelial y carcinoma de colon[15-17]. El sistema inmunológico se encuentra íntimamente relacionado con el desarrollo tumoral a través del papel protector ejercido por ciertas poblaciones celulares y otras implicadas en la promoción del tumor.

El sistema inmunológico puede reconocer y eliminar de manera natural las células tumorales, ejerciendo cierta presión selectiva que los tumores deben evadir para poder crecer. Entre los principales mecanismos utilizados por los tumores para evitar el reconocimiento inmunológico se encuentran la inducción de una presentación antigénica inadecuada, la producción de factores inmunosupresores, la expresión de galectina-17 y la activación de las señales negativas de coestimulación[18]. Las células tumorales pueden mover la expansión, activación y migración de ciertos tipos de células reguladoras capaces de suprimir la respuesta inmunitaria antitumoral, tales como linfocitos T reguladores, células supresoras mieloides, macrófagos asociados al tumor y distintos subtipos de CD maduras e inmaduras[19]. El proceso de inflamación crónica puede originarse tras una infección, como es el caso del *Helicobacter pylori* en el cáncer gástrico[20], o el virus de la hepatitis B en el hepatocarcinoma[21,22], así como también durante enfermedades autoinmunes, como la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa, asociadas al cáncer colorrectal[23,24]. Uno de los principales tipos celulares involucrados en este proceso es el macrófago a través de la producción de diferentes factores solubles promotores de proliferación celular, angiogénesis, quimiotaxis e invasión, y al mismo tiempo inhibición de la respuesta inmunitaria. En el año 2004, Curiel, et al.[24] demostraron por primera vez que la presencia de un alto contenido de células CD3+, CD4+, CD25+ y Foxp3+ en el líquido de ascitis en pacientes con carcinoma de ovario se correlacionaba con los estadios más avanzados del tumor y con menor supervivencia. Resultados similares se observaron en otros tipos de tumores como adenocarcinoma de páncreas[25] y hepatocarcinoma[26]. Aunque la mayoría de las células reguladoras son CD4+, una población de células CD8+ inducidas por las CD plasmocitoides han sido identificadas en pacientes con cáncer de ovario[27]. Así, la inducción de células T reguladoras podría ser uno de los

principales mecanismos de escape de los tumores al rechazo inmunológico, constituyendo un marcador pronóstico de la enfermedad y un blanco celular atractivo para el diseño de inmunoterapias. La presencia de un número menor de CD en el microambiente tumoral traería como consecuencia el desarrollo de una respuesta inmunitaria menos efectiva. La infiltración tumoral de algunas subpoblaciones linfocitarias se correlaciona con un mejor pronóstico y/o mayor supervivencia.

Se han desarrollado anticuerpos monoclonales dirigidos contra epítopos específicos. La inmunoterapia, también denominada terapia biológica, es un tipo de tratamiento del cáncer diseñado para estimular las defensas naturales del cuerpo a fin de combatir el cáncer. Utiliza sustancias producidas por el cuerpo o fabricadas en un laboratorio para mejorar o restaurar la función del sistema inmunitario.

La inmunoterapia puede funcionar de las siguientes maneras:

- Detiene o retrasa el crecimiento de las células tumorales.
- Impide que el cáncer se disemine a otros sitios del cuerpo.
- Ayuda al sistema inmunológico a destruir las células tumorales.

Existen varios tipos de inmunoterapia, entre los que se encuentran:

- Anticuerpos monoclonales.
- Inmunoterapias no específicas.
- Terapia con virus oncolíticos.
- Terapia con células T.
- Vacunas contra el cáncer.

Anticuerpos monoclonales

Cuando el sistema inmune detecta algo extraño, produce anticuerpos, que son proteínas que combaten todo lo ajeno al organismo. Los anticuerpos de manera sintética se pueden fabricar en un laboratorio. Algunos anticuerpos monoclonales atacan a proteínas específicas de las células tumorales; éstos señalan las células para que el sistema inmunitario del cuerpo pueda reconocerlas y destruirlas.

Otros tipos de anticuerpos funcionan liberando los frenos del sistema inmunitario a fin de que éste pueda destruir las células tumorales. Se han identificado las vías PD-1/PD-L1 y CTLA-4 como críticas para la capacidad del sistema inmunitario de controlar el crecimiento del cáncer. Estas vías a menudo se denominan puntos de control inmunitarios (*inmune checkpoints*). Muchos cánceres utilizan estas vías para evadir el sistema inmunitario del cuerpo. Al bloquear estas vías con anticuerpos específicos, denominados inhibidores de los puntos de control inmunitarios, se permite al sistema inmunitario del cuerpo responder al cáncer. Una vez que el sistema inmunitario es capaz de reconocer y responder al cáncer, puede detener o desacelerar su crecimiento.

Algunos ejemplos de inhibidores de los puntos de control inmunitario son: ipilimumab, nivolumab y pembrolizumab.

Los efectos secundarios del tratamiento con anticuerpos monoclonales dependen del propósito del fármaco. Por ejemplo, los efectos secundarios de los anticuerpos monoclonales usados para la terapia dirigida son diferentes de los que se usan para la inmunoterapia. Los efectos secundarios de los inhibidores de puntos de control inmunitarios podrían incluir efectos secundarios similares a los de una reacción alérgica.

Inmunoterapias no específicas

Al igual que los anticuerpos monoclonales, las inmunoterapias no específicas también ayudan a que el sistema inmune destruya las células tumorales. Las dos inmunoterapias no específicas que se usan con más frecuencia son:

- Interferones: ayudan al sistema inmunitario a combatir el cáncer y pueden desacelerar el crecimiento de las células tumorales. Los efectos secundarios del tratamiento con interferones pueden incluir síntomas similares a los de la gripe.
- Interleucinas: ayudan al sistema inmune a producir células para combatir el cáncer. Una interleucina elaborada es la interleucina 2, que se utiliza para tratar el cáncer de riñón y de piel, incluido el melanoma.

Terapia con virus oncolíticos

Es un nuevo tipo de inmunoterapia que usa virus genéticamente modificados para matar células tumorales. Se inyecta un virus en el tumor, el virus ingresa en las células tumorales y se reproduce. Como resultado, las células son destruidas. A medida que las células mueren, liberan sustancias específicas denominadas antígenos, lo cual provoca que el sistema inmune se dirija a todas las células tumorales del cuerpo que tengan esos mismos antígenos. El virus no ingresa en las células sanas.

En octubre de 2015, la *Food and Drug Administration* de los EE.UU. aprobó la primera terapia con virus oncolíticos para tratar melanomas. El virus usado en el tratamiento se denomina talimogene laherparepvec. Este virus es una versión genéticamente modificada del virus del herpes simple que causa herpes labial.

Terapia con células T

Para este tipo de inmunoterapia, se extraen algunas células T de la sangre del paciente, las cuales se modifican

en un laboratorio para que tengan proteínas específicas denominadas receptores. Estos receptores permiten que las células T reconozcan las células tumorales. Las células T modificadas se cultivan en grandes cantidades en el laboratorio y se regresan al cuerpo del paciente. Este tipo de terapia se denomina terapia con células T con receptores de antígenos quiméricos (*chimeric antigen receptor*)[28].

BIBLIOGRAFÍA

1. DeVita VT Jr., Chu E. A history of cancer chemotherapy. Cancer Res. 2008;68(21):8643-53.
2. Gilman A, Philips FS. The biological actions and therapeutic applications of β-chloroethyl amines and sulfides. Science. 1946;103(2675):409-15.
3. Farber S, Diamond LK, Mercer RD, et al. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by the folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid. N Engl J Med. 1948;238(23):787-93.
4. DeVita H, Rosenberg´s. Cancer Principles & Practice Oncology, 9.ª ed. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2011. Cap. 28.
5. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009;45(2):228-47.
6. Vermeulen K, Van Bockstaele DR, Berneman ZN. The cell cycle: a review of egulation, deregulation and therapeutic targets in cancer. Cell Prolif. 2003;36(3):131-49.
7. Collins I, Garrett MD. Targeting the cell division cycle in cancer: CDK and cell cycle checkpoint kinase inhibitors. Curr Opin Pharmacol. 2005;5(4):366-73.
8. Skipper HE. Kinetics of mammary tumor cell growth and implications in therapy. Cancer. 1971;28(6):1479-99.
9. Norton L. A Gompertzian model of human breast cancer growth. Cancer Res. 1988;48(24 Pt 1):7067-71.
10. Schwartz GK, Shah MA. Targeting the cell cycle: a new approach to cancer therapy. J Clin Oncol. 2005;23(36):9408-21.
11. Chaber BA, Longo DL. Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice. 5.ª ed. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins.
12. Hurria A, Mohile S, Gajra A, et al, Validation of a prediction tool for chemotherapy toxicity in older adults with cancer. J Clin Oncol. 2016;34(20):2366-71.
13. National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03; June 14, 2010.
14. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. Nature. 2002;420(6917):860-7.
15. Sato E, Olson SH, Ahn J, et al. Intraepithelial CD8+ tu¬mor-infiltrating lymphocytes and a high CD8+/regulatory T cell ratio are associated with favorable prognosis in ovarian cancer. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005;102(51): 18538-43.
16. Salama P, Phillips M, Grieu F, et al. Tumor-infiltrating FOXP3+ T regulatory cells show strong prognostic sig¬nificance in colorectal cancer. J Clin Oncol. 2009;27(2):186-92.
17. Sharma P, Shen Y, Wen S, et al. CD8 tumor-infiltrating lymphocytes are predictive of survival in muscle-invasive urothelial carcinoma. Proc Natl Acad Sci USA. 2007;104(10):3967-72.
18. Rivoltini L, Carrabba M, Huber V, et al. Immunity to cancer: attack and escape in T lymphocyte-tumor cell interaction. Immunol Rev. 2002;188:97-113.
19. Zou W. Regulatory T cells, tumour immunity and immuno¬therapy. Nat Rev Immunol. 2006;6(4):295-307.
20. Hohenberger P, Gretschel S. Gastric cancer. Lancet. 2003;362(9380):305-15.
21. Terés J, Guardia J, Bruguera M, Rodes J. Hepatitis-as¬sociated antigen and hepatocellular carcinoma. Lancet. 1971;2(7717):215.
22. Blumberg BS, Larouze B, London WT, et al. The relation of infection with the hepatitis B agent to primary hepatic carcinoma. Am J Pathol. 1975;81(3):669-82.
23. Brown JR, DuBois RN. COX-2: a molecular target for colorectal cancer prevention. J Clin Oncol. 2005;23(12):2840-55.
24. Castellone MD, Teramoto H, Williams BO, Druey KM, Gutkind JS. Prostaglandin E2 promotes colon cancer cell growth through a Gs-axin-beta-catenin signaling axis. Science. 2005;310(5753):1504-10.
25. Hiraoka N, Onozato K, Kosuge T, Hirohashi S. Prevalence of FOXP3+ regulatory T cells increases during the progre¬ssion of pancreatic ductal adenocarcinoma and its prema¬lignant lesions. Clin Cancer Res. 2006;12(18):5423-34.
26. Fu J, Xu D, Liu Z, et al. Increased regulatory T cells correlate with CD8 T-cell impairment and poor survival in hepatocellular carcinoma patients. Gastroenterology. 2007;132(7):2328-39.
27. Wei S, Kryczek I, Zou L, et al. Plasmacytoid dendritic cells induce CD8+ regulatory T cells in human ovarian carcinoma. Cancer Res. 2005;65(12):5020-6.
28. http://www.cancer.net American Society of Clinical Oncology.

CAPÍTULO **8**

Principios de la radiología como diagnóstico y tratamiento Radiología en oncología

B. Conde Castro

«La educación es fundamental para la felicidad social; es el principio en el que descansan la libertad y el engrandecimiento de los pueblos».

Benito Juárez

INTRODUCCIÓN

Han transcurrido más de 120 años desde el descubrimiento de los rayos X por Roetgen y no dejan de asombrarnos las posibilidades diagnósticas de las distintas modalidades, que con el tiempo han renovado los paradigmas, evidenciando nuevos estándares, y que incluso han sido perfeccionados para su mayor utilidad. El radiólogo es necesario dentro del equipo multidisciplinario del paciente oncológico, y los métodos de imagen han pasado de servir únicamente para el diagnóstico a tener utilidad desde el tamizaje hasta el tratamiento. En gran medida, los avances tecnológicos en los métodos de imagen han permitido evidenciar la eficacia de los tratamientos. Los actuales métodos permiten valorar el metabolismo *in vivo* del tumor e incluso realizar especies de biopsias in vivo, por ello es razonable considerar que la radiología es determinante para el manejo del paciente[1].

El objetivo de este capítulo es conocer las generalidades de las modalidades de imagen que se utilizan en oncología para entender su importancia y destacar las indicaciones de los estudios de imagen más importantes.

MODALIDADES DE IMAGEN

Las diversas modalidades se seleccionan de acuerdo al tumor, la indicación, las variables propias del paciente, el costo-beneficio y la disponibilidad del equipo. Se mencionarán los métodos más importantes en función de su utilidad y disponibilidad.

Ultrasonido

Modalidad que utiliza ondas de sonido en el rango de 5 a 20 MHz mediante un transductor (aparato que se aplica sobre el cuerpo del paciente), el cual emite y recibe ondas sonoras que se proyectan en un monitor en tiempo real en escalas de grises, por lo cual puede mostrar los órganos internos en movimiento. La mayoría de los equipos cuentan con modo Doppler para visualizar las estructuras vasculares, precisar la dirección del flujo y la velocidad en que fluye la sangre, útil para determinar la vascularidad interna y periférica de un tumor. El rango de sonido que puede usarse depende del tipo de transductor y de la tecnología del equipo, y pueden clasificarse en: lineales, para valorar tejidos blandos superficiales, tiroides, testículo y glándula mamaria; convexos, para estructuras más profundas como órganos sólidos del abdomen y retroperitoneo (hígado, bazo, páncreas y riñones), y transductor transcavitario, para observar ovarios, útero y próstata. Las ventajas más importantes de esta modalidad es su bajo costo, la alta disponibilidad y que no produce radiación. La principal desventaja es que existe interferencia del gas y materiales con densidad cálcica para la transmisión del sonido y baja especificidad para caracterizar algunos tumores (p. ej., los hepáticos y renales) en comparación con otros métodos (Fig. 1)[1,2].

Tomografía computarizada

Método que utiliza rayos X para obtener cortes axiales (transversales) a lo largo de la región explorada. Se utiliza un medio de contraste yodado a través de una vía intravenosa. Se elimina por vía renal, con un inicio aproximado de 3 a 5 min (la velocidad de eliminación depende de la hidratación del paciente, del gasto cardíaco y principalmente de la tasa de filtración glomerular), y sirve para realzar estructuras vasculares, demostrar la irrigación de los órganos e incluso valorar la vascularidad tumoral, y también incrementa la especificidad para demostrar las interfaces de estructuras y diferenciar los distintos órganos, ganglios y

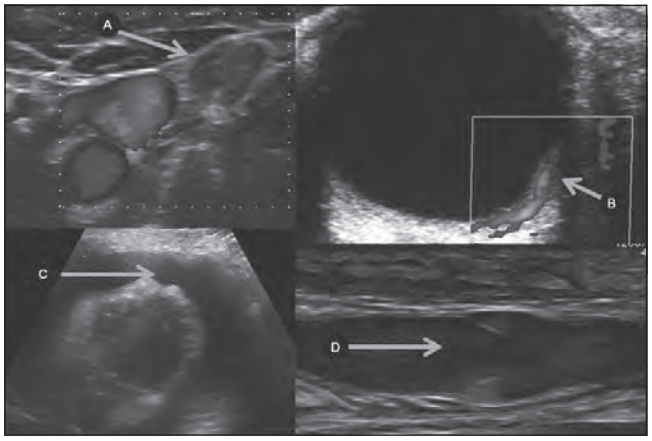


Figura 1. Ejemplos de la utilidad del USG: detección de ganglio sospechoso de malignidad en cuello (A), caracterización de melanoma coroideo del ojo derecho (B), cuantificación relativa de derrame pleural asociado a quimioterapia (C) y diagnóstico de trombosis de la vena yugular relacionado con el catéter central (D).

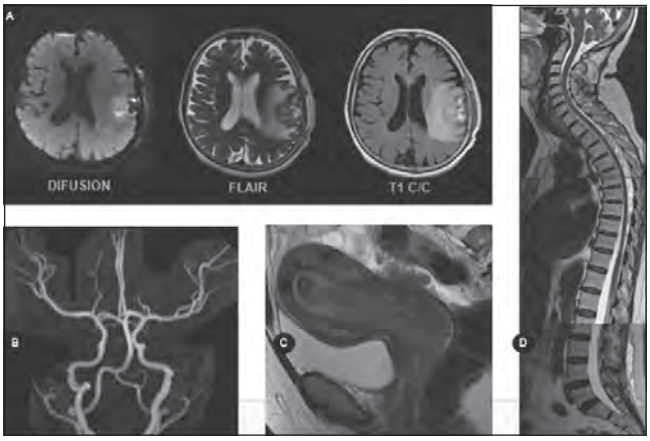


Figura 4. A: varias secuencias de un mismo paciente con enfermedad metastásica. B: secuencia 3D de TOF del polígono de Willis. C: plano sagital de cáncer de endometrio. D: columna completa en plano sagital.

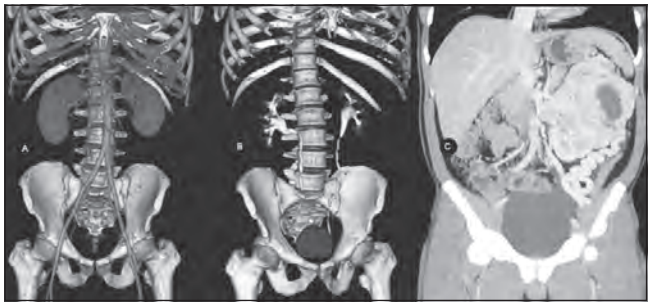


Figura 2. Ejemplos de posibles reconstrucciones: 3D con visualización de tejidos con realce al contraste (A), fase de eliminación en 3D (B) y máxima intensidad de proyección para sobreponer los tejidos de mayor densidad (C).

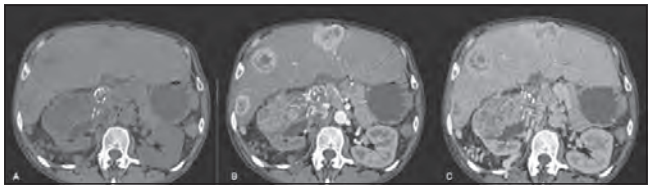


Figura 3. Tomografía de paciente con cáncer renal en la que se visualizan las metástasis y el comportamiento de realce del cáncer renal derecho. Fases simple (A), arterial (B) y venosa (C).

estructuras vasculares. Los equipos de tomografía computarizada (TC) tienen unos tubos que emiten radiación y unos detectores cuya finalidad es la de recibir la información para reconstruirla en imágenes, en escalas de grises. La resolución de las imágenes depende en gran medida del número de detectores que tiene el equipo para generar un grosor de corte, del número de cortes obtenidos por segundo y de la tecnología que dispone el equipo. Las imágenes obtenidas se pueden procesar para realizar reconstrucciones en múltiples planos, sobreponer densidades, retirar tejidos y simular endoscopias y broncoscopias, entre las más utilizadas (Fig. 2).

La posibilidad de generar distintas fases varía según la velocidad en que avanza la mesa (donde se encuentra el paciente) y el inyector del contraste (puede tener una o dos cámaras, el cual puede contener agua y contraste para pasar de forma asincrónica o simultánea). Pueden obtenerse distintas fases en un mismo estudio, como: arterial, portal, venosa y de eliminación del contraste, que pueden ser de utilidad para diferenciar defectos de llenado de estructuras vasculares, demostrar la función renal e incluso caracterizar distintos tumores (Fig. 3). Las principales ventajas son la alta disponibilidad de los equipos, la posibilidad de realizar varias regiones en un mismo estudio y la rápida realización (menos de 1 min generalmente). Entre las desventajas se encuentran que produce radiación (una tomografía de tórax equivale por lo menos a 70 radiografías tórax), y el contraste tiene riesgo de producir alergia y es potencialmente nefrotóxico[1,2].

Resonancia magnética

Método de imagen que se basa en las propiedades magnéticas que poseen los protones de hidrógeno para interaccionar con un campo magnético externo establecido por el equipo. Se puede disponer de múltiples ejes de exploración, aunque el más utilizado es el transversal. Existen múltiples secuencias para obtener imágenes de la región explorada, y cada secuencia proporciona determinado contraste en las imágenes y provee de información distinta para el diagnóstico. Entre las secuencias utilizadas están: STIR, que sirve detectar lesiones óseas debido a que

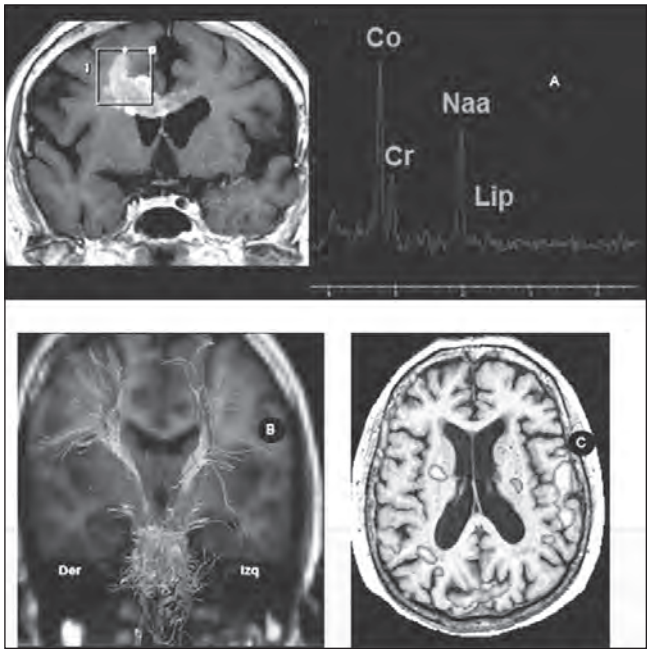


Figura 5. Ejemplo de espectroscopia de tumor compatible con glioblastoma en la que se aprecia incremento del metabolito de la colina (A), secuencia de tractografía para demostrar el tracto corticoespinal (B) y secuencia funcional en la que se muestran con color rojo las áreas de mayor activación cerebral al responder a frases de memoria de corto plazo (C).

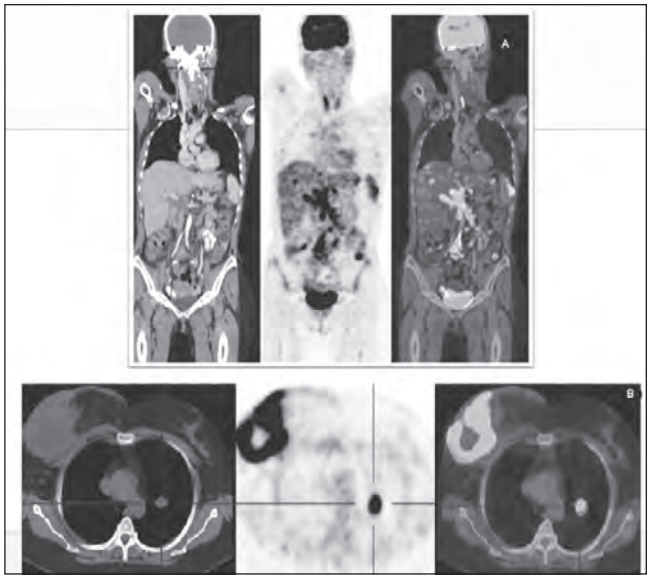


Figura 6. Ejemplos de PET-CT para mostrar la imagen de TC, PET y la fusión de PET-CT en un paciente con linfoma (A) y enfermedad metastásica pulmonar por cáncer de mama (B).

anula la señal normal de la médula ósea; FLAIR, que anula la señal de los líquidos para visualizar lesiones periventriculares cerebrales y lesiones en la medula ósea; supresión de grasa, para identificar lesiones que contengan grasa; secuencia en fase y fuera de fase, para caracterizar lesiones con posible componente graso en un órgano como adenomas suprarrenales; secuencia de difusión, que permite diferenciar lesiones tumorales frente a otras entidades; secuencia de perfusión, que valora el componente de vascularidad de un tumor, y espectroscopias, que permiten cuantificar ciertos metabolitos en las regiones exploradas para caracterizar lesiones tumorales y diferenciarlas de procesos infecciosos e inflamatorios (Figs. 4 y 5).

Las ventajas de este método de estudio es que no produce radiación, se pueden realizar estudios vasculares sin necesidad de contraste intravenoso, el contraste utilizado (gadolinio) tiene una tasa muy baja de producir alergia y su potencial nefrotóxico se reduce prácticamente a pacientes con insuficiencia renal; sin embargo, entre las desventajas se encuentran su alto costo, un tiempo largo de exploración (como mínimo dura 30 min por región), contraindicación relativa con pacientes claustrofóbicos (pueden medicarse) y contraindicación absoluta en pacientes con marcapasos u otros cuerpos metálicos, como implantes cocleares[1-3].

Tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada

Es un método conjugado de medicina nuclear (se utilizan elementos radioactivos) con TC. Se inyectan pequeñas cantidades de materiales radioactivos vía intravenosa que interaccionan con los órganos del pacientes y las zonas donde exista mayor metabolismo producido por algunos tumores, por lo cual proporciona información molecular. En la actualidad la mayoría de los equipos donde se realizan exploraciones con tomografía por emisión de positrones combinan la tecnología con el aparato de TC para proporcionar imágenes fusionadas de las regiones exploradas al mismo tiempo. Además, ello permite identificar la localización de tumores primarios no conocidos, proporciona la estadificación para linfomas y cáncer de ovario, e identifica las metástasis ganglionares y de órganos a distancia. Las principales desventajas son su baja disponibilidad y alto costo (cuesta generalmente cinco veces más que una región explorada de tomografía y más del doble que una resonancia); sin embargo, posee mayor sensibilidad y especificidad para detectar metástasis y ganglios que la tomografía (Figs. 6 y 7)[4].

INDICACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE IMAGEN EN ONCOLOGÍA

Según los determinados escenarios clínicos, el estadio clínico sospechado, así como el tipo de tumor diagnosticado, pueden solicitarse los estudios de imagen según las siguientes indicaciones.

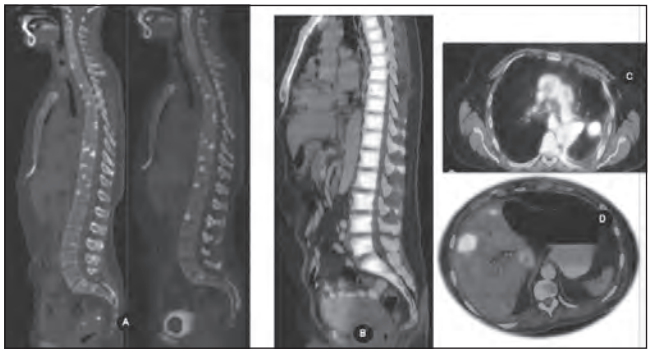


Figura 7. Estudios de PET-CT en paciente con enfermedad metastásica ósea por cáncer de mama (A), incremento del metabolismo en médula ósea de columna debido a tratamiento con interleucinas (B), y metástasis pulmonar (C) y hepática (D).

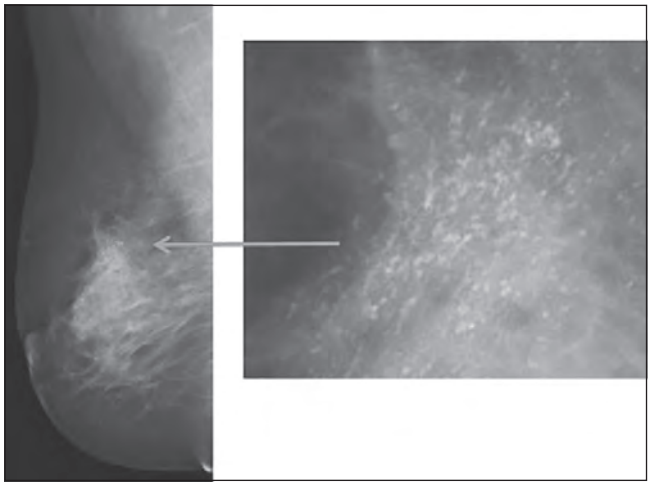


Figura 8. Proyección oblicuomediolateral de mama derecha con ampliación del cuadrante superoexterno, en la que se evidenció agrupación de microcalcificaciones compatibles con malignidad, sin lesión palpable.

Detección temprana

Existen métodos de imagen que impactan en la detección temprana de la enfermedad e incluso permiten identificar lesiones consideradas precancerígenas. La mamografía es el método más conocido de tamizaje, utilizado en programas para la detección de cáncer de mama realizado en mujeres entre los 40 y 75 años, debido a que representan el grupo de mayor riesgo (Fig. 8). En países orientales como Corea y Japón existen programas de detección de cáncer de colon y recto que incluyen TC con exploración virtual de colonoscopia, estudio no invasivo que permite identificar adenomas y pólipos (Fig. 9). A pesar de que algunos estudios no son parte de programas nacionales de detección de cáncer, tienen evidencia de ser útiles para identificar enfermedades en estadios tempranos o seguimiento de lesiones que podrían ser malignas, como la tomografía de tórax sin contraste y baja dosis de radiación para el seguimiento del nódulo pulmonar solitario (Fig. 10), ultrasonido (USG) de tiroides en programas de tamizaje para identificar nódulos sospechosos de malignidad y USG hepático en pacientes diagnosticados con virus de hepatitis B o C para descartar tumores hepáticos. Es importante mencionar que los pacientes deben saber que la detección no es perfecta, pues es posible que no detecte todos los cánceres y hay riesgo de falsos positivos[5].

Diagnóstico

El rol más importante que desempeña la radiología es el diagnóstico, pues permite caracterizar, ayudar en la estadificación y proveer de información para las decisiones prequirúrgicas y de dosificación de radioterapia. Los métodos más utilizados son el USG, la tomografía y la resonancia magnética (RM)[1].

El USG de tiroides permite identificar nódulos sospechosos de malignidad, caracterizar y realizar biopsia en caso necesario (con aguja fina guiada con USG), obtener dimensiones, vascularidad y datos de infiltración con tejidos adyacentes, y demostrar ganglios sospechosos locorregionales. Los USG transcavitarios proporcionan mayor resolución de visualización y pueden utilizarse para caracterizar tumores dependientes del ovario, útero y próstata. Con la herramienta del modo Doppler mejora la identificación de estructuras vasculares adyacentes; además, provee de mayor información acerca de la vascularidad tumoral intrínseca o periférica, y mediante dispositivos que se integran al transductor pueden realizarse biopsias con aguja de corte gruesa para obtener muestras de la próstata[1,2].

La mastografía es el estudio de inicio y de elección en masas palpables en mujeres mayores de 40 años, pues permite identificar su localización, caracterizarlas y otorgarles una clasificación estandarizada conocida como la BIRADS. El USG de mama aporta mayor especificidad para caracterizar lesiones nodulares, distorsiones de la arquitectura o asimetrías, y también es un soporte para la búsqueda de ganglios sospechosos tanto en la región axilar como supraclavicular y cuello (Fig. 8)[6].

El USG hepático permite valorar el abdomen cuando se sospechan lesiones tumorales en órganos sólidos (hígado, vías biliares, páncreas y riñones); sin embargo, posee baja especificidad para caracterizar los tumores. Por ejemplo, tanto los hemangiomas como los hepatocarcinomas pueden observarse como lesiones ecogénicas por USG, por ello en muchas ocasiones es necesario realizar pruebas diagnósticas que poseen mayor especificidad, como la TC y la RM[1,2].

La tomografía es el método más utilizado en oncología, pues permite caracterizar órganos de prácticamente cualquier parte del cuerpo, aunque por incidencia acorde a la

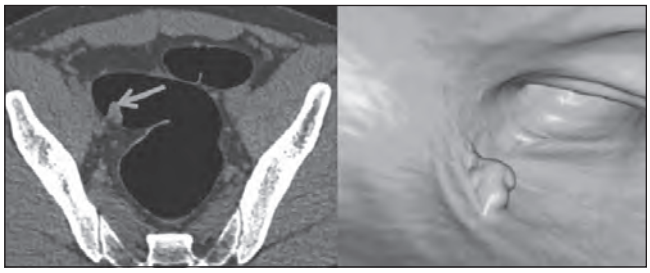


Figura 9. Imagen de colonoscopia virtual realizada mediante estudio de tomografía en la que se identificaron varios adenomas. En la imagen se observa adenoma en colon sigmoides tanto en la reconstrucción virtual como en la imagen seccional.

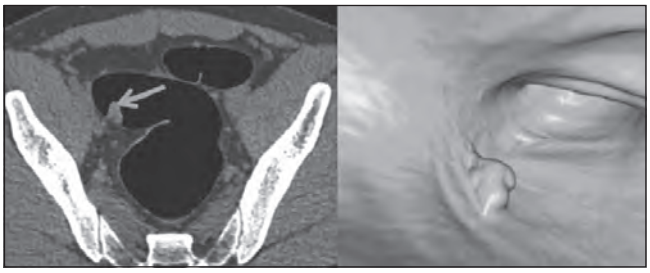


Figura 10. Nódulo pulmonar solitario detectado mediante tomografía de baja radiación, localizado en el lóbulo inferior izquierdo, y que se expone con ventana para abdomen y pulmonar.

localización del tumor y la probabilidad de enfermedad metastásica (hígado, pulmón, óseo y glándula suprarrenal) las regiones más exploradas son el tórax, abdomen y pelvis. Además, la tomografía proporciona información acerca de la localización, extensión, datos de infiltración de tejidos adyacentes, detecta ganglios sospechosos de malignidad, así como enfermedad metastásica, por lo tanto es de vital importancia para el soporte en la estadificación y para valorar la resecabilidad (Fig. 9)[1,2].

La RM proporciona mayor sensibilidad y especificidad que la tomografía para localizar y caracterizar lesiones tumorales en el sistema nervioso central, columna vertebral, hígado y algunos tumores en la cavidad pélvica como recto, cérvix uterino y próstata. Sin embargo, su alto precio de realización debe tomarse en cuenta debido a que puede costar incluso el doble que la tomografía (Fig. 10)[1-3].

Evaluación de la respuesta al tratamiento

Existen diversos métodos de imagen que han logrado demostrar su valor para determinar si los tumores responden, se estabilizan o progresan debido a los tratamientos de quimioterapia, terapia blanco o incluso radioterapia.

Los criterios del *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST) 1.1 son un conjunto de normas que permiten evaluar de forma objetiva la respuesta tumoral. Se crearon a partir de estudios multidisciplinarios en el año 2000, y en el 2009 se añadieron algunas modificaciones. Para realizar el análisis son necesarios los estudios basales y posteriores al tratamiento, únicamente de tomografía y RM. Se toma en cuenta la suma de los ejes mayores tumorales, máximo dos lesiones por órgano y máximo cinco lesiones en total; deben ser lesiones sólidas medibles, mayores de 10 mm (ganglios mayores de 15 mm). Las indicaciones más frecuentes son para determinar la respuesta en el tumor primario, así como la enfermedad metastásica, en cáncer de pulmón, hígado, riñón, mama, testículo, colon y recto[7].

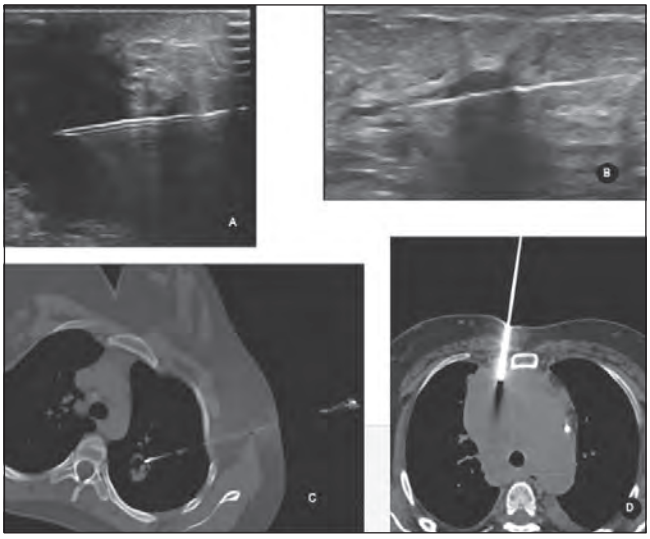


Figura 11. Drenaje de absceso mamario secundario a mastectomía (A), biopsia con aguja gruesa de nódulo mamario (B), biopsia de nódulo pulmonar para descartar malignidad (C) y biopsia guiada por tomografía de tumor mediastinal próximo al cayado aórtico (D).

A partir de modificaciones de los criterios RECIST 1.1 han surgido otros criterios que se adaptan a los cambios producidos por los tratamientos con terapia blanco; entre los más utilizados se encuentran los criterios de CHOI, RECICL, MASS y modificados para mesotelioma. Dentro de las variaciones más importantes en relación con los criterios de RECIST 1.1 están la medición de los cambios en la densidad y realce con el contraste, tanto del tumor primario como de la enfermedad metastásica[1,7].

Los criterios RECIST se basan en los cambios producidos en el metabolismo del radiofármaco utilizado, a través de la medición del SUV, que es el valor estandarizado de absorción del metabolito, únicamente obtenido mediante estudios de tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET-CT)[4,6].

Es importante considerar que los métodos de imagen de tomografía, resonancia y PET-CT tienen sus indicaciones

específicas en las guías de la AJCC según el tumor y los escenarios clínicos correspondientes, como la vigilancia, demostrar probable tumor residual e identificar cambios posquirúrgicos versus fibrosis[1].

Intervencionismo en oncología

Pueden utilizarse como guía para realizar biopsias con aguja fina o gruesa el USG y la tomografía para obtener material de ganglios sospechosos, tumores primarios o enfermedad metastásica. Las biopsias más frecuentemente realizadas provienen de tumores hepáticos, pulmonares y óseos (Fig. 11). Las complicaciones son menores en comparación con las obtenidas a través de procesos quirúrgicos; sin embargo, entre las complicaciones existe la posibilidad de neumotórax, hemorragia y dolor producido por la punción[1,8].

Entre los procedimientos de intervención que se realizan por imagen más solicitados se encuentra la colocación de nefrostomía por tumores que compriman de forma intrínseca o extrínseca el sistema urinario, drenaje de colecciones desarrollado por complicaciones quirúrgicas y derivación de la vía biliar[8].

Actualmente es posible realizar embolización o ablación de tumores. La primera consiste en administrar a través de un catéter intraarterial partículas de alcohol, quimioterapia o incluso radioactivas a una arteria que irrigue directamente el tumor. Por otra parte, para la ablación se utiliza una aguja percutánea para producir destrucción local del tumor con energía a base de radiofrecuencia, congelación (crioablación) y microondas, o mediante la introducción de ácido acético o etanol dentro del tumor[1,8].

BIBLIOGRAFÍA

1. Silverman P. Oncologic imaging. 1.ª ed. Filadelfia: Elsevier/Saunders; 2012.
2. Cura Rodríguez J, Pedraza Gutiérrez S, Gayete Cara A. Radiología esencial. 1.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010.
3. Pallardó Calatayud Y, Revert Ventura A, Cervera Deval J. Imagen en oncología. 1.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2008.
4. Altamirano Ley J, Estrada Sánchez G, Carreras Delgado J. PET y PET/CT en oncología. 1.ª ed. México: Intersistemas; 2005.
5. Reiser M, Van Kaick G, Fink C, Schoenberg S. Screening and preventive diagnosis with radiological imaging. 1.ª ed. Berlín: Springer; 2007.
6. Shaaban A, Blodgett T. Diagnóstico por imagen. Oncología. 1.ª ed. Madrid: Marbán; 2012.
7. Stoopen M, García Mónaco R. Avances en diagnóstico por imágenes. 1.ª ed. Buenos Aires: Ediciones Journal; 2013.
8. Walker T. Diagnostic imaging. 1.ª ed. Salt Lake City, Utah: Amirsys; 2013.

CAPÍTULO 9

Patología quirúrgica oncológica

I. Alvarado-Cabrero

INTRODUCCIÓN[1-3]

La práctica de la oncología requiere de cuatro objetivos principales: un diagnóstico correcto, un tratamiento efectivo, adecuado seguimiento del paciente e investigación. Los grupos interdisciplinarios son fundamentales para conseguir los objetivos señalados, y el diagnóstico histopatológico en los casos sospechosos de malignidad es importante, además de los hallazgos clínicos y radiológicos. El patólogo que participa en los señalados grupos debe revisar previamente las biopsias y/o especímenes quirúrgicos de los casos que se analizarán.

El diagnóstico debe preceder al tratamiento, ya que éste determina el tipo de terapia a seguir. Dicho diagnóstico debe ser rápido y preciso. Esta enorme responsabilidad corresponde al patólogo, del cual se espera que proporcione el diagnóstico de la enfermedad, así como la conducta biológica de la misma. En la mayoría de los casos, el reto que representa un diagnóstico se resuelve de manera exitosa, pero en algunos casos problemáticos las dificultades aparecen y un posible error es inevitable. En este capítulo se pretende abordar algunas reglas generales que ayudan a minimizar los errores diagnósticos y que aseguran un reporte histopatológico final completo y adecuado. Es importante que esta información la conozcan tanto el patólogo como el médico clínico.

MANEJO ADECUADO DEL ESPÉCIMEN[4-6]

Identificación del espécimen (biopsia/pieza quirúrgica) y fijación

La identificación del espécimen y la fijación son dos pasos inmediatos y esenciales. Poner el nombre del paciente al espécimen evitará confundir un espécimen con otro. Los especímenes bilaterales deben enviarse por separado y con la indicación del lado correspondiente (p. ej., biopsias de mama derecha e izquierda).

La fijación inmediata del espécimen es necesaria para preservar la morfología y la biología del mismo.

Datos clínicos completos[7,8]

Deben ser proporcionados al patólogo y deben incluir: la edad, el sitio exacto del espécimen, el diagnóstico clínico, el tipo de cirugía y cualquier biopsia o terapia previas. Sin la revisión de una biopsia previa resulta difícil saber si una lesión es recurrencia o un segundo primario. Por otro lado, la terapia neoadyuvante ocasiona cambios en las características histológicas no sólo de la neoplasia, sino también en las estructuras preexistentes en los órganos resecados, que pueden llevar a un error diagnóstico en caso de que se desconozca dicha información.

«El reporte de patología sin datos clínicos es difícil y peligroso».

Biopsia adecuada

Una biopsia o tejido adecuados son necesarios para una evaluación patológica apropiada. Para las biopsias con aguja de corte, la Organización Mundial de la Salud recomienda cilindros no menores de 14 mm[9]. Hay diferentes causas por las que una biopsia es inadecuada: material escaso (< 1 mm), tejido no representativo de la lesión, necrosis, artefactos ocasionados por el electrocauterio tejidos autolisados (mala fijación). En tales casos, es necesario realizar una nueva biopsia.

CARACTERÍSTICAS MACROSCÓPICAS DE LAS PIEZAS QUIRÚRGICAS RESECADAS POR CÁNCER[4,6,9]

Elementos que deben evaluarse

La presencia de cualquier cicatriz quirúrgica previa, diámetro mayor del tumor (lesión única o múltiple) (Fig. 1), invasión a capa muscular (tracto gastrointestinal, vejiga urinaria, miometrio), si la cápsula está intacta o invadida por el tumor (tiroides, riñón, ovario), número y tamaño de ganglios linfáticos regionales.

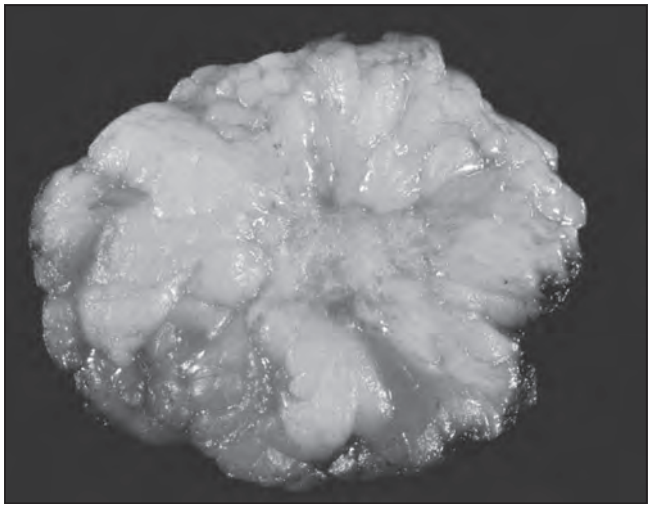


Figura 1. Aspecto macroscópico de cáncer de mama, nódulo de bordes irregulares bordeado por grasa.

Otro de los objetivos de gran importancia en la evaluación macroscópica de la pieza quirúrgica es la evaluación del estatus del o de los límites quirúrgicos, si tienen o no tumor y a qué distancia se encuentran del mismo. La distancia adecuada varía de acuerdo al órgano y al tipo de tumor: 1 cm es adecuado en la mayoría de los casos, pero márgenes más amplios (2-3 cm) se requieren en ciertas neoplasias, como en el melanoma.

Tamaño de los sarcomas[10]

El tamaño de los sarcomas puede ayudar a evaluar la posible conducta biológica de los mismos. Los sarcomas de tejidos blandos por lo general se presentan como tumores grandes y profundos (> 5 mm); de manera similar, las neoplasias cartilaginosas > 5 cm son por lo general malignas. Es muy importante replantearse el diagnóstico de sarcoma en lesiones < 2 cm. La excepción a esta regla son los sarcomas cutáneos, que pueden ser < 1 cm pero comportarse como una neoplasia maligna (sarcoma de Kaposi, dermatofibrosarcoma, linfomas primarios de piel).

NEOPLASIAS EN LAS QUE NO SE PUEDE EVALUAR EL ASPECTO MACROSCÓPICO

En la evaluación de una neoplasia del sistema nervioso central (SNC) u ósea no es posible contar con el espécimen quirúrgico para analizar su aspecto macroscópico, por lo que se debe contar con otros métodos para hacerlo. Por lo general, en estos casos son de gran ayuda los estudios de imagen. En el análisis de las lesiones del SNC, la resonancia magnética proporciona datos de gran ayuda para realizar un diagnóstico histopatológico, y en la gran mayoría de las lesiones óseas, una radiografía simple es de gran ayuda.

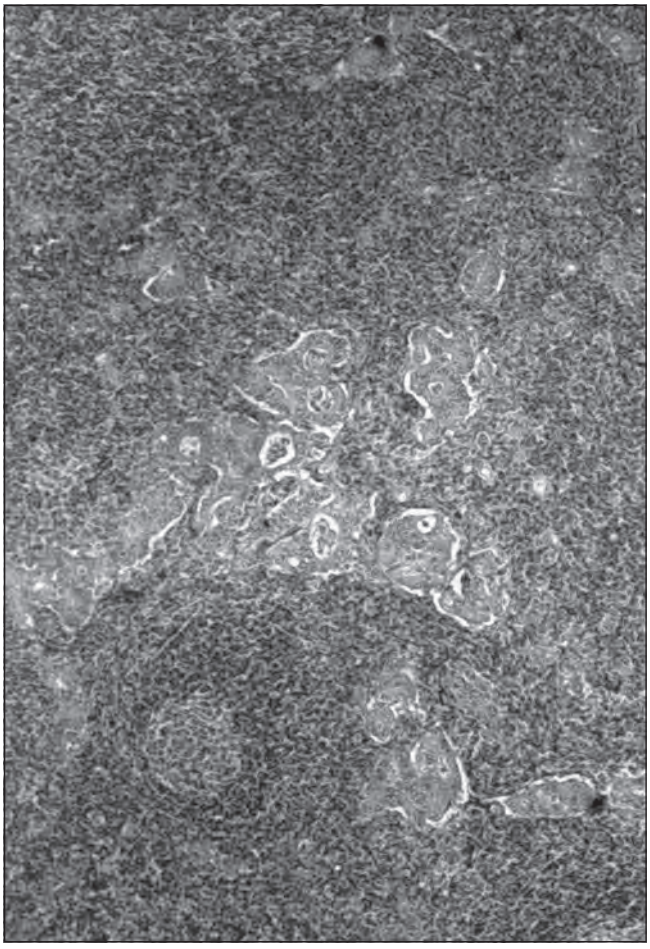


Figura 2. Aspecto microscópico de ganglio linfático axilar con metástasis de cáncer de mama.

CONOCIMIENTO DE LAS NEOPLASIAS MÁS FRECUENTES: «EL PATÓLOGO ES UNO DE LOS ESPECIALISTAS QUE MÁS DEBE SABER DE MEDICINA»

El conocimiento de la frecuencia, características clínicas, imagenológicas, etc. de las neoplasias más frecuentes nos ayuda al abordaje adecuado de las mismas. Por ejemplo, en un ganglio linfático axilar con metástasis en una mujer debe descartarse en primer término un tumor primario en mama (Fig. 2), pero en los hombres es más común un linfoma o un melanoma metastásico.

INTERCONSULTA[11]

La evaluación de un caso difícil por un patólogo principiante puede acabar en un diagnóstico erróneo y, como consecuencia, en un tratamiento inadecuado.

Consultar el caso con un patólogo experimentado puede ayudar a evitar este error.

TUMOR INDIFERENCIADO/NO CLASIFICABLE

Alrededor del 10% de los tumores son difíciles de categorizar aun con el uso de la inmunohistoquímica (IHQ). En estas circunstancias se debe establecer una terminología basada en el aspecto citomorfológico de la neoplasia (p. ej., células fusiformes, redondas, epitelioides o pleomórficas).

CONSULTA INTRAOPERATORIA (ESTUDIO TRANSOPERATORIO)[12]

El estudio transoperatorio representa el punto de intersección más cercano entre el cirujano y el patólogo. Los objetivos del mismo son: dar un diagnóstico que permita al cirujano guiar el procedimiento quirúrgico, establecer la viabilidad de un tejido, evaluar el estatus de los márgenes quirúrgicos, etc.

Limitantes de la consulta intraoperatoria (estudio transoperatorio)

En las lesiones epiteliales esclerosantes de la mama, así como en los tumores papilares, es difícil hacer un diagnóstico diferencial entre lesión benigna y maligna. En estas circunstancias es mejor diferir el diagnóstico para el estudio definitivo.

La edad de los pacientes debe también tomarse en consideración. Por ejemplo, en pacientes jóvenes (< 20 años) todos los nódulos mamarios sospechosos deben ser diferidos para estudio definitivo.

Es importante también señalar que, aunque una indicación del estudio transoperatorio es evaluar los límites quirúrgicos, en algunas circunstancias pueden ocurrir falsos negativos o falsos positivos.

INMUNOHISTOQUÍMICA[13]

La IHQ es una herramienta de soporte diagnóstico que tiene como base la detección de antígenos o la expresión de proteínas en tejidos fijados por lo general en formalina. La reacción observada se debe a la unión de un anticuerpo a una enzima que cataliza un color, produciendo una reacción.

La IHQ se utiliza de forma rutinaria para evaluar la expresión de antígenos, proteínas y biomarcadores en neoplasias. Se ha empleado desde hace varias décadas principalmente en la evaluación de receptores de estrógenos y progesterona en el cáncer de mama; también se utiliza en la detección de oncogenes y para caracterizar leucemias y linfomas. En la actualidad también se utilizan algunos anticuerpos para evaluar la expresión de determinados

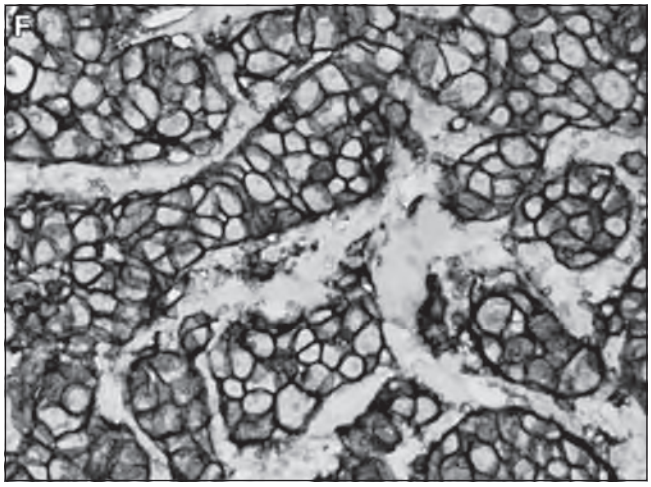


Figura 3. Aspecto microscópico de un carcinoma mamario con sobreexpresión de la oncoproteína HER2.

anticuerpos que permitirán el uso de blancos moleculares, como la sobreexpresión de la oncoproteína HER2 en el cáncer de mama (Fig. 3).

Es importante señalar que la IHQ tiene también sus problemas (p. ej., falsos negativos, coexpresión, expresiones aberrantes), y también pueden ocurrir resultados ambiguos. Cada vez que se presente un «desacuerdo» entre el diagnóstico morfológico y los resultados de IHQ se debe dar más peso a las características histomorfológicas.

TÉCNICAS MOLECULARES[14]

La diversidad de alteraciones genómicas involucradas en el desarrollo de las neoplasias malignas ha dado lugar al desarrollo de una variedad de técnicas para estudiar los perfiles genéticos del cáncer.

La detección de ciertos marcadores tumorales permite en muchos casos llegar a un diagnóstico más certero de las neoplasias, así como conocer de forma más específica el pronóstico de determinados tipos de cáncer. Por otro lado, estas técnicas también pueden predecir la respuesta, resistencia o toxicidad a una terapia en particular.

Estos marcadores moleculares pueden ser productos de genes/ADN alterados o «vías» anormales. Las mutaciones en el ADN pueden incluir rearreglos tales como translocaciones, inversiones, amplificaciones/deleciones de genes, etc.

Test genéticos moleculares (FISH/PCR)[15]

Estos test son importantes en casos seleccionados, tales como: a) genotipo y clasificación de las neoplasias hematolinfoides y tumores sólidos; b) detección de enfermedad

residual mínima; c) confirmación de la existencia de neoplasias malignas que ocurren en el contexto de síndromes; d) detección de oncogenes importantes para las terapias blanco o dirigidas, por ejemplo, la mutación *BCR-ABL1* en la leucemia mieloide crónica, la fusión de los genes *PML-PA-RA* en la leucemia premielocítica, *C-Kit* en GIST, *HER-2* en cáncer de mama, *EGFR* en cáncer pulmonar de células no pequeñas y glioblastoma multiforme, *VEGG* y *FLI-3* en melanomas, etc., y e) predecir el pronóstico (p. ej., amplificación de N-myc en neuroblastomas).

CÁNCER SINDRÓMICO[16]

El cáncer sindrómico representa cerca del 10% de los casos y se debe sospechar en los siguientes escenarios: a) neoplasias malignas de adultos que se presentan en niños; b) cáncer bilateral o múltiple, endocrino o no endocrino (p. ej., carcinoma medular de tiroides y feocromocitoma en el síndrome NEM-2B, y c) síndrome mama-ovario, mutación del *BRCA*, síndrome de Lynch, colon-endometrio, etc. El médico patólogo puede orientar al clínico.

REPORTE PATOLÓGICO FINAL

Todos los especímenes de resección quirúrgica por cáncer deben ir acompañados de su correspondiente reporte histopatológico, que incluye: a) tipo histológico de cáncer; b) grado de malignidad; c) estadio del cáncer (de preferencia con TNM u otros sistemas de etapificación, como la FIGO, para linfomas, tumores pediátricos); d) estatus de ganglios linfáticos regionales; e) presencia de invasión linfática); f) estatus de los márgenes quirúrgicos, y g) en caso de neoadyuvancia, porcentaje de respuesta tumoral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Underwood JC. More tan meets the eye: the changing face of histopatology. Histopathology. 2017;70(1):4-9.
2. Raab SS, Grybicki DM. Quality in cancer diagnosis. CA Cancer J Clin. 2010;60(3):139-65.
3. Grzybicki DM, Raab SS, Janosky JE, et al. Anatomic pathology and patient safety: it´s not an error: it´s a diagnostgic misadventure!. Am J Clin Pathol. 2008;129(1):167-8.
4. Hewitt SM, Lewis FA, Cao Y, et al. Tissue handling and specimen preparation in surgical pathology: issues concerning the recovery of nucleic acids from formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. Ach Pathol Lab Med. 2008;132(12):1929-35.
5. De Marzo AM, Fedor HH, Gage WR, Rubin MA. Inadequate formalin fixation decreases reability of p27 immunohistochemical staining: probing optimal fixation time using time using high-density tissue microarrays. Hum Pathol. 2002;33(7):756-60.
6. Trpkov K, Grignon DJ, Bonsib SM, et al. Handling and staging of renal cell carcinoma: The International Society of Urological Pathology Consensus (ISUP) conference recommendations. Am J Surg Pathol. 2013;37(10):1505-17.
7. Alassi O, Varney R, Meier F, Zarbo R. Studying amended reports: testing effects of time to sign-out, resident involvement and specimen type on amendments. Mod Pathol. 2013;26(2s):471A.
8. Finkelstein A, Levy GH, Cohen P, Domfeh A, Parkash V. Addenda in pathology reports: trends and their implications. Am J Clin Pathol. 2012;137(4):606-11.
9. Steelman VM, Williams TL, Szekendi M, Haverson AL, Dintziz SM, Pavkovic S. Surgical Specimen Management. A Descriptive Study of 648 Adverse Events and Near Misses. Arch Pathol Lab Med. 2016;140(12):1390-6.
10. Thway K, Wang J, Fisher C. Histopathological Diagnostic Discrepancies in Soft Tissue Tumors Referred to a Specialist Centre: Reassessment in the Era onf Ancillary Molecular Diagnosis. Sarcoma. 2014;1:1-8.
11. Tsung JS. Institutional pathology consultation. Am J Surg Pathol. 2004;28(3):399-402.
12. Taxy JB. Frozen section and the surgical pathologist: a point of view. Arch Pathol Lab Med. 2009;133(7):1135-8.
13. Lin F, Chen Z. Standardization of diagnostic immunohistochenistry: literature review and geisinger experience. Arch Pathol Lab Med. 2014;138(12):1564-77.
14. LiVolsi V, Upton MP. The anatomic pathologist meets molecular pathology. Am J Clin Pathol. 2012;137(3):341-2.
15. Ten Heuvel SE, Hoekstra HJ, Suurmeijer AJ. Diagnostic accuracy of FISH and RT-PCR in 50 routinely processed synovial sarcomas. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2008;16(3):246-50.
16. Nagy R, Sweet K, Eng C. Highly penetrant hereditary cancer syndromes. Oncogene. 2004;23(38):6445-70.

CAPÍTULO **10**

Introducción a la metodología en investigación clínica de la práctica clínica

R. Rivas Ruiz, M. Pérez, I. Roy, F. Quijano y L. Palacios

La investigación clínica (IC) ha sido una herramienta imprescindible y poderosa en los avances en las ciencias de la salud, ya que los diferentes descubrimientos han permitido brindar alternativas de tratamiento que han mejorado la esperanza y la calidad de vida de los seres humanos. Sin duda, la práctica clínica (PC) se ha enriquecido a partir de los hallazgos obtenidos de estudios científicos realizados en seres humanos, con una metodología apropiada pero siempre perfectible que conforma la IC. Finalmente, el propósito principal de la IC es dar respuesta a preguntas clínicas realizadas a través de la aplicación del método científico.

Esta metodología puede responder a cuatro fines generales: a) describir y esclarecer un fenómeno clínico o de una entidad o grupo de entidades clínicas en particular (estudios descriptivos); b) proponer nuevas formas de identificación de enfermedades y medición de variables clínicas (estudios de prueba diagnóstica y de pronóstico), y c) evaluar la hipótesis de una relación causal entre variables o entidades clínicas (estudios de causalidad sobre factores de riesgo o pronóstico, evaluación de la eficacia de un medicamento).

La IC en oncología, como en otras ramas de las ciencias de la salud, por el apego de los estudios a una metodología apropiada, además de su análisis crítico, es de particular importancia, ya que los resultados que se obtienen de la IC pueden influir de manera decisiva en la toma de decisiones , y esto, a su vez, influir positiva o negativamente en la salud de los enfermos. De esta manera, las decisiones clínicas deben tomar en cuenta el análisis crítico de estudios que sean precisos, adecuados y representativos, además de mostrar rigurosidad en la metodología utilizada. Como es de esperar, no todos los artículos tienen ese rigor metodológico, por lo que es responsabilidad del lector conocer la anatomía, las características y los significados intrínsecos de los estudios. La comprensión del método científico y su aplicación en la IC, entendido como un proceso sistemático, organizado y objetivo destinado a responder de manera correcta y precisa sus preguntas de investigación, sin duda contribuye a que el lector integre mejor los resultados que se desprenden de distintas publicaciones científicas en su PC.

Este capítulo no pretende ser exhaustivo, pero sí consideramos que hará que el lector comprenda un poco más la investigación en las publicaciones que dan base a la PC. Esperamos que el lector sienta la necesidad de aprender más, por lo que anexamos bibliografía, así como herramientas, para una mejor comprensión de los estudios.

El objetivo del presente capítulo es mostrar los pasos esenciales de la metodología usados en los estudios de oncología. El lector podrá utilizar este capítulo como guía para la lectura de un artículo o para la creación de un protocolo.

Para ello, hemos dividido este capítulo en una serie lógica de pasos que permitirán al lector entender el modelo para responder una pregunta clínica, así como los métodos para resolver cada pregunta en específico, empezando por el diseño arquitectónico y terminando con los requisitos éticos para llevarlos a cabo.

DISEÑO ARQUITECTÓNICO

Es un enfoque de abordaje de la metodología de investigación que se basa en el fenómeno natural de causalidad. El diseño arquitectónico de un estudio tiene tres componentes básicos: el estado basal, la maniobra y el desenlace.

Estos componentes están presentes en preguntas clínicas que evalúan la causa-efecto de un problema de salud (lo cual se engloba en el fenómeno de causalidad) o en la búsqueda del desempeño de una prueba diagnóstica[1].

Estudios de causalidad

Si la enfermedad de interés se puede relacionar con «x» o «y» factor de riesgo o si los pacientes preguntan «¿A qué se debe mi enfermedad?» o «¿Puedo prevenirla?», se está frente a una pregunta de investigación de causalidad, es decir, se quiere saber cuál es la causa de un desenlace clínico.

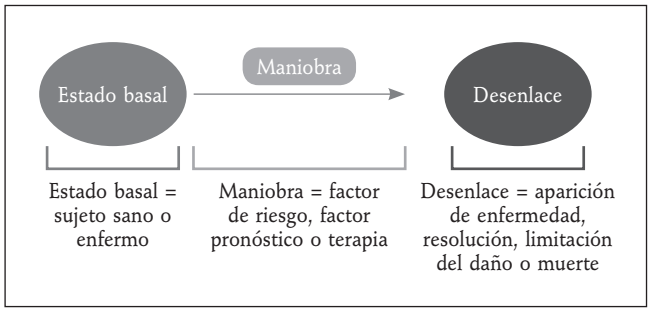


Figura 1. Esqueleto básico del fenómeno de causalidad llamado diseño arquitectónico (*adaptado de Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51[Supl]:S10-5*).

Este fenómeno de causalidad no puede dejarse sólo a la interpretación de los sentidos del clínico o a la explicación biológica o estadística de un estudio, por separado. La causalidad requiere de la explicación mediante la observación meticulosa del fenómeno. Para realizarla se requiere de un estudio profundo sobre la causalidad del problema[2].

El primer paso es buscar la solución de la pregunta en la literatura; si no se tiene la respuesta mediante la revisión de la bibliografía y aún se tiene la necesidad o suficiente curiosidad, el siguiente paso es realizar un estudio clínico.

El paso inicial es diseñar el esqueleto básico del fenómeno clínico, al cual llamamos diseño arquitectónico (Fig. 1).

Éste empieza delimitando el estado basal, el cual corresponde a las características de los sujetos de estudio en el momento en que no tienen el desenlace. En la teoría de la causalidad esto responde al criterio de secuencia temporal, donde la causa debe preceder al efecto y es considerado un *sine qua* non de la causalidad.

Dependiendo de la pregunta, el estado basal puede hacer referencia a personas completamente sanas si la pregunta es de prevención de una enfermedad; por ejemplo, cuando se analiza el efecto de la vacuna del virus del papiloma humano para prevenir el cáncer cervicouterino, donde la vacuna se administra a mujeres sanas que han iniciado su vida sexualmente activa[3]. Otro estado basal puede corresponder a pacientes con dolor, donde se busca comprobar el efecto de un analgésico frente a otro o frente a placebo para la remisión del dolor.

Si bien el esqueleto es universal y se aplica a todos los diseños, éste se debe complementar con todos los posibles modificadores conocidos del desenlace; por ejemplo, cuando se pretende determinar la eficacia de diferentes esquemas terapéuticos de quimioterapia para la sobrevida de mujeres con cáncer mamario donde el estado basal inicia con las mujeres enfermas. En el caso de las pacientes con cáncer mamario, además de los diferentes esquemas terapéuticos, existen otras condiciones o factores pronósticos que pudieran impactar y modificar el resultado final de la enfermedad, tales como la presencia de comorbilidades, el estadio de la enfermedad, la presencia de metástasis o el tipo histológico[4]. Este abordaje es, sin duda, complejo al considerar la multicausalidad de los fenómenos observados[5] (Fig. 2).

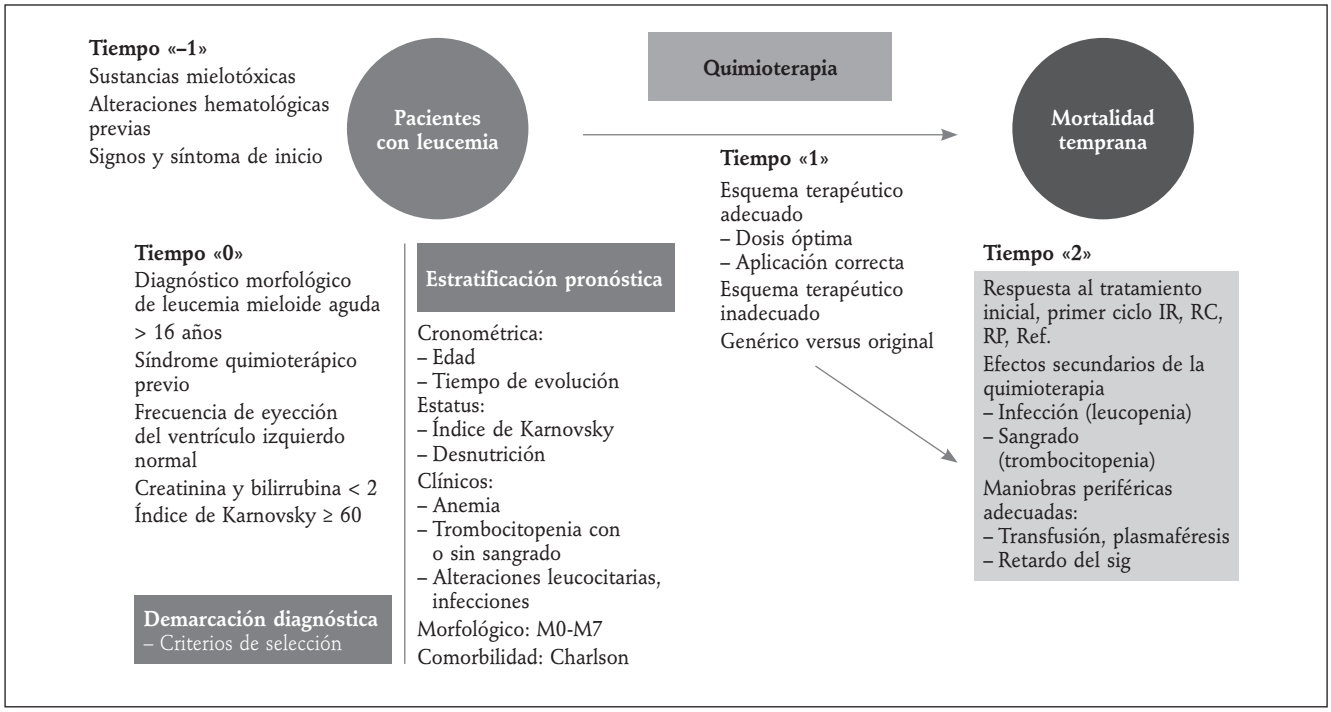


Figura 2. Factores que componen el fenómeno de causalidad.

El modelo debe complementarse con todas las variables conocidas que pudieran modificar la relación causal, así como con el tiempo de presentación; por ejemplo, cuando se pretende determinar la eficacia de diferentes esquemas terapéuticos de quimioterapia para la sobrevida de mujeres con cáncer mamario donde el estado basal inicia con las mujeres enfermas.

En este caso también es necesario investigar otros factores pronósticos que pudieran impactar y modificar el resultado final de la enfermedad (presencia de comorbilidades, estadio de la enfermedad, presencia de metástasis o tipo histológico)[6].

Como podemos ver, el diseño arquitectónico es la reconstrucción biológica de una enfermedad donde la causa precede al efecto, es decir, la maniobra modifica el estado basal para condicionar un determinado desenlace. A diferencia de la investigación básica en modelos animales o modelos *in vitro*, en la IC se agrega la complejidad del estudio con seres humanos, en los que se deben realizar modelos multivariados que consideren el efecto no sólo de la maniobra de estudio, sino también el efecto de las principales variables modificadoras del efecto o confusoras que podrían impactar en el desenlace (comorbilidades, estado nutricional, edad, tiempo de evolución de la enfermedad, etc.)[7].

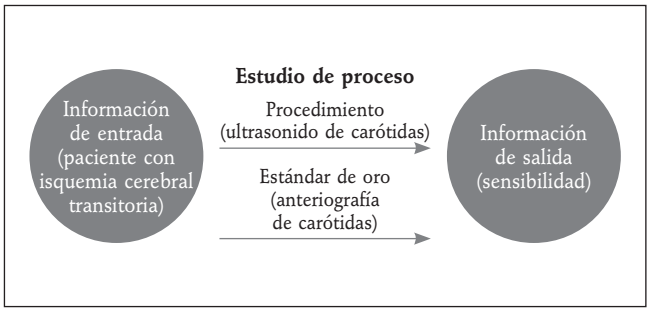


Figura 3. Esqueleto básico de los estudios de proceso (*adaptado de Talavera*[1]).

Tabla 1. Conformación de una tabla 2 x 2 para pruebas diagnósticas

Prueba a comprobar (ejemplo: Papanicoláu)		Positiva (+)	Negativa (–)
	+	A Verdaderos positivos	B Error o falsos positivos
	–	C Error o falsos positivos	D Verdaderos negativos

Sensibilidad: A/A + C; especificidad: D/B + D; VPP: A/A + B; VPN: D/C + D; RV+: sensibilidad/1-especificidad; RV–: 1-especificidad/sensibilidad.

Estudios de proceso (prueba diagnóstica)

Cuando la pregunta que se busca contestar es ¿cuál es el desempeño de una prueba diagnóstica nueva frente al estándar de oro?, entonces el diseño arquitectónico es el llamado estudio de proceso o prueba diagnóstica.

En este caso el estado basal debe corresponder a sujetos susceptibles a tener la enfermedad, no únicamente sanos o enfermos como vimos en el modelo de causalidad. Esto permite comparar el desempeño de la prueba para detectar tanto a los enfermos como a los sanos, incluyendo todo el espectro de la enfermedad.

La maniobra es el estándar de oro o el estándar de referencia que se comparará con el nuevo procedimiento o prueba diagnóstica (Fig. 3).

El desenlace o información de salida es la sensibilidad, especificidad, valores predictivos (VP) y razones de verosimilitud (RV). Esto se debe a que en este tipo de estudio cada paciente es sometido tanto al procedimiento como al estándar de oro al mismo tiempo. El lector de este tipo de estudios requiere conocer el desempeño de una prueba de manera cuantitativa para poderla comparar con otras. De esta manera podrá tomar en cuenta el desempeño, costos, radiación, etc. Un ejemplo clásico es el contraste de la toma de Papanicoláu versus la biopsia de cérvix para la detección de cáncer cervicouterino[8]. La sensibilidad es la capacidad que tiene la prueba (nueva) de detectar a los pacientes que tienen la enfermedad (A), mientras que la especificidad es la capacidad que tiene la prueba estudiada de detectar a los que no tienen la enfermedad (D), es decir, es la capacidad que tiene la prueba de acercarse al estándar de oro. Estos valores se utilizan para seleccionar qué prueba se recomendará (en el futuro) a un paciente.

Los VP son los valores en términos de probabilidad que se refieren a los pacientes, es decir, cuando ya tenemos los resultados del estudio y estamos frente al paciente. El VP positivo (VPP) se refiere a la probabilidad de que el paciente tenga la enfermedad si la prueba resulta positiva, mientras que el VP negativo (VPN) es la probabilidad de que el paciente no tenga la enfermedad si la prueba es negativa. Todos estos valores se dan en porcentajes. La RV es la ponderación entre la especificidad y la sensibilidad. Esto permite evaluar el resultado de la prueba diagnóstica de una forma más balanceada. Para su interpretación se recomienda usar el nomograma de Fagan (Investigación clínica II. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2011;49[2]:163-70).

Para calcular la sensibilidad y la especificidad de una prueba se tienen que hacer cuadros de doble entrada y realizar unas pruebas sencillas o utilizar apps como *Diagnostic test calculator*[9]. Lo importante es identificar las partes de la tabla de 2 x 2 (Tabla 1).

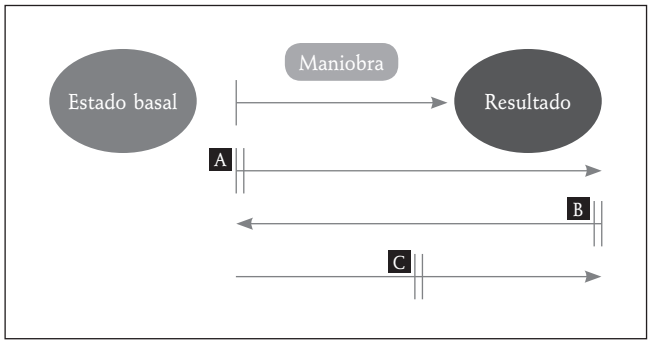


Figura 4. Tipos y tiempos de la captura de la información. **A:** cuando la captura de la información se inicia en el estado basal antes de la maniobra y el resultado, el estudio se considera prolectivo. **B:** cuando la captura se realiza una vez acontecidos la maniobra y el resultado, se considera retrolectivo. **C:** cuando la captura se realiza una vez ocurrida la maniobra pero antes del resultado, se trata de un estudio retroprolectivo (*adaptado de Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51[Supl]:S10-5*).

OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Una vez tenemos el diseño arquitectónico, hemos de plantearnos cuál es la manera más eficiente para llevar a cabo el estudio. Esta decisión se basa en múltiples razones, como la factibilidad de realizar seguimientos a largo plazo, la pertinencia ética de llevar a cabo una maniobra o los recursos económicos para hacer el estudio.

La primera división radica en el número de mediciones: cuando se realiza una sola medición del evento, se llama transversal; cuando se realizan dos o más mediciones, se denomina longitudinal.

Una vez conocido el número de mediciones, debemos clasificar nuestra investigación de acuerdo a la manera de realizar la captura de los datos, es decir, si se realizará directamente con los sujetos de investigación o por medio del expediente clínico. El estudio se considera: a) prolectivo cuando la captura de la información se inicia en el estado basal antes de la maniobra, y el resultado y la información se obtienen directamente de los sujetos de investigación; b) retrolectivo cuando la captura de los datos se realiza una vez acontecidos la maniobra y el resultado se hace por medio del expediente, y c) retroprolectivo cuando una parte de la captura de la maniobra se realiza por medio del expediente clínico y otra parte de la maniobra y el desenlace se capturan directamente del sujeto de investigación (Fig. 4).

Otra forma de clasificar las investigaciones es por la temporalidad del fenómeno causal:

- Los estudios prospectivos son aquéllos que parten de la causa (maniobra) y tratan de investigar el efecto (desenlace); éstos tienen menos sesgos, ya que el investigador puede planear la recolección de datos con el fin de evitarlos. Los estudios de cohorte parten de sujetos que tienen o no la potencial causa (maniobra) y se les dará seguimiento en el tiempo para evaluar cuántos desarrollan el efecto (desenlace).
- En el caso de los estudios retrospectivos, partimos del efecto o desenlace y tratamos de buscar la causa; por tanto, la calidad de la información puede disminuir, ya que sólo se tiene la información proveniente de los expedientes o de la memoria de los pacientes. Un ejemplo son los estudios de casos y controles, en los que comenzamos con sujetos que tienen la enfermedad (casos) y sujetos que no la tienen (controles), y buscamos de forma retrospectiva si se expusieron o no a la maniobra.

DISEÑO METODOLÓGICO

Otra forma de clasificación es agrupar los estudios dependiendo de sus características antes mencionadas. Y se han clasificado en orden jerárquico de menor a mayor probabilidad de sesgos (Tabla 2), siendo el de mayor complejidad y menos sesgos el ensayo clínico aleatorizado (ECA), el cual es un estudio experimental, prolectivo, y el de menor jerarquía, la presentación de un caso.

Ensayo clínico aleatorizado

Los ECA son los estudios que se diseñan en general para la evaluación de un fármaco, pero se pueden utilizar

Tabla 2. Diseños metodológicos según sus características

Estudio	Maniobra	Seguimiento	Obtención de la información	Medición
ECA	Experimental	Longitudinal	Prolectivo	Incidencia
Cohorte	Observacional	Longitudinal	Prolectivo/retrolectivo, retroprolectivo	Incidencia
Casos y controles	Observacional	Transversal	Retrolectivo	Proporción entre casos y controles
Encuesta	Observacional	Transversal	Retrolectivo	Prevalencia
Presentación de un caso	Observacional	Transversal	Retrolectivo	No aplica

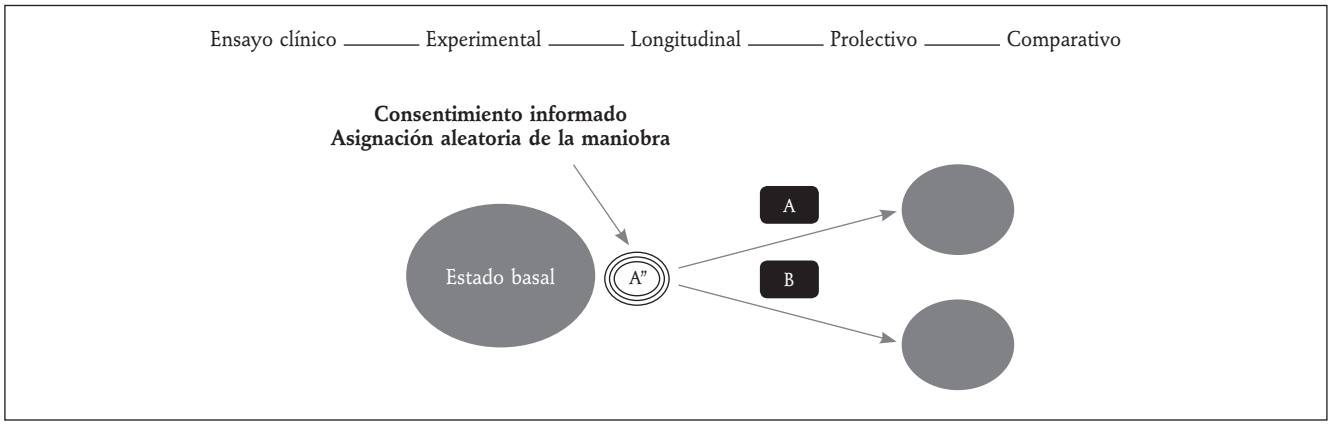


Figura 5. Diseño arquitectónico de los ensayos clínicos (*adaptado de Talavera, et al.*[10]).

para cualquier maniobra terapéutica. Son los únicos estudios llamados experimentales. El diseño de estos estudios es sencillo y claro, pero también son los más costosos, motivo por el que prácticamente sólo los laboratorios de medicamentos los realizan. Como en este tipo de estudios el control es muy estricto, tanto en la selección de los participantes, la asignación y aplicación de la maniobra, así como en la detección del desenlace, tienen la mejor calidad y jerarquía para obtener la eficacia de una maniobra. Además, al ser el único tipo de estudio experimental, estrictamente longitudinal y prolectivo, estos estudios requieren de consentimiento informado. Este tipo de estudios pretenden controlar la mayor parte de confusores posibles (Fig. 5); sin embargo, ésta es también su principal debilidad, ya que los resultados, al estar tan controlados, pueden ser poco extrapolables a la práctica habitual[10].

Debido a su importancia, hoy en día se requiere de un registro previo de los protocolos en páginas de acceso libre, como: https://clinicaltrials.gov/, que garanticen que se publicarán los resultados obtenidos de estas investigaciones.

Estudios de cohorte

Estos estudios son los favoritos de los clínicos, ya que permiten ver en condiciones habituales el comportamiento de las enfermedades. Este tipo de estudio sirve para observar la historia natural de la enfermedad, evaluar los factores de riesgo que llevan a un sujeto sano a una enfermedad o los factores pronósticos involucrados en los pacientes que ya tienen la enfermedad.

Su diseño es similar al del ECA, pero sin la aleatorización, por lo que comparte la mayoría de las dificultades del ECA. Debido a la complejidad y la naturaleza de los pacientes y de las enfermedades, en estos estudios se prefiere contar con un tamaño de muestra elevado, con el fin de poder tomar en cuenta y ajustar los resultados por los principales confusores. Este incremento en el tamaño de la muestra también puede aumentar los costos[11,12]. Las cohortes pueden ser prolectivas (son las más difíciles) o retrolectivas (permiten observar mejor los fenómenos naturales sin la influencia de la mano del investigador). La característica elemental de las cohortes es que, al ser estudios longitudinales, los pacientes deben ser vistos y medidos en dos ocasiones por lo menos.

Estudios de casos y controles

En este tipo de estudios se selecciona la población a partir del desenlace (resultado). Se selecciona un grupo de casos (sujetos con la enfermedad o desenlace; por ejemplo, infarto agudo de miocardio [IAM]) y un grupo de controles (sujetos sin el desenlace; en este caso, sin IAM), y artificialmente se reconstruye el fenómeno de causalidad para determinar los factores asociados al desenlace (en nuestro ejemplo, el tabaquismo). Debido a que el investigador selecciona el número de casos «arbitrariamente», no se puede calcular la prevalencia de la enfermedad, sólo se puede calcular la asociación de la maniobra con el resultado usando la razón de momios u *odds ratio* (OR).

Este tipo de estudios se recomienda cuando la prevalencia de la enfermedad es baja o el tiempo a la ocurrencia de la enfermedad es muy prolongado. Además, estos estudios son los que más sesgos pueden tener, los cuales deben ser conocidos por sobreestimar sus resultados[13,14]. Por todo ello, sus resultados deben ser tomados con la mayor de las reservas (Fig. 6).

Estudios transversales (encuestas)

Si bien los estudios transversales se encuentran jerárquicamente por debajo de los estudios de casos y controles, tienen múltiples ventajas sobre los estudios antes mencionados. Cuando la selección y el tamaño de la muestra

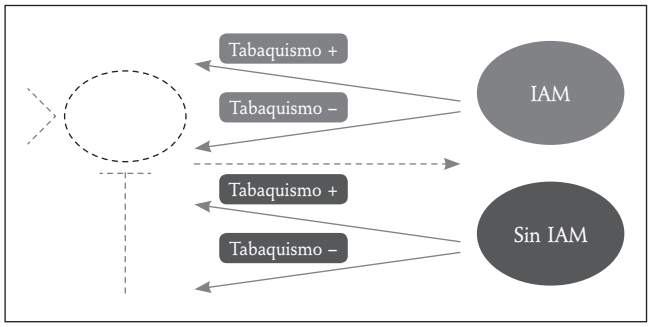


Figura 6. Diseño arquitectónico de los estudios de casos y controles (*adaptado de Talavera, et al.*[14]).

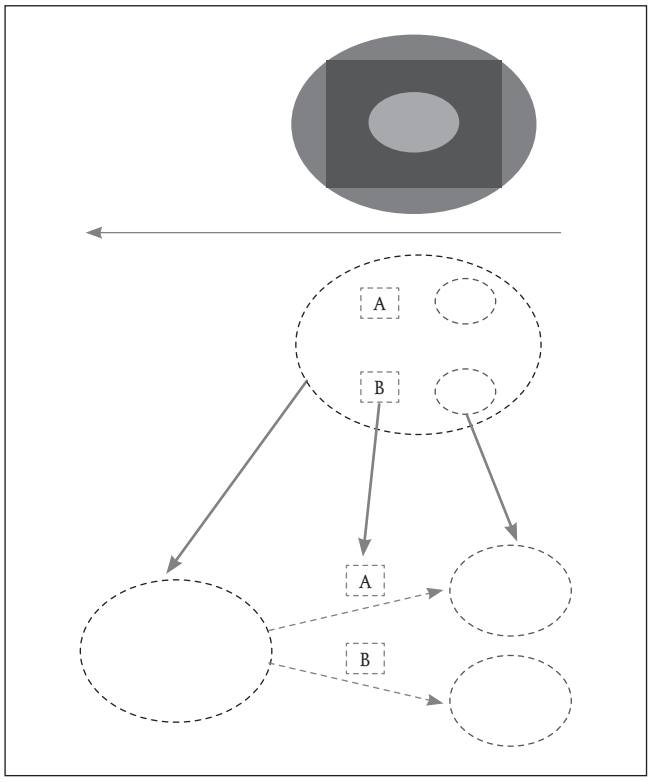


Figura 7. Reconstrucción artificial del modelo de causalidad.

son adecuados, nos pueden proporcionar un estimado de la prevalencia de la enfermedad y se pueden asociar con factores de riesgo.

El hecho de muestrear a pacientes con un mismo estado basal pero con múltiples edades nos permite proyectar la historia natural de la enfermedad en un híbrido conocido como estudio semilongitudinal (*longitudinal cross-sectional*).

Otra ventaja es que al muestrear en una sola ocasión permite incluir a un mayor número de participantes y en distintos lugares, lo que aporta mayor representatividad. Además, permite calcular la prevalencia de la enfermedad y asociar el desenlace con factores de riesgo mediante el cálculo de OR[15,16]. Por estas razones consideramos que es uno de los estudios más prácticos y funcionales en la IC.

El diseño de estos estudios, en cambio, es más complejo, ya que se tiene que armar con base a los conocimientos en fisiología, por lo que se debe hacer una reconstrucción artificial del modelo de la arquitectura de la investigación (Fig. 7). La debilidad es que no permite asumir causalidad.

ESTUDIOS SECUNDARIOS

Se denominan estudios secundarios (ES) a aquéllos que utilizan artículos publicados previamente. En estos estudios los autores extraen la información necesaria para responder con la pregunta de investigación realizada previamente. Este tipo de estudios resumen la evidencia disponible y, al contrastar los estudios publicados, permiten al lector tomar sus propias decisiones. Esta compilación permite evaluar la validez externa de las IC, pero no están libres de importantes sesgos.

El conjunto universal de los ES son las revisiones narrativas (RN), algunas de las cuales son sistemáticas y sólo algunas de éstas son metaanálisis (MA). Existe un híbrido, que son las guías de práctica clínica (GPC) (Fig. 8).

Revisiones narrativas

Las RN son las favoritas de los estudiantes de medicina, ya que compilan lo que al juicio del autor es lo más importante. Tienden a mostrar los conceptos generales de una enfermedad, y tocan temas de diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Estas revisiones tienen el objetivo de difundir la información, por lo que no necesitan ser exhaustivas. En éstas caben los comunicados periodísticos o las que aparecen en las redes sociales como Facebook o Twitter.

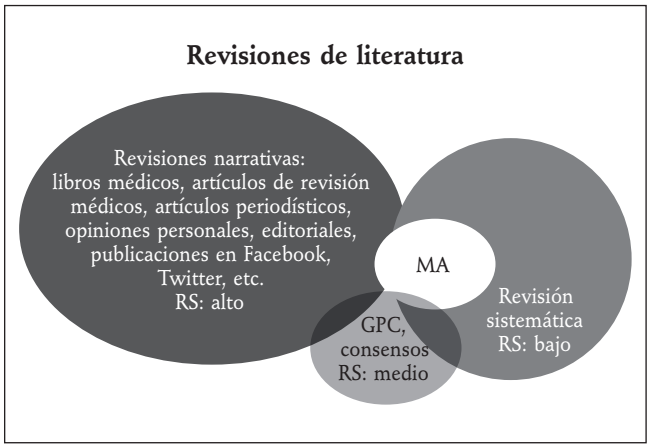


Figura 8. Tipo de revisiones de la literatura.

Tienen el inconveniente de que pueden estar sesgadas a interés comerciales o mostrar únicamente lo que le parece mejor al autor. Por este motivo se consideran de riesgo alto de sesgo. Deben ser tomadas como una opinión profesional.

Revisiones sistemáticas

Las revisiones sistemáticas responden a una pregunta clínica que se estructura siguiendo el esqueleto del modelo arquitectónico, el cual se forma con un protocolo que deja en claro cuál es el estado basal, qué maniobra se busca probar y cuál es el desenlace. Hoy en día existen revisiones sistemáticas para tratamientos (compilados de ECA), factores de riesgo (cohortes), pruebas diagnósticas, así como para la comparación de valores de referencia (encuestas). Este tipo de revisiones, al tener un protocolo previo, involucran la revisión de la búsqueda por lo menos por dos autores, al igual que la extracción de los datos, lo cual se ha documentado que puede reducir los sesgos.

El inconveniente es que cada revisión sistemática sólo responde a una pregunta específica a la vez, y, al basarse en otros estudios, sólo refleja el estado de arte.

Metaanálisis

Los MA provienen forzosamente de las revisiones sistemáticas. Cuando las revisiones sistemáticas muestran estudios comparables y éstos tienen variables cuantitativas, se puede realizar la adición de los resultados de cada uno de los estudios[17]. Estos resultados cuantitativos pueden ser de diferencia de medias, de razón de momios, de riesgos relativos o de *hazard ratios*, e incluso permiten la realización de modelos multivariados, como la metarregresión, simulando lo que sería un ECA multicéntrico y multinacional. El inconveniente radica en que se debe tener mucho cuidado en verificar los criterios de inclusión de los estudios, ya que se corre el riesgo de combinar estudios diferentes, lo cual es como combinar peras con manzanas.

Guías de práctica clínica

Las GPC son un híbrido entre RN y revisiones sistemáticas. Éstas tienen el sentido de la compilación y de buscar la mejor información disponible. La metodología no necesariamente implica que se realice una revisión sistemática o un MA por cada pregunta de la GPC. En muchas ocasiones, las GPC emiten recomendaciones basadas en el juicio del experto, justo como lo hacen las RN. Existe también la posibilidad de que haya evidencia en contra del uso de una maniobra y que los autores de la GPC, aun así, lo recomienden.

BÚSQUEDAS DE LA INFORMACIÓN

El primer paso para resolver una pregunta que surja en la PC es buscar en la literatura. Si la pregunta clínica no tiene respuesta y se opta por realizar un estudio, también se requiere hacer una búsqueda estructurada y dirigida tanto para justificar el estudio como para calcular el tamaño de la muestra[18].

La estructura de la búsqueda es idéntica a la que planteamos en el diseño arquitectónico, con estado basal, maniobra y desenlace. En general se utiliza el acrónimo PICO (por sus siglas en inglés: *patients, intervention, control* y *outcome*).

Pregunta PICO

El acrónimo PICO se refiere a (figura de pregunta PICO):

- P = pacientes estudiados (estado basal).
- I = intervención (maniobra).
- C = comparador (maniobra, por ejemplo, placebo).
- O = *outcome* (desenlace).

Este acrónimo está diseñado para ECA donde se tiene un fármaco activo y un comparador, que en general es un placebo, pero también puede emplearse para preguntas más exhaustivas como por el tipo de estudio (S) y el tiempo de seguimiento (T), en cuyo caso el acrónimo ideal es PICOST.

También puede tener variantes dependiendo de lo que se busque. Por ejemplo, cuando es un factor de riesgo, se cambia la letra I (de intervención) por la E de exposición, a un factor como el tabaquismo (presente, ausente), resultando el acrónimo PEO.

Cuando se buscan estudios de proceso, el acrónimo cambia la I por prueba de interés (interest test) intervención, E por el estándar de oro y se añade la S de sensibilidad y especificidad, resultando el acrónimo PIES. Existen múltiples tutoriales que ayudan a utilizar este sistema con facilidad (búsquedas sistemáticas en https://youtu.be/TrkEN_cjB_4).

¿Dónde buscar?

El lugar donde se acumulan las publicaciones científicas de mayor calidad es en PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed), una página con un tesauro específico de medicina. La página está diseñada para que las búsquedas sean transparentes, reproducibles y actualizables. Responde a búsquedas con el sistema PICO y arroja búsquedas específicas útiles en la PC gracias a que utiliza términos boleanos para realizar el enlace entre las partes del diseño arquitectónico. En investigación, este sistema permite hacer búsquedas amplias. Se refiere que esta página arroja el 90% de los artículos que forman las revisiones sistemáticas,

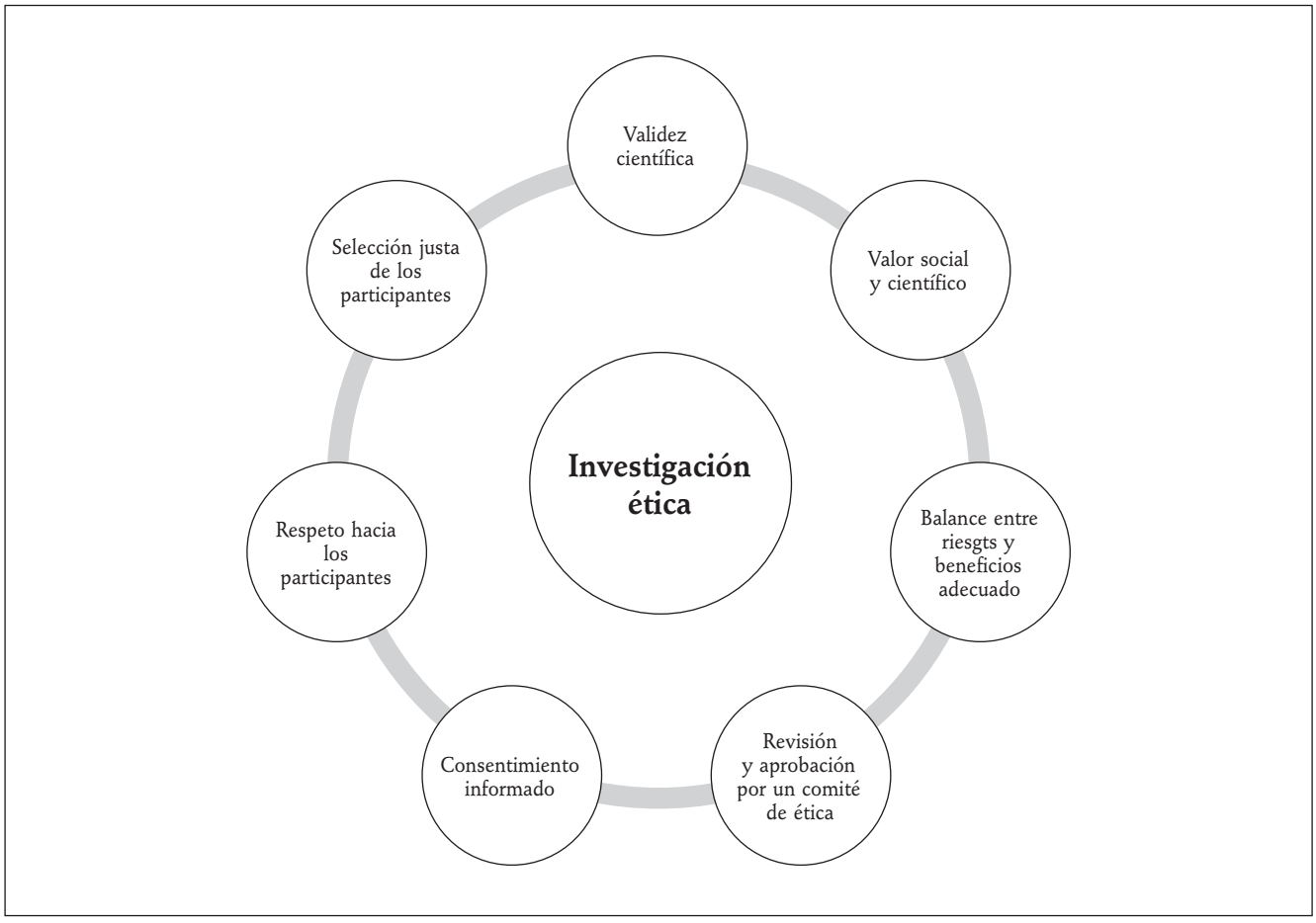


Figura 9. Requerimientos para que una investigación sea ética.

pero tiene las desventajas de que arroja únicamente los resúmenes de los artículos y muchos de ellos solicitan un pago para obtenerlos.

CONRICYT (http://www.conricyt.mx/) es un sistema mexicano de información médico-científica que contiene las principales casas editoriales que publican artículos médicos. Además, posee un apartado donde se pueden consultar tesis de especialidad, maestrías y doctorados de universidades mexicanas. Esta página contiene un buen acervo de artículos en formato de texto libre. Sin embargo, tiene la desventaja de tener un motor de búsqueda inespecífico; al tener múltiples bases de datos, requiere hacer búsquedas por cada una de las editoriales.

ÉTICA EN INVESTIGACIÓN CON SERES HUMANOS

Investigación clínica y ética son sinónimos. La ética debe prevalecer sobre cualquier pregunta de investigación, por más relevante que ésta sea.

Una investigación que no es conducida con rigor metodológico *ipso facto* no es ética, porque los resultados de dicha investigación no serían válidos y se habrá sometido a los sujetos de investigación a molestias e incluso a riesgos innecesarios, además de haber gastado recursos finitos en salud, que en nuestro medio ya de por sí son escasos. Además de la validez científica, existen otros requerimientos que deberán cumplirse para asegurar que una investigación sea ética; dichas características se identifican en la figura 9. Información adicional sobre estos requerimientos éticos puede encontrarse en la Declaración de Helsinki[19], Informe Belmont[20], Pautas de CIOMS[21], Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación[22] y el artículo de Pérez-Rodríguez, et al.[23].

CONCLUSIONES

El conocimiento médico avanza a pasos agigantados. Sin embargo, también lo hacen los estudios con resultados controversiales o potencialmente dañinos. En

consecuencia, es obligación de los médicos entender la metodología y ser capaces de identificar los sesgos de los estudios que dan la base de sus decisiones diarias. De la misma manera, el médico es por naturaleza un investigador, por lo que debe preocuparse por llevar a cabo investigaciones de alta validez interna y de impacto clínico.

Este capítulo fue diseñado para interesar al lector en la IC y para que le sirva como guía e introducción de lecturas más amplias y detalladas, las cuales fundamentan lo que aquí se menciona.

BIBLIOGRAFÍA

1. Talavera JO. Investigación Clínica I. Diseños de Investigación. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2011;49(1):53-8.
2. Bradford Hill A. The Enviroment and Disease: Association or Causation? President´s Address. Proc R Soc Med. 1965;58(5):295-300.
3. Apter D, Wheeler CM, Paavonen J, et al. Efficacy of human papillomavirus 16 and 18 (HPV-16/18) AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer in young women: final event-driven analysis of the randomized, double-blind PATRICIA trial. Clin Vaccine Immunol. 2015;22(4):361-73.
4. Ramírez-Torres N, Rivas-Ruiz R, Talavera JO, Astudillo-de la Vega H. Impacto pronóstico de la respuesta patológica completa y del estado ganglionar en pacientes con cáncer de mama avanzado tratadas con dosis alta de epirrubicina neoadyuvante. Gac Mex Oncol. 2016;15(3):128-37.
5. Talavera JO, Wacher-Rodarte NH, Rivas-Ruiz R. Investigación Clínica III. Estudios de causalidad. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2011;49(3):289-94.
6. Ramírez-Torres N, Rivas-Ruiz R, Talavera JO, Astudillo-de la Vega H. Impacto pronóstico de la respuesta patológica completa y del estado ganglionar en pacientes con cáncer de mama avanzado tratadas con dosis alta de epirrubicina neoadyuvante. Gac Mex Oncol. 2016;15(3):128-37.
7. Berea-Baltierra R, Rivas-Ruiz R, Pérez-Rodríguez M, Palacios-Cruz L, Moreno J, Talavera JO. [Clinical research XX. From clinical judgment to multiple logistic regression model]. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2014;52(2):192-7.
8. Khodakarami N, Farzaneh F, Aslani F, Alizadeh K. Comparison of Pap smear, visual inspection with acetic acid, and digital cervicography as cervical screening strategies. Arch Gynecol Obstet. 2011;284(5):1247-52.
9. https://itunes.apple.com/us/app/diagnostic-test-calculator/id576357277?mt=8
10. Talavera JO, Rivas-Ruiz R. Clinical research IX. From the clinical judgment to the clinical trial. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2012;50(3):267-72.
11. Sankatsing VDV, van Ravesteyn NT, Heijnsdijk EAM, et al. The effect of population-based mammography screening in Dutch municipalities on breast cancer mortality: 20 years of follow-up. Int J Cancer. 2017;141(4):671-7.
12. Talavera JO, Rivas-Ruiz R. Clinical research X. From the clinical judgement to the cohort design. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2012;50(4):383-8.
13. Shivappa N, Hébert JR, Ferraroni, La Vecchia C, Rossi M. Association between Dietary Inflammatory Index and Gastric Cancer Risk in an Italian Case-Control Study. Nutr Cancer. 2016;68(8):1262-8.
14. Talavera JO, Rivas-Ruiz R. Clinical research XI. From the clinical judgment to the case and controls design. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2012;50(5):505-10.
15. Talavera JO, Rivas-Ruiz R. Clinical research XII. From the clinical judgment to the transversal design. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2012;50(6):641-4.
16. Rivas-Ruiz R, Clark P, Talavera JO, Huitrón G, Tamayo JA, Salmerón J. Bone speed of sound throughout lifetime assessed with quantitative ultrasound in a Mexican population. J Clin Densitom. 2015;18(1):68-75.
17. Rivas-Ruiz R, Castelán-Martínez OD, Pérez-Rodríguez M, Palacios-Cruz L, Noyola-Castillo ME, Talavera JO. Clinical research XXIII. From clinical judgment to meta-analyses. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2014;52(5):558-65.
18. Rivas-Ruiz R, Talavera JO. Clinical Research VII. Systematic search: how to look for medical documents. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2012;50(1):53-8.
19. Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 64.ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013. Disponible en: https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/
20. Informe Belmont. Principios éticos y directrices para la protección de sujetos humanos de investigación. Reporte de la Comisión Nacional para la Protección de Sujetos Humanos de Investigación Biomédica y de Comportamiento. Disponible en: https://ori.hhs.gov/education/products/mass_cphs/training_staff/RCRspan/RCRBelmontReport.htm
21. International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans. Prepared by the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO). Disponible en: http://cioms.ch/ethical-guidelines-2016/WEB-CIOMS-EthicalGuidelines.pdf
22. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Disponible en: http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html
23. Pérez-Rodríguez M, Palacios-Cruz L, Rivas-Ruiz R, Talavera JO. Investigación clínica XXIV. Del juicio clínico a la ética en la investigación en humanos. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2014;52(6):666-72.

CAPÍTULO 11

Marcadores tumorales

Z. Deneken Hernández, M. López Lemus y S. Sherwell Cabello

INTRODUCCIÓN

Los marcadores tumorales han sido investigados de manera exhaustiva en una búsqueda incesante por encontrar una alternativa de diagnóstico temprano, herramienta pronóstica, seguimiento no invasivo y monitoreo de respuesta al tratamiento en los pacientes oncológicos. Es importante destacar que, si bien algunos de estos marcadores pueden utilizarse de manera complementaria para realizar el diagnóstico de ciertas neoplasias, éstos aún no pueden, ni deben, utilizarse de manera aislada.

La determinación no selectiva de varios marcadores tumorales en un paciente no debe ser realizada en la práctica médica de forma rutinaria. Esta intervención es poco útil debido a que existen enfermedades no oncológicas que elevan dichos marcadores; de igual manera, un resultado negativo no significa ausencia de cáncer.

Los marcadores tumorales séricos idealmente deben tener las siguientes características:

- Alto valor predictivo negativo y positivo.
- Fácil y económica realización con valores de referencia claramente definidos.
- Validez clínica otorgada en estudios prospectivos.

α-FETOPROTEÍNA

La α-fetoproteína (AFP) es una proteína producida por el saco vitelino y el hígado durante el desarrollo fetal, y puede encontrarse en pequeñas cantidades en la vida adulta. Forma parte de la familia genética de la albúmina, proteína de la vitamina D y α-albúmina. Su papel biológico tanto en la embriogénesis como en la carcinogénesis no es del todo comprendido. Su vida media es de 5-7 días. Existen enfermedades no oncológicas que pueden condicionar un aumento en los niveles séricos de AFP, entre ellas la hepatitis, cirrosis, obstrucción biliar, ataxia telangiectasia y tirosinemia hereditaria. Su utilización en oncología se limita a tumores germinales y carcinoma hepatocelular.

Tabla 1. Elevación de marcadores tumorales dependiendo de la histología en los tumores germinales ováricos

Histología	AFP	Fβ-HCG
Disgerminoma	–	±
Senos endodérmicos	+	–
Teratoma inmaduro	±	–
TCG mixto	±	±
Coriocarcinoma	–	+
Carcinoma embrionario	±	+
Poliembrioma	±	+

Tumores germinales

En el caso del cáncer testicular, la AFP es producida en aquellos tumores tipo no seminoma hasta en un 70%, especialmente en aquéllos con un componente de saco vitelino. La determinación tanto de la AFP como de la fracción β de la gonadotropina coriónica humana (Fβ-HCG) cumple con los criterios del marcador tumoral ideal por su alta sensibilidad y especificidad. La medición de ambos marcadores debe realizarse antes y después de la realización de la orquiectomía.

La AFP es utilizada en el cáncer testicular con varias intenciones:

- Diagnóstico diferencial entre seminoma y no seminoma.
- Determinar la presencia macroscópica o de enfermedad oculta posterior a la orquiectomía.
- Clasificación de los pacientes en grupos de riesgo para guiar su tratamiento.
- Utilidad pronóstica durante el tratamiento con quimioterapia.
- Diagnóstico temprano de recurrencia.

En el caso de tumores germinales de ovario, también constituye una herramienta pronóstica además de diagnóstica, conservando su utilidad para el seguimiento y valoración de respuesta al tratamiento. Su elevación depende de la histología[1] (Tabla 1).

Hepatocarcinoma

El hepatocarcinoma (HCC) se asocia en un 60-80% a cirrosis. En pacientes sin cirrosis se observa principalmente en pacientes con infección por virus de hepatitis B o C[2]. En consecuencia, y sabiendo que los pacientes con infección por hepatitis y/o cirrosis están en mayor riesgo de padecer HCC, se ha buscado establecer estudios de pesquisa capaces de detectar la enfermedad cuando aún es curable.

Tradicionalmente, la detección temprana incluía determinación de AFP y realización de ultrasonido. La utilización de ambos métodos incrementa la tasa de detección, pero también los costos y las tasas de falsos positivos, por lo que esta estrategia no es recomendada por la *American Association for the Study of Liver Diseases*[3]; se sugiere sólo la realización de ultrasonido abdominal en pacientes con alto riesgo de forma semestral. En el caso de la determinación de AFP, se ha estipulado como punto de corte para sospecha de HCC cuando se encuentra por encima de 20 µg/l. En una revisión sistemática se encontró una sensibilidad del 41-65% con una especificidad del 80-94%, motivo por el cual se ha dejado de utilizar como estrategia de diagnóstico temprano[4]. La AFP persistentemente elevada en pacientes sin cirrosis representa un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer, así como un factor pronóstico importante en pacientes que son operados, ya que los niveles superiores de 1,000 µg/l tienen un alto riesgo de recurrencia. Finalmente, debemos destacar que hasta un 40% de los pacientes con tumores pequeños no tienen elevación de AFP, y la variante fibrolamelar característicamente no eleva la AFP. Se ha observado además que la elevación del marcador es más frecuente en pacientes con HCC secundaria a infección por virus de la hepatitis C.

FRACCIÓN β DE GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Esta hormona es producida de forma normal posterior a la implantación por el tejido placentario (sincitiotrofoblasto), y su función es mantener el cuerpo lúteo durante las primeras fases del embarazo para que éste secrete a su vez progesterona. Normalmente se utiliza para el diagnóstico de embarazo. Su vida media sérica es 2-3 días. Esta hormona es una glucoproteína con dos subunidades:

- Subunidad α: idéntica a la de otras hormonas, tales como la luteinizante, folículo estimulante y tirotropina.
- Subunidad β: única en la gonadotropina coriónica humana (HCG).

Tumores germinales

Como marcador tumoral se utiliza para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de tumores germinales junto con la AFP. Los tumores que usualmente producen esta hormona son los testiculares, tanto seminomatosos (30%) como no seminomatosos (40-60%), aunque característicamente en los seminomas la elevación no es tan marcada y se presenta de forma aislada, es decir, no hay elevación de AFP. En caso de elevación de AFP, debemos sospechar de un componente no seminoma y debe ser tratado como tal.

Enfermedad trofoblástica gestacional

La enfermedad trofoblástica gestacional (ETG) se refiere a un grupo de neoplasias malignas de tejido trofoblástico que pueden desarrollarse posterior a una mola hidatiforme o embarazo no molar. Entre un 9 y 20% de las pacientes con mola completa tendrán algún tipo de ETG[5]. La mola hidatiforme se diagnostica con títulos elevados de HCG con cambios hidatiformes en la placenta. Posterior a la evacuación, se debe hacer determinación de HCG cada dos semanas. El diagnóstico de ETG se realiza con la persistencia o elevación de los títulos de HCG. Los tipos histológicos son la mola invasora, coriocarcinoma, tumor del sitio placentario y tumor trofoblástico epitelioide.

El diagnóstico puede ser sólo bioquímico, con la determinación de Fβ-HCG, o asociado a una mola invasora. El diagnóstico posterior a la evacuación de una mola está determinado por al menos cuatro valores elevados de forma persistente (días 1, 7, 14 y 21) y/o evidencia de metástasis a distancia. Recordemos que el coriocarcinoma metastásico es una enfermedad altamente quimiosensible y fue la primera neoplasia sólida que alcanzó curación con quimioterapia[6].

CA 15.3 Y CA 27.29

Estos antígenos, también conocidos como sialomucinas, son productos del gen de mucina (*MUC*) 1. La mucina 1 es una glucoproteína presente en la superficie luminal del epitelio glandular, interactúa con el citoesqueleto y su síntesis se incrementa en pacientes con adenocarcinomas. La Mucina 1 se expresa hasta en el 90% de los tumores mamarios[7].

El CA 15.3, al igual que el CA 27.29, son liberados en el torrente sanguíneo y pueden elevarse en entidades clínicas no oncológicas, tales como quistes ováricos benignos, enfermedades hepáticas, cirrosis, sarcoidosis y lupus. La determinación de estos marcadores no es útil como prueba de tamizaje ni para detección de recurrencia debido a la falta de un nivel de evidencia suficiente que lo respalde[8]. El uso de estos marcadores sólo se recomienda en conjunto con otras herramientas diagnósticas para valorar respuesta al tratamiento en el contexto del cáncer de mama metastásico; usualmente, los cambios mayores o menores del

25% se toman como significativos[9]. La interpretación de cualquiera de estos marcadores durante las primeras 4-6 semanas del inicio de un nuevo tratamiento debe ser cautelosa, ya que en ocasiones puede haber observarse una elevación que carece de relevancia clínica. No existe una ventaja de la determinación de uno sobre otro, si bien se ha hipotetizado que el CA 27.29 es más sensible que el CA 15.3. En un estudio mexicano se encontró un índice de correlación de Pearson de 0.978, concluyendo un alta equivalencia de ambos[10]. De igual manera, en un estudio realizado en Canadá se encontró que la elevación de CA 15.3 era mayor en las pacientes con cáncer de mama luminal (> 80%) y en pacientes con sólo enfermedad ósea (85%). Su utilidad pronóstica también fue analizada, encontrando que aquellas pacientes con elevación de marcadores tumorales tenían una peor supervivencia ($p = 0.001$)[11].

CA 125

Este antígeno de carbohidrato fue detectado por el anticuerpo OC-125, del cual adquirió su nombre. La proteína detectada es MUC 16, una mucina con un único dominio transmembranal. Su función fisiológica aún no está establecida. Las condiciones no oncológicas que pueden presentar una elevación incluyen la endometriosis, pancreatitis, cirrosis, peritonitis, enfermedad pélvica inflamatoria y ascitis.

El CA 125 se encuentra elevado hasta en el 80% de las pacientes con cáncer de ovario, por lo que su determinación es necesaria en mujeres posmenopáusicas con un tumor anexial. Aunque se ha intentado utilizar como una herramienta de pesquisa, su uso rutinario en pacientes asintomáticas no es recomendado por las altas posibilidades de obtener un resultado falso positivo. Existe, sin embargo, un algoritmo, conocido como ROCA (*Risk of Ovarian Cancer Algorithm*), que fue diseñado para determinar el riesgo de desarrollar cáncer de ovario tomando en cuenta niveles seriados de CA 125, los cambios presentados y la edad[12]. En la actualidad, existen varios estudios prospectivos que buscan validar este algoritmo como método de pesquisa.

Sus aplicaciones clínicas incluyen:

- Factor pronóstico independiente de respuesta al tratamiento.
- Vigilancia posterior al tratamiento.

La respuesta al tratamiento puede ser supervisada con la determinación sérica del CA 125. El Intergrupo de Cáncer Ginecológico definió como respuesta tener una reducción del 50% por al menos 28 días. El descenso de CA 125 tiene un alto valor predictivo positivo (92%) y negativo (89%).

En el contexto de vigilancia, la realización de esta prueba queda a juicio del médico y debe ser individualizada, ya que el inicio de tratamiento sólo por elevación tiene un alto costo sin un beneficio sustancial.

ANTÍGENO CARCINOEMBRIONARIO

Este antígeno representa un grupo de glucoproteínas de la familia de las inmunoglobulinas. El antígeno carcinoembrionario (ACE) está involucrado en la diferenciación celular y se produce normalmente durante el desarrollo fetal a nivel intestinal; de forma normal, no está presente en individuos sanos. Su nombre es resultado del hallazgo de Gold y Freedman al identificar este antigén en el colon fetal y el adenocarcinoma, pero no en el colon adulto sano[13]. Algunas enfermedades no oncológicas en las que puede haber elevación de este marcador son la colitis ulcerativa, pancreatitis, cirrosis y enfermedades hepáticas benignas, EPOC, enfermedad de Crohn e hipotiroidismo, y también puede observarse en fumadores.

La determinación sérica de este marcador es especialmente útil en el cáncer colorrectal, donde se ha demostrado su función como ligando de la selectina L y E, relacionado a la capacidad de desarrollar metástasis. La concentración sérica de este marcador se ve afectado por varios factores, entre los que se encuentran:

- Tamaño tumoral: a mayor invasión, mayor concentración de ACE.
- Grado tumoral: los tumores bien diferenciados producen mayor cantidad de ACE.
- Localización del tumor: se observa mayor concentración del marcador en tumores de localización izquierda.

En el cáncer colorrectal, su determinación para la etapa clínica II puede ser de utilidad como factor pronóstico y optar por ofrecer tratamiento adyuvante con quimioterapia. Las concentraciones séricas elevadas prequirúrgicas constituyen un factor de riesgo para recaída. Las mediciones seriadas durante el periodo de vigilancia han demostrado la capacidad de detectar recurrencia con una sensibilidad de hasta el 80% y una especificidad del 70%, especialmente a nivel hepático. Su uso en este periodo es entonces recomendado en las guías internacionales de tratamiento.

Finalmente, su utilidad en la enfermedad metastásica es indiscutible. Como > 80% de los pacientes con enfermedad metastásica tienen elevación del ACE, su descenso durante el tratamiento es indicador de respuesta al mismo. De igual manera, al menos dos elevaciones por encima de la medición basal pueden hablar de progresión de la enfermedad[14].

Cáncer pancreático

El ACE es el segundo biomarcador más utilizado en el cáncer pancreático, si bien su sensibilidad es del 44.2% y su

especificidad del 84.8%. De forma general, podemos concluir que la determinación sérica será de utilidad para distinguir una enfermedad neoplásica de condiciones benignas[15].

Cáncer de pulmón

Su utilidad en el cáncer de pulmón parece limitarse principalmente a los adenocarcinomas. Varios estudios han evaluado su valor pronóstico. Niveles elevados se relacionan con un mayor riesgo de recurrencia y muerte en el cáncer de pulmón de células no pequeñas[16]. Arrieta, et al.[17] encontraron además un riesgo elevado de desarrollo de metástasis cerebrales con un nivel > 40 mg/dl, y demostraron su utilidad predictiva al observar una relación entre las tasas de respuesta y un descenso del marcador posterior al inicio del tratamiento[18].

Cáncer de mama

Para el cáncer de mama, la determinación de las concentraciones séricas de ACE se limita también al contexto metastásico, presentándose elevado hasta en el 40% de las pacientes. Al igual que el resto de los marcadores tumorales en mama, sólo debe ser utilizado junto con otras modalidades diagnósticas.

CA 19-9

Este marcador fue descubierto en 1979 durante la búsqueda de antígenos asociados al carcinoma colorrectal. Una limitante de este marcador es que debido a que este cáncer pertenece al grupo sializado de Lewis, los pacientes que son negativos a este marcador no presentarán elevación y crearán un falso negativo. Este antígeno se produce en bajas concentraciones en los epitelios biliar, gástrico, pancreático, colónico, salival y endometrial. Se puede elevar también en enfermedades benignas pancreáticas y biliares, principalmente en aquéllas que cursen con colestasis como la pancreatitis y el síndrome de Mirizzi[19], además de pacientes con insuficiencia renal y fibrosis quística. Es aconsejable que la determinación de este marcador se realice posterior a la descompresión biliar.

Este marcador es utilizado de forma rutinaria tanto para el diagnóstico del carcinoma pancreático como para su seguimiento, así como factor pronóstico posterior a la resección y como marcador predictivo de respuesta a la quimioterapia. En un metaanálisis de 2007 en el que se analizaron datos de 2,283 pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer pancreático, se encontró una sensibilidad del 79% y una especificidad del 82%[20].

Su elevación puede observarse hasta en el 92% de los pacientes con tumores pancreatobiliares con una sensibilidad de hasta el 79%. Para los colangiocarcinomas, los niveles por encima de 100 U/ml tienen una sensibilidad del 89% y una especificidad del 86%.

ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO

El antígeno prostático específico (APE) es una glucoproteína que se expresa en el tejido prostático sano y neoplásico. De forma normal, el APE es sintetizado como una proenzima pro Antígeno Prostático Específico (proAPE) por las células secretoras en los acinos prostáticos y es secretado al lumen, donde se activa. Esta glucoproteína tiene actividad proteolítica y promueve la licuación del eyaculado en el líquido seminal. y mejora la movilidad del esperma. La forma activa puede sufrir proteólisis y volverse inactiva; de esto, una porción sale a la circulación en su forma libre. En el cáncer, la forma preactivada se libera en el torrente sanguíneo de forma directa, es decir, sin sufrir los procesos de proteólisis. De esta manera, los pacientes con cáncer tendrán un porcentaje menor de APE libre comparado con el de los pacientes sanos.

La producción de APE se relaciona con el tamaño prostático, y éste, a su vez, con la edad del paciente. El punto de corte para considerarse anormal un valor se ha descrito por encima de 4 ng/ml, y usualmente se recomienda la realización de una biopsia. En el caso de las guías de los EE.UU., el punto de corte es > 3 ng/ml. El diagnóstico precoz con estudios de pesquisa continúa siendo motivo de debate. Pese a que la realización de APE en pacientes asintomáticos demuestra una detección de enfermedad en etapas más tempranas, en el último metaanálisis de Cochrane no se observa beneficio ni en la supervivencia libre de enfermedad ni en la supervivencia global con la detección temprana[21]. Una posible solución a este problema sería realizar dichas intervenciones en pacientes con mayor riesgo de padecer la enfermedad y en quienes impactaría un diagnóstico temprano:

- Hombres mayores de 50 años.
- Hombres > 45 años con antecedentes familiares de cáncer prostático.
- Hombres con un APE > 1 ng/ml a los 40 años y > 2 ng/ml a los 60 años.

De forma general, se recomienda el inicio de la determinación a los 45 años. Igualmente, la expectativa de vida debe ser considerada previa a la realización de un estudio de pesquisa. La periodicidad de la determinación de APE es igualmente motivo de debate. Las guías de la *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*[22] recomiendan repetir cada 2-4 años si el resultado es < 1 ng/ml y cada 1-2 años si el APE se encuentra entre 1 y 3 ng/ml en pacientes entre los 45 y 75 años de edad.

Una estrategia de detección individualizada podrá diagnosticar muchas lesiones significativas; además, el tratamiento activo variará la situación de cada paciente. Existen algunos factores que pueden afectar a los niveles de APE, entre los que destacan:

- Hiperplasia prostática benigna.
- Infecciones: las prostatitis son causa de elevación del APE con o sin infección activa.
- Instrumentación reciente.
- Eyaculación.
- Trauma perineal.
- Utilización de inhibidores de 5-α reductasa (finasteride y dutasteride) y ketoconazol.

Con respecto a la vigilancia posterior a un tratamiento curativo, la recurrencia de la enfermedad se detecta generalmente por un aumento en el APE. Las guías NCCN recomiendan una determinación semestral durante los primeros cinco años y posteriormente de manera anual.

La recurrencia diagnosticada por aumento del APE difiere dependiendo del tipo de tratamiento curativo utilizado. El consenso internacional define la recurrencia posterior a la prostatectomía con dos aumentos consecutivos ≥ 0.2 ng/ml. Es necesario recordar que se esperan niveles indetectables de APE a las seis semanas posteriores a una cirugía exitosa[23]. Para el caso de radioterapia, el descenso del APE es más lento comparado con la cirugía, y un nadir < 0.5 ng/ml se asocia a un buen pronóstico. La recidiva se diagnostica con un incremento de 2 ng/ml por encima del nadir alcanzado al final del tratamiento[24].

Para el caso de los pacientes con enfermedad metastásica diagnosticada de forma inicial, si bien la determinación seriada del APE no ha mostrado aumento en la expectativa de vida, un aumento continuo es indicador de falla al tratamiento. De forma general, se recomienda realizar una evaluación cada 3-6 meses posterior al inicio del tratamiento.

TIROGLOBULINA

La tiroglobulina (Tg) es un importante marcador tumoral sérico para la vigilancia de los pacientes con cáncer de tiroides. Es una proteína glucosilada que provee la matriz para la síntesis de hormonas tiroideas en los folículos tiroideos y es crítica para el almacenamiento hormonal dentro de la glándula. Aproximadamente el 70% del yodo en la Tg existe en forma de precursores inactivos de monoyodotirosina y diyodotirosina, mientras que el 30% se encuentra en la forma de residuos de yodotironil tiroxina y triyodotironina[25]. El yodo es necesario para la bioactividad de las hormonas tiroideas.

Después de realizada una tiroidectomía y posterior a la ablación del tejido tiroideo residual (normal o maligno) con radioisótopos de yodo, la Tg deberá de encontrarse en rangos atiroideos. Ambos tejidos, tejido tiroideo normal además del derivado de células foliculares, producirán Tg. Los niveles elevados de Tg son indicativos de tejido funcional persistente o carcinoma. Los valores de referencia de Tg en personas eutiroideas sin anticuerpos anti-Tg son de 3-40 ng/ml en países con una adecuada ingesta de yodo. En el 8% de la población general, los valores de Tg son inferiores a 10 ng/ml. La Tg sérica está afectada por la biodisponibilidad y la ingesta, así que los rangos de referencia serán determinados de acuerdo a los niveles geográficos de yodo. Los niveles incrementados de Tg pueden estar relacionados con las siguientes condiciones:

- Carcinomas de tiroides no tratados o metastásicos (papilar y folicular).
- Metástasis después de tratamiento inicial.
- Hipertiroidismo.
- Tiroiditis subaguda.
- Algunos casos de adenoma benigno.

CALCITONINA

La calcitonina (CTA) es una hormona peptídica secretada por la glándula tiroides, ayuda a disminuir las concentraciones plasmáticas de calcio y, en general, tiene efecto opuesto a la hormona paratiroidea. La síntesis y la secreción de CTA ocurren en las células parafoliculares, o células C, que se encuentran en el líquido intersticial entre los folículos de la glándula tiroides. Estas células constituyen únicamente el 0.1% de la glándula tiroides. Su cuantificación está indicada primariamente para diagnosticar la hiperplasia de células parafoliculares y el cáncer medular de tiroides, para evaluar la efectividad del tratamiento y para la vigilancia de aquellos pacientes que tienen enfermedad recurrente. Se utiliza también para el tamizaje de los familiares de los pacientes con cáncer medular de tiroides con neoplasia endocrina múltiple tipo 2A y 2B[26].

Las pruebas de estimulación son más sensibles que la medición de la CTA únicamente. Esto requiere colectar una muestra basal y aplicar una dosis de calcio o pentagastrina para estimular la producción de CTA. Los pacientes con hiperplasia de células parafoliculares y/o cáncer medular de tiroides tendrán mayores niveles de CTA después de la prueba.

Con el tratamiento radical del cáncer medular de tiroides, los niveles de CTA se negativizan. Si un paciente tiene persistentemente elevada la concentración de CTA sérica después de una tiroidectomía y disección radical de cuello, se deberán solicitar estudios de extensión, como tomografía computarizada, resonancia magnética de cuello y nuevos niveles de CTA para valorar en dónde se encuentra la enfermedad recurrente/metastásica[27].

Los niveles de CTA pueden encontrarse elevados en otras enfermedades: neoplasias malignas (mama, pulmón, páncreas), insulinomas, VIPomas, tumores carcinoides, falla renal crónica, síndrome de Zollinger-Ellison, anemia perniciosa, embarazo, farmacológica (epinefrina, glucagón, anticonceptivos orales).

CROMOGRANINA A

Las cromograninas (designadas como A, B y C) son proteínas almacenadas y liberadas con péptidos y aminas en varios tejidos neuroendocrinos. Los tumores neuroendocrinos (TNE) bien diferenciados, incluyendo carcinoides, están asociados con la elevación en la concentración sanguínea de las cromograninas. Las cromograninas B y C son menos sensibles como indicadores de TNE comparadas con la cromogranina A (CgA).

La CgA es una proteína que se encuentra contenida en las vesículas neurosecretoras de las células tumorales neuroendocrinas y es detectable en el plasma de los pacientes con varios tipos de TNE, incluyendo TNE no funcionantes. La determinación de los valores plasmáticos de CgA se ha convertido en los últimos años en una pieza clave en el diagnóstico y el seguimiento de los pacientes con tumores endocrinos. Como la secreción de serotonina no es confiable, la cromogranina sérica es más sensible y mayormente aplicable como marcador tumoral de los TNE que la 5HIAA urinaria, pero menos específica. La cromogranina puede ser utilizada en pacientes con tumores carcinoides de intestino medio y rectables, así como en pacientes con TNE pancreáticos, en quienes la CgA está más elevada que en otros TNE de otros sitios del tracto gastrointestinal[28]. Los niveles son mayores en pacientes con metástasis que con tumores localizados o enfermedad hepática aislada.

La CgA ha mostrado correlación con la respuesta al tratamiento y puede servir también como valor pronóstico. Los niveles elevados de CgA se han asociado con menor supervivencia global en los pacientes con TNE. Sin embargo, la utilidad de la CgA como marcador pronóstico ha sido limitada por la amplia variabilidad de los rangos en el contexto de la enfermedad metastásica. También debe tenerse en cuenta que los niveles de CgA tienden a variar con el uso de análogos de somatostatina, ya que estos agentes reducen significativamente los niveles de CgA, un cambio que puede reflejar más los cambios en la síntesis hormonal y la liberación de las células tumorales que la misma reducción de la masa tumoral[29].

Los niveles de CgA se miden usando la técnica de ELISA. El mejor rango actual es de 31 y 32 U/l (sensibilidad y especificidad del 75 y 84%, respectivamente)[30]. No hay un estándar internacional para la medición, así que se deberá corroborar el punto de corte con el laboratorio al que solicitemos el estudio.

La CgA no está recomendada como un marcador diagnóstico para TNE, ya que puede encontrarse elevada en un sinnúmero de condiciones no relacionadas, entre ellas: uso de inhibidores de bomba de protones, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, feocromocitoma, enfermedad inflamatoria intestinal, síndromes coronarios agudos y artritis reumatoide.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pectasides D, Pectasides E, Kassanos D. Germ Cell Tumors of the ovary. 2008;34:427-41.
2. Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and screening. Semin Liver Dis. 2005;25(2):143-54.
3. Bruix J, Sherman M; American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. Hepatology. 2011;53(3):1020-2.
4. Gupta S, Bent S, Kohlwes J. Test characteristics of alpha-fetoprotein for detecting hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C. A systematic review and critical analysis. Ann Intern Med. 2003;139(1):46-50.
5. Ngan H Y.S., Kohorn E I, Cole L A, et al. FIGO Cancer Report 2012: Trophoblastic disease. International Journal of Gynecology and Obstetrics. 2012:S130-S136.
6. Hertz R. Five years' experience with the chemotherapy of metastatic choriocarcinoma and related trophoblastic tumors in women. Cancer Chemother Rep. 1962;16:341.
7. Rack B, Schindlbeck C, Jückstock J, et al. Prevalence of CA 27.29 in primary breast cancer patients before the start of systemic treatment. Anticancer Research. 2010;30(5):1837-41.
8. Duffy M. Serum tumor markers in breast cancer: are they of clinical value? Clin Chem. 2006;52(3):345-51.
9. Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. Adopted on May 17, 1996 by the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol. 1996;14(10):2843-77.
10. Canché-Chan J, Simón-Domínguez J. Utilidad de los marcadores tumorales CA 15.3 y Ca 27.29 en pacientes con carcinoma mamario. Rev Mex Patol Clin. 2005;52-3:139-44.
11. Yerushalmi R, Tyldesley S, Kennecke H, et al. Tumor markers in metastatic breast cancer subtypes: frequency of elevation and correlation with outcome. Ann Oncol. 2012;23(2):338-45.
12. Skates SJ. Ovarian cancer screening: development of the risk of ovarian cancer algorithm (ROCA) and ROCA screening trials. Int J Gynecol Cancer. 2012;22 Suppl 1:S24-6.
13. Gold P, Freedman SO. Specific carcionembryonic antigens of the human digestive system. J Exp Med. 1965;122:467-81.
14. Duffy M. Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? Clin Chem. 2001;47(4):624-30.
15. Poruk KE, Gay DZ, Brown K, et al. The clinical utility of CA 19-9 in pancreatic adenocarcinoma: diagnostic and prognostic updates. Curr Mol Med. 2013;13(3):340-51.
16. Grunnet M, Sorensen JB. Carcinoembryonic antigen (CEA) as tumor marker in lung cancer. Lung Cancer. 2012;76(2):138-43.
17. Arrieta O, Saavedra-Pérez D, Kuri R, et al. Brain metastasis development and por survival associated with CEA level in advanced non-small cell lung cancer: a prospective study. BMC Cancer. 2009;9:119.
18. Arrieta O, Villarreal-Garza C, Martínez-Barrera L, et al. Usefulness of Serum Carcinoembryonic Antigen (CEA) in evaluating response to chemotherapy in patients with advanced non small-cell lung cancer: a prospective cohort study. BMC Cancer. 2013;13:254.
19. Ortiz-Higareda V, Chapa-Azuela O, Hernández-Mejía B, et al. Sensibilidad y especificidad del CA 19-9 para el diagnóstico de neoplasias pancreatobiliares en pacientes con ictericia de origen obstructivo. Cirujano General. 2011; 33(1):14-20
20. Goonetilleke KS, Siriwardena AK. Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. Eur J Surg Oncol. 2007;33(3):266-70.
21. Hayes JH, Barry MJ. Screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test: a review of current evidence. JAMA. 2014;311(11):1143-9.

22. NCCN Guidelines Version 2.2016. Prostate Cancer Early Detection.
23. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. J Clin Oncol. 2006;24(24):3973-8.
24. Amling CL, Bergstralh EJ, Blute ML, Slezak JM, Zincke H. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? J Urol. 2001;165(4):1146-51.
25. Hall JE. Guyton E & Hall: tratado de fisiología médica. 12.ª ed. Elsevier.
26. DeVita VT, Lawrence TS. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. 10.ª ed. Wolters Kluvers.
27. Gardner D, Shoback D. Greenspan. Endocrinología básica y clínica, 9.ª ed. Ed. McGraw Hill.
28. Wang YH, Yang QC, Lin Y, Xue L, Chen MH, Chen J. Chromogranin A as a marker for diagnosis, treatment, and survival in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm. Medicine (Baltimore). 2014;93(27):e247.
29. Yao JC, Pavel M, Phan AT, et al. Chromogranin A and neuron-specific enolase as prognostic markers in patients with advanced pNET treated with everolimus. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:3741.
30. Massironi S, Rossi RE, Casazza G, et al. Chromogranin A in diagnosing and monitoring patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: a large series from a single institution. Neuroendocrinology. 2014;100(2-3):240-9.

CAPÍTULO 12

Prevención del cáncer

J. Salazar Cavazos y B. Garza García

INTRODUCCIÓN

En los países desarrollados, el cáncer se posiciona como la segunda causa de muerte, sólo detrás de las enfermedades cardiovasculares[1]. En México es la tercera, siguiendo a las enfermedades cardiovasculares y a la diabetes con sus complicaciones[2]. Se estima que con el significativo avance en el tratamiento y la prevención de las enfermedades circulatorias, el cáncer será pronto el asesino número uno en gran parte del mundo.

Con aproximadamente 14.1 millones de nuevos casos y 8.2 millones de muertes en el año 2012, el cáncer es un problema prioritario para los sistemas de salud a nivel mundial, y México no es la excepción. Globalmente, en el género masculino, el cáncer de pulmón lidera la lista de mortandad, seguido por el cáncer de próstata, colorrectal, cáncer de estómago y, en quinto lugar, el cáncer de hígado. En la mujer, el cáncer de mama sigue siendo el principal, seguido del colorrectal, el cáncer de pulmón, cérvix y en la quinta posición el cáncer de estómago[3]. Cabe aclarar que los diferentes tipos de cáncer en la piel no han sido incluidos en esta estadística por su baja tasa de mortalidad.

En las últimas décadas los avances en la tecnología médica y la farmacología han logrado aumentar de manera significativa las tasas de curación en las enfermedades oncológicas; sin embargo, esto no ha sido suficiente, dado que las estadísticas siguen mostrando que el cáncer es una de las principales causas de muerte, lo cual acabamos de documentar. El impacto más grande será evidente cuando se logren establecer programas adecuados de tamizaje y prevención, además de que éstos sean accesibles a la mayor parte de la población, lo cual es un reto mayúsculo para los gobiernos y las autoridades de salud, especialmente en países en vías de desarrollo como el nuestro.

Existen tres niveles de prevención:

- La prevención primaria consiste en tomar medidas en los hábitos cotidianos para reducir el riesgo de desarrollar algún tipo de cáncer, como podría ser el estilo de vida y la alimentación. Más recientemente, programas de identificación de sujetos y familias de alto riesgo, basados en pruebas genéticas según antecedentes personales y/o familiares, que nos lleven a recomendar intervenciones médicas profilácticas, que pueden incluir desde vigilancias específicas muy estrechas hasta fármacos o cirugías. Otros más serían la aplicación de vacunas o la toma de vitaminas y otros micronutrientes que han mostrado algunas propiedades protectoras.
- La prevención secundaria consiste en someter a poblaciones abiertas a programas establecidos de tamizaje con la finalidad de diagnosticar las enfermedades oncológicas en las etapas tempranas y, por ende, con mayores probabilidades de curación.

Estos dos tipos de prevención son el principal interés de este capítulo.

- La prevención terciaria corresponde al tratamiento del paciente ya diagnosticado[4].

Aproximadamente una tercera parte de las muertes por cáncer podrían evitarse al hacer modificaciones en el estilo vida, tales como dieta, evitando el sobrepeso y la obesidad, practicando actividad física aeróbica regular. En la actualidad se sabe que las personas que tienen un índice de masa corporal > 25 tienen un riesgo incrementado de padecer algunos tipos de cáncer, como el de mama, colorrectal y esófago, entre otros. Se debe disminuir la exposición a ciertos elementos como la luz ultravioleta, radiaciones ionizantes, asbesto, etc. Podemos también reducir el riesgo de algunos tipos de cáncer teniendo una vida sexual responsable, como el cáncer cervicouterino (CACU), asociado al virus del papiloma humano (VPH), y las neoplasias malignas relacionadas con el VIH, como el sarcoma de Kaposi y algunas variedades de linfoma.

Es importante reducir al máximo el consumo de alcohol, ya que éste incrementa el riesgo de cáncer de mama, boca, laringe, esófago, colorrectal y algunos más. Los carcinógenos del tabaco están asociados a muchos tipos de neoplasias malignas, entre las que destacan diferentes clases de carcinomas de pulmón, cánceres de cabeza y cuello, como boca, laringe, faringe, algunos del tubo digestivo,

como esófago y estómago, cáncer de mama y otros[3]. El tabaco es el responsable del 20% de las muertes por cáncer en general y el 70% de las muertes por cáncer de pulmón específicamente[5]. Las infecciones por virus como los de hepatitis B y C, además del VPH, son responsables de más del 20% de las muertes por cáncer en países no desarrollados. Esto probablemente es atribuible a la falta de recursos y a la mala administración en el sector salud, a la limitada educación en la población, lo cual conduce a no practicar métodos efectivos de prevención para el contagio de estas infecciones, así como también a un deficiente seguimiento de las personas contagiadas[5].

Esto último se refleja en la distribución de nuevos casos. El 60% de los diagnósticos recientes de cáncer a nivel mundial ocurren en África, Asia, Centroamérica y Sudamérica, en donde se sabe que los sistemas de salud no cuentan con los recursos económicos y humanos necesarios para llevar a cabo programas de tamizaje y prevención eficientes por los motivos antes mencionados[5]. Se espera que en las siguientes dos décadas (para el 2030) la incidencia anual de cáncer mundialmente aumente de 14.1 a 23.6 millones[3]. En suma, las medidas preventivas y el diagnóstico oportuno de las enfermedades malignas de mayor incidencia y mortalidad en el planeta, y en México, son el camino más corto y eficaz para impactar positivamente en las tasas de incidencia y mortalidad de tan letal padecimiento. Si esto fuera poco, son también las de menor repercusión financiera para las instituciones de salud, tanto públicas como privadas, de cualquier nación.

CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más común del género femenino y el segundo en frecuencia en general, tan sólo por debajo del cáncer de pulmón, lo que lo convierte en un problema grave de salud pública global[3]. Presentó una incidencia de 1.7 millones de casos nuevos y 522,000 muertes en el año 2012 a nivel mundial[6]. El país con mayor incidencia es Bélgica, con 111.9 casos por cada 100,000 habitantes. En México, en 2011 se reportó una incidencia de 23.7 casos y una mortalidad de 14.08 por cada 100,000 habitantes, que son más elevadas en el norte del país[2]. La tasa de sobrevida a cinco años varía dramáticamente dependiendo de la región del mundo donde se presente, siendo de aproximadamente el 80% en Norteamérica y Europa, el 60% en países en vías de desarrollo como México y menos del 40% en países no desarrollados, en los cuales esto se pudiera explicar, al menos en parte, por la falta de programas efectivos de tamizaje y prevención, dando como resultado un alto porcentaje de diagnósticos en etapas avanzadas[5].

Existen diversos factores de riesgo para desarrollar cáncer de mama, entre los cuales destacan la edad (mayores de 40 años), raza (judía ashkenazí), historia reproductiva como menarquia a edad temprana, menopausia tardía, primer embarazo > 35 años de edad, nuliparidad, algunos esquemas de reemplazo o anticoncepción hormonal, antecedente de lesiones mamarias benignas o premalignas, historia personal y/o familiar de cáncer de mama, radiación torácica por enfermedades previas (como linfoma de Hodgkin), sobrepeso u obesidad, ingesta de alcohol, tabaquismo y predisposición genética (mutaciones en *BRCA1, BRCA2, p53*, entre otras). Esta última es responsable aproximadamente del 5-10% de los casos de cáncer de mama[7], ya que el 90% de las veces se considera esporádico o adquirido, es decir, es el resultado de un conjunto de factores de riesgo que confluyeron para el desarrollo de la enfermedad.

Como consecuencia de su alta incidencia, el cáncer de mama es uno de los más estudiados y con mayor atención en los programas de diagnóstico oportuno y prevención en todo el mundo. Desde la introducción de la mamografía como método de tamizaje en la década de 1970, se ha comprobado su eficacia, ya que disminuyó la mortalidad en un 20% en el grupo de mujeres que cumplen cabalmente con el programa de detección[8]. Además de la mamografía, existen otras recomendaciones para la prevención tales como el ultrasonido, la autoexploración y el examen clínico realizado por un médico experto. Para que un programa de prevención y detección temprana sea exitoso, es necesario identificar los grupos de mayor riesgo, en este caso la edad es un factor clave, así como también llevar a cabo acciones de coordinación y continuidad, además de contar con la infraestructura adecuada y personal médico capacitado para la correcta interpretación de los estudios diagnósticos[9].

Por lo anterior, organismos de salud de distintos países han elaborado guías de tamizaje para abordar de manera oportuna esta problemática (Tabla 1). Existen discrepancias entre las diferentes instituciones, ya que la población a estudiar es heterogénea, y esto obliga a hacer ajustes para un mejor desempeño de los programas. La autoexploración sigue siendo tema de controversia. La *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) la recomienda a partir de los 25 años y con una frecuencia mensual[10]. La *American Cancer Society* (ACS) considera opcional la autoexploración a partir de los 20 años[11]. En cambio, la *US Preventive Services Task Force* no recomienda la autoexploración como parte del tamizaje[12]. En México, la Secretaría de Salud recomienda la autoexploración a partir de los 18 años de manera mensual[13].

La exploración clínica forma parte del programa de tamizaje y detección temprana en la mayoría de las instituciones. Sin embargo, existen diferencias en la edad de inicio recomendada. La NCCN recomienda llevar a cabo la exploración clínica cada 1-3 años en el rango de edad de

25 a 39 años. A partir de los 40 años deberá ser anual[10]. La recomendación de la ACS en este punto es realizar la exploración clínica cada tres años entre los 20 y 39 años de edad. A partir de los 40 años se recomienda la frecuencia anual[11]. La *US Preventive Services Task Force* es más conservadora con su recomendación para la exploración clínica, pues sólo incluye a mujeres en el grupo de edad de 50 a 74 años y con una frecuencia bianual[12]. La Secretaría de Salud mexicana recomienda la exploración clínica de forma anual y contemplando como edad de inicio los 25 años[13].

Las recomendaciones en torno a la mamografía son muy similares en las instituciones antes mencionadas, incluyendo a la Secretaría de Salud de México, con una edad de inicio a los 40 años y con una frecuencia anual[10,11,14], con excepción de la *US Task Force*, que sólo recomienda la mamografía como método de tamizaje para el grupo de 50 a 74 años y cada dos años[18].

El estilo de vida sin duda impacta en el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Las personas que llevan una dieta sana, balanceada, con baja ingesta en calorías, poca carne roja y poca grasa tienen menos riesgo que las personas con las costumbres opuestas[15]. Esto probablemente esté en relación con que el sobrepeso y la obesidad también constituyen un factor[16]. Tal vez por el mismo motivo, el ejercicio regular aeróbico suele reportarse como factor de protección. La ingesta de alcohol y el hábito del tabaquismo han sido asociados a mayor riesgo de padecer la enfermedad, en relación con los individuos que no tienen estas costumbres[17].

En los últimos años, se ha incrementado el estudio de personas y familias que cumplen ciertas características en función de la presentación de algunos tipos de cáncer, como raza, edad en el momento del diagnóstico, número de miembros de una misma familia que lo han padecido, ciertos tipos de cáncer interrelacionados entre sí, comportamiento biológico, características moleculares, etc. Basados en los anteriores elementos, un experto en asesoría genética de cáncer hereditario debe evaluar la situación personal y familiar para decidir quién es candidato a un estudio genético, cuyo objetivo final es encontrar alguna mutación genética que pudiera explicar la aparición de algún cáncer[18]. Existen múltiples asociaciones entre mutaciones conocidas y cáncer. Sólo por mencionar las más comunes, pondremos como ejemplos el síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario, el cual está íntimamente relacionado con mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2*, y que como su nombre indica, es el responsable de la mayoría de los casos de cáncer de mama y ovario hereditario, así como también de otros tipos de cáncer, incluidos cáncer de próstata, páncreas y melanoma[19]; y el síndrome de Lynch, que es causado por mutaciones en los genes *MLH1, MSH2, MSH6, PMS2* y *EPCAM*, lo cual incrementa el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal (CCR), de endometrio, ovario y estómago, entre otros[20].

Basándose en algunas maneras conocidas de medir el riesgo para desarrollar cáncer de mama, como los estudios genéticos recientemente comentados, y también apoyándose en algunas pruebas de datos clínicos que arrojan mediciones de riesgo preestablecidas, como los modelos de Gail y de Claus, existe evidencia de que algunos sujetos con riesgo mayor a la población general pueden o deben recibir asesoría especializada para reducir ese nivel de riesgo al mínimo posible. Al grado que se han publicado estudios que demuestran que en aquellos pacientes que lo justifican la toma de algunos medicamentos como, por ejemplo, tamoxifeno y raloxifeno, puede reducir el riesgo de padecer la enfermedad. Incluso se pueden llegar a proponer cirugías profilácticas como mastectomías cuando la situación lo amerita[21]. Por último, se debe insistir en un estilo de vida saludable (Tabla 1).

Tabla 1. Recomendaciones de tamizaje por institución

Institución	Autoexploración	Exploración clínica	Mamografía	Otros
ACS	20 años; opcional	20-30 años; cada 3 años 40 años; anual	40 años y más; anual	Resonancia magnética + mamografía anual; pacientes con antecedentes familiares
US Preventive Services Task Force	No recomendada	Recomendada en el grupo de edad de 50-74 años; cada 2 años	Recomendada en el grupo de edad de 50-74 años; cada 2 años	
National Cancer Institute	–	–	40 años y más; anual	
NCCN	25 años y más; mensual	25-39 años; cada 1-3 años 40 años y más; anual	40 años y más; anual	
International Agency for Research in Cancer (OMS)	–	–	50-69 años; cada 2 años	
Secretaría de Salud de México	18 años y más; mensual	25 años y más; anual	40 años y más; anual	US en menores de 35 años con enfermedad mamaria

Adaptado de NCCN, ACS , US Preventive Services Task Force, DeVita, Hellman, and Rosenberg. Cancer: Principles and practice of Oncology. 9th ed.

CÁNCER CERVICOUTERINO

El CACU, uno de los más mortales (a la vez que más sencillos de prevenir), es responsable de 270,000 muertes anualmente; el 85% ocurre en países en vías de desarrollo[22]. Muchas de las muertes por CACU (80%) se producen en América Latina y el Caribe, donde este tipo de cáncer es el segundo más importante en mujeres de todas las edades, tanto en incidencia como en mortalidad[23]. En el año 2012, el CACU registraba una incidencia mundial de 2.8 millones y una mortalidad de 1.9 millones a nivel global. Afecta principalmente a mujeres entre 35 y 44 años. Los factores de riesgo principalmente descritos son inicio de vida sexual a edad temprana, compañeros sexuales múltiples o de alto riesgo, antecedentes de enfermedades de transmisión sexual, tabaquismo, multiparidad e inmunosupresión, entre otros[225].

La relación entre el CACU y el VPH es evidente. La prevalencia de infección por VPH alrededor del mundo en mujeres va de un 2 a un 44%[24], y es más alta entre mujeres jóvenes, decayendo conforme la edad aumenta. Se sabe que más del 70% de las adolescentes sexualmente activas y mujeres jóvenes adquieren una infección por VPH[25]. Sin embargo, la mayoría son transitorias y sólo cerca del 25% desarrollan una lesión intraepitelial de bajo grado (bajo el sistema Bethesda de clasificación de células displásicas cervicales). Después, sólo del 20 al 40% de éstas progresan a lesiones intraepiteliales de alto grado (HSIL). Esto significa que de las mujeres que en alguna ocasión adquieren un VPH, sólo el 5-10% de ellas desarrollarán una HSIL, mientras que cerca del 90% de las mujeres infectadas no mostrarán evidencia alguna del tipo viral adquirido después de 12 a 36 meses[26]. Sin embargo, en aquellos individuos con una deficiencia inmunológica, heredada o adquirida, existe una fuerte tendencia para que la infección persista y malignice en el caso de infección con VPH de alto potencial oncogénico. Si el virus permanece de forma latente, una mujer que parece haber tenido una regresión de su infección entre sus visitas de seguimiento estaría aún en riesgo de desarrollar alguna lesión asociada al VPH[27].

El tamizaje con citología cervical (prueba de Papanicoláu) ha reducido la mortalidad notablemente para carcinoma de células escamosas, que comprende el 80-90% de los cánceres cervicales[28]. Desde la introducción de la citología en los EE.UU. a mediados del siglo XX, el cáncer de cérvix pasó de ser uno de los más mortales a ser el causante de muertes número catorce entre los cánceres. En México ocupa el lugar número dos en incidencia en el sexo femenino y el segundo también en mortalidad[29]. La reducción en la mortalidad es debida a un incremento en la detección de cáncer invasivo en etapas tempranas, cuando la sobrevida a cinco años es aproximadamente del 92%, y a la detección de lesiones preinvasivas, lo cual reduce la incidencia total de cáncer invasor[28].

En la actualidad, se sabe que la infección persistente del cérvix con genotipos de alto riesgo de VPH es necesaria para el desarrollo de cáncer y/o su lesión precursora inmediata, neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grado III. Las series epidemiológicas han demostrado que casi el 100% de los CACU son positivos para VPH cuando son examinados. El genotipo 16 (VPH 16) es el tipo más oncogénico y el responsable de aproximadamente el 55-60% de todos los cánceres de cérvix, seguido por el VPH 18, que causa el 10-15%. Otros 10 tipos de VPH causan el restante 25-35%[36]. El establecimiento de la relación entre VPH y cáncer, aunado al entendimiento de la epidemiología y la historia natural de la infección por VPH, ha dado lugar al modelo de carcinogénesis cervical: infección por VPH, persistencia (vs. curación), progresión a lesión premaligna e invasión, la cual ayuda a establecer intervenciones apropiadas para la prevención del CACU.

La única forma de prevención es la práctica responsable de la actividad sexual, lo cual incluye relaciones seguras desde el inicio de la vida sexual y la aplicación del esquema de vacunación para el VPH. El objetivo de un programa de tamizaje es disminuir la morbilidad y mortalidad de una enfermedad. El tamizaje debe identificar aquellas lesiones precursoras de cáncer invasivo y evitar tratar aquéllas que no lo son. La citología cervicovaginal ha logrado disminuir la incidencia y mortalidad de CACU; sin embargo, son frecuentes los «falsos positivos». Esto ha dado lugar a pruebas moleculares de detección del VPH que ayudan a pronosticar qué pacientes pueden llegar a desarrollar lesiones invasivas[31]. Cabe recalcar que la mayoría de los diagnósticos de cáncer invasivo en países desarrollados se dan en mujeres que no han sido revisadas en los cinco años previos. Por lo general, en comunidades de bajos recursos, donde el acceso a la atención médica es limitada, cualquier estrategia de tamizaje no será útil si no se resuelve este problema.

Tamizaje (Tabla 2)

- Edad de inicio: la mayoría de las guías clínicas americanas recomiendan el inicio de tamizaje a partir de los 21 años. No se recomienda el tamizaje en adolescentes debido a la baja frecuencia de cáncer invasivo en este grupo de mujeres, y al riesgo de sobrediagnosticar y sobretratar lesiones no invasivas que muy probablemente tengan regresión espontánea. En adolescentes, los programas de prevención deben estar enfocados a la aplicación de la vacuna contra el VPH, que es eficiente y costo efectiva[4] si es aplicada a mujeres antes del inicio de la vida sexual activa. Por otra parte, la Secretaría de Salud mexicana recomienda el inicio del programa de tamizaje a partir de los 25 años[32].

Tabla 2. Recomendaciones de tamizaje por institución

	ACS	NCCN	ACOG	*US Preventive Services Task Force*	Secretaría de Salud de México
Inicio de tamizaje	21 años o primeros 3 años de inicio de vida sexual (lo que suceda primero)	–	21 años	21-65 años Papanicoláu cada 3 años	25-34 años Papanicoláu cada 3 años
≤ 30 años	Papanicoláu convencional anual Papanicoláu en base líquida cada 2 años	–	Papanicoláu cada 2 años	Papanicoláu cada 3 años	Papanicoláu cada 3 años
> 30 años	Cada 2-3 años, después de tres Papanicoláu consecutivas normales	Cada 2-3 años, después de tres Papanicoláu consecutivas normales O cada 3 años Papanicoláu + ADN VPH	Cada 3 años después de 3 Papanicoláu consecutivas normales	30-65 años Papanicoláu + ADN VPH cada 5 años	35-64 años Papanicoláu + ADN VPH cada 5 años
Término del tamizaje	70 años, después de 3 Papanicoláu consecutivas normales y sin resultados anormales durante 10 años	70 años, después de 3 Papanicoláu consecutivas normales y sin resultados anormales durante 10 años	65-70 años después de 3 Papanicoláu consecutivas normales y sin resultados anormales durante 10 años	65 años	64 años
Después de histerectomía	–	–	Sólo si existe historia de NIC II-III	Sólo si existe historia de NIC II-III	–
ADN VPH	Opcional > 30 años cada 3 años, junto con Papanicoláu	–	–	Opcional > 30 años cada 5 años, junto con Papanicoláu	Opcional a partir de los 25 años, junto con Papanicoláu

Adaptado de PAHO/WHO; NCCN; ACS; US Preventive Services Task Force,y DeVita, Hellman, and Rosenberg. Cancer: Principles and practice of Oncology. 9th ed.

- Periodicidad: hay mucha evidencia que desestima la necesidad de realizar la detección oportuna de CACU de manera anual, por cualquier método y en cualquier rango de edad, ya que esto conlleva tratar muchas lesiones e infecciones por VPH que, de no ser manejadas, darían lugar a regresión espontánea o curación de las mismas. Ninguna mujer debe pasar por un tamizaje de manera anual de forma rutinaria y debe ser revisada conforme a su rango de edad e historia clínica.
- Entre 21 y 29 años: la ACS recomienda una citología con la técnica de Papanicoláu cada tres años. Asimismo lo hacen la *Task Force* y la Secretaría de Salud de México[34,35]. Ninguna recomienda la detección molecular de ADN de infección por VPH, ya sea como prueba adjunta a la citología o de manera individual, debido a la alta prevalencia de infección por VPH en este grupo de edad.
- Mayores de 30 años: a partir de los 30 años, la ACS recomienda la citología cada tres años (aceptable) o citología más la prueba molecular del ADN de VPH cada cinco años. La NCCN hace la recomendación de realizar una citología cada 2-3 años después de tres citologías negativas o realizar citología más ADN del VPH cada tres años[34]. En México, la Secretaría de Salud recomienda según sus guías clínicas la citología más ADN del VPH cada cinco años hasta los 64 años[32].
- Término de tamizaje: la ACS recomienda terminar el tamizaje a partir de los 65 años en mujeres con detección negativa previa y sin historial de lesiones mayores a NIC II en los últimos 20 años. La NCCN recomienda detener la detección oportuna a partir de los 70 años considerando las últimas tres citologías, las cuales deben ser normales y sin historial de lesiones invasoras en los últimos 10 años[34]. La Secretaría de Salud Mexicana detiene el tamizaje de CACU a partir de los 64 años[32]. Considerando este rubro, la ACS y el Task Force consideran que si hubo historial de lesiones NIC II o mayores, incluso con regresión espontánea de la lesión, se debe continuar el seguimiento del paciente durante los próximos 20 años, incluso si éstos van más allá de los 65 a 70 años.

CÁNCER COLORRECTAL

El CCR ocupa el tercer lugar en frecuencia a nivel mundial[35], es el cuarto en los EE.UU. y el quinto en México. En los EE.UU., en 2015 hubo más de 93,000 casos de cáncer de colon y más de 39,000 casos de cáncer de recto; ese mismo

año murieron aproximadamente 49,700 personas por estas causas[36]. Las tasas de incidencia y mortalidad del CCR se pueden disminuir mediante el diagnóstico temprano o la prevención, lo cual se consigue con hábitos sanos en la vida cotidiana enfocados a la reducción del riesgo y, cuando está indicado, con algunos procedimientos endoscópicos y/o quirúrgicos específicos. Un diagnóstico temprano tiene un gran impacto en la sobrevida a cinco años. En pacientes con enfermedad localizada (etapa I) es > 90%, con invasión locorregional (etapas II y III) alcanza el 71.9% y en la enfermedad avanzada no sobrepasa el 12.5%[36].

En los últimos años, la incidencia del CCR ha ido en disminución: de 2004 a 2008 se redujo 2.7% en hombres y 2.1% en mujeres. Asimismo, la mortalidad bajó casi el 47% desde 1990, en parte debido a los programas de prevención y mejor terapéutica. En modelos de estudio se ha sugerido que el 63% de las muertes por CCR fueron por falta de tamizaje[37]. La NCCN se ha puesto el objetivo de alcanzar un 80% de participación de adultos entre los 50 y 75 años en un programa de tamizaje para el 2018, lo cual podría prevenir 280,000 nuevos casos y evitar 200,000 muertes para el año 2030 en los EE.UU.[38].

La mayor parte de los casos de cáncer de colon y recto se consideran esporádicos, menos del 10% de las veces son hereditarios[39]. Los factores de riesgo más relacionados a esta neoplasia son: la edad (más del 90% son mayores de 50 años), historia familiar, sobre todo cuando se trata de un pariente de primer grado, el consumo de carnes rojas (aún mayor si son procesadas [embutidos y ahumados]), algún tipo de enfermedad inflamatoria intestinal (EII), como colitis ulcerativa (CUCI) o enfermedad de Crohn, sobrepeso u obesidad, tabaquismo y consumo de alcohol[40]. En lo que respecta a las condiciones hereditarias, las más comunes son la poliposis adenomatosa familiar y el cáncer de colon no polipósico hereditario[39].

Según la NCCN, para realizar el cribado de pacientes que serán incluidos en un programa de tamizaje es necesario primero estratificarlos en tres grandes rubros, de acuerdo a su riesgo: promedio, aumentado y alto. La estratificación del riesgo se aconseja a partir de los 40 años en personas sin historia familiar de CCR para determinar la edad de inicio del tamizaje. Cualquier cambio en el historial familiar o personal debe ser comentado y notificado para ajustar el nivel de riesgo[38]:

a) Riesgo promedio: incluye personas ≥ 50 años sin historia familiar o personal de CCR, adenomas, pólipos sésiles serrados o EII, ya sea CUCI o Crohn[38].
b) Riesgo elevado: historia personal de pólipos adenomatosos o sésiles serrados, CCR o EII, historia familiar de CCR o pólipos adenomatosos[38].
c) Alto riesgo: individuos con historia familiar de síndrome de Lynch (carcinoma colorrectal hereditario no polipósico), historia personal o familiar de síndromes polipósicos[38].

Recomendaciones de tamizaje (Tabla 3)

- Riesgo promedio: la NCCN recomienda el inicio del tamizaje a partir de los 50 años. Las modalidades diagnósticas son: colonoscopia cada 10 años, sangre oculta en heces o inmunohistoquimíca (IHQ) fecal anual o sigmoidoscopia flexible cada cinco años con IHQ fecal de intervalo en el año tres. La sociedad americana de cirujanos colorrectales incluye entre sus recomendaciones de tamizaje un enema baritado doble contraste cada cinco años para personas que no toleran la colonoscopia o los estudios realizados fueron incompletos. En la misma situación considera como opción la colonografía computarizada (*CT colonography*), estudio que la NCCN no avala, dado que

Tabla 3. recomendaciones de tamizaje por Institución

	Sangre oculta en Heces	IHQ Fecal Hemocult High Sens	Sigmoidoscopia flexible	Colonoscopia	CT colonografía	ADN en heces (gen APC)
ACS	No	Anual	Cada 5 años	Cada 10 años	Cada 5 años	Cada 5 años
US Preventive Task Force	Anual	Anual	Cada 5 años	Cada 5 años	No evidencia	Evidencia insuficiente
NCCN	Anual	Anual	Cada 5 años con SOH o IHQ fecal de intervalo (año 3)	Cada 10 años	No consenso como tamizaje Primario	No herramienta de tamizaje primario
Secretaría de Salud de México	Anual	Anual	Cada 5 años	Cada 10 años	Cada 5 años e individualizar caso	¿¿¿¿ (se recomienda colon x enema doble contraste cada 5 años)

Adaptado de NCCN; ACS; US Preventive Services Task Force, y DeVita, Hellman, and Rosenberg. Cancer: Principles and practice of Oncology. 9th ed.

no ha demostrado utilidad estadística[38]. El *Task Force* recomienda realizar una colonoscopia cada cinco años o una sigmoidoscopia flexible cada cinco años combinada, ya sea con sangre oculta en heces o IHQ fecal. Este grupo descarta la colonografía computarizada[41].

- Riesgo elevado: la NCCN divide sus recomendaciones dependiendo del historial de los pacientes. En individuos con historia familiar o personal de CCR o pólipos adenomatosos con un familiar de primer grado menor de 60 años o dos familiares de primer grado de cualquier edad, recomienda iniciar con colonoscopia a partir de los 40 años o 10 años antes del diagnóstico familiar más temprano, en adelante cada cinco años. En cambio, en caso de presentarse en un familiar de primer grado mayor de 60 años o dos familiares de segundo grado, el tamizaje debe realizarse como en una persona de riesgo promedio, pero a partir de los 40 años[38]. Los individuos con EII (Crohn o CUCI) tienen un riesgo elevado debido a la inflamación crónica que puede dar lugar a displasia y transformación maligna. Las recomendaciones basadas en la evidencia son muy claras en el caso de CUCI, aunque no para pacientes con Crohn[38]. La NCCN recomienda colonoscopia cada 1-2 años empezando 8-10 años después del diagnóstico de la EII[38].
- Alto riesgo: en individuos diagnosticados con síndrome de Lynch, con mutación *MLH1* o *MSH2* confirmadas, se recomienda colonoscopia anual a partir de los 20-25 años o 2-5 años antes que el diagnóstico familiar más temprano. En los pacientes con mutación *MSH6* la vigilancia debe iniciarse a partir de los 30-35 años, y en individuos con *PMS2*, a partir de los 35-40 años[38]. Los pacientes con historia familiar de poliposisadenomatosa familiar deben ser investigados para la mutación del gen. En caso de no realizar la prueba genética o un falso negativo, la vigilancia mediante colonoscopia se inicia desde la adolescencia cada 2-3 años, hasta encontrarse pólipos adenomatosos. En ese momento se comienzan a manejar como pacientes con poliposisadenomatosa[38]. Para pacientes menores de 21 años con menos de 20 pólipos, se recomienda colonoscopia y polipectomía cada 1-2 años. En mayores de 21 años, a pesar de tener poca carga de pólipos (menos de 20), una opción a la colonoscopia y polipectomía es la colectomía con anastomosis ileorrectal[38]. En el caso de que la carga de pólipos sea > 20 o tengan histología con displasia avanzada o haya pólipos > 1 cm, la cirugía está indicada[38].

Se han descrito algunas medidas preventivas para reducir el riesgo de padecer CCR, desde evitar los factores dietéticos y ambientales de riesgo hasta la quimioprevención. Los fármacos más estudiados a la fecha son los inhibidores de COX-2 (celecoxib), algunos antiinflamatorios no esteroideos, calcio, folato, estrógenos, antioxidantes, vitamina D y estatinas. De todo lo anterior, lo único que ha demostrado tener un impacto real en la incidencia son los hábitos de alimentación y la actividad física regular[38].

CÁNCER DE PULMÓN

El cáncer de pulmón ocupa el primer lugar en incidencia y mortalidad a nivel mundial. En el año 2012 se registraron 1.8 millones de casos nuevos y 1.59 millones de muertes alrededor de mundo[3]. Hungría es el país con mayor incidencia en general, con 51.6 casos por cada 100,000 habitantes. También lidera la lista al hablar del género masculino. Sin embargo, Dinamarca destaca como primer lugar en referencia al género femenino[46]. En México, el cáncer de pulmón ocupa el quinto lugar en incidencia, por detrás del cáncer de mama, próstata, cervicouterino y colon, respectivamente. En el año 2012 la mortalidad por este cáncer en México ocupó el cuarto lugar según la Organización Mundial de la Salud[42].

El tabaquismo es el factor de riesgo más importante para desarrollar cáncer de pulmón. El consumo de tabaco en cualquiera de sus presentaciones y la exposición a su humo son factores importantes en el 90% de los casos de cáncer pulmonar. Sin embargo, existen otros factores de gran importancia, como la edad (el promedio en el momento del diagnóstico es de 70 años), historia familiar, ciertas predisposiciones genéticas (*p53,* RB familiar), tabaquismo pasivo, exposición a algunos químicos como asbesto, hidrocarburos, gas mostaza, berilio, cromo, radón y níquel, radiación ionizante, contaminación ambiental, EPOC y fibrosis pulmonar, entre otras[43].

No se conocen medidas preventivas efectivas para esta neoplasia más allá de la reducción en la exposición a los factores ambientales de riesgo antes descritos, ya sean ocupacionales o domésticos. El cáncer de pulmón se clasifica según su histología en dos grandes grupos: de células pequeñas y de células no pequeñas. Este último es, sin duda, el más común, constituyendo aproximadamente el 87% de los casos[44]. Dentro del grupo de cáncer de pulmón de células no pequeñas, el adenocarcinoma es el tipo más frecuente. Con el gran impacto en la salud que ha generado el cáncer de pulmón y las cifras tan alarmantes de incidencia y mortalidad a nivel mundial, han tomado importancia estrategias enfocadas a la prevención y diagnóstico oportuno de este tipo de cáncer.

Actualmente, el único estudio de tamizaje y diagnóstico oportuno recomendado por las distintas instituciones es la tomografía computarizada (TC) de dosis baja, la cual gira en espiral con una velocidad menor que la tomografía convencional[45]. La recomendación es específicamente para

Tabla 4. Recomendaciones de tamizaje para el cáncer de pulmón

	ACS	US Preventive Services Task Force	NCCN	ALA (NLST)	Memorial Sloan Kettering Cancer Center	SSA
Edad de inicio del tamizaje	55 años	55 años	50 años + ≥ 20 paquetes/año + otro FR o 55 años + 30 paquetes/año	55 años	55 años	–
Edad final del tamizaje	74 años	80 años	74 años	74 años	74 años	–
Paquetes/año	30 paquetes/año	30 paquetes/año	+ ≥ 20 paquetes/año o 30 paquetes/año Según edad de inicio de tamizaje*	30 paquetes/año	30 paquetes/año	–
Estudio	TC dosis baja. Anual, hasta no ser elegible por edad*	TC dosis baja Anual. Suspender cuando el paciente complete 15 años sin fumar*	TC dosis baja Anual por 2 años consecutivos (categoría 1)* Anual hasta no ser elegible por edad*	TC dosis baja Anual*	TC dosis baja Anual por 3 años consecutivos*	Radiografía de tórax en dos proyecciones (tele de tórax y lateral) en pacientes con factores de riesgo

*Referencias: ACS, US Preventive Services Task Force, NCCN, ALA, Memorial Sloan Kettering Cancer Center.

el grupo de fumadores activos o individuos que lo hayan suspendido en un tiempo no mayor a 15 años[45]. La ACS, *Task Force, American Lung Association* y *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* recomiendan como edad de inicio los 55 años. La edad final para el tamizaje es de 74 años, excepto para la Task Force, que se extiende hasta los 80 años. La cantidad de tabaquismo para ser elegible en un programa de tamizaje son 30 paquetes/año[46-49] (Tabla 4).

En cuanto a la frecuencia de la TC de dosis baja, se recomienda que sea anual hasta no ser elegible por edad. Sin embargo, existen ciertas especificaciones según la institución. El *Memorial Sloan Kettering* menciona dentro de su recomendación que después de la realización del estudio por tres años consecutivos el programa de tamizaje puede darse por terminado[7]. La Task Force recomienda llevarlo a cabo hasta que el individuo complete 15 años sin fumar[47]. La NCCN clasifica sus recomendaciones en dos grupos: los individuos de 50 años, un consumo de 20 paquetes/año y adicionalmente un factor de riesgo diferente al tabaquismo; y los individuos de 55 años y 30 paquetes/año. Para los primeros, se recomienda realizar la TC de dosis baja por dos años consecutivos; si los resultados son normales, se da por terminado el tamizaje. Para los segundos, el programa de tamizaje es similar al de las demás instituciones, es decir, hasta no ser elegible por edad[45].

En México, la Secretaría de Salud recomienda la realización de radiografía de tórax en dos proyecciones sólo en sujetos con factores de riesgo[50].

CÁNCER DE PRÓSTATA

El cáncer de próstata es el segundo en frecuencia para el género masculino, sólo detrás del cáncer de pulmón, y ocupa el cuarto lugar a nivel mundial[51]. En 2012 se diagnosticaron 1.1 millones de casos nuevos alrededor del mundo, posicionándose en el primer lugar en incidencia. La mortalidad registrada a nivel mundial ese mismo año fue de 307,000 casos[7]. En los EE.UU. es el cáncer más frecuente en varones y la segunda causa de muerte por cáncer en este género[52]. En México, el cáncer de próstata ocupa el segundo lugar en incidencia, con 12.2 casos por cada 100,000 habitantes reportados en el año 2011. Sin embargo, es la primera causa de muerte por cáncer en el varón mexicano, con 16.9 casos por cada 100,000 habitantes ese mismo año[53].

La edad es sin duda el mayor factor de riesgo para el cáncer de próstata: a mayor edad, más grande es el riesgo de presentarlo; la mediana de edad en el momento de la presentación es de 72 años[52]. Además de la edad, el cáncer de próstata está íntimamente relacionado con otros factores de riesgo, tales como la raza (afroamericanos), historia familiar, ciertas mutaciones genéticas (*BRCA1, BRCA2, MSR1, ELAC2, RNasel*) y el síndrome de Lynch (duplica el riesgo). La obesidad es un probable factor de riesgo[54].

Con el aumento en la disponibilidad del tamizaje, con la medición de antígeno prostático específico, se ha incrementado la detección de casos en estadios tempranos que

pudieran o no desarrollar el cáncer hacia etapas más avanzadas.

En la actualidad, el antígeno prostático específico como método de tamizaje es tema de controversia, ya que si bien se puede elevar en esta enfermedad, existen otros factores por los cuales también puede incrementarse, tales como la prostatitis, que es una enfermedad benigna de la glándula, la eyaculación y el ejercicio, específicamente el ciclismo. Asimismo, pudiera disminuir en pacientes obesos y con algunos medicamentos, como las estatinas, aspirina, diuréticos tiazídicos y 5-α-reductasa[55].

En este momento, ninguna institución de salud líder a nivel mundial recomienda la prueba de antígeno prostático específico como tamizaje para población abierta de manera estándar. En el grupo de edad de 55 a 69 años, se deja a criterio del paciente la realización de la prueba, después de conocer los beneficios y limitaciones de la misma[551].

El tacto rectal presenta muy poca confiabilidad; adicionalmente, poco más del 25% de los cánceres de próstata detectados por biopsia después de un tacto rectal anormal se han encontrado en áreas diferentes a aquéllas donde se palpó la anormalidad. En otras palabras, el cáncer de próstata no estaba directamente ligado a los hallazgos del tacto rectal. Además, es un estudio subjetivo, ya que depende de la capacidad técnica del médico examinador para su correcto resultado e interpretación[56].

Se han realizado estudios con algunos fármacos y micronutrientes enfocados a la prevención, como finasterida, vitamina E, β-carotenos y selenio. Hasta ahora, ninguno de ellos ha demostrado resultados contundentes. Es necesario realizar ensayos prospectivos, placebo y controlados para documentar mayores respuestas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. The Global Burden of Cancer 2013. JAMA Oncol. 2015;1(4):505-27.
2. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (Inegi). "Estadísticas a propósito del día mundial de la lucha contra el cáncer de mama". 2015.
3. Cancer Research UK. Worldwide cancer research statistics. Cancer Research UK. 2016.
4. Dos Santos Silva I. Cancer epidemiology: principles and methods. Chapter 16; p. 355-84. International Agency for Research Cancer (IARC). Disponible en: https://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/epi/cancerepi/CancerEpi-16.pdf
5. Organización Mundial de la Salud. Cancer Factsheets. Fact sheet N°297. 2015. Disponible en: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/
6. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.1, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2014. Disponible en: http://globocan.iarc.fr. Acceso el 16 de enero de 2015.
7. Riley BD, Culver JO, Skrzynia C, et al. Essential elements of genetic cancer risk assessment, counseling, and testing: updated recommendations of the National Society of Genetic Counselors. J Genet Couns. 2012;21(2):151-61.
8. Nelson HD, Tyne K, Naik A, et al. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2009;151(10):727-37.
9. Tfayli A, Temraz S, AbouMrad R, Shamseddine A. Breast cancer in low- and middle-income countries: an emerging and challenging epidemic. J Oncol. 2010;2010:490631.
10. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Breast Cancer Screening and Diagnosis. (Version 1.2016 - July 27 2016). Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-screening.pdf
11. Oeffinger KC, Fontham ETH, Etzioni R, et al. Breast Cancer Screening for Women at Average Risk2015 Guideline Update From the American Cancer Society. JAMA. 2015;314(15):1599-614.
12. Nelson HD, Cantor A, Humphrey L, et al. Screening for Breast Cancer: A Systematic Review to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2016 Jan. (Evidence Syntheses, No. 124.) Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343819/
13. Secretaría de Salud. Programa de Acción Específico Prevención y Control del Cáncer de la Mujer 2013-2018 Cáncer de Mama. Autoexploración de Mamas. 2015.
14. Secretaría de Salud. Programa de Acción Específico Prevención y Control del Cáncer de la Mujer 2013-2018 Cáncer de Mama. Mastografía. 2015.
15. Michels KB, Willett WC. The Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial: a post-mortem. Breast Cancer Res Treat. 2009;114(1):1-6.
16. Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. JAMA. 2006;296(2):193-201.
17. Singletary KW, Gapstur SM. Alcohol and breast cancer: review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. JAMA. 2001;286(17):2143-51.
18. Berline JL, Fay AM; Practice Issues Subcommittee of the National Society of Genetic Counselors' Familial Cancer Risk Counseling Special Interest Group. Risk assessment and genetic counseling for hereditary breast and ovarian cancer: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. J Genet Couns. 2007;16(3):241-60.
19. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian (Version 2.2017 – December 7, 2016). Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf
20. Kohlmann W, Gruber SB. Lynch syndrome. En: Pagon RA, et al., editors. Gene Reviews. 2012. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1211/
21. Rockhill B, Spiegelman D, Byrne C, Hunter DJ, Colditz GA. Validation of the Gail et al. model of breast cancer risk prediction and implications for chemoprevention. J Natl Cancer Inst. 2001;93(5):358-66.
22. Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice – 2nd ed. World Health Organization; 2014.
23. Control integral del cáncer cervicouterino: guía de prácticas esenciales. 2.ª ed. Washington, DC : OPS; 2016.
24. De Sanjosé S, Díaz M, Castellsagué X, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2007;7(7):453-9.
25. Moscicki AB, Cox JT. Practice improvement in cervical screening and management (PICSM): symposium on management of cervical abnormalities in adolescents and young women. J Low Genit Tract Dis. 2010;14(1):73-80.
26. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. Lancet. 2007;370(9590):890-907.
27. Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, et al; Centers for Disease Control and Prevention (CDC); National Institutes of Health; HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. MMWR Recomm Rep. 2009;58(RR-4):1-207.
28. Gustafsson L, Ponten J, Zack M, et al. International incidence rates of invasive cervical cancer after introduction of cytological screening. Cancer Causes Control. 1997;8(5):755-63.
29. Secretaría de Salud. Programa de Acción Específico Prevención y Control del Cáncer de la Mujer 2013-2018 Información Estadística Estadísticas de Cáncer de Mama y Cáncer Cérvico Uterino. 2014.
30. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol. 1999;189(1):12-9.
31. Belinson JL, Du H, Yang B, et al. Improved sensitivity of vaginal self-collection and high-risk human papillomavirus testing. Int J Cancer. 2012;130(8):1855-60.
32. Secretaría de Salud. Programa de Acción Específico Prevención y Control del Cáncer de la Mujer 2013-2018 Cáncer de Cuello Uterino. Prevención y Detección Oportuna. 2015.
33. Stout NK, Goldhaber-Fiebert JD, Ortendahl JD, et al. Tradeoffs in cervical cancer prevention: balancing benefits and risks. Arch Intern Med. 2008;168(17):1881-9.

34. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. Am J Clin Pathol. 2012;137(4):516-42.
35. Colorectal cancer statistics. World Cancer Research Fund International. 2016. Disponible en: http://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/data-specific-cancers/colorectal-cancer-statistics
36. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin. 2016;66(1):7-30.
37. Eheman C, Henley SJ, Ballard-Barbash R, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975–2008, Featuring Cancers Associated With Excess Weight and Lack of Sufficient Physical Activity. Cancer. 2012;118(9):2338-66.
38. National Comprehensive Cancer Network. Colorectal Cancer Screening (Version 2.2016). Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colorectal_screening.pdf
39. Genetics of Colorectal Cancer (PDQ®)–Health Professional Version. National Cancer Institute. 2016. Disponible en: https://www.cancer.gov/types/colorectal/hp/colorectal-genetics-pdq#section/_1
40. Macrae FA. Colorectal cancer: Epidemiology, risk factors and protective factors. Disponible en: http://www.uptodate.com/home. Acceso el 4 de febrero de 2016.
41. Whitlock EP, Lin J, Liles E, et al. Screening for Colorectal Cancer: An Updated Systematic Review [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2008. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK35179/
42. Organización Mundial de la Salud. GLOBOCAN. 2012. Fact Sheets population. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
43. Division of cancer prevention and control. Centers for disease control and prevention. 2016. Disponible en: https://www.cdc.gov/cancer/dcpc/about/
44. DeVita VT. DeVita Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology. 9th ed. Part eight. p. 789-867.
45. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Lung Cancer Screening and Diagnosis. (Version 1.2016 - July 27 2016). Disponible en: https://www.nccn.org/patients/guidelines/lung_screening/
46. American Cancer Society. Lung Cancer Screening Guidelines. Disponible en: http://www.cancer.org/healthy/informationforhealthcareprofessionals/acs-guidelines/lungcancerscreeningguidelines/index
47. U.S Preventive Services Task Force. Prostate Cancer Screening Recommendations. Disponible en: https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/UpdateSummaryFinal/lung-cancer-screening
48. American Lung Association. Lung Cancer Screening. Disponible en: http://www.lung.org/lung-health-and-diseases/lung-disease-lookup/lung-cancer/diagnosing-and-treating/lung-cancer-screening.html?referrer=https://www.google.com.mx/.
49. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Disponible en: https://www.mskcc.org/cancer-care/risk-assessment-screening/screening/lung
50. Secretaría de Salud México. Guías de Práctica Clínica. Disponible en: http://www.gob.mx/salud/articulos/conoce-las-guias-de-practica-clinica-para-la-prevencion-deteccion-diagnostico-y-tratamiento-del-cancer
51. Organización Mundial de la Salud (OMS). GLOBOCAN 2012 (IARC), Section of Cancer Surveillance. 2015. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/prostate-new.asp
52. National Cancer Institute. Cancer Stats Facts: Prostate Cancer. 2013. Disponible en: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html
53. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (Inegi). "Estadísticas a propósito del día mundial de la lucha contra el cáncer (4 de febrero)". 2015.
54. American Cancer Society. Prostate Cancer. 2016. Disponible en: http://www.cancer.org/cancer/prostatecancer/detailedguide/prostate-cancer-risk-factors
55. Harvard Health Publications in consultation with Garnick MB, Clinical Professor of Medicine, Harvard Medical School, and Hematology/Oncology Division, Beth Israel Deaconess Medical Center. 2016 Annual Report on Prostate Diseases.
56. U.S Preventive Services Task Force. Prostate Cancer Screening Recommendations. Disponible en: https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/UpdateSummaryFinal/prostate-cancer-screening.

CAPÍTULO 13

Métodos de detección temprana del cáncer Detección temprana en cáncer

J.A. Guadarrama Orozco y M. de J. Mota Gutiérrez

DEFINICIÓN

La Organización Mundial de la Salud define tamizaje como «el uso de una prueba sencilla en una población saludable para identificar a aquellos individuos que tienen alguna enfermedad pero que todavía no presentan síntomas»[1]. Por su parte, la *US Preventive Services Task Force* puntualiza que tamizaje son «aquellas acciones preventivas en las cuales una prueba o examen sistematizado es usado para identificar a los pacientes que requieren una intervención especial». Respecto al cáncer, se busca sensibilizar al público en general de este padecimiento, así como establecer las estrategias públicas, privadas y gubernamentales indispensables para la prevención y la detección oportuna. Aunque muchos factores de riesgo son modificables, muchos otros no son del todo eliminados, y aquí la detección temprana permite mejorar el pronóstico y la sobrevida de algunos cánceres, siendo la piedra angular del control de este padecimiento.

SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD

Para determinar la validez de una prueba, o sea, que ésta tenga la habilidad de identificar correctamente a pacientes que tienen una enfermedad y a aquéllos que no la tienen, se utilizan la sensibilidad y la especificidad. Cuando una prueba de tamizaje tiene un alto nivel de sensibilidad, es muy probable que identifique correctamente a aquellos pacientes que tienen la enfermedad o condición buscada, resultando en un bajo porcentaje de resultados falsos negativos. De manera inversa, la especificidad se refiere a la capacidad que tiene la prueba de identificar a aquellos pacientes que no tienen cierta enfermedad o condición buscada; por lo tanto, si una prueba de tamizaje es muy específica, quiere decir que dicha prueba tendrá un bajo porcentaje de falsos positivos[2]. En este capítulo se hará una breve revisión y descripción de los estudios de tamizaje, la edad de realización y los grupos a los cuales deben dirigirse las estrategias.

CÁNCER DE MAMA

Es sabido que el cáncer de mama ha pasado a ser el de mayor prevalencia en mujeres a nivel mundial. En México, a partir de 2006 éste ocupa el primer lugar de mortalidad por tumor maligno en las mujeres mayores de 25 años[3]. Abordaremos los puntos que cuentan con evidencia para el tamizaje de las pacientes y que se consideran dentro de los programas de detección temprana para el cáncer de mama y sus beneficios.

Diagnóstico precoz

El diagnóstico temprano es una importante estrategia de detección temprana. Los síntomas más comunes en el cáncer de mama son: bulto en el pecho, asimetría, retracción de piel, reciente retracción del pezón, descarga de secreción sanguinolenta por el pezón, y cambios en la piel de areola y mama. Algunos datos sugieren que esta estrategia puede dar lugar a un «descenso del estadio TNM» (aumento de la proporción de cánceres de mama detectados en una fase temprana) de la enfermedad, haciéndola más factible de curación[4].

No hay datos acerca del efecto del tamizaje mediante autoexploración mamaria. Sin embargo, es mencionado en el Consenso de Cáncer de Mama a partir de los 18 años[5]. Este examen permite responsabilizar a las mujeres de su propia salud.

Mamografías de tamizaje

La mamografía es el único método de detección temprana que se ha revelado eficaz, pudiendo reducir la mortalidad por cáncer de mama en un 20-30% en las mujeres de más de 50 años en los países de ingresos altos6; hay poca evidencia y escasos estudios en población de ingresos medios o bajos[7]. En fechas recientes, la mastografía digital ha tomado el lugar de su análogo o convencional. Otros métodos, como la tomosíntesis digital de mama o la

Tabla 1. Tamizaje en el cáncer de mama

Población	Beneficios y riesgos	Muertes evitadas*	Intervalo	Nivel de evidencia	Referencia
Mujeres de 40-49 años	– La decisión de inicio de tamizaje debe ser individualizada – El número de resultados falsos positivos y biopsias no necesarias es mayor en este grupo – El beneficio supera los riesgos en los últimos años de esta década – Las mujeres con riesgo incrementado (un familiar de primer grado con cáncer de mama) deben considerarse para inicio temprano	3 (0-9)	–	C	Mandelblatt, et al.[29] Nelson, et al.[30]
Mujeres de 50-59 años	– El beneficio neto del tamizaje es moderado pero visible – En las pacientes con riesgo medio los beneficios superan los riesgos	8 (2-17)	Cada 2 años	B	
Mujeres de 60-69 años		21 (11-32)			
Mujeres de 70-74 años		13 (0-32)			
Mujeres ≥ 75 años	Sin recomendación	–		I	
Cáncer hereditario (*BRCA1/ BRCA2*)	Mastografía con resonancia magnética de mama a la edad de 25 años alternando con mastografía digital iniciando a los 30 años, para tener una imagen cada 6 meses		Cada año		Lowry, et al.[31]

*Número de muertes por cáncer de mama evitadas por cada 10,000 mujeres tamizadas.

resonancia magnética, no tienen suficiente evidencia para ser considerados como método primario de tamizaje[8]. En la tabla 1 se resumen las recomendaciones actuales para el tamizaje con mastografía (preferida digital) y las evidencias que lo soportan.

CÁNCER CERVICOUTERINO

El cáncer cervicouterino (CACU) es un problema de salud pública que, pese a ser un modelo de prevención del cáncer, es la segunda causa de cáncer más común en México y la tercera causa de muerte en todo el mundo. Numerosos estudios epidemiológicos y moleculares establecen la infección persistente con el virus del papiloma humano como causa necesaria para el desarrollo del CACU.

Tamizaje

A pesar de que la citología cervical es de gran utilidad en la detección del CACU, la identificación de lesiones tempranas y de alto riesgo sigue siendo una limitante en este sistema. La colposcopia y la citología mediante la tinción de Papanicolaou (pap) son estándares mundiales (incluido en México) para la detección del cáncer cervical[9].

Hay evidencia en muchos estudios observacionales de que el tamizaje con citología cervical reduce la incidencia y la mortalidad por CACU. La metodología para tamizaje de CACU más utilizada a nivel mundial es la prueba de Papanicoláu, por los costos y la facilidad de obtenerla (citología exfoliativa del cérvix)[10]. La prueba de tamizaje de elección para el CACU es la citología cervical de base líquida. La citología cervical se realizará anualmente hasta que se acumulen tres pruebas negativas técnicamente satisfactorias; posteriormente, se recomienda cada dos o tres años[11]. Se desconoce la edad óptima para iniciar el tamizaje. Se sugiere realizar el tamizaje de una forma confiable dentro de los tres años después de la primera relación sexual o a partir de los 21 años, cualquiera que ocurra primero[11].

Otro método que se ha planteado para el tamizaje es la detección del virus papiloma, el cual se realiza mediante la técnica de reacción en cadena de polimerasa o captura híbrida II[12]. Y en zonas de escasos recursos con población de difícil acceso también se ha planteado como alternativa la inspección visual con ácido acético con tratamiento inmediato[13].

CÁNCER DE PRÓSTATA

El cáncer de próstata es el cáncer más comúnmente diagnosticado en los hombres.

Tamizaje

No se debe ofrecer el cribado del cáncer de próstata. A los hombres que eligen ser examinados para el cáncer de

próstata, después de un proceso de toma de decisión compartido o informado, se les recomienda: a) el cribado con la prueba antígeno de próstata específico (PSA) con o sin tacto rectal (el tacto rectal se recomienda, junto con PSA, para los hombres con hipogonadismo debido a la sensibilidad reducida del PSA); b) para los hombres cuyo PSA < 2.5 ng/ml, los intervalos de cribado se pueden extender cada dos años, y el cribado debe realizarse anualmente para los hombres cuyo nivel de PSA ≥ 2.5 ng/, y c) un nivel de PSA ≥ 4.0 ng/ml se ha utilizado históricamente para recomendar la derivación para una evaluación o biopsia adicional, lo que sigue siendo un enfoque razonable para los hombres con riesgo promedio de cáncer de próstata. Para los niveles de PSA entre 2.5 y 4.0 ng/ml, los proveedores de atención médica deben considerar una evaluación de riesgo individualizada que incorpore otros factores de riesgo para el cáncer de próstata, particularmente para el cáncer de alto grado, que pueden usarse para una recomendación[14].

Existe evidencia convincente de que los programas de cribado basados en PSA resultan en la detección de muchos casos de cáncer de próstata asintomático, y que un porcentaje sustancial de hombres que tienen cáncer asintomático detectado por detección de PSA tienen un tumor que no progresará o avanzará lentamente y que habría permanecido asintomático para la vida del hombre (es decir, el cribado basado en PSA da lugar a un sobrediagnóstico considerable)[15].

CÁNCER DE COLON

El cáncer de colon es la tercera causa de incidencia en México, con cifras que se incrementan cada día[16]. Por esta razón es necesario concienciar a la población de los síntomas y signos que pueden involucrar el inicio de este padecimiento. Además, existe una población de estos pacientes que tienen francos antecedentes familiares y cuyas condiciones de tamizaje son diferentes. Se estima que las cifras de reducción de incidencia y mortalidad con métodos de tamizaje para el cáncer de colon son del 20 y 30%, respectivamente[17].

Tanto el paciente como el médico de primer contacto deben tener un panorama general de los síntomas que pudieran sugerir el diagnóstico (cambio en hábitos intestinales, pérdida de peso inexplicable, anemia, sangre en heces), incluso si éstos se presentan en pacientes jóvenes (menores de 50 años), puesto que en los últimos años se ha visto un incremento en casos de pacientes jóvenes[18].

Tamizaje

En el cáncer de colon, la primera evidencia de que el tamizaje puede reducir la mortalidad data de hace 20 años. Sin embargo, este tamizaje en algunos países puede significar un sobreesfuerzo de planeación y recursos, por lo que debe individualizarse. Los nuevos métodos de tamizaje podrían abaratar los costos y hacer accesible el tamizaje a grandes grupos de población. Se considera dentro del tamizaje a pacientes mayores de 50 años, sin historia familiar y sin enfermedad inflamatoria intestinal ni pólipos adenomatosos previos (Tabla 2).

CÁNCER DE PULMÓN

El cáncer de pulmón también es la principal causa de muerte de cáncer en hombres y mujeres.

Tamizaje

La prevención o el cese del hábito de fumar es el principal medio para prevenir el cáncer de pulmón. El objetivo para aquellos sujetos que siguen en alto riesgo sería detectar el cáncer de pulmón en una etapa temprana, cuando el tratamiento resulta probablemente más curativo[19].

La detección precoz puede resultar en un tratamiento más eficaz, mejorar los resultados y las capacidades funcionales, así como la calidad de vida. La implementación del cribado de la tomografía computarizada de baja dosis en la práctica diaria necesita ser realizada con cuidado para maximizar el beneficio y minimizar los daños[20]. La tomografía computarizada de dosis baja tiene una alta sensibilidad y una especificidad aceptable para detectar el cáncer de pulmón en personas de alto riesgo, y es la única prueba de detección del cáncer de pulmón actualmente recomendada[21].

CÁNCER DE OVARIO

Aunque la incidencia anual del cáncer de ovario es baja comparada con la del cáncer de mama y las lesiones precursoras del cuello uterino, es el más letal de los cánceres ginecológicos. Los métodos de detección y diagnóstico para el cáncer de ovario incluyen examen pélvico, antígeno de cáncer 125 (CA 125) como marcador tumoral, ultrasonido transvaginal, paneles potencialmente multimarcadores y análisis bioinformático de patrones proteómicos[22]. La sensibilidad y la especificidad del examen pélvico para la detección del cáncer de ovario asintomático son deficientes y no apoyan el examen físico como método de cribado. El antígeno CA 125 tiene sensibilidad y especificidad limitadas, es decir, mientras que los niveles de CA 125 aumentan en muchos como una prueba independiente, la ecografía ha mostrado un desempeño pobre en la detección de cáncer de ovario en mujeres de riesgo medio o alto[23]. En este momento, la falta de evidencia de soporte que

Tabla 2. Tamizaje en el cáncer de colon

Población	Métodos indirectos	Beneficios y riesgos	Muertes evitadas*	Intervalo	Nivel de evidencia	Referencia
Adultos mayores de 50 años hasta 74 años	SOH (por Guayaco)	– Reduce la mortalidad por CR en un 16% – Existen nuevas versiones con mayor sensibilidad – Poco sensible y bajo alcance para adenomas	22	Cada año	A	Burt, et al.[32]
	Prueba inmunoquímica fecal	– Detecta hemoglobina por ensayo basado en anticuerpos – Más sensible para sangrados bajos (lesiones distales y recto)	22		B	
	ADN en heces	– Da más falsos positivos – Los resultados positivos requieren colonoscopia	20	Cada año o 3 años	I	
	Métodos directos					
	Sigmoidoscopia	Para uso en programas de tamizaje controlados	20	Cada 5 años	A	Kuipers, et al.[33]
	Colonoscopia virtual (con tomografía)		22		I	
	Colonoscopia		24	Cada 10 años	B	
	Sigmoidoscopia con SOH		23	Cada 10 años y anual	A	
> 75 años		Sin recomendación	–		C	
Síndromes hereditarios	Colonoscopia	Síndrome de Lynch/CCNPH: – Mutaciones en MLH1 o MSH2, iniciando el tamizaje a los 20-25 años o 2-5 años antes de la edad del familiar afectado – Mutaciones en MSH6 o PMS2, iniciando el tamizaje a los 20-25 años o 2-5 años antes de la edad del familiar afectado	–	Cada 1-2 años	–	Kuipers, et al.[33]
	Colonoscopia	Síndrome de Peutz-Jeghers: – Mutaciones en STK11, iniciando en la adolescencia tardía	–	Cada 2-3 años	–	
	Colonoscopia	Síndrome de poliposis juvenil Mutaciones de *SMAD4*, iniciar a la edad de 15 años si se encuentran pólipos	–	Cada año	–	

*Número de muertes por cáncer de colon evitadas por cada 1,000 individuos tamizados.

indique que una o una combinación de estas estrategias es eficaz ha impedido que las organizaciones emitan recomendaciones para el cribado del cáncer de ovario.

CÁNCER GÁSTRICO

Los tumores del tracto gastrointestinal alto son de los más complicados de diagnosticar por los síntomas inespecíficos, y suelen detectarse en estadios avanzados en la mayor parte de los casos. Debe hacerse hincapié en los síntomas relacionados: dolor abdominal superior persistente, aparición de reflujo o dispepsia reciente y sin causa conocida, y pérdida de peso, los cuales deben considerarse como datos para el diagnóstico temprano.

Tamizaje

Con respecto a las medidas de detección temprana, existen algunos países, como Japón y Corea del Sur, donde estos tumores, sobre todo el cáncer gástrico, tienen mayor incidencia, por lo que las medidas de tamizaje están bien establecidas, y con las cuales se ha comprobado su eficacia en la disminución del estadio y la mejoría en la sobrevida a cinco años[24]. En la gran mayoría de los países, los costos de realizar tamizaje a población asintomática no justifica el

tamizaje, aunque podría implementarse en regiones de la costa del Pacífico de América, donde la incidencia es similar a la de los japoneses[25]. Se ha establecido que los programas de tamizaje en los que se realiza endoscopia con confirmación histológica tienen mejor tasa de detección en estadios tempranos que otros métodos como los pepsinógenos o la radiografía con trago de bario, aunque esta última continúa siendo en Japón el método de tamizaje recomendado, por un 40-60% de disminución en la mortalidad por cáncer gástrico[26].

OTROS CÁNCERES

Los tumores no referidos en este capítulo tienen estrategias de diagnóstico temprano (que se abordarán en los apartados de síntomas iniciales de cada capítulo); sin embargo, aún no cuentan con un estudio de tamizaje que tenga buena sensibilidad y especificidad para validarse como opción para una detección temprana.

FUTURO DE LOS MÉTODOS DE DETECCIÓN TEMPRANA

Actualmente se están estudiando métodos de detección con marcadores celulares y moleculares (células tumorales circulantes, ADN tumoral circulante[27], micro-ARN, pruebas de aliento basadas en productos volátiles del metabolismo de los tumores, nanopartículas específicas con soporte de imagen, etc.) como posibles métodos de detección temprana; sin embargo, su aprobación está aún a la espera de mejorar la especificidad y la sensibilidad. Pero el futuro de los métodos de detección temprana en el cáncer es prometedor y basto[28].

CONCLUSIONES

La detección temprana del cáncer es la forma más efectiva de combatir e incluso curar esta enfermedad. Aunque los métodos actuales más efectivos son invasivos y están limitados por los costos, la estrategia de sospechar el diagnóstico y solicitar los estudios para la detección temprana debe realizarse ante una sospecha en un paciente que presenta síntomas sugerentes (incluso en poblaciones jóvenes); o incluso darle seguimiento previo a pacientes con alto riesgo o antecedentes familiares que sepan o sospechen el diagnóstico de cáncer hereditario. Muchas son las estrategias que podrán aparecer en el futuro para facilitar los diagnósticos tempranos, pero hasta que esas herramientas no cumplan con estudios clínicos, disminución de costos y extensión entre la población, la mejor herramienta para un diagnóstico temprano de cáncer es la clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. Control del cáncer: aplicación de los conocimientos; guía de la OMS para desarrollar programas eficaces; módulo 3. 2007;42.
2. Pita Fernández S, Pértegas-Díaz S. Pruebas diagnósticas: sensibilidad y especificidad. Cad Aten Primaria [Internet]. 2003;120-4. Disponible en: http://www.fisterra.com/mbe/investiga/pruebas_diagnosticas/pruebas_diagnosticas.asp
3. Palacio L, Lazcano E, Allen B, Hernández M. Diferencias regionales en la mortalidad por cáncer de mama y cérvix en México entre 1979-2006. Salud Pública Mex. 2009;Suppl 2:S208-18.
4. Chávarri-Guerra Y, Villarreal-Garza C, Liedke PER, et al. Breast cancer in Mexico: a growing challenge to health and the health system. Lancet Oncol. 2012;13(8):e335-43.
5. Sánchez JC, Rocha EB, Valle AE, Molina EM, Chacón AP. Consenso mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. 2015.
6. AWHONN. Breast Cancer Screening. JOGNN - J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. 2010;39:608-10.
7. Balogh E, Patlak M, Nass SJ, Cancer N, Forum P. Cancer Care in Low-Resource Areas [Internet]. 2016. Disponible en: https://www.nap.edu/catalog/21892
8. Siu AL. Screening for breast cancer: U.S. Preventive services task force recommendation statement. Ann Intern Med. 2016;164(4):279-96.
9. Gutiérrez-Xicoténcatl L, Plett-Torres T, Madrid-González CL, Madrid-Marina V. Molecular diagnosis of human papillomavirus in the development of cervical cancer. Salud Publica Mex. 2009;51(1):S479-88.
10. Gaceta Mexicana de Oncología. Primer consenso nacional de prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer cervicouterino. Gaceta Mexicana de Oncología. 2014;13:102.
11. Peirson L, Fitzpatrick-Lewis D, Ciliska D, Warren R. Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. Syst Rev. 2013;2:35.
12. Castle PE, Cremer M. Human papillomavirus testing in cervical cancer screening. Obstet Gynecol Clin North Am. 2013;40(2):377-90.
13. Gakidou E, Nordhagen S, Ziad O. Coverage of cervical cancer screening in 57 countries : low average levels and large inequalities. PLoS Med. 2008;5(6):863-8.
14. Smith RA, Andrews K, Brooks D, et al. Cancer Screening in the United States, 2016 : A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. CA Cancer J Clin. 2016;66(2):96-114.
15. Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2012;157(2):120-34.
16. Ochoa-carrillo FJ, Astudillo-de H, Alvarado- I. Cáncer colorrectal metastásico, hacia un tratamiento personalizado. Gac Mex Oncol. 2016;13(1):39-46.
17. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2016;315(23):2564-75.
18. Ahnen DJ, Wade SW, Jones WF, et al. The increasing incidence of young-onset colorectal cancer: a call to action. Mayo Clin Proc. 2014;89(2):216-24.
19. Aberle DR, Abtin F, Brown K, et al. Screening for Lung Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med. 2016;164(2):279-96.
20. Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for lung cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2014;160(5):330-8.
21. Aberle DR, Abtin F, Brown K. Computed tomography screening for lung cancer: Has it finally arrived? implications of the national lung screening trial. J Clin Oncol. 2013;31(8):1002-8.
22. Menon U, Griffin M, Gentry-Maharaj A. Ovarian cancer screening--Current status, future directions. Gynecol Oncol. 2014;132(2):490-5.
23. Pinsky PF, Yu K, Kramer BS, et al. Extended mortality results for ovarian cancer screening in the PLCO trial with median 15years follow-up. Gynecol Oncol. 2016;143(2):270-5.
24. Pasechnikov V, Chukov S, Fedorov E, Kikuste I, Leja M. Gastric cancer: prevention, screening and early diagnosis. World J Gastroenterol. 2014;20(38):13842-62.
25. Torres J, Correa P, Ferreccio C, et al. Gastric cancer incidence and mortality is associated with altitude in the mountainous regions of Pacific Latin America. Cancer Causes Control. 2013;24(2):249-56.
26. Veitch AM, Uedo N, Yao K, East JE. Optimizing early upper gastrointestinal cancer detection at endoscopy. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2015; 12(11):660-7.
27. Pérez-Ramírez C, Cañadas-Garre M, Robles AI, Molina MÁ, Faus-Dáder MJ, Calleja-Hernández MÁ. Liquid biopsy in early stage lung cancer. Transl Lung Cancer Res. 2016;5(5):517-24.

28. Shieh Y, Eklund M, Sawaya GF, Black WC, Kramer BS, Esserman LJ. Population-based screening for cancer: hope and hype. Nat Rev Clin Oncol. 2016;13(9):550-65.
29. Mandelblatt JS, Stout NK, Schechter CB, et al. Collaborative modeling of the benefits and harms associated with different U.S. Breast cancer screening strategies. Ann Intern Med. 2016;164(4):215-25.
30. Nelson HD, Fu R, Cantor A, Pappas M, Daeges M, Humphrey L. Effectiveness of breast cancer screening: Systematic review and meta-analysis to update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force recommendation. Ann Intern Med. 2016;164(4):244-55.
31. Lowry KP, Lee JM, Kong CY, et al. Annual screening strategies in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers: A comparative effectiveness analysis. Cancer. 2012;118(8):2021-30.
32. Burt RW, Cannon JA, David DS, et al. Colorectal Cancer Screening. J Natl Compr Cancer Netw. 2013;11(12):1538-75.
33. Kuipers EJ, Rösch T, Bretthauer M. Colorectal cancer screening--optimizing current strategies and new directions. Nat Rev Clin Oncol. 2013;10(3):130-42.

CAPÍTULO 14

Cáncer de cabeza y cuello

J.F. Gallegos Hernández

INTRODUCCIÓN

Cualquier estructura anatómica del área de cabeza y cuello puede ser el origen de tumores; sin embargo, las neoplasias malignas más frecuentes son las originadas en las mucosas que recubren las vías aéreo-digestivas superiores y el tipo de tumor más frecuente es el carcinoma epidermoide. A este tipo de neoplasias se las conoce como «*cáncer de cabeza y cuello*», de modo que con este término nos referimos al carcinoma epidermoide originado en las mucosas que recubren esta área anatómica. Las demás neoplasias (osteosarcomas, sarcomas de partes blandas, cáncer de tiroides, etc.) se reportan de forma específica e individualizada y no se incluyen en el término cáncer de cabeza y cuello, aunque estén localizadas en dicha región, ya que su etiología, pronóstico, comportamiento biológico y tratamiento en ellas es totalmente diferente. El cáncer de cabeza y cuello tiene una causa común, un comportamiento parecido y, en general, una terapéutica parecida, aunque con variaciones dadas por el subsitio anatómico en el cual se origina[1,2].

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

Etiología

La causa más frecuente del cáncer de cabeza y cuello es el consumo de tabaco y el abuso del alcohol; los fumadores incrementan su riesgo hasta seis veces más comparados con los no fumadores.

La asociación alcohol-tabaco es la segunda causa de esta neoplasia, principalmente de la que se origina en la orofaringe e hipofaringe.

La tercera causa en frecuencia es la infección por el virus del papiloma humano (VPH). El VPH 16 es reconocido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un carcinógeno tipo 1 y se asocia a carcinomas orofaríngeos principalmente, aunque hasta un tercio de los pacientes con tumores en otras localizaciones (cavidad oral, laringe e hipofaringe) pueden tener dicha infección.

La infección por el VPH es una enfermedad de transmisión sexual, y los sujetos en riesgo de contraerla son aquéllos que tienen prácticas sexuales no seguras y con múltiples compañeros.

La presencia de placa dentobacteriana es otro agente causal para los carcinomas originados en la cavidad oral, sobre todo del suelo de la boca, las encías y la lengua[2].

Epidemiología

Los carcinomas del área de cabeza y cuello son más frecuentes en hombres en la quinta década de la vida, aunque desde hace poco más de una década la OMS[3] ha reportado un incremento importante en la prevalencia de esta neoplasia en mujeres jóvenes (menores de 45 años), no fumadoras ni bebedoras de alcohol, probablemente debido a la presencia del VPH. Existen áreas endémicas en el mundo con cáncer de cabeza y cuello. El sur de Asia, India y Pakistán son lugares en los que esta neoplasia se asocia con la utilización de sustancias irritantes de la mucosa, como la nuez de betel, fruto de una palmera que se mastica, ya sea sola o en combinación con tabaco y otras hierbas; esta sustancia produce displasia y cáncer de la mucosa oral.

El estado socioeconómico de los individuos se asocia a un diagnóstico tardío y a un mal pronóstico, principalmente en pacientes con cáncer de boca[4].

CUADRO CLÍNICO

Los tumores del área cervicofacial pueden tener diversas manifestaciones clínicas, las cuales dependen del sitio de origen. Una manifestación común en todas ellas es la aparición de una masa en el cuello, generalmente debida a metástasis ganglionares. El sitio o nivel en el cual se encuentre dicha adenopatía puede orientarnos hacia el sitio en el cual se originó.

La sintomatología más frecuente con base en el sitio de origen es:

- Cavidad oral: lesión ulcerada o submucosa en la boca, cualquier lesión ulcerada fácilmente sangrante en la cavidad oral que no desaparece con tratamiento sintomático en una semana debe de ser motivo de consulta y biopsia; además, son datos de alerta: movilidad dental sin causa justificada, disartria, dolor en la irradiación de la primera rama del nervio trigémino, dificultad para movilizar la lengua (en etapas avanzadas) y sangrado de la cavidad oral.
  Cuando se presentan ganglios metastásicos originados en tumores orales, el sitio más frecuentemente afectado es el triángulo supraomohioideo (triángulo submaxilar, región submentoniana, y niveles yugulares superior y medio), y cuando el tumor primitivo rebasa la línea media, las adenopatías metastásicas pueden ser bilaterales[1].
- Orofaringe: tiene diversos subsitios anatómicos: la base de la lengua (de la «V» lingual a la región vallecular), el velo palatino, los pilares amigdalinos, las amígdalas, la pared lateral y la pared posterior. Los tumores originados en este sitio son altamente linfofílicos, y la primera manifestación suele ser la presencia de metástasis ganglionares en los niveles yugulares superior y medio; otras manifestaciones clínicas son voz nasal, voz cansada, disfagia, odinofagia, disartria, otalgia, presencia de tumor amigdalino y halitosis[5-7].
- El cáncer orofaríngeo suele ser la causa más frecuente de un tumor primario oculto, esto es, se manifiesta como un tumor en el cuello, pero la presencia del primario no es fácil de localizar, y en ocasiones se requiere de una amigdalectomía para identificarlo o de biopsias múltiples de la mucosa[8].
- Laringe-hipofaringe: los tumores de esta área tienen una gran diversidad de manifestaciones, las cuales dependen principalmente del subsitio anatómico en el que se encuentren: el cáncer laríngeo puede originarse en cualquiera de los tres sitios de la laringe –la supraglotis (aritenoides, región interaritenoidea, pliegues ariepiglóticos, epiglotis y nadas ventriculares), la glotis (cuerdas vocales y comisura anterior) y la subglotis (región comprendida medio centímetro debajo de la glotis y hasta el borde del cartílago cricoides). La hipofaringe, por su parte, está compuesta por la cara externa del muro faringolaríngeo, el ángulo del seno piriforme y la pared lateral.
  Los tumores glóticos suelen manifestarse rápidamente, localizados en una o ambas cuerdas vocales. El primer signo es disfonía verdadera (disfonía que, una vez presentada, no desaparece), estridor laríngeo y dificultad ventilatoria. Usualmente, estos tumores no producen dolor y raramente (sólo en etapas avanzadas) se asocian a adenopatías cervicales. Los tumores supraglóticos tardan en diagnosticarse, ya que no hay disfonía y su manifestación es más parecida a la de los tumores orofaríngeos (otalgia, voz gangosa, disfagia, odinofagia, falsa ruta a la deglución). La disfonía suele presentarse en etapas avanzadas, cuando el tumor se ha extendido a la glotis.
  Los tumores subglóticos son generalmente consecuencia de la extensión de los glóticos; raramente el punto de partida es esta región anatómica. La primera manifestación es la dificultad respiratoria por bloqueo de la vía aérea[9].
  Los tumores de la hipofaringe, al estar localizados en la parte alta del esófago cervical, se manifiestan inicialmente con disfagia, odinofagia y sensación de cuerpo extraño. Las adenopatías cervicales son frecuentes y voluminosas, y generalmente se localizan en el triángulo anterior del cuello (niveles yugular superior, medio e inferior)[10,11].
- Macizo centrofacial: son neoplasias de manifestación tardía. Su cuadro puede semejar sinusitis crónica y ser evidentes ya en etapas avanzadas, cuando se manifiestan con bloqueo nasal, aumento de volumen en la cara, movilidad dental superior, abombamiento del paladar duro, epistaxis, epifora y diplopía. El trismo (imposibilidad de abrir la boca) suele ser un signo tardío, e implica casi siempre un tumor avanzado e irresecable que ha invadido la región pterigoidea y la base del cráneo. Otros signos de los tumores originados en el macizo centrofacial son alteraciones en III, IV y VI pares craneales por invasión del seno cavernoso en la base del cráneo, sobre todo en tumores originados en el etmoides[12].
- Glándulas salivales: la mayoría de las neoplasias originadas en las glándulas salivales son benignas (90%), aunque un 10% son malignas. La más frecuente de estas últimas es el carcinoma mucoepidermoide: un 80% de ellas se localizan en la glándula parótida y, en orden decreciente de frecuencia, continúan las glándulas submaxilares, las glándulas salivales accesorias (distribuidas en la mucosa de cabeza y cuello) y las sublinguales. Independientemente del origen, su primera manifestación es una masa o tumor en la glándula afectada. La afección de los nervios cercanos a ellas no es signo patognomónico de malignidad, así como tampoco la ausencia de afección de estos nervios (nervio facial) excluye la posibilidad de malignidad. La mayoría de estas neoplasias se manifiestan sólo en el sitio primario y raramente se acompañan de metástasis ganglionares palpables, aunque esto depende del tipo histológico, pues existen carcinomas que se pueden asociar hasta el 50% de las veces

con metástasis ganglionares, como el carcinoma mucoepidermoide de alto grado[13].

DIAGNÓSTICO

La base para el diagnóstico de los tumores del área de cabeza y cuello es la fundamentación histológica. Con base en ella podemos efectuar la estadificación y, consecuentemente, diseñar el tratamiento a seguir[1].

Siempre que se haga el diagnóstico (biopsia) debemos evitar interferir con el tratamiento posterior, pues esto resulta fundamental para el pronóstico del paciente. Existen al menos 10 conductas a evitar en el momento del diagnóstico:

- Escindir una masa cervical sin haber efectuado un análisis completo del paciente evita la correcta estadificación, base del tratamiento.
- Efectuar incisiones en el cuello que hagan compleja la cirugía cervical posterior en caso de ser necesaria. Las incisiones cervicales deben situarse en el sitio en el que, si fuese necesario, quedaría la incisión de la disección del cuello.
- Resecar parcialmente una masa cervical, pues ello favorece la implantación tumoral en las partes blandas del cuello.
- Resecar en su totalidad un tumor de la cavidad oral sin tener la posibilidad de ofrecer terapéutica inmediata, ya que el sitio de resección se pierde y la cirugía suele ser aún más mutilante.
- Retirar o extraer un órgano dentario aledaño a un tumor bucal. La integridad dental es una barrera para la diseminación tumoral hacia la mandíbula, y la extracción de una pieza dental rompe esta barrera, facilita la invasión tumoral ósea y, consecuentemente, condena al paciente a sufrir resección mandibular, que, de otra manera, no hubiese sido necesaria.
- Remover un tumor de cuerda vocal sin haber efectuado un análisis adecuado de la movilidad cordal y del aritenoides.
- Iniciar quimioterapia, radioterapia o ambas sin antes haber etapificado al paciente, ya que el riesgo de un tratamiento inadecuado es mayor y el rescate mucho más complejo
- Decidir un tratamiento sin una consulta multidisciplinaria. Esta neoplasia tiene un tratamiento complejo, y el mejor resultado se logra cuando la decisión terapéutica es tomada por un comité multidisciplinario formado por cirujanos oncólogos especialistas en el área, radiooncólogos y oncólogos médicos.
- Violar estructuras anatómicas sanas para efectuar una biopsia, pues ello facilita la diseminación tumoral; por ejemplo, hacer biopsia del antro maxilar vía palatina o de la glándula submaxilar vía oral.
- Remover en su totalidad un ganglio cervical sin adecuada etapificación previa o, peor aún, sin análisis histopatológico.

El proceso diagnóstico recomendado se decide según el sitio afectado:

- Masa cervical: el método diagnóstico inicial es la biopsia de mínima invasión, que puede ser por aspiración con aguja fina, de preferencia guiada por ultrasonido; las biopsias así tomadas tienen menor frecuencia de falsos negativos.
  La biopsia de mínima invasión puede realizarse también con aguja de corte o de corte-aspiración; este tipo de biopsia se prefiere cuando la masa cervical es voluminosa o cuando clínicamente se sospecha de un linfoma.
  Sólo cuando estos métodos no sean diagnósticos y no haya un tumor evidente en otro sitio se efectuará una biopsia abierta, aunque con las precauciones señaladas previamente.
- Cavidad oral: estos tumores se diagnostican efectuando una biopsia, ya sea incisional, con *punch* o con citología en caso de lesiones ulceradas. La biopsia debe llegar hasta el estrato muscular subyacente al tumor para conocer el espesor tumoral, uno de los factores pronóstico y terapéutico[14].
- Orofaringe: estos tumores pueden ser diagnosticados con biopsia incisional vía oral o con amigdalectomía si el tumor se origina en la amígdala palatina. La citología es igualmente útil en caso de tumores ulcerados.
- Nasofaringe, laringe e hipofaringe: estas neoplasias son diagnosticadas con biopsia durante endoscopia, preferentemente con fibra flexible; en particular, la mucosa nasofaríngea puede ser sometida a cepillado cuando el tumor no es evidente endoscópicamente y sólo se manifiesta como una mucosa irregular. La endoscopia puede ser también directa con instrumentos rígidos.

El valor de la endoscopia

La evaluación endoscópica es fundamental en el diagnóstico del cáncer de cabeza y cuello, ya que no sólo permite efectuar una biopsia, y conocer la extensión del tumor y la movilidad laríngea, sino que también descarta la presencia de segundos primarios en otras áreas (frecuencia aproximada del 15%).

Existen tumores en los que, por su localización, el diagnóstico sólo puede hacerse iconográficamente; éste es el caso de los tumores del macizo centrofacial. La tomografía computarizada simple y contrastada con cortes axiales y coronales, así como la resonancia magnética, identifican

tumores en el área y su extensión a sitios como cavidad oral, fosa nasal, base de cráneo, órbita y su contenido.

No existen marcadores tumorales histológicos que deban solicitarse de forma rutinaria en el tejido de la biopsia; sin embargo, recientemente se ha reconocido al VPH como un factor determinante no sólo para el pronóstico, sino también para el tratamiento. Actualmente se sugiere determinar la presencia de VPH con transcriptasa inversa (RT-PCR, por sus siglas en Inglés) o por inmunohistoquímica (IHQ) de p16 en pacientes con carcinoma epidermoide de mucosas de cabeza y cuello[15].

La determinación de p16 en las metástasis ganglionares de carcinoma epidermoide es fundamental para hacer el diagnóstico de carcinoma originado en orofaringe, por lo que es un procedimiento necesario cuando clínicamente no se ha diagnosticado el tumor en dicho sitio.

TRATAMIENTO

El tratamiento es multidisciplinario y depende de dos factores: la etapa del tumor y el estado funcional del paciente.

Con base en la etapa, los pacientes pueden dividirse en tres grupos: a) etapa inicial, b) etapa local o locorregionalmente avanzada y c) enfermedad sistémicamente avanzada.

La mayoría de los pacientes en nuestro medio se diagnostican en etapas locorregionalmente avanzadas.

Etapa inicial

Generalmente, una sola variedad terapéutica es suficiente para obtener la curación, ya sea cirugía o radioterapia. En estos pacientes la función orgánica es muy importante, por lo que la decisión debe basarse siempre en el procedimiento que mejor resultado funcional nos ofrezca. Así, por ejemplo, en pacientes con cáncer laríngeo en etapa inicial la radioterapia o la resección por vía oral generalmente con láser son los dos procedimientos que ofrecen excelente control oncológico y adecuada funcionalidad orgánica.

Etapas localmente avanzadas o con metástasis ganglionares

En estos pacientes una sola variedad terapéutica no es útil, y el tratamiento debe combinar cirugía con radioterapia o quimioterapia con radioterapia. La decisión de la secuencia terapéutica debe tener en cuenta múltiples factores, entre los que destacan la localización del tumor, el tamaño del tumor primario y el volumen de las metástasis ganglionares en cuello. En pacientes en los que prevemos alta posibilidad de persistencia posterior a quimioterapia o radioterapia y son resecables, probablemente la mejor alternativa inicial sea la resección tumoral, ya que el rescate quirúrgico se asocia a mayor morbilidad.

Cuando la neoplasia no es resecable, el papel de la cirugía es de rescate, ante el fracaso de tratamientos no quirúrgicos. El pronóstico de estos pacientes es malo y difícilmente la supervivencia a cinco años rebasa el 20%; en ellos es muy importante poner en una balanza el costo biológico frente al beneficio terapéutico, y decidir si son candidatos a asociación de quimiorradiación, radioterapia exclusiva o sólo tratamiento de soporte médico.

Enfermedad sistémica

El tratamiento suele ser sólo de soporte médico y paliativo. La posibilidad de metástasis sistémicas en el momento del diagnóstico es escasa, pero cuando se presenta, hace prever un mal pronóstico a corto tiempo. Si el estado funcional del paciente lo permite, la terapéutica inicial es con quimioterapia con base en cisplatino.

El origen del tumor es fundamental para la decisión terapéutica; existen dos grupos de neoplasias que, con base en el sitio de origen del tumor, se puede decidir el tratamiento:

- Tumores candidatos a cirugía inicial: éstos son los originados en la cavidad oral, glándulas salivales, laringe, hipofaringe y macizo centrofacial. A menos que la etapa lo impida, el tratamiento inicial es la cirugía, seguida de radioterapia o quimioterapia y radioterapia según la etapificación quirúrgica.
- Tumores no candidatos a cirugía inicial: éstos son los localizados en la orofaringe y nasofaringe. Son neoplasias candidatas a ser tratadas ya sea con radioterapia o bien con la asociación de quimiorradiación. La cirugía tiene su papel más importante como rescate en caso de recurrencia tumoral local o ganglionar.

En pacientes con cáncer de laringe existe la posibilidad de conservar la función del órgano, aunque esta decisión se basa en el estado funcional de la laringe: en etapas localmente avanzadas, pero con adecuada función, las alternativas de conservación pueden ser con cirugía abierta conservadora o funcional (laringectomía parcial, de la cual hay diversos tipos) o conservación no quirúrgica asociando quimioterapia a radiación o bien con quimioterapia de indicción, y de acuerdo a la respuesta decidir entre cirugía o asociación de quimiorradiación. Esta decisión debe hacerse de forma multidisciplinaria[1].

FACTORES QUE IMPACTAN EN EL PRONÓSTICO

Los factores que tienen impacto en el pronóstico pueden dividirse en dos: los asociados al paciente y los asociados al tumor.

- Asociados al paciente: la edad, el estado general, la intensidad de intoxicación de alcohol-tabaco y su continuación durante o después del tratamiento. Los pacientes menores de 40 años suelen tener peor pronóstico y presentarse con neoplasias más avanzadas en el momento del diagnóstico, exceptuando a los pacientes que tienen infección por el virus del papiloma. El estado general influye en el pronóstico, así como continuar con la intoxicación, ya sea de tabaco o alcohol; los pacientes que continúan fumando y/o bebiendo después del tratamiento tienen una tasa mayor de recaída y menor supervivencia.
- Asociados al tumor: hay diversos factores pronóstico tumorales, aunque los más importantes son el grado nuclear, la invasión tumoral linfática y vascular, y la positividad a p16 o la presencia del ADN del virus del papiloma en el tumor.

CONCLUSIONES

Se denomina cáncer de cabeza y cuello al originado en la mucosa del área. El tumor más frecuente es el carcinoma epidermoide, el cual se asocia principalmente al consumo de tabaco o alcohol y a la infección por el VPH.

El sitio donde más frecuentemente se origina es la cavidad oral (lengua), seguido de orofaringe, laringe, hipofaringe y glándulas salivales principalmente.

Su prevalencia se ha incrementado en todo el mundo en los 10 últimos años, y ocupa el sexto lugar de todas las neoplasias.

El diagnóstico se basa en la corroboración histológica y la etapificación oncológica, y debe evitarse que el proceso diagnóstico interfiera con el tratamiento definitivo.

El tratamiento es multidisciplinario y depende del sitio y etapa del tumor, y del estado del paciente.

El pronóstico depende de la etapa de la enfermedad y de la adecuada selección de la secuencia terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shah JP, Patel S, Singh B. editores. Jatin Shah's Head and Neck Surgery and Oncology. Filadelfia Elsevier Mosby; 2012p.12-20.
2. Gallegos-Hernández JF. El cáncer de cabeza y cuello. Factores de riesgo y prevención. Cir Ciruj. 2006;74:287-93.
3. WHO, Hellenic Cancer Society, International Congress on Oral Cancer, Hellenic Association for the treatment of maxillofacial cancer. The Crete Declaration on Oral. Cancer Prevention 2005. A commitment to action. WHO; 2005.
4. Warnakulasuriya S. Significant oral cancer risk associated with low socioeconomic status. Evid Based Dent. 2009;10(1):4-5.
5. Gallegos-Hernández JF, Cortés-Arroyo H, Labastida-Almendaro S, Reséndiz-Colosia JA. Facteurs de pronostic s'agissant du cancer de l'oropharynx. En: Beauvillain de Montruil CH, editor. París: EDK; 2002. p. 43-49.
6. Girod A, Mosseri V, Jouffroy T, Point D, Rodríguez J. Women and squamous cell carcinomas of the oral cavity an oropharynx: is there something new? J Oral Maxillofac Surg. 2009;67(9):1914-20.
7. Gallegos-Hernández JF. Cáncer de orofaringe. En: Rodríguez CAS, editor. Manual moderno. México; 2003. p. 49-66.
8. Gallegos-Hernández JF, Rosales-Soto FG, Cruz-Esquivel I. Metastatic squamous cell carcinoma of the neck with unknown primary site. J Cancerol. 2015;2:161-9.
9. Hogikyan ND, Marks JE. Surgical therapy of glottic and subglottic tumors. En: Thawley SE, Panje WR, Batsakis JG, Lindberg RD, editores. Comprehensive management of head and neck tumors. Filadelfia: W.B. Saunders Company; 1999. p. 1039-68.
10. Mamelle G, Pampurik J, Luboinski B, Lancar R, Lusinchi A, Bosq J. Lymph node prognostic factors in head and neck squamous cell carcinomas. Am J Surg. 1994;168(5):494-8.
11. Thawley SE, Sessions DG, Genden EM. En: Thawley SE, Panje WR, Batsakis JG, Lindberg RD, editores. Comprehensive management of head and neck tumors. Filadelfia: W.B. Saunders Company; 1999. p. 876-914.
12. Gallegos-Hernández JF, Arias-Ceballos-H, Mora-Moreno H. Cáncer de los senos paranasales y de la base anterior del cráneo. En: Barrera Franco JL, Gallegos Hernández JF, Granados Garcías M, Gurrola Machuca H, Hernández Cuéllar A, editores. Cáncer de cabeza y cuello. 2.ª ed. México: Alfil; 2015. p. 87-100.
13. Rodríguez-Cuevas SA, Labastida AS, Baena L, Gallegos HJF. Risk of nodal metastases from malignant salivary gland tumors related to tumor size and grade of malignancy. Eur Arch Otorhinolaryngol. 1995;252(3):139-42.
14. Spiro RH, Huvos AG, Wong GY, Spiro JD, Gnecco CA, Strong EW. Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor of the mouth. Am J Surg. 1986;152(4):345-50.
15. Marur S, D'Souza G, Westra WH, Forastiere AA. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. Lancet Oncol. 2010;11(8):781-9.

CAPÍTULO 15

Cáncer de tiroides

H. Gurrola Machuca y I.J. Mejía Hernández

INTRODUCCIÓN

La incidencia del cáncer papilar de tiroides en la base de datos del *Surveillance Epidemiology and End Results* (SEER) se ha incrementado del 4.8 al 14.9% por 100,000 habitantes[1]. En los EE.UU. se estima que más de 600,000 habitantes viven con cáncer de tiroides. La incidencia ha aumentado más rápido que en cualquier otra neoplasia[2]. La Sociedad Americana de Cáncer en 2011 estimó 48,000 nuevos casos anuales de cáncer de tiroides. La relación mujer:hombre es de 3:1. La frecuencia del cáncer de tiroides ha aumentado proporcionalmente más que cualquier otro tumor[3].

CLASIFICACIÓN

Se derivan del epitelio tiroideo folicular y se dividen en: papilar (85%), folicular (12%) y anaplásico (< 3%).

Los dos primeros son bien diferenciados y se tratan de forma similar, a pesar de las diferencias biológicas. El cáncer anaplásico se origina de cáncer bien diferenciado. Otra histología es el cáncer medular de tiroides, que puede ser familiar –como parte de una neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM2) o cáncer medular familiar aislado– o de forma esporádica –linfoma primario o metastásico.

FACTORES DE RIESGO

La exposición a radiación durante la infancia –como forma de tratamiento, exposición ambiental (armas atómicas) u ocupacional[6] o accidentes nucleares– es el factor ambiental asociado al desarrollo de tumores benignos y malignos[4,5].

Una historia familiar de primer grado o historia familiar de cáncer de tiroides (NEM2) incrementan el riesgo de que se transforme un nódulo en cáncer[7].

CUADRO CLÍNICO

Se presenta con un tumor en la glándula tiroides o una adenomegalia cervical por autoexploración, exploración física o de forma incidental por un estudio radiológico (ultrasonido [USG], tomografía computarizada [TC], resonancia magnética [RM] o tomografía por emisión de positrones [PET]). Los incidentalomas tienen el mismo riesgo de malignidad que los tumores palpables.

La evolución de un crecimiento rápido, tumor fijo a planos profundos, disfonía o parálisis de la cuerda vocal, o la presencia de una adenomegalia, hacen sospechar un tumor maligno.

El diagnóstico usualmente se confirma por biopsia por aspiración con aguja delgada (BAAD).

Cáncer papilar

Los subtipos histológicos son:

- Clásico: son tumores no encapsulados, parcialmente quísticos y multifocales; presentan metástasis intraglandulares. Cerca del 50% muestra cuerpos de psamoma[8].
- Variante folicular: es la más común y su incidencia ha aumentado. Existen variantes como: variante folicular del carcinoma papilar no invasivo e invasor tanto vascular como capsular.
- De células altas: es un tumor más agresivo que el carcinoma papilar clásico[9,10], representa el 1%, y son tumores grandes, invasivos y con altas tasas de metástasis ganglionares y a distancia.

Otras variantes de tumores menos frecuentes son: insular, columnar, oxifílica, trabecular o sólida, de células claras, esclerosante difusa y cribiforme.

Metástasis ganglionares

La incidencia de metástasis ganglionares es del 80% y cerca de la mitad tiene micrometástasis ganglionares.

Metástasis a distancia

Se presentan en el 2-10%, y el órgano más afectado es el pulmón y después el hueso; otros sitios menos frecuentes son el cerebro, riñón, hígado y glándulas suprarrenales.

Cáncer folicular

Es la segunda histología en el cáncer de tiroides, pues representa el 12%. Es importante distinguirlo de un adenoma folicular de tiroides, extensión tumoral a la cápsula y/o invasión vascular. Son tumores bien diferenciados a tumores pobremente diferenciado[11].

Metástasis ganglionares

Las metástasis ganglionares son poco frecuentes, del 8 al 13%[12].

Metástasis a distancia

El cáncer folicular de tiroides se disemina principalmente por vía hematógena. Las metástasis a distancia ocurren en el 10-15% cuando son > 2 cm[13]. Los sitios más frecuentes de metástasis son hueso y pulmón[14].

Guías

En el estadiaje y manejo del cáncer diferenciado de tiroides se siguen las guías de la Asociación Americana de Tiroides (ATA)[15], aunque también hay otras publicadas por la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN)[16] y el consenso del grupo europeo[17].

Estadiaje

El TNM del *American Joint Committee on Cancer* y *Union for International Cancer Control* (UICC)[18] es usado para clasificar el cáncer de la glándula tiroides y el riesgo de mortalidad específica de la enfermedad. Las guías de manejo del cáncer diferenciado de tiroides de la ATA han propuesto un estadiaje para estimar el riesgo de enfermedad recurrente/persistente, y los divide en[15]:

- Bajo riesgo: carcinoma papilar de tiroides confinado a la glándula.
- Riesgo intermedio: metástasis regionales, histologías agresivas, extensión extratiroidea o invasión vascular.
- Alto riesgo: extensión extratiroidea importante, metástasis a distancia o tiroglobulina que sugiere enfermedad a distancia.

Otros factores pronósticos son: afección ganglionar importante y grado de invasión vascular en el carcinoma folicular de tiroides.

Tratamiento

Cirugía local

Es el pilar en el manejo del cáncer diferenciado de tiroides. Un USG preoperatorio es importante para planear el procedimiento quirúrgico. El tratamiento quirúrgico óptimo se basa en análisis retrospectivos y en opiniones de expertos[15,17-22]. También debe efectuarse USG de la parte central del cuello y regiones laterales. En caso de tumores localmente avanzados se solicitarán estudios de imagen complementarios como: TC, RM y endoscopias.

La cirugía la debe realizar un cirujano con experiencia de la glándula tiroides para minimizar el riesgo de lesión del nervio laríngeo recurrente y del hipoparatiroidismo[23].

El abordaje quirúrgico dependerá de la extensión de la enfermedad: tamaño del tumor primario, extensión extratiroidea o metástasis ganglionares:

- Tumor < 1 cm sin extensión extratiroidea y sin ganglios: en lesiones unilaterales < 1 cm está indicado realizar una hemitiroidectomía, sin tener enfermedad contralateral, historia previa de radiación, historia familiar de cáncer o anormalidades en los estudios de imagen.
- Tumor de 1-4 cm sin extensión extratiroidea y sin ganglios: en tumores intratiroideos el procedimiento quirúrgico puede ser una hemitiroidectomía o una tiroidectomía total. Esta última también como decisión de un tratamiento con yodo 131 (I 131), como terapia adyuvante y para facilitar el seguimiento.
- Tumor > 4 cm con extensión extratiroidea y metástasis ganglionares o a distancia: está indicada la tiroidectomía total.
- Tumor de cualquier tamaño e historia de radiación a cuello durante la infancia: está indicada la tiroidectomía total[24].
- Microcarcinoma papilar multifocal (≤ 5 focos): está indicada la hemitiroidectomía. Si el patólogo reporta más de cinco focos y éstos miden 8-9 mm, se completa la tiroidectomía.
- Microcarcinoma papilar multifocal (> 5 focos): está indicada la tiroidectomía total.

Complicaciones: lesión del nervio laríngeo recurrente e hipoparatiroidismo.

Disección de cuello

Profiláctica

La disección central de cuello profiláctica es controversial (nivel VI). En pacientes con tumores > 4 cm y/o invasión extratiroidea y ganglios laterales clínicamente involucrados, se podría realizar una disección de cuello central profiláctica. La disección de cuello posterolateral profiláctica no está indicada, pues no ha mostrado beneficio en la sobrevida[25,26].

Terapéutica

La disección terapéutica se realiza cuando existe enfermedad evidente tanto a nivel central como posterolateral, debido a que incrementa el riesgo de recurrencia en cuello y la mortalidad[27].

Enfermedad invasora

Cuando afecta a los músculos pretiroideos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, laringe, esófago, conducto torácico o la carótida conviene realizar una valoración preoperatoria adecuada con laringoscopia o estudios de imagen.

Procedimientos conservadores como la hemilaringectomía vertical o la resección circunferencial de tráquea para mantener la función[28].

En la invasión extensa intraluminal ocasionalmente es necesaria una laringectomía radical. El objetivo de la cirugía es resecar el mayor tejido tumoral posible.

Radio yodo

Es el tratamiento adyuvante más efectivo en el cáncer diferenciado de tiroides, después de efectuar una tiroidectomía total, para la ablación del tejido tiroideo normal. Ofrece una terapia adyuvante para enfermedad subclínica micrometastásica:

- Destrucción de la enfermedad subclínica o microscópica después de una cirugía (adyuvante).
- Disminuir el riesgo de recurrencia en pacientes de alto riesgo.
- Mejorar la especificidad de la tiroglobulina como marcador tumoral.
- Incrementa la especificidad del rastreo con I 131 para la detección de enfermedad recurrente o metastásica.

En los pacientes de riesgo bajo de la ATA muy rara vez se necesitará un rastreo o dosis ablativa de I 131. Son pacientes con tumor único < 1 cm sin factores de alto riesgo, con menos de cinco ganglios < 2 mm.

Los pacientes de riesgo intermedio-alto de la ATA son candidatos a dosis ablativa de I 131, ya sea con suspensión de hormona tiroidea o el uso de hormona estimulante de la tiroides (TSH) recombinante humana (*thyrogen*). La dosis ablativa está indicada en los pacientes de riesgo intermedio que presenten invasión microscópica, ganglios metastásicos fuera del lecho tiroideo, invasión vascular o histologías agresivas, y en todos los pacientes de alto riesgo (con metástasis a distancia, invasión tumoral macroscópica y/o resección incompleta del tumor).

Dosis de yodo 131

La dosis normal para la ablación del tejido tiroideo (dosis ablativa) es de 30 mCi (1.1 GBq). Podrán ser necesarias altas dosis en pacientes a los que se les efectuó una tiroidectomía casi total.

Cuando el objetivo es una dosis adyuvante para enfermedad metastásica subclínica, se administran de 75 a 150 mCi. Esta dosis se individualiza de acuerdo al riesgo de enfermedad residual microscópica.

Pero cuando el objetivo es el tratamiento de enfermedad clínica residual o metastásica, la dosis utilizada es de 100 a 200 mCi.

Radioterapia externa

Se utiliza de forma adyuvante después de una resección quirúrgica completa macroscópica para prevenir la recurrencia. Está indicada en pacientes jóvenes con enfermedad extensa e histologías agresivas o en pacientes viejos, así como en pacientes en los que se dejó enfermedad residual macroscópica.

Manejo sustitutivo/supresivo hormonal

Está indicado en los pacientes sometidos a hemitiroidectomía que presentan elevación de la TSH, así como en todos los pacientes sometidos a tiroidectomía total. La dosis de T4 es de 1.6-2 μg/kg/día.

Supresión de TSH

La supresión de la TSH se usa para minimizar el potencial de estímulo de esta hormona para el crecimiento tumoral[29]. Aumenta la sobrevida libre de progresión en pacientes de alto riesgo[30].

Respuesta

Durante el seguimiento de los pacientes con cáncer de tiroides bien diferenciado pueden presentarse cuatro tipos de respuesta[31,32]:

- Excelente: sin evidencia de enfermedad clínica, bioquímica o estructural.
- Bioquímica incompleta: tiroglobulina elevada o anticuerpos antitiroglobulina elevados, en ausencia de enfermedad localizable.
- Indeterminada: presencia de anticuerpos antitiroglobulina y sin evidencia de enfermedad estructural comprobada. Realizar rastreo tiroideo, y de acuerdo al resultado, se decidirá el manejo a seguir.
- Estructural incompleta: persistencia de la enfermedad o nuevas lesiones identificadas locorregional o a distancia.

Manejo de enfermedad recurrente

Puede ser detectada clínicamente o por elevación de tiroglobulina, pero el método más sensible es por USG[33,34].

Enfermedad mínima

La cirugía es el tratamiento de elección en pacientes con enfermedad clínica con baja carga tumoral, aunque algunas de estas recurrencias son de comportamiento agresivo. Después del tratamiento se determinará el manejo a seguir.

Enfermedad extensa

Recurrencia en el lecho tiroideo, con invasión a partes blandas, laringe, tráquea o esófago. Se valorará el beneficio de la cirugía con resección multiorgánica y reconstrucción.

Otras opciones para enfermedad recurrente y/o metastásica son[35-38]:

- Radio yodo, si es captante.
- Inhibidores de la tirosina cinasa (TKI).
- Radioterapia externa.
- Inyección percutánea de etanol en las metástasis cervicales.
- Ablación con radiofrecuencia a nivel de ganglios cervicales, lesiones óseas o metástasis pulmonares.
- Embolización paliativa de metástasis óseas.

Enfermedad a distancia

En caso de metástasis a distancia se puede considerar la cirugía en: metástasis ósea única[39] o con radioterapia externa, metástasis cerebrales[40] o enfermedad pulmonar limitada[41].

Progresión de la enfermedad

Los pacientes que presentan tumores irresecables, en los que no es posible la radioterapia o que no responden a terapia con I 131 deben ser considerados para manejo sistémico con TKI.

Tratamiento sistémico

Ocasionalmente se utiliza en pacientes con enfermedad progresiva sintomática que no responden o que no son candidatos a manejo quirúrgico, terapia con I 131 o radioterapia externa.

La quimioterapia ocasionalmente puede ser benéfica[42,43]. Se han observado respuestas parciales con doxorubicina en una tercera parte de los pacientes[44,45].

En enfermos con progresión del cáncer, se debe valorar la posibilidad de incluirlos en estudios clínicos de terapia blanco, con TKI, que puede mantener la enfermedad estable.

Se presentan cinco escenarios, en el cáncer refractario a manejo convencional, de acuerdo a las guías de la ATA:

- En pacientes asintomáticos con tumores < 2 cm, con un crecimiento menor, se sugiere manejo con supresión de TSH[43].
- En pacientes asintomáticos con tumores de 2 cm de diámetro y con crecimiento > 20% por años o pacientes sintomáticos que no pueden ser tratados con cirugía o radioterapia externa, incluirlo en estudio clínico con TKI –lenvatinib o sorafenib–[46-48].
- Pacientes con enfermedad metastásica: se recomienda incluirlos en estudios clínicos con TKI –con lenvatinib o sorafenib.
- En pacientes que no toleran un TKI, intentar otro TKI o un inhibidor del BRAF antes que la quimioterapia citotóxica.
- La elección de una quimioterapia citotóxica a base de doxorubicina o un taxano es una alternativa en pacientes que no toleran un TKI.

Pronóstico

La mayor parte de los pacientes con cáncer bien diferenciado tienen buen pronóstico.

Medular

Es un tumor neuroendocrino de las células parafoliculares (células C), y representa el 1-2% de los casos en los EE.UU.[49]. La producción de calcitonina es la característica de este tipo de tumor. La mayor parte de estos tumores son esporádicos, y el 25% son familiares, como parte de una NEM2.

Cuadro clínico

Esporádico

Suele presentarse en las cuarta y quinta décadas de la vida. Se presenta como un nódulo único en el 75-95% de los casos[50-53]; se presentan metástasis ganglionares en el momento del diagnóstico en el 70%; el 15% tendrán síntomas de compresión aerodigestiva, y el 5-10% presentarán metástasis a distancia[49,54] en hígado, pulmón y hueso. En pacientes con enfermedad multifocal, las metástasis ganglionares son más frecuentes[55].

Pueden existir síntomas sistémicos, como la diarrea y el enrojecimiento facial. Algunos pacientes pueden presentar síndrome de Cushing ectópico.

La concentración basal de calcitonina se correlaciona con la cantidad de tumor, y está elevada en pacientes con tumor palpable[54]. También pueden secretar el antígeno carcinoembrionario (ACE)[56,57].

Se debe efectuar un USG de tiroides y de cuello.

Hereditario

La NEM2 se divide en 2A y 2B, se transmite de forma autosómica dominante y está asociada con cáncer medular de tiroides. Ambas formas presentan mutaciones del protooncogén *RET*. Antes el cáncer medular de tiroides familiar era considerado una entidad aparte, pero actualmente se incluye en una variante del NEM2A[49]. El cáncer hereditario es un cáncer bilateral y multicéntrico.

- NEM2A está asociada con carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma e hiperplasia paratiroidea. La penetrancia es del 100%.
- NEM2B no incluye hiperplasia paratiroidea y el cáncer ocurre en casi todos los pacientes. Se presenta en edad temprana y es más agresivo que en el NEM2A. Los pacientes tienen hábito marfanoide, neuromas de mucosas y ganglioneuromatosis intestinal.

Diagnóstico

Se efectúa por medio de BAAD, cuya sensibilidad es del 50-80%, la cual puede ser más alta si se realiza inmunohistoquímica[58,59].

En algunos casos el diagnóstico se realiza después de una lobectomía.

Evaluación preoperatoria

Deben ser estudiados tanto bioquímica como radiológicamente. Deben efectuarse las siguientes pruebas:

- Medición de calcitonina sérica y ACE basales para compararlos con los resultados después de la cirugía[60].
- Ultrasonido[52,54] de cuello para determinar enfermedad local y regional, además de TC o RM[61,62] en pacientes con metástasis ganglionares locales o con calcitonina > 400 pg/ml.
- Prueba genética de mutación *RET*[63].
- Medición de calcio sérico, metanefrinas o excreción urinaria de 24 h de metanefrinas y catecolaminas para evaluar hiperparatiroidismo y feocromocitoma. Se deberán realizar en los pacientes en los que se desconoce mutación *RET* o que la tienen[49,64].

Estadiaje

Se etapifica de acuerdo al TNM y la UICC[65].

Cirugía

En los casos sin evidencia de ganglios, la tiroidectomía total es el manejo indicado para pacientes con cáncer medular de tiroides66. La disección de cuello central bilateral se debe realizar de forma profiláctica, ya que aproximadamente el 50% de los pacientes tendrán ganglios metastásicos67. Sólo no se realizaría en pacientes con calcitonina < 20 pg/ml[68].

En los pacientes con evidencia de enfermedad ganglionar se debe realizar una tiroidectomía total, con disección central terapéutica bilateral de cuello y disección lateral de cuello ipsilateral[69], así como una disección profiláctica de cuello contralateral en pacientes con nivel de calcitonina > 200 pg/ml.

Si la enfermedad es localmente avanzada o metastásica se debe realizar tiroidectomía total y resección de los ganglios afectados. Cuando existe invasión a otros órganos, en pacientes bien seleccionados, se podrá realizar una resección multiorgánica.

Con el diagnóstico después de realizar una lobectomía, se debe completar la tiroidectomía en los pacientes con cáncer hereditario y, en algunos casos de carcinoma esporádico, si está elevada la calcitonina.

Manejo postoperatorio

Las mediciones de calcitonina y ACE se harán de forma rutinaria, cada 2-3 meses, para la detección de enfermedad residual.

Los pacientes con ACE y calcitonina normal se consideran bioquímicamente curados y tienen buen pronóstico[70-73].

Si hay hipercalcitonemia, existe evidencia de enfermedad residual. En alrededor del 30-55% de los casos habrá persistencia de calcitonemia, aunque no se documente enfermedad[67,74]. Dependerá de qué tanto se eleven los marcadores tumorales[75,76]:

- Calcitonina < 150 pg/ml: indica persistencia de la enfermedad, por lo que debe realizarse USG, TC o RM. Si se documenta recaída estructural, se procederá a la resección de la enfermedad locorregional, siempre y cuando no exista enfermedad metastásica.
- Calcitonina ≥ 150 pg/ml: con este valor el paciente tiene enfermedad metastásica[66,77] y se deberán efectuar estudios de extensión. El sitio más frecuente de metástasis es el hígado. Si no se documenta enfermedad, se mantendrá en vigilancia. En caso de calcitonina > 500 pg/ml, se podría considerar realizar una PET[78]. Otro posible estudio es el rastreo óseo, y en caso de ser positivo se consideraría cirugía o radioterapia externa.

Manejo de enfermedad residual o recurrente

Las opciones de tratamiento incluyen la observación, la cirugía, la radioterapia externa, la radiofrecuencia o las terapias sistémicas.

Enfermedad pequeña asintomática

En caso de recaída bioquímica sin enfermedad estructural, la conducta a seguir es la observación. La radioterapia externa se aplica en los pacientes con extensión extratiroidea, carga tumoral importante y afección ganglionar importante[66].

Si la recaída estructural es mínima, se sugiere la cirugía. En caso de no poderse efectuarse se aplicará radioterapia externa y se aumentará el control locorregional[79].

Si la enfermedad ganglionar es mínima o a distancia, la observación está recomendada en enfermedad asintomática, en enfermedad ganglionar múltiple y si la calcitonina es > 1,000 pg/ml.

Enfermedad voluminosa o sintomática

En caso de enfermedad locorregional, voluminosa o sintomática macroscópica resecable, se empleará la cirugía. Si la enfermedad no es resecable, se empleará radioterapia externa. En caso de que ya se hubiera aplicado radioterapia, se consideraría el uso de un TKI.

Si la enfermedad es metastásica macroscópica o sintomática puede realizarse cirugía o aplicarse radioterapia externa. En pacientes sintomáticos o con progresión de la enfermedad, está indicado un TKI, que puede mejorar la sobrevida libre de progresión.

Tratamiento para enfermedad avanzada o metastásica

Los pacientes que no pueden ser tratados con cirugía y/o radioterapia son candidatos a tratamiento sistémico. Tanto la quimioterapia citotóxica como la terapia dirigida con TKI están indicadas para el manejo de estos pacientes.

Inhibidores de la tirosina cinasa

El vandetanib[80] aumenta significativamente la sobrevida libre de progresión, con unas respuestas del 20 al 50%[81]. No mejora la supervivencia.

El cabozantinib está indicado para el tratamiento del cáncer medular de tiroides con progresión o metastásico[82], con respuestas parciales del 29%[83].

Otros TKI son el sorafenib[84], sunitinib[85] y pazopanib[86].

Quimioterapia citotóxica

Tiene poca actividad en el cáncer medular de tiroides, con respuestas parciales del 10-20%. Se utiliza la dacarbazina combinada con vincristina, 5-fluorouracilo, ciclofosfamida, estreptozocina o doxorubicina[87].

Pronóstico

Los factores que influyen en el pronóstico son la edad y la etapa clínica[66,74]. La sobrevida a 10 años en etapas I, II, III y IV es del 100, 93, 71 y 21%, respectivamente[66,88].

La elevación de marcadores tumorales en 6-12 meses se asocia con mala sobrevida[75,76].

Anaplásico

Introducción

Son tumores extremadamente agresivos con una mortalidad del 100%, pues hay una rápida progresión de la enfermedad y los resultados a los tratamientos son pobres. Ofrecer una calidad de vida es parte integral en el tratamiento de esta enfermedad[89].

Epidemiología

La incidencia es de 1-2/1,000,000 de habitantes[90], y representa el 2-5% de todo el cáncer de tiroides[91,92]. La edad media es de 65 años, y el 60-70% ocurre en mujeres[93,94].

Antecedente de enfermedad tiroidea

El 20% tiene historia de cáncer diferenciado de tiroides y el 20-30% coexisten con cáncer diferenciado[95,96]. Más del 50% tiene historia de bocio multinodular.

Presentación

Presencia de tumor en glándula tiroidea, así como metástasis regionales a distancia en el 90% de los casos[95-97]. Presenta invasión del tejido graso, muscular, piel, ganglios cervicales, laringe, tráquea, esófago, grandes vasos de la región de cuello y mediastino. La presencia de metástasis a distancia es del 15-50%. El sitio más frecuente es a nivel pulmonar (90%)[98,99], seguido por hueso (5-15%) y cerebro (5%).

Cuadro clínico

Tumor de crecimiento rápido en el cuello en el 85% de los pacientes, con síntomas compresivos al tracto aereodigestivo, que producen disnea (35%), disfonía (25%), tos y hemoptisis (25%)[100].

Presencia de metástasis regionales en el 50% de los casos.

Diagnóstico

Se realiza por medio de biopsia con aguja delgada, de corte grueso o incisional. Existen tres patrones: células en huso, células gigantes pleomórfico y escamoso[98]. El estudio de inmunohistoquímica para factor de transferencia tiroidea 1 es negativo. Presencia de mutaciones *BRAF* y *p53*.

El diagnóstico diferencial es cáncer de tiroides pobremente diferenciado, cáncer medular de tiroides, linfoma, melanoma y sarcoma. La edad es un factor para realizar el diagnóstico diferencial.

Evaluación

- Laboratorio: perfil tiroideo y tiroglobulina, ya que se asocia con el carcinoma bien diferenciado.
- Imagen: es de suma importancia para definir la extensión de la enfermedad, planear un tratamiento y monitorear la respuesta del tratamiento. Los estudios son: USG de cuello; tomografía con emisión de positrones-tomografía computarizada (PET-CT)[101], o TC[102] o RM[103] de cuello, tórax y abdominopélvica, y PET-CT y RM o TC de cerebro[104].

Estadiaje

Se etapifica de acuerdo al TNM y la UICC[65]. En el cáncer anaplásico de tiroides, todos los tumores son de etapa clínica IV:

- IVA: intratiroideo.
- IVB: extratiroideo con extensión importante.
- IVC: metástasis a distancia.

Tratamiento

Se basa en la experiencia clínica y en series de casos. Se utilizan las guías de la ATA y la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN)[104,105].

Enfermedad operable

Es raro encontrar un cáncer anaplásico de tiroides de forma localizada, pero en el caso de que se encuentre, se debe intentar la resección completa y administrar radioterapia postoperatoria y quimioterapia.

Enfermedad inoperable

Estos pacientes deben ser tratados con radioterapia externa, aunque ello no prolonga la sobrevida. Se puede aumentar la respuesta local con radiosensibilizadores, como la doxorubicina, cuya respuesta puede ser de hasta el 80%, y entonces pueden ser candidatos a cirugía[106,107]. También se puede utilizar quimioterapia con cisplatino o paclitaxel.

Enfermedad metastásica

No hay tratamiento indicado, debido a que la enfermedad es fatal en corto plazo. La paliación de los síntomas es la prioridad. La doxorubicina ha presentado respuestas parciales del 30%, y en algunos casos agregar cisplatino o paclitaxel puede aumentar la respuesta.

Radioterapia

Se utiliza de forma adyuvante, pues es la mejor opción que mejora la sobrevida sin enfermedad a distancia[93,108,109].

También se usa como tratamiento primario en enfermedad inoperable, aunque no prolonga la sobrevida y presenta recurrencia local[109].

Se ha utilizado la Radioterapia de intensidad modulada (IMRT)[110,111] de forma concomitante con doxorubicina y/o un taxano.

Quimioterapia

Se ha empleado el cisplatino con doxorubicina en un estudio en fase II, con una respuesta del 34 contra 5% en los pacientes que fueron tratados con doxorubicina sola[112].

El uso de paclitaxel sólo reportó una respuesta del 50%[113].

En un estudio con pacientes con la mutación *BRAF* tratados con vemurafenib se observó una respuesta del 29%[114].

Concomitantes

Se utiliza la doxorubicina concomitante con radioterapia (hiperfraccionada)[110]. La sobrevida media fue de seis meses y el 28% estaban vivos a un año. La sobrevida libre de progresión fue de 10.1 meses.

Otros agentes que se han utilizado son el docetaxel con doxorubicina[115] o cisplatino con doxorubicina[116].

Yodo 131

El uso de I 131 no juega un papel en el tratamiento primario del cáncer anaplásico de tiroides. Éste debe considerarse cuando el paciente presente elevación de la tiroglobulina (por el componente de carcinoma bien diferenciado) y haya sobrevivido más de un año.

Pronóstico

Estos tumores son muy agresivos, con una mortalidad del 100%. La sobrevida media es de 3-7 meses y la sobrevida global a uno y cinco años es del 20-35 y del 5-14%, respectivamente[95,96,106,108,116].

BIBLIOGRAFÍA

1. Disponible en: http://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html [Acceso el 8 de abril de 2016].
2. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review 1975-2004, National Cancer Institute, Bethesda, MD. Disponible en: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/ [Acceso el 29 de noviembre de 2007].
3. Kohler BA, Ward E, McCarthy BJ, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2007, featuring tumors of the brain and other nervous system. J Natl Cancer Inst. 2011;103(9):714-36.
4. Schneider AB, Sarne DH. Long-term risks for thyroid cancer and other neoplasms after exposure to radiation. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2005;1(2):82-91.
5. Nagataki S, Nyström E. Epidemiology and primary prevention of thyroid cancer. Thyroid. 2002;12(10):889-96.
6. Boice JD Jr, Lubin JH. Occupational and environmental radiation and cancer. Cancer Causes Control. 1997;8(3):309-22.
7. Pal T, Vogl FD, Chappuis PO, et al. Increased risk for nonmedullary thyroid cancer in the first degree relatives of prevalent cases of nonmedullary thyroid cancer: a hospital-based study. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(11):5307-12.
8. McCarthy RP, Wang M, Jones TD, Strate RW, Cheng L. Molecular evidence for the same clonal origin of multifocal papillary thyroid carcinomas. Clin Cancer Res. 2006;12(8):2414-8.
9. Johnson TL, Lloyd RV, Thompson NW, Beierwaltes WH, Sisson JC. Prognostic implications of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. Am J Surg Pathol. 1988;12(1):22-7.
10. Ghossein R, Livolsi VA. Papillary thyroid carcinoma tall cell variant. Thyroid. 2008;18(11):1179-81.
11. Collini P, Sampietro G, Rosai J, Pilotti S. Minimally invasive (encapsulated) follicular carcinoma of the thyroid gland is the low-risk counterpart of widely invasive follicular carcinoma but not of insular carcinoma. Virchows Arch. 2003;442(1):71-6.
12. Rosai J, Carcangiu ML, De Lellis RA. Tumors of the thyroid gland. En: Atlas of tumor pathology. Vol. 5. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1992.
13. Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H. The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. Cancer. 2005;103(11):2269-73.
14. Grebe SK, Hay ID. Follicular thyroid cancer. Endocrinol Metab Clin North Am. 1995;24(4):761-801.
15. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2016;26(1):1-133.
16. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp [Acceso el 27 de febrero de 2016].
17. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. Eur J Endocrinol. 2006;154(6):787-803.
18. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., editores. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. Nueva York: Springer-Verlag; 2010.
19. Sherman SI, Angelos P, Ball DW, et al. Thyroid carcinoma. J Natl Compr Canc Netw. 2007;5(6):568-621.
20. Cobin RH, Gharib H, Bergman DA, et al. AACE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. American Association of Clinical Endocrinologists. American College of Endocrinology. Endocr Pract. 2001;7(3):202-20.
21. British Thyroid Association, Royal College of Physicians. Guidelines for the management of thyroid cancer, 2007. Disponible en: http://www.british-thyroid-association.org/news/Docs/Thyroid_cancer_guidelines_2007.pdf [Acceso el 10 de diciembre de 2012].
22. McLeod DS, Sawka AM, Cooper DS. Controversies in primary treatment of low-risk papillary thyroid cancer. Lancet. 2013;381(9871):1046-57.
23. Adam MA, Thomas S, Youngwirth L, et al. Is There a Minimum Number of Thyroidectomies a Surgeon Should Perform to Optimize Patient Outcomes? Ann Surg. 2016. [Epub ahead of print]
24. Fogelfeld L, Wiviott MB, Shore-Freedman E, et al. Recurrence of thyroid nodules after surgical removal in patients irradiated in childhood for benign conditions. N Engl J Med. 1989;320(13):835-40.
25. Randolph GW, Duh QY, Heller KS, et al. The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension. Thyroid. 2012;22(11):1144-52.
26. Sippel RS, Chen H. Controversies in the surgical management of newly diagnosed and recurrent/residual thyroid cancer. Thyroid. 2009;19(12):1373-80.
27. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. Am J Med. 1994;97(5):418-28.
28. Ballantyne AJ. Resections of the upper aerodigestive tract for locally invasive thyroid cancer. Am J Surg. 1994;168(6):636-9.
29. Pujol P, Daures JP, Nsakala N, Baldet L, Bringer J, Jaffiol C. Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81(12):4318-23.
30. Cooper DS, Specker B, Ho M, et al. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. 1998;8(9):737-44.
31. Tuttle RM, Tala H, Shah J, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. Thyroid. 2010;20(12):1341-9.
32. Vaisman F, Shaha A, Fish S, Michael Tuttle R. Initial therapy with either thyroid lobectomy or total thyroidectomy without radioactive iodine remnant ablation is associated with very low rates of structural disease recurrence in properly selected patients with differentiated thyroid cancer. Clin Endocrinol (Oxf). 2011;75(1):112-9.
33. Torlontano M, Crocetti U, Augello G, et al. Comparative evaluation of recombinant human thyrotropin-stimulated thyroglobulin levels, 131I whole-body scintigraphy, and neck ultrasonography in the follow-up of patients with papillary thyroid microcarcinoma who have not undergone radioiodine therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(1):60-3.
34. Frasoldati A, Pesenti M, Gallo M, et al. Diagnosis of neck recurrences in patients with differentiated thyroid carcinoma. Cancer. 2003;97(1):90-6.
35. Hay ID, Charboneau JW. The coming of age of ultrasound-guided percutaneous ethanol ablation of selected neck nodal metastases in well-differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(9):2717-20.
36. Lewis BD, Hay ID, Charboneau JW, et al. Percutaneous ethanol injection for treatment of cervical lymph node metastases in patients with papillary thyroid carcinoma. AJR Am J Roentgenol. 2002;178(3):699-704.
37. Monchik JM, Donatini G, Iannuccilli J, Dupuy DE. Radiofrequency ablation and percutaneous ethanol injection treatment for recurrent local and distant well-differentiated thyroid carcinoma. Ann Surg. 2006;244(2):296-304.
38. Eustatia-Rutten CF, Romijn JA, Guijt MJ, et al. Outcome of palliative embolization of bone metastases in differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(7):3184-9.
39. Bernier MO, Leenhardt L, Hoang C, et al. Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinomas. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(4):1568-73.
40. Chiu AC, Delpassand ES, Sherman SI. Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82(11):3637-42.
41. Porterfield JR, Cassivi SD, Wigle DA, et al. Thoracic metastasectomy for thyroid malignancies. Eur J Cardiothorac Surg. 2009;36(1):155-8.
42. Gottlieb JA, Hill CS Jr. Chemotherapy of thyroid cancer with adriamycin. Experience with 30 patients. N Engl J Med. 1974;290(4):193-7.
43. Carhill AA, Litofsky DR, Ross DS, et al. Long-Term Outcomes Following Therapy in Differentiated Thyroid Carcinoma: NTCTCS Registry Analysis 1987-2012. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(9):3270-9.
44. Haugen BR. Management of the patient with progressive radioiodine non-responsive disease. Semin Surg Oncol. 1999;16(1):34-41.
45. Shimaoka K, Schoenfeld DA, DeWys WD, et al. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. Cancer. 1985;56(9):2155-60.
46. Haugen BR, Sherman SI. Evolving approaches to patients with advanced differentiated thyroid cancer. Endocr Rev. 2013;34(3):439-55.
47. Schlumberger M, Sherman SI. Clinical trials for progressive differentiated thyroid cancer: patient selection, study design, and recent advances. Thyroid. 2009;19(12):1393-400.
48. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet. 2014;384(9940):319-28.
49. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. Thyroid. 2015;25(6):567-610.
50. Saad MF, Ordonez NG, Rashid RK, et al. Medullary carcinoma of the thyroid. A study of the clinical features and prognostic factors in 161 patients. Medicine (Baltimore). 1984;63(6):319-42.

51. Dottorini ME, Assi A, Sironi M, et al. Multivariate analysis of patients with medullary thyroid carcinoma. Prognostic significance and impact on treatment of clinical and pathologic variables. Cancer. 1996;77(8):1556-65.
52. Gagel RF, Hoff AO, Cote GJ. Medullary thyroid carcinoma. En: Braverman LE, Utiger RD, editores. Werner & Ingbar's The Thyroid. 9th ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 967.
53. Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, et al. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. Cancer. 2000;88(5):1139-48.
54. Pacini F, Castagna MG, Cipri C, Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2010;22(6):475-85.
55. Machens A, Hauptmann S, Dralle H. Increased risk of lymph node metastasis in multifocal hereditary and sporadic medullary thyroid cancer. World J Surg. 2007;31(10):1960-5.
56. Machens A, Ukkat J, Hauptmann S, Dralle H. Abnormal carcinoembryonic antigen levels and medullary thyroid cancer progression: a multivariate analysis. Arch Surg. 2007;142(3):289-93; discussion 294.
57. Busnardo B, Girelli ME, Simioni N, Nacamulli D, Busetto E. Nonparallel patterns of calcitonin and carcinoembryonic antigen levels in the follow-up of medullary thyroid carcinoma. Cancer. 1984;53(2):278-85.
58. Bugalho MJ, Santos JR, Sobrinho L. Preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma: fine needle aspiration cytology as compared with serum calcitonin measurement. J Surg Oncol. 2005;91(1):56-60.
59. Bhanot P, Yang J, Schnadig VJ, Logroño R. Role of FNA cytology and immunochemistry in the diagnosis and management of medullary thyroid carcinoma: report of six cases and review of the literature. Diagn Cytopathol. 2007;35(5):285-92.
60. Machens A, Hauptmann S, Dralle H. Medullary thyroid cancer responsiveness to pentagastrin stimulation: an early surrogate parameter of tumor dissemination? J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(6):2234-8.
61. Machens A, Dralle H. Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(6):2655-63.
62. Mirallié E, Vuillez JP, Bardet S, et al. High frequency of bone/bone marrow involvement in advanced medullary thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(2):779-88.
63. Eng C, Mulligan LM, Smith DP, et al. Low frequency of germline mutations in the RET proto-oncogene in patients with apparently sporadic medullary thyroid carcinoma. Clin Endocrinol (Oxf). 1995;43(1):123-7.
64. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp [Acceso el 20 de agosto de 2012).
65. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., editores. American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer Staging Manual. 7th ed. Nueva York: Springer-Verlag; 2010.
66. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. Thyroid. 2015;25(6):567-610.
67. Scollo C, Baudin E, Travagli JP, et al. Rationale for central and bilateral lymph node dissection in sporadic and hereditary medullary thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(5):2070-5.
68. Machens A, Dralle H. Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 2010;95(6):2655-63.
69. Machens A, Hauptmann S, Dralle H. Prediction of lateral lymph node metastases in medullary thyroid cancer. Br J Surg. 2008;95(5):586-91.
70. Lindsey SC, Ganly I, Palmer F, Tuttle RM. Response to initial therapy predicts clinical outcomes in medullary thyroid cancer. Thyroid. 2015;25(2):242-9.
71. Engelbach M, Görges R, Forst T, et al. Improved diagnostic methods in the follow-up of medullary thyroid carcinoma by highly specific calcitonin measurements. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(5):1890-4.
72. Tuttle RM, Ganly I. Risk stratification in medullary thyroid cancer: moving beyond static anatomic staging. Oral Oncol. 2013;49(7):695-701.
73. Yang JH, Lindsey SC, Camacho CP, et al. Integration of a postoperative calcitonin measurement into an anatomical staging system improves initial risk stratification in medullary thyroid cancer. Clin Endocrinol (Oxf). 2015;83(6):938-42.
74. Duh QY, Sancho JJ, Greenspan FS, et al. Medullary thyroid carcinoma. The need for early diagnosis and total thyroidectomy. Arch Surg. 1989;124(10):1206-10.
75. Barbet J, Campion L, Kraeber-Bodéré F, et al. Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(11):6077-84.
76. Laure Giraudet A, Al Ghulzan A, Aupérin A, et al. Progression of medullary thyroid carcinoma: assessment with calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times. Eur J Endocrinol. 2008;158(2):239-46.
77. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) - Guidelines. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp [Acceso el 26 de junio de 2012).
78. Ong SC, Schöder H, Patel SG, et al. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET in restaging patients with medullary thyroid carcinoma and elevated calcitonin levels. J Nucl Med. 2007;48(4):501-7.
79. Brierley J, Tsang R, Simpson WJ, et al. Medullary thyroid cancer: analyses of survival and prognostic factors and the role of radiation therapy in local control. Thyroid. 1996;6(4):305-10.
80. Carlomagno F, Vitagliano D, Guida T, et al. ZD6474, an orally available inhibitor of KDR tyrosine kinase activity, efficiently blocks oncogenic RET kinases. Cancer Res. 2002;62(24):7284-90.
81. Wells SA Jr, Gosnell JE, Gagel RF, et al. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. J Clin Oncol. 2010;28(5):767-72.
82. US Food and Drug Administration. FDA approves Cometriq to treat rare type of thyroid cancer. Disponible en: http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm330143.htm [Acceso el 3 de diciembre de 2012).
83. Kurzrock R, Sherman SI, Ball DW, et al. Activity of XL184 (Cabozantinib), an oral tyrosine kinase inhibitor, in patients with medullary thyroid cancer. J Clin Oncol. 2011;29(19):2660-6.
84. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. Cancer Res. 2004;64(19):7099-109.
85. Kim DW, Jo YS, Jung HS, et al. An orally administered multitarget tyrosine kinase inhibitor, SU11248, is a novel potent inhibitor of thyroid oncogenic RET/papillary thyroid cancer kinases. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(10):4070-6.
86. Kumar R, Knick VB, Rudolph SK, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic correlation from mouse to human with pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor with potent antitumor and antiangiogenic activity. Mol Cancer Ther. 2007;6(7):2012-21.
87. Ball DW. Medullary thyroid cancer: monitoring and therapy. Endocrinol Metab Clin North Am. 2007;36(3):823-37.
88. Modigliani E, Cohen R, Campos JM, et al. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. The GETC Study Group. Groupe d'étude des tumeurs à calcitonine. Clin Endocrinol (Oxf). 1998;48(3):265-73.
89. Neff RL, Farrar WB, Kloos RT, Burman KD. Anaplastic thyroid cancer. Endocrinol Metab Clin North Am. 2008;37(2):525-38.
90. Akslen LA, Haldorsen T, Thoresen SO, Glattre E. Incidence of thyroid cancer in Norway 1970-1985. Population review on time trend, sex, age, histological type and tumour stage in 2625 cases. APMIS. 1990;98(6):549-58.
91. Smallridge RC, Copland JA. Anaplastic thyroid carcinoma: pathogenesis and emerging therapies. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2010;22(6):486-97.
92. SEER Cancer Statistics Review 1975-2009. Disponible en: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/results_merged/sect_26_thyroid.pdf [Acceso el 12 de febrero de 2013).
93. Kebebew E, Greenspan FS, Clark OH, et al. Anaplastic thyroid carcinoma. Treatment outcome and prognostic factors. Cancer. 2005;103(7):1330-5.
94. Nagaiah G, Hossain A, Mooney CJ, et al. Anaplastic thyroid cancer: a review of epidemiology, pathogenesis, and treatment. J Oncol. 2011;2011:542358.
95. Tan RK, Finley RK 3rd, Driscoll D, et al. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a 24-year experience. Head Neck. 1995;17(1):41-7; discussion 47-8.
96. McIver B, Hay ID, Giuffrida DF, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: a 50-year experience at a single institution. Surgery. 2001;130(6):1028-34.
97. Aldinger KA, Samaan NA, Ibanez M, Hill CS Jr. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a review of 84 cases of spindle and giant cell carcinoma of the thyroid. Cancer. 1978;41(6):2267-75.
98. Carcangiu ML, Steeper T, Zampi G, Rosai J. Anaplastic thyroid carcinoma. A study of 70 cases. Am J Clin Pathol. 1985;83(2):135-58.
99. Venkatesh YS, Ordonez NG, Schultz PN, et al. Anaplastic carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 121 cases. Cancer. 1990;66(2):321-30.
100. Nishiyama RH, Dunn EL, Thompson NW. Anaplastic spindle-cell and giant-cell tumors of the thyroid gland. Cancer. 1972;30(1):113-27.
101. Bogsrud TV, Karantanis D, Nathan MA, et al. 18F-FDG PET in the management of patients with anaplastic thyroid carcinoma. Thyroid. 2008;18(7):713-9.
102. Takashima S, Morimoto S, Ikezoe J, et al. CT evaluation of anaplastic thyroid carcinoma. AJR Am J Roentgenol. 1990;154(5):1079-85.
103. Miyakoshi A, Dalley RW, Anzai Y. Magnetic resonance imaging of thyroid cancer. Top Magn Reson Imaging. 2007;18(4):293-302.
104. Smallridge RC, Ain KB, Asa SL, et al. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. Thyroid. 2012;22(11):1104-39.
105. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 2.2014. Thyroid Carcinoma - Anaplastic Carcinoma. Disponible en: http://www.nccn.

org/professionals/physician_gls/f_guidelines_nojava.asp#site [Acceso el 17 de septiembre de 2014).
106. Haigh PI, Ituarte PH, Wu HS, et al. Completely resected anaplastic thyroid carcinoma combined with adjuvant chemotherapy and irradiation is associated with prolonged survival. Cancer. 2001;91(12):2335-42.
107. De Crevoisier R, Baudin E, Bachelot A, et al. Combined treatment of anaplastic thyroid carcinoma with surgery, chemotherapy, and hyperfractionated accelerated external radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;60(4):1137-43.
108. Pierie JP, Muzikansky A, Gaz RD, et al. The effect of surgery and radiotherapy on outcome of anaplastic thyroid carcinoma. Ann Surg Oncol. 2002;9(1):57-64.
109. Junor EJ, Paul J, Reed NS. Anaplastic thyroid carcinoma: 91 patients treated by surgery and radiotherapy. Eur J Surg Oncol. 1992;18(2):83-8.
110. Sherman EJ, Lim SH, Ho AL, et al. Concurrent doxorubicin and radiotherapy for anaplastic thyroid cancer: a critical re-evaluation including uniform pathologic review. Radiother Oncol. 2011;101(3):425-30.
111. Prasongsook N, Foote RL, Molina JR, et al. Impact of aggressive combined-modality primary therapy in anaplastic thyroid carcinoma (ATC): An updated single-institution experience. J Clin Oncol. 2014;32 (Suppl):e17042.
112. Shimaoka K, Schoenfeld DA, DeWys WD, et al. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. Cancer. 1985;56(9):2155-60.
113. Ain KB, Egorin MJ, DeSimone PA. Treatment of anaplastic thyroid carcinoma with paclitaxel: phase 2 trial using ninety-six-hour infusion. Collaborative Anaplastic Thyroid Cancer Health Intervention Trials (CATCHIT) Group. Thyroid. 2000;10(7):587-94.
114. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, et al. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. N Engl J Med. 2015;373(8):726-36.
115. Foote RL, Molina JR, Kasperbauer JL, et al. Enhanced survival in locoregionally confined anaplastic thyroid carcinoma: a single-institution experience using aggressive multimodal therapy. Thyroid. 2011;21(1):25-30.
116. Spires JR, Schwartz MR, Miller RH. Anaplastic thyroid carcinoma. Association with differentiated thyroid cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1988;114(1):40-4.

CAPÍTULO **16**

Tumores de paratiroides

A. de Jesús Carrillo Cortez y E. Gutiérrez Aranguré

INTRODUCCIÓN

El término *paratiroides* viene del prefijo griego *para-* («a un lado de», «junto a») y del sufijo *thyreoides*, que significa «forma de escudo». Su primera descripción en los humanos fue dada por I. Sandström, un estudiante de medicina en Uppsala, Suecia, en 1880, sugiriendo que se le llamara glándula paratiroides[1]. El primer reporte de cáncer de paratiroides fue realizado por De Quervain en 1909[2], y desde entonces se han reportado aproximadamente 1,000 casos en la literatura mundial;y en 1938 Amstrong describió la hipercalcemia severa en este diagnóstico. La principal función de la glándula paratiroides es proteger a órganos de la hipocalcemia, ya que la paratohormona es constantemente liberada por células paratiroideas[3]. Las lesiones paratiroideas no neoplásicas incluyen: hiperplasia paratiroidea, hiperplasia de células principales, hiperplasia de células de agua clara, paratiroiditis y quistes paratiroideos; y las lesiones neoplásicas incluyen: adenoma, adenoma atípico, lipoadenoma, carcinoma, neoplasias secundarias como metástasis e invasión de tumores por extensión directa.

De los tumores benignos el más frecuente es el adenoma (83%), que en el 75% de los casos es encontrado en glándulas inferiores. De los tumores malignos, el carcinoma paratiroideo ocupa el 0.005% de todos los cánceres y el 1-4% de todas las neoplasias paratiroideas[4].

EPIDEMIOLOGÍA

El carcinoma de paratiroides es una neoplasia endocrina infrecuente, con una incidencia anual de 3.5-5.7 por 10 millones de habitantes[5,6]. El 90% son hormonalmente funcionales[6].

La edad más frecuente en el momento diagnóstico es entre los 44 y 48 años de edad, con un rango de 12 a 90, distribuido de forma similar de acuerdo al sexo[2,6].

Respecto a los tumores benignos de paratiroides, la edad de presentación más frecuente es entre los 70 y 80 años de edad, con una relación mujer:hombre de 3:1[5].

La *Surveillance Epidemiology and End Results* (SEER) en el registro de cáncer identifica 224 pacientes con carcinoma de paratiroides de 1988 a 2003[7].

No se han demostrado diferencias respecto a la raza o distribución geográfica[2,7].

ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

La etiología del cáncer de paratiroides es poco conocida por el escaso número de presentaciones de estos casos. Al igual que en otras enfermedades malignas, probablemente está involucrada la interacción de múltiples factores ambientales y genéticos[6]. Un factor de riesgo conocido es la radiación de cabeza y cuello, especialmente durante la infancia, por antecedentes de enfermedades benignas de paratiroides[6], aunque en carcinoma paratiroideo parece poco claro. Otros factores asociados incluyen hiperparatiroidismo: primario, secundario y terciario. De éstos, el primario está caracterizado por hiperactividad autónoma con hipersecreción de hormona paratiroidea (PTH), generada principalmente por adenomas y es el más frecuente; el secundario, por falla renal crónica (hiperparatiroidismo renal), y el terciario, por trasplante renal, por mostrar niveles elevados de paratohormona. Actualmente no hay evidencias de que el carcinoma de paratiroides surja de una transformación maligna de lesiones preexistentes de paratiroides o de lesiones tiroideas. Otros factores de riesgo del carcinoma de paratiroides pueden ocurrir esporádicamente y presentarse como parte de síndromes genéticos, como neoplasia endocrina múltiple (MEN) 1, MEN-2A e hiperparatiroidismo familiar aislado. El 15% de los pacientes con hiperparatiroidismo puede desarrollar el síndrome de tumor de mandíbula y maxilar (HPT-JT), que es de tipo autosómico dominante, afecta principalmente a adultos jóvenes y está asociado a una mutación en *HRPT2* (también conocida como *CDC73* o parafibromina). Los casos esporádicos también han estado asociados con mutaciones de *HRPT2* por arriba de un 25%[8], por lo que se han implementado nuevas pruebas inmunohistoquímicas para facilitar un diagnóstico preciso del cáncer de paratiroides (Tabla 1)[9].

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La presentación clínica del cáncer de paratiroides está relacionada con los síntomas por la elevación del calcio sérico y la PTH[6,7,11].

Los síntomas sistémicos por hipercalcemia incluyen: fatiga, pérdida de peso, debilidad, anorexia, náusea, vómito, poliuria, polidipsia y depresión[5].

De forma específica, la enfermedad ósea por hiperparatiroidismo en pacientes con cáncer de paratiroides está presente en el momento del diagnóstico en un 22-91% e incluye osteítis fibrosa quística, reabsorción ósea subperiostial, ausencia de lámina dura, osteopenia difusa, osteoporosis, dolor óseo y fracturas patológicas[1,5,6,7,12].

Sin embargo, las manifestaciones óseas por hiperparatiroidismo primario no relacionado a cáncer son raras y usualmente detectadas incidentalmente durante estudios de rutina[5,13-15].

La enfermedad concomitante ósea y renal se ha documentado en un 40-50% de los pacientes con cáncer de paratiroides y es muy inusual en los casos de hiperparatiroidismo primario de origen benigno[16,17].

Otra manifestación menos frecuente es la pancreatitis (4-6%).

Una masa palpable en el cuello se presenta en el 15-50% de los casos de cáncer[16].

La parálisis del nervio laríngeo recurrente asociado a masa palpable en el cuello e hipercalcemia es altamente sugestivo de carcinoma paratiroideo (Tabla 2)[6].

En general, las neoplasias benignas de paratiroides, adenomas e hiperplasias son comúnmente asintomáticas y las alteraciones de laboratorio y/o gabinete son detectadas durante estudios de rutina.

El cáncer de las glándulas paratiroides en el momento del diagnóstico presenta bastantes datos clínicos y alteraciones de laboratorio que pueden definir el diagnóstico[6,19].

Tabla 1. Factores de riesgo del carcinoma paratiroideo[10]

Sospecha intraoperatoria de invasión local y/o metástasis regional
Niveles de calcio corregidos con albúmina > 2 mmol/l*
3.ª/2.ª generación relación de ensayo de PTH > 1*
Masa palpable en cuello (lesión > 3 cm)*
Infiltración y/o calcificaciones de cuello por ultrasonido*
Sospecha de enfermedad metastásica en sestamibi y/o tomografía computarizada*
PTH > 3 veces superior del límite de lo normal
Involucramiento significante de hueso y/o riñón
Historia personal o familiar (HPT-JT)
Tumor concomitante de mandíbula
Ronquera y/o dolor de cuello

*Indica características de alto riesgo que se refieren a un cirujano endocrinólogo.

Tabla 2. Características clínicas y biológicas de los tumores benignos y malignos de paratiroides[18]

Características clínicas	**Adenoma**	**Carcinoma**
Relación mujer:hombre	3-4:1	1:1
Edad promedio	55-65	45-55
Masa palpable	< 5%	30-60%
Tamaño promedio (cm)	< 1.5	3
Complicaciones óseas y renales concomitantes	Excepcional	40%
Características biológicas	**Adenoma**	**Carcinoma**
Ca++ (mg/l) prequirúrgico	110	> 140
Nivel de PTH	< 5 veces valor nl	> 5-10 veces el valor nl
HCG	Normal	Elevada
Nivel de PTH	Normal	Elevada

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

El cáncer de paratiroides puede ser difícil de diagnosticar, ya que los pacientes tienen características clínicas similares con las enfermedades benignas, al menos que el paciente presente enfermedad metastásica. El diagnóstico de cáncer de paratiroides se logra a través de una historia clínica completa, con énfasis en el interrogatorio del sistema endocrino más el resultado del examen histopatológico. Las consideraciones clínicas generales incluyen síntomas de hipercalcemia severa (> 16 mg/dl), enfermedad renal y esquelética profunda[7] o paratirocoxicosis, parálisis del nervio laríngeo recurrente, niveles del calcio superiores a 3.5 mmol/l (14 mg/dl)[7] y marcada elevación de PTH (3-15 veces más del límite superior normal)[7]. Otros marcadores bioquímicos elevados incluyen fosfatasa alcalina y subunidades α y β de la hCG[5]. En el carcinoma de paratiroides no funcional, los pacientes tienen niveles séricos de calcio y PTH normales[5]. Cuando se sospecha de carcinoma paratiroideo, la práctica de biopsia por aspiración con aguja fina podría ser evitada por dos razones: primero, la citología obtenida es insuficiente para diferenciar lesiones benignas de las malignas de la glándula paratiroides[7], pero puede realizarse ocasionalmente cuando se sospecha de enfermedad metastásica o en casos de recurrencia.

Cuando se confirma postoperatoriamente el carcinoma paratiroideo, se podrán practicar estudios para descartar enfermedad metastásica en tórax, abdomen y sistema esquelético. Los estudios de extensión tumoral pueden incluir una tomografía computarizada de cuerpo completo, resonancia magnética, escaneo óseo y posiblemente una tomografía por emisión de positrones.

Tabla 3. Características diagnósticas del carcinoma paratiroideo[10]
Características del diagnóstico histopatológico (si ≥ 1, más de una característica está presente)
Invasión vascular
Invasión perineural
Invasión masiva en estructuras anatómicas adyacentes
Metástasis

Imagenología

El examen radiográfico se lleva a cabo normalmente antes de cualquier operación paratiroidea, aplicando especialmente dos estudios localizados: escaneo con sestamibi marcado con tecnecio 99 m y ultrasonido de cuello.

Las lesiones malignas son más propensas a ser heterogéneas, lobuladas y más grandes, en contraste con los adenomas paratiroideos, que son más homogéneos, suaves y más pequeños[20]. En diferentes series sonográficas se ha observado que los tumores benignos tienen un tamaño medio de 23 mm (intervalo de 15-53 mm) y los tumores malignos, de 38 mm (intervalo de 20-75 mm)[20].

La tomografía computarizada, resonancia magnética del cuello, mediastino, tórax y abdomen pueden ser benéficas para determinar recurrencia o metástasis5, así como también un escaneo con sestamibi *single photon emision computed tomography,* que funcionan como sistemas de imagen de fusión híbrida 3D, y un muestreo selectivo venoso para la valoración de PTH.

Alteraciones genéticas

La completa pérdida de la expresión de *HRPT2* (parafibromina) es casi diagnóstico para carcinoma paratiroideo (Tabla 3). Otras aberraciones genéticas encontradas en este mismo caso incluyen expresión anormal de los ciclos celulares regulados en la ciclina D1, RB, BRCA y p53[5].

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La glándula paratiroides normal tiene una forma y estructura ovoide, color amarillo oscuro, dimensiones promedio de 2 x 3 x 7 mm y un peso aproximado cada una de 30-40 mg[1,2,7,17,21].

Los estudios de autopsias revelan que entre un 2 y 13% de los individuos sanos tienen glándulas paratiroides supernumerarias; lo más común es una quinta glándula localizada en el timo[1].

Histológicamente cada glándula tiene una delgada cápsula fibrosa revestida de tejido adiposo arborizante, vasos sanguíneos y parénquima glandular, y están formadas por tres tipos de células: las células principales encargadas de la producción de PTH, las células oxifílicas y las células acuosas, las cuales no tienen una función bien definida[1,7].

Los adenomas son típicamente blandos y aplanados, con una forma oval o redonda y de un color café rojizo, y están compuestos en su mayoría por células principales y en un pequeño porcentaje por células oxifílicas[1,7,15,22].

Se localizan con mayor frecuencia en las paratiroides inferiores y también se han descrito los adenomas de agua clara[1].

Los carcinomas, por otra parte, tienen una consistencia firme, un color blanco grisáceo y una forma esférica, macroscópicamente infiltran estructuras adyacentes y están rodeados de una cápsula gruesa, densa, con un intervalo de peso entre 600 mg y 110 g[7,12,15,23].

Histopatológicamente pueden mostrar células dispuestas en capas con un patrón lobular, separadas por densas trabéculas fibrosas, además de infiltración vascular, capsular y neural, con un alto índice de figuras mitóticas.

Aunque existen muchas descripciones de las características histopatológicas del carcinoma de paratiroides en la literatura, las más relevantes y utilizadas en todo el mundo para diferenciar los carcinomas de los tumores benignos son las descritas por Schantz y Castleman en 1973[7,24-26].

Éstas son: patrón trabecular, figuras mitóticas, bandas fibrosas gruesas e invasión capsular, vascular y sanguínea[5,26].

Bodenson, en 1993, redefinió los criterios histológicos para el diagnóstico, considerando la presencia de crecimiento e invasión local, macronucléolos y actividad mitótica[26].

Los criterios histopatológicos son fundamentales para definir una neoplasia benigna de una maligna; sin embargo, en algunos casos el diagnóstico de un carcinoma paratiroideo es evidente ante los datos clínicos, bioquímicos y hallazgos quirúrgicos.

ETAPIFICACIÓN

Hoy en día, el *American Joint Committee on Cancer* aún no ha desarrollado un sistema de etapificación TNM para el carcinoma paratiroideo y sus factores pronósticos. Debido a la rareza de esta entidad, no existe un sistema de etapificación universalmente acordado. Shaha, et al. y Talat, et al. han propuesto posibles sistemas de etapificación[24]. La clasificación propuesta por Talat, et al. se enfoca más en la extensión y tipo de invasión del tumor en lugar del tamaño, que es referido como el sistema de etapificación de Schulte[24]. Talat, et al (Tabla 4) también dividieron los carcinomas paratiroides en bajo y alto riesgo (sistema de clasificación «diferenciado»). Los cánceres de bajo riesgo son descritos por invasión capsular o invasión de los tejidos vecinos, y el cáncer de alto riesgo implica la presencia de

Tabla 4. Sistema de etapificación del carcinoma de paratiroides propuesto por Talat, et al. (Schulte)[7]

Sistema de etapificación de Talat, et al.		
T	T1	Evidencia de invasión capsular
	T2	Invasión a los tejidos blandos vecinos, excluyendo los órganos vitales (tráquea, laringe y esófago)
	T3	Invasión vascular
	T4	Invasión de los órganos vitales (hipofaringe, tráquea, esófago, laringe, nervio laríngeo recurrente, arteria carótida)
N	Nx	Estado ganglionar no evaluado
	N0	Sin metástasis de ganglios linfáticos regionales
	N1	Metástasis de ganglios linfáticos regionales
M	Mx	Metástasis distante no evaluadas
	M0	Sin evidencia de metástasis distante
	M1	Evidencia de metástasis distante
Etapa	I	T1 N0 M0 o T2 N0 M0
	II	T3 N0 M0
	III	T4 N0 M0 o cualquier T, N1, M0
	IV	Cualquier T, cualquier N, M1

la invasión vascular, invasión de órganos vitales, metástasis ganglionares y/o metástasis distantes.

TRATAMIENTO

Respecto a los tumores benignos, adenomas e hiperplasias de paratiroides, lo esencial es definir si la enfermedad debe tratarse quirúrgicamente. Si existe hipercalcemia (3.7-4.5 mmol/l [15-18 mg/100 ml]), la cirugía es obligada tan pronto como se confirme el diagnóstico mediante inmunoanálisis de la paratohormona[5,7,11,20].

Cuando se decide la vigilancia en los pacientes asintomáticos, siempre será posible la corrección quirúrgica cuando se decida el momento[14,21].

Sin embargo, cuando se tiene un cuadro clínico que sugiera la presencia de un carcinoma de paratiroides, el único tratamiento que ha mostrado un beneficio es el tratamiento quirúrgico[2,6,21].

Cirugía

El manejo quirúrgico indicado es la resección en bloque de la lesión, que incluye la glándula paratiroides preservando la cápsula y/o hemitiroidectomía ipsilateral.

La resección de las estructuras adyacentes tráquea, esófago y músculos cervicales, así como el nervio laríngeo recurrente, deberá realizarse si están comprometidos, evaluando las consecuencias de esta decisión[5,16,17,21].

Respecto al manejo de los ganglios linfáticos regionales, sólo está indicada la linfadenectomía de forma terapéutica cuando existe evidencia de enfermedad metastásica ganglionar, y debe ser considerado de forma selectiva el nivel central del cuello en cáncer localmente avanzado para ejercer un mejor control local y regional[12,17,19].

Cuando se obtiene un diagnóstico en el postoperatorio confirmado por histopatología, la reintervención del cuello está indicada para concretar una resección en bloque y disminuir el índice de recurrencia[5,12,17,19].

Los sitios más comunes de invasión son la glándula tiroides ipsilateral (89%), músculos cervicales (71%), nervio laríngeo recurrente (26%), esófago (18%), tráquea (17%) y ganglios linfáticos (20%)[5-7,11].

La resección en bloque ha demostrado un impacto en la sobrevida de los pacientes a cinco años del 89%, con una tasa de recurrencia del 8%; y cuando se utiliza una paratiroidectomía simple la tasa de supervivencia disminuye a un 53%, con una recurrencia del 51% de los casos[5,6,14,19].

Radioterapia

El cáncer de paratiroides es usualmente radiorresistente y no existen protocolos establecidos de radioterapia; sin embargo, reportes anecdóticos han descrito una reducción en la recurrencia local con dosis de entre 40 y 70 Gy después de la resección quirúrgica inicial[5,6,11,16,20,21].

El grupo de pacientes que más se puede beneficiar con la radioterapia adyuvante es cuando hay enfermedad local y regional avanzada y se logra una resección quirúrgica completa.

Quimioterapia

No existen tratamientos de quimioterapia definidos, ya que es generalmente inefectiva en el tratamiento del carcinoma de paratiroides.

En casos anecdóticos se ha utilizado monoterapia con dacarbazina, y cuando es combinada se ha agregado metotrexato, doxorubicina, ciclofosfamida y lomustina.

El uso de quimioterapia en carcinoma de paratiroides debe ser determinado sobre bases individuales[5,7,11,12,20].

ENFERMEDAD RECURRENTE

El carcinoma de paratiroides ha sido asociado con un alto índice de recurrencia (entre 49 y 60%) en la mayoría de las series, aunque en algunos reportes es de hasta el 82%[7]. La mayoría de las recurrencias ocurren a los 2-5 años después de la primera cirugía, y los sitios más comunes de recurrencia son locorregionales, probablemente debido a una resección incompleta o diseminación del tumor

intraoperatoria. Para el seguimiento se practican mediciones de calcio y PTH en intervalos regulares. Para los pacientes con carcinomas deben ser más frecuentes que para los que tienen adenomas. La recurrencia se caracteriza por niveles elevados de calcio y paratohormona[7].

La BAAF se utiliza para el diagnóstico de recurrencia de carcinoma paratiroideo y puede ayudar a diferenciar entre recurrencias malignas y cicatrices de los tejidos[7]. El mejor tratamiento para la enfermedad recurrente es una resección quirúrgica con meticulosa disección del nervio recurrente. La tinción de azul de metileno locorregional puede mejorar la resecabilidad del tumor de cuello y facilitar el manejo de su anatomía.

Después de la cirugía inicial, el 25-80% de los pacientes con cáncer de paratiroides desarrollan recurrencia local, la cual es detectada en un periodo de 2-4 años después de la cirugía inicial. Estos pacientes tienen una mediana de sobrevida del orden de 5-6 años después del diagnóstico[6]. Aproximadamente el 25% de los pacientes desarrollan metástasis distantes. Las metástasis han sido documentadas hasta 20 años después del diagnóstico original.

ENFERMEDAD METASTÁSICA

Aproximadamente una tercera parte de pacientes se presentan con lesiones metastásicas, aunque la incidencia general de metástasis es difícil de evaluar debido a la rareza del carcinoma de paratiroides. Los sitios más comunes de metástasis son los pulmones, seguidos por hígado y hueso, aunque también se han descrito casos de metástasis cerebrales[7]. Las metastatectomías son justificadas por la reducción de severas hipercalcemias, que son asociadas con la enfermedad metastásica y, por lo tanto, mejora la sobrevida de los pacientes. La mortalidad en el carcinoma de paratiroides avanzado está relacionada principalmente con la hipercalcemia, y no al efecto de masa por el tumor mismo[7].

TRATAMIENTO MÉDICO DE LA HIPERCALCEMIA

La hipercalcemia asociada a cáncer es frecuente, y se presenta en un 10 y 15% de todos los tumores[6,11,17,24,26].

Específicamente, en el cáncer paratiroideo está presente en un 65-75% de los casos[7,11].

La hipercalcemia leve < de 3.0 mmol/l (12 mg/100 ml) se puede tratar sólo con hidratación; cuando es más intensa, 3.2-3.7 mmol/l (13-15 mg/100 ml), se debe tratar de forma intensiva. Cuando supera este nivel se considera una paratirotoxicosis, la cual se refiere a una crisis hipercalcémica (calcio sérico > 16 mg/dl) que puede estar asociada a hiperazoemia o alteraciones profundas del estado mental y se considera una emergencia médica[5,6,11,17,20,26].

Aunque la resección quirúrgica de la neoplasia primaria es el tratamiento definitivo de la hipercalcemia y paratirotoxicosis, los pacientes deben ser estabilizados antes del tratamiento quirúrgico[2,3,27].

El procedimiento estándar es la restitución agresiva de líquidos con soluciones salinas isotónicas para restablecer el volumen intravascular. Posterior a esto, administrar diuréticos del tipo furosemida para promover la diuresis del calcio.

La hemodiálisis debe ser considerada en pacientes con insuficiencia y/o falla renal[5,7,9,16-18].

Los fármacos utilizados para ayudar a estabilizar los niveles de calcio sérico con diferentes mecanismos de acción son los calcimiméticos, bifosfonatos, calcitonina y esteroides.

Tabla 5. Factores pronósticos y predictivos en carcinoma paratiroideo[10]

Tipo de cirugía inicial	**Consideraciones clínicas**
Resección en bloque con hemitiroidectomía ± disección central del cuello, que es recomendada	Considerar la revisión de la cirugía en un postoperatorio imprevisto de un diagnóstico de carcinoma paratiroideo para asegurar una resección quirúrgica oncológica apropiada
Características histopatológicas asociadas con peor pronóstico	
Márgenes quirúrgicos positivos	Considerar la revisión de cirugía ± radioterapia
Invasión vascular	Considerar una vigilancia estrecha para recurrencia
Ganglios linfáticos y/o metástasis distantes	Considerar resección quirúrgica de metástasis si es factible
Invasión de tráquea, esófago y/o vasos sanguíneos mayores del cuello	Considerar una estrecha vigilancia para la recurrencia
Ruptura capsular	Considerar una estrecha vigilancia para la recurrencia
Marcadores asociados con peor pronóstico	
Pérdida completa de expresión de parafibromina	Asesoramiento genético y vigilancia estrecha o recurrencia
Proporción de ensayo de PTH > 1 o exceso de PTH después de cirugía	Repetir imágenes para localizar enfermedad residual ± (si es factible)
Mutación germinal de *HRPT2/CDC73**	Asesoramiento genético ± investigaciones adicionales para HPT-JT

Otros fármacos utilizados de forma menos frecuente son la plicamicina, mitramicina, octreótido y nitrato de galio[2,5,6].

PRONÓSTICO

El pronóstico del cáncer de paratiroides es variable; sin embargo, está asociado con una mejor tasa de sobrevivencia general que la mayoría de los tumores sólidos.

Diferentes bases de datos de cáncer, como SEER y NCDB, del registro de cáncer de Suecia y de un estudio retrospectivo longitudinal en instituciones individuales mostraron una supervivencia global del 85%, y del 49-77% a 5 y 10 años de seguimiento, respectivamente.

Un buen pronosticador independiente es que el tratamiento quirúrgico sea realizado por un cirujano oncólogo y/o endocrinólogo. El empobrecimiento del pronóstico se incrementa en los pacientes que manifiestan ganglios y/o metástasis distantes. Actualmente no hay un sistema de clasificación pronóstica, pero el tamaño del tumor no es un factor pronóstico. En general, el pronóstico es peor cuando hay una asociación de una etapa avanzada e invasión locorregional. Otros factores pronósticos son la edad, género, presencia de metástasis, tiempo de la primera recurrencia, alto nivel de calcio sérico, número de recurrencias, cantidad de medicamentos que reducen el calcio, dificultad para resecar un tumor completamente y aneuploidía del ADN del tumor (Tabla 5).

CONCLUSIONES

El carcinoma de paratiroides es una neoplasia endocrina maligna extremadamente rara; se asocia a hipercalcemia severa.

La piedra angular y primera modalidad de tratamiento es la cirugía. La resección en bloque debe ser considerada para que tenga un impacto en el control local y regional, así como en la sobrevida global.

No hay evidencia de que los tratamientos adyuvantes de quimioterapia y radioterapia muestren un beneficio.

Sin embargo, el uso de estas terapias debe ser utilizado de acuerdo a las características individuales de cada paciente.

Debido al valor limitado de las terapias adyuvantes, el tratamiento recomendado para las recurrencias y metástasis es también la resección quirúrgica cuando es técnicamente factible.

Se requiere la realización de estudios multicéntricos para poder entender esta entidad clínica poco frecuente y para desarrollar métodos de tratamiento más efectivos[6,7,11].

BIBLIOGRAFÍA

1. Carlson D. Parathyroid pathology: hyperparathyroidism and parathyroid tumors. Arch Pathol Lab Med. 2010;134(11):1639-44.
2. Herrera AA, Aranda P, Díaz JA. Cáncer de paratiroides: revisión de literatura. REEMO. 2007;16(6):124-9.
3. Vaira V, Verdelli C, Forno I, Corbetta S. MicroRNAs in parathyroid physiopathology. Mol Cell Endocrinol. 2016. [Epub ahead or print]
4. Moreno MA, Callender GG, Woodburn K, et al. Common location of parathyroid adenomas. Ann Surg Oncol. 2011;18(4):1047-51.
5. Wei CH, Harari A. Parathyroid carcinoma: Update and Guidelines for Management. Curr Treat Options Oncol. 2012;13(1):11-23.
6. Sharretts JM, Kebebew E, Simonds WF. Parathyroid cancer. Semin Oncol. 2010;37(6):580-90.
7. Al-Kurd A, Mekel M, Mazeh H. Parathyroid carcinoma. Surg Oncol. 2014;23(2):107-14.
8. De Almeida Vital JM, Pires de Farias T, Vaisman F, et al. Two case reports of parathyroid carcinoma and review of the literature. J Oncol Science. 2017;3(1):22-8.
9. Brown S, O'Neill C, Suliburk J, et al. Parathyroid carcinoma: increasing incidence and changing presentation. ANZ J Surg. 2011;81(7-8):528-32.
10. Duan K, Mete O. Parathyroid carcinoma: diagnosis and clinical implications. Turk Patoloji Derg. 2015;31 Suppl 1:80-97.
11. Vaira V, Verdelli C, Forno I, Corbetta S. MicroRNAs in parathyroid physiopathology. Mol Cell Endocrinol. 2016. [Epub ahead or print]
12. Wilkins BJ, Lewis JS Jr. Non-functional parathyroid carcinoma: a review of the literature and report of case requiring extensive surgery. Head Neck Pathol. 2009;3(2):140-9.
13. Schulte KM, Gill AJ, Barczynski M, et al. Classification of parathyroid cancer. Ann Surg Oncol. 2012;19(8):2620-8.
14. Desiato V, Melis M, Amato B, et al. Minimally invasive radioguided parathyroid surgery: A literatura review. Int J Surg. 2016;28 Suppl 1:S84-93.
15. Smith JF, Coombs RR. Histological diagnosis of carcinoma of the parathyroid gland. J Clin Pathol. 1984;37(12):1370-8.
16. Sadler C, Gow KW, Beierle EA, et al. Parathyroid carcinoma in more than 1,000 patients: a population-level analysis. Surgery. 2014;156(6):1622-9; discussion 1629-30.
17. Christakis I, Silva AM, Kwatampora LJ, et al. Oncologic progress for the treatment of parathyroid carcinoma is needed. J Surg Oncol. 2016;114(6):708-13.
18. Do Cao C, Aubert S, Trinel C, Odou MF, Bayaram M, Patey M. Parathyroid carcinoma: Diagnostic criteria, classification, evaluation. Ann Endocrinol (Paris). 2015;76(2):165-8.
19. Ozkul F, Arik MK, Eroglu M, et al. A new technique to simplify the minimally invasive parathyroidectomy: Ultrasound-assisted guided wire localization for solitary parathyroid adenomas. J Pak Med Assoc. 2016;66(11):1427-32.
20. Ricci G, Assenza M, Barreca M, et al. Parathyroid carcinoma: the importance of high clinical suspicion for a correct management. Int J Surg Oncol. 2012;2012:649148.
21. Pellitteri PK. Surgical management of parathyroid carcinoma. Operative Techniques in Otolaryngology. 2016;27:145-51.
22. Howson P, Kruijff S, Aniss A, et al. Oxyphil cell parathyroid adenomas causing primary hyperparathyroidism: a clinico-pathological correlation. Endocr Pathol. 2015;26(3):250-4.
23. LoPinto M, Rubio GA, Khan ZF, et al. Location of abnormal parathyroid glands: lessons from 810 parathyroidectomies. J Surg Res. 2017;207:22-6.
24. Erovic BM, Harris L, Jamali M, et al. Biomarkers of parathyroid carcinoma. Endocr Pathol. 2012;23(4):221-31.
25. Wong KK, Chondrogiannis S, Bowles H, et al. Hybrid-fusion SPECT/CT systems in parathyroid adenoma: Technological improvements and added clinical diagnostic value. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2016;35(6):385-90.
26. Howson P, Kruijff S, Aniss A, et al. Oxyphil Cell Parathyroid Adenomas Causing Primary Hyperparathyroidism: a Clinico-Pathological Correlation. Endocr Pathol. 2015;26(3):250-4.
27. Christakis I, Busaidy NL, Cota GJ, et al. Parathyroi carcinoma and atypical parathyroid neoplasms in MEN1 patients; A clinico-pathologic challenge. The MD Anderson case series and review of the literature. Int J Surg. 2016;31:10-6.

CAPÍTULO 17

Nódulo pulmonar solitario

E. Guzmán de Alba

El cáncer de pulmón se ha convertido en nuestro país, y en todo el mundo, en uno de los más frecuentes y más mortales, motivos por los que, al igual que en cualquier otra neoplasia, el diagnóstico temprano y el tratamiento adecuado y bien dirigido permiten alcanzar los mejores resultados y el mejor pronóstico para el paciente. El nódulo pulmonar solitario se define como un nódulo de 3 cm de diámetro como máximo, completamente rodeado de parénquima pulmonar aparentemente sano y que no se asocia a ganglios linfáticos aumentados de tamaño ni a derrame pleural[1]. La detección de un nódulo pulmonar solitario en general se produce en pacientes asintomáticos a quienes se les realizó un estudio radiológico de tórax por encontrarse dentro de un programa de detección temprana de cáncer de pulmón o por alguna otra razón, como el seguimiento por alguna neoplasia previa, el estudio preoperatorio previo a alguna cirugía o en el contexto de alguna otra enfermedad pulmonar o cardíaca que requiere de estudios radiológicos de tórax. La radiografía de tórax simple en general nos da poca información sobre las características propias del nódulo, y el estudio de elección para determinar si el nódulo tiene características de un posible cáncer pulmonar es la tomografía computarizada (TC) de tórax[2].

FACTORES DE RIESGO PARA CÁNCER DE PULMÓN EN PACIENTE CON UN NÓDULO PULMONAR

Parte fundamental del estudio de un nódulo pulmonar solitario es determinar si el paciente cuenta con factores de riesgo para ser portador de un nódulo pulmonar maligno. En múltiples estudios se ha demostrado que los factores de riesgo para que un nódulo pulmonar encontrado en estudios radiológicos sea maligno son la edad del paciente, la historia de malignidad previa en el paciente, la historia de tabaquismo del paciente y el tiempo posterior al cese del tabaquismo[3-5]. En la tabla 1 se pude observar cómo categorizar a los pacientes con un nódulo pulmonar en alto, medio o bajo riesgo por sus características clínicas[6].

En estudios grandes se ha encontrado que la probabilidad de malignidad de un nódulo es muy baja, del 0 al 1.5% en nódulos < 5 mm, riesgo que aumenta desde el 33 hasta el 64% en nódulos de 11 a 20 mm de diámetro y que puede ser tan elevada como del 82% en nódulos > 20 mm[7]. La historia de tabaquismo es preponderante en el riesgo de desarrollar un cáncer de pulmón, por lo que es uno de los factores que se debe evaluar de manera más profunda en el momento de determinar la posibilidad de que un nódulo pulmonar sea de origen neoplásico[8]. La intensidad en el consumo del tabaco (índice tabáquico) se puede medir mediante la determinación del número de paquetes de cigarrillos fumados al año por una persona utilizando la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{n.º de cigarrillos fumados al día} \times \text{n.º de años de fumador}}{20} = \text{n.º de paquetes/año}$$

De esta manera se puede determinar que una persona que ha fumado una cajetilla de cigarrillos al día por 20 años tiene un índice tabáquico de 20, lo que la coloca en un área de alto riesgo para padecer cáncer de pulmón[9].

CARACTERIZACIÓN RADIOLÓGICA

Como ya se había mencionado anteriormente, la radiografía simple de tórax no es un estudio suficiente para evaluar las características radiológicas de un nódulo pulmonar; sin embargo, es el estudio en el que generalmente se realiza el hallazgo del nódulo (Fig. 1).

En el momento en el que se encuentra un nódulo pulmonar, se debe hacer todo lo posible para obtener la historia radiológica del paciente. En el caso de que éste cuente con estudios radiológicos previos, se deberá realizar una búsqueda intencionada del nódulo que estamos viendo en el estudio actual: si la lesión se encuentra presente en estudios de más de dos años previos al actual y sus

Tabla 1. Características de riesgo del paciente para tener un nódulo pulmonar maligno			
Característica	**Riesgo**		
	Bajo	**Medio**	**Alto**
Tamaño del nódulo	< 8 mm	8-20 mm	> 20 mm
Edad	< 45 años	45-60 años	> 60 años
Antecedentes neoplásicos	Sin antecedentes		Con antecedentes
Tabaquismo	Sin tabaquismo	< 20 paquetes/año	> 20 paquetes/año
Cese del tabaquismo	> 7 años	< 7 años	Activo
EPOC	No		Sí
Características del nódulo en la TC	Aspecto benigno	Indeterminado	Aspecto maligno

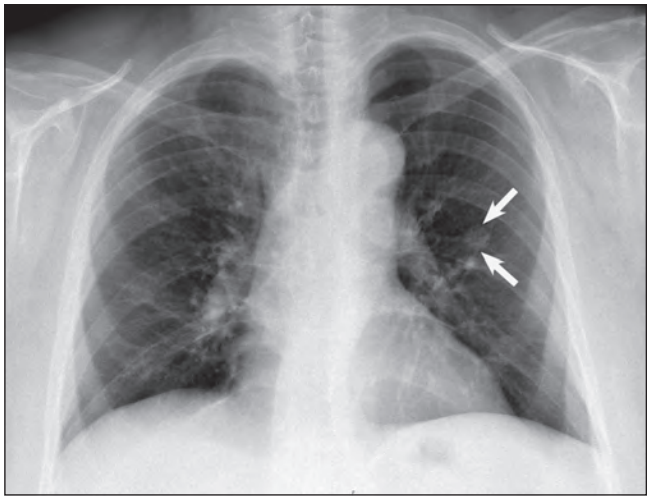


Figura 1. Radiografía simple de tórax con presencia de nódulo en región parahiliar izquierda.

características se mantienen sin cambios, el paciente no requerirá mayor estudio de ese nódulo; si, por el contrario, la lesión actual no está presente en estudios previos o sus características han cambiado, como el aumento de tamaño o el que se asocie a retracción o engrosamiento pleural, se deberá continuar con el estudio del paciente mediante la obtención de una TC de tórax.

La TC de tórax es el estudio de elección para poder determinar las características radiológicas del tumor y con ello proponer alguna otra medida de diagnóstico radiológico o histológico. Las características que normalmente se estudian en un nódulo pulmonar en la TC son el tamaño, los bordes, las características internas (densidad, atenuación, calcificaciones, perfusión) y las características del tejido que lo circunda, como la presencia de retracción pleural, broncograma aéreo y alteración de la estructura normal del parénquima pulmonar que lo rodea. Como se había mencionado anteriormente, el tamaño del nódulo se relaciona directamente con las posibilidades de ser maligno: los nódulos < 5 mm son muy poco probables de ser malignos, mientras que los nódulos > 11 mm aumentan sus posibilidades de ser malignos hasta un 33% y los nódulos > 20 mm llegan hasta un 80% de malignidad[10]. En relación con los bordes del nódulo, generalmente los nódulos con un contorno bien definido, de bordes lisos y bien redondeados se asocian a mayor posibilidad de ser benignos, mientras que los bordes irregulares, espiculados y mal definidos se asocian con mayor frecuencia a malignidad[11]. La presencia de las espiculaciones en los bordes de los nódulos se encuentra en relación con el crecimiento de células neoplásicas a lo largo del intersticio pulmonar, mientras que los bordes irregulares y mal definidos están asociados al crecimiento irregular de diferentes zonas dentro de una neoplasia maligna[12], por esto son de gran ayuda para determinar el riesgo de que un nódulo sea de origen maligno. La presencia de bordes espiculados, llamados en ocasiones imágenes de corona radiada, tiene un alto valor predictivo de malignidad, que puede llegar a ser del 90%, motivo por el que los nódulos que presentan esta característica en la mayoría de las ocasiones deben ser estudiados a través de métodos de citología o histología[13] (Fig. 2).

La presencia de calcificaciones dentro del nódulo generalmente aumenta la posibilidad de benignidad. Las calcificaciones que normalmente se asocian a benignidad son las difusas, centrales, laminares y lobuladas o en «palomita de maíz». Las calcificaciones difusas, centrales o laminares en general se asocian con la presencia de un granuloma, mientras que las calcificaciones lobuladas se asocian mayormente a tumores benignos de tipo del hamartoma[14] (Fig. 3).

Es importante resaltar que se puede observar algún tipo de calcificación en carcinomas de pulmón; sin embargo, estas calcificaciones en general son puntiformes, irregulares o espiculadas dentro del nódulo y no siguen el mismo patrón de las calcificaciones benignas mencionadas anteriormente[15].

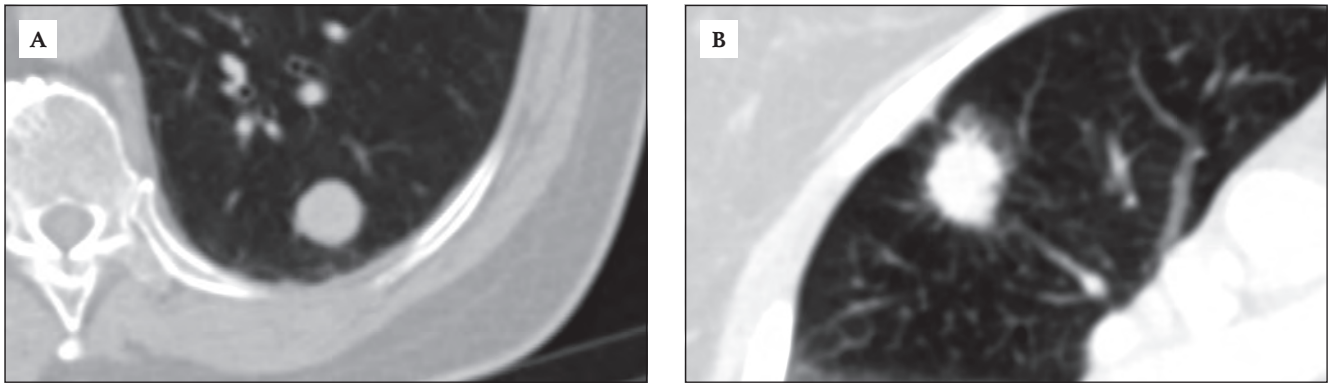


Figura 2. Característica de los bordes de un nódulo en la TC. **A:** nódulo pulmonar con características benignas, de aspecto redondeado, bordes lisos y regulares que no alteran la anatomía normal del parénquima pulmonar. **B:** nódulo pulmonar con características de malignidad, con bordes irregulares, espiculados y áreas de retracción pleural.

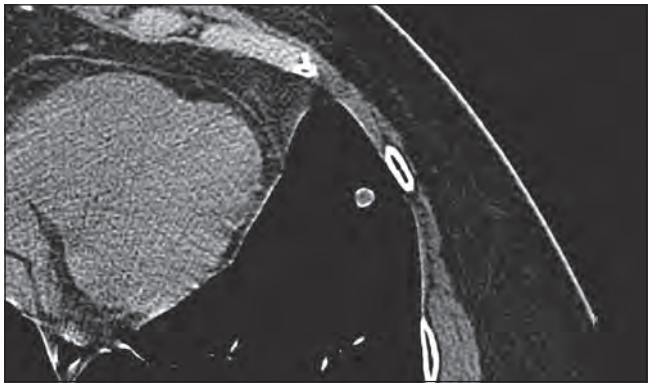


Figura 3. Nódulo pulmonar en el que se observan calcificaciones periféricas sugestivas de granuloma.

La evolución de la tecnología en la TC ha permitido que cada vez seamos más capaces de ver características finas de los nódulos, lo que ha facilitado localizar nódulos que no están completamente sólidos dentro del parénquima pulmonar; a estos nódulos se les llama subsólidos y se caracterizan ser nódulos con áreas denominadas de «vidrio despulido». Estos nódulos en su mayoría se deben a procesos infecciosos o inflamatorios; sin embargo, hasta el 50% de los adenocarcinomas pulmonares inician con patrones de nódulo subsólido, por lo que es importante mantenerlos bajo una vigilancia estrecha con el fin de detectar cambios en sus características que puedan sugerir una neoplasia maligna, como aumento del tamaño, confluencia de las áreas subsólidas que forman un nódulo sólido, retracción de las estructuras normales del pulmón produciendo espiculaciones o retracción de la pleura, lo que en su caso ameritaría el estudio histológico de ese pulmón con el fin de descartar la presencia de un tumor maligno que se esté desarrollando en ese sitio[16] (Fig. 4).

Durante la realización de la TC para el estudio de un nódulo pulmonar se puede solicitar la realización de un estudio de perfusión del nódulo, durante el cual se realizan mediciones de las UH del nódulo antes de la administración intravenosa de medio de contraste iónico y a los 2, 3 y 4 min. El aumento de la densidad medida en el nódulo está relacionada con la vascularidad y riego sanguíneo del mismo, el cual es mayor en lesiones malignas, por lo que un aumento de 20 unidades Houdsfield (HD) o más en el nódulo es altamente sugestivo de una neoplasia maligna[17].

En caso de que hayamos decidido mantener en observación y dar seguimiento a un paciente con un nódulo pulmonar solitario, uno de los factores determinantes para decidir realizar alguna intervención en dicho paciente es el crecimiento del nódulo. En la TC el crecimiento del nódulo se mide calculando el tiempo que tarda en duplicar su volumen. Recordemos que, a pesar de que en estudios radiológicos vemos un nódulo como una circunferencia, en realidad es una esfera; por tanto, duplicar el volumen de un nódulo implica el aumento de alrededor del 30% de su circunferencia, es decir, que para que un nódulo de 10 mm duplique su volumen, en el siguiente estudio deberá medir 13 mm aproximadamente. La velocidad de duplicación se mide en días: un nódulo maligno tiene un promedio de velocidad de duplicación de 20 a 400 días, con una media de 100 días, por lo que se recomienda realizar los estudios de seguimiento con una diferencia de cuatro meses entre cada uno para poder definir si el nódulo está creciendo. En caso de que un nódulo sólido se mantenga sin cambios durante un periodo de dos años, podemos afirmar que es un nódulo benigno; mientras que un nódulo que aumenta su tamaño en un 30% en cualquiera de nuestros estudios de control deberá ser considerado un nódulo altamente sugestivo de malignidad y se deberán tomar medidas para su tratamiento[18]. Los nódulos subsólidos presentan un crecimiento mucho más lento que los nódulos sólidos, por lo

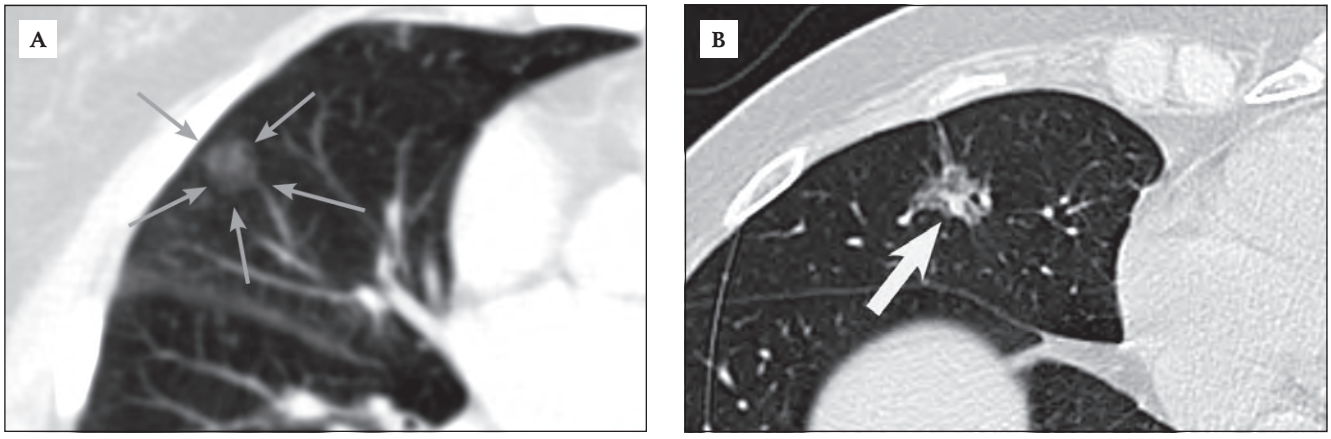


Figura 4. Tomografía computarizada con nódulos subsólidos. **A:** se observa claramente la presencia de la imagen nodular de aspecto en «vidrio despulido». **B:** nódulo subsólido de aspecto maligno que ya presenta un área sólida central (flecha).

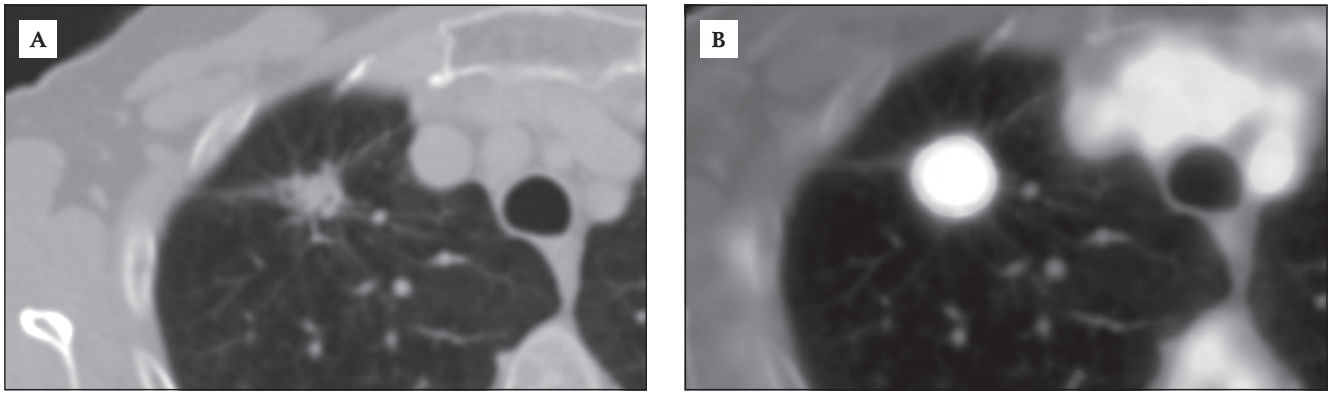


Figura 5. A: TC con nódulo pulmonar de aspecto maligno. **B:** mismo paciente en estudio de PET-CT con gran captación del radiotrazador, lo que sugiere malignidad.

que el seguimiento se deberá mantener por al menos cinco años, y en algunas publicaciones se refieren hasta siete años[19].

El uso de la tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET-CT) en pacientes con nódulo pulmonar solitario está reservado para aquellos pacientes con una muy alta sospecha de malignidad y en los que se desee descartar la presencia de enfermedad metastásica. Como la PET-CT es un estudio caro, se deberá utilizar de manera juiciosa y con indicaciones claras. El uso de la PET-CT en nódulos < 10 mm tiene baja sensibilidad, por lo que no se requiere su uso en estos casos. En casos de pacientes con nódulos > 10 mm de diámetro en su parte sólida, se dará como positivos a la posibilidad de malignidad cuando la captación en el nódulo sea ≥ 2.4 *Standard Uptake Value* (SUV). En el caso de que se cuente con un estudio de PET-CT positivo en el nódulo pulmonar, se deberá efectuar una corroboración citológica o histológica de malignidad del mismo, ya que existen otras etiologías que pueden emular la presencia de un nódulo maligno en una PET-CT, como las enfermedades granulomatosas infecciosas o inflamatorias, como la tuberculosis pulmonar o las micosis pulmonares[20,21] (Fig. 5).

DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO DEL NÓDULO PULMONAR SOLITARIO

Una vez determinado que el nódulo pulmonar que presenta el paciente es de alto riesgo para ser una neoplasia, ya sea porque es un nódulo sugestivo de malignidad en estudios radiológicos o porque el paciente es un paciente de alto riesgo (fumador mayor de 60 años de edad) con un nódulo indeterminado, el siguiente paso es obtener un diagnóstico citológico o histológico de certeza de benignidad o malignidad. Los métodos diagnósticos utilizados para este fin son: punción transtorácica con guía radiológica o sin ella, broncoscopia o procedimientos quirúrgicos como resección por toracoscopia o toracotomía. Lo ideal

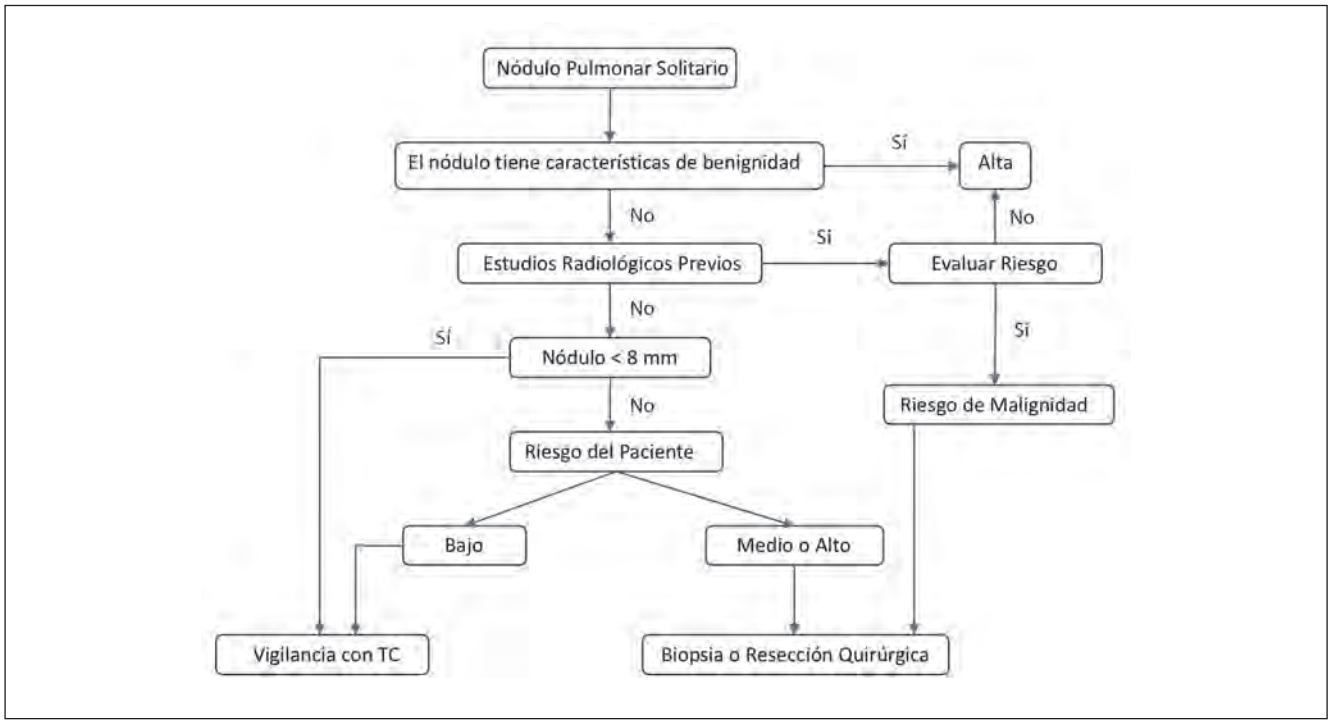


Figura 6.

siempre será que el estudio histológico de un nódulo pulmonar se realice en un centro especializado en este tipo de padecimientos.

Actualmente las recomendaciones para el uso de métodos diagnósticos menos invasivos a la cirugía son para aquellos nódulos con probabilidad baja-intermedia de malignidad, ya que en pacientes con nódulos con alta probabilidad de ser malignos la recomendación es la resección quirúrgica con estudio histológico transoperatorio[22].

El uso de la punción transtorácica guiada por TC ha demostrado una buena sensibilidad; sin embargo, siempre se deberán tomar en cuenta el tamaño del nódulo, la proximidad a la pared torácica, el calibre de la aguja utilizada y la posibilidad de contar con un citopatólogo en el sitio para que determine que la muestra es adecuada, pues todo ello aumenta las posibilidades de tener un buen diagnóstico. Por ello, nódulos ≥ 10 mm y que se encuentran a una distancia promedio de 30 mm de la pleura parietal alcanzan un diagnóstico en un 66% de los casos. Sin embargo, este procedimiento no está libre de complicaciones, y se llega a presentar un neumotórax en el 52% de los pacientes, con necesidad de colocación de un tubo de drenaje pleural en el 9% de éstos[23].

El uso de la broncoscopia para nódulos pulmonares solitarios es cada vez más aceptado con el uso de técnicas como el ultrasonido radial o la electronavegación; sin embargo, aun así, el diagnóstico certero es muy variable, ya que por definición un nódulo pulmonar solitario es un nódulo < 30 mm, periférico y que en general se encuentra lejos del alcance del broncoscopio tradicional. Mediante el uso de técnicas convencionales de broncoscopia se ha encontrado una certeza diagnóstica tan baja como del 30% en pacientes con nódulos < 2 cm, que aumenta al 60% cuando el nódulo es > 2 cm, y más central aún en las manos más expertas en el uso de esta técnica, mientras que el uso de fluoroscopia como guía para la toma de biopsias no ha demostrado aumentar la tasa de éxito[24].

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL NÓDULO PULMONAR

El tratamiento quirúrgico del nódulo pulmonar es el método de elección para manejar este tipo de problemas. La resección quirúrgica de un nódulo pulmonar se encuentra indicada en tres instancias[25,26]:

- El nódulo se diagnosticó como maligno, en cuyo caso la resección quirúrgica es el tratamiento de elección.
- El nódulo es sugestivo de malignidad a pesar de tener biopsias u otros estudios que no han demostrado malignidad en sus resultados.
- El nódulo es altamente sugestivo de malignidad en un paciente de alto riesgo, en cuyo caso no se recomiendan otros estudios y es preferible realizar la resección quirúrgica como primer paso de diagnóstico y terapéutico.

La resección quirúrgica del nódulo permite tener un diagnóstico preciso de la etiología del mismo y, al mismo tiempo, realizar un procedimiento de tratamiento definitivo en caso de que en el estudio transoperatorio el resultado sea de un nódulo maligno. En caso de que el nódulo sea secundario a un cáncer pulmonar, el procedimiento quirúrgico estándar para su tratamiento es la lobectomía con la resección de los nodos ganglios linfáticos regionales, incluyendo los ganglios mediastinales. Existen otros procedimientos aceptados como la segmentectomía anatómica y la resección en cuña acompañados de la resección de los ganglios regionales y mediastinales; sin embargo, la decisión de alguno de estos procedimientos depende de las características del nódulo y del paciente, y deberá ser realizada exclusivamente por cirujanos altamente capacitados en tratar pacientes con cáncer de pulmón[27].

Actualmente existen dos modalidades de tratamiento quirúrgico para un nódulo pulmonar: la cirugía de mínima invasión o videotoracoscopia, la cual actualmente es el método de elección, ya que representa una técnica con menor molestia para el paciente, menor tiempo de recuperación e inicio de sus actividades cotidianas, con baja morbimortalidad y con los mismos resultados desde el punto de vista oncológicos, y la resección del nódulo mediante toracotomía[28] (Fig. 5).

En la figura 6 se muestra en flujograma para el buen diagnóstico de un nódulo pulmonar solitario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ost DE, Gould MK. Decision making in patients with pulmonary nodules. Am J Respir Crit Care Med. 2012;185(4):363-72.
2. Ost D, Fein AM, Feinsilver SH. The Solitary Pulmonary Nodule. N Engl J Med. 2003;348(25):2535-42.
3. Al-Ameri A, Malhotra P, Thygesen H, et al. Risk of malignancy in pulmonary nodules: A validation study of four prediction models. Lung Cancer. 2015;89(1):27-30.
4. Swensen SJ, Silverstein MD, Ilstrup DM, Schleck CD, Edell ES. The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. Application to small radiologically indeterminate nodules. Arch Intern Med. 1997;157(8):849-55.
5. Gould MK, Ananth L, Barnett PG, Veterans Affairs SNAP Cooperative Study Group. A clinical model to estimate the pretest probability of lung cancer in patients with solitary pulmonary nodules. Chest. 2007;131(2):383-8.
6. Zhan P, Xie H, Xu C, Hao K, Hou Z, Song Y. Management strategy of solitary pulmonary nodules. J Thorac Dis. 2013;5(6):824-9.
7. Wahidi MM, Govert JA, Goudar RK, Gould MK, McCrory DC, American College of Chest Physicians. Evidence for the Treatment of Patients With Pulmonary Nodules: When Is It Lung Cancer? Chest. 2007;132(3):94S-107S.
8. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. Lancet. 1999;354(9173):99-105.
9. Torre Bouscoulet L, De la Garza Salazar J, García Sancho Figueroa C, Palomar Lever A. Generalidades del cáncer de pulmón de células no pequeñas. En: Arriete Rodríguez O, Guzmán de Alba E, eds. Cáncer de pulmón de células no pequeñas. México; 2016. p. 1-14.
10. Naidich DP, Bankier AA, MacMahon H, et al. Recommendations for the Management of Subsolid Pulmonary Nodules Detected at CT: A Statement from the Fleischner Society. Radiology. 2013;266(1):304-17.
11. Gurney JW, Lyddon DM, McKay JA. Determining the likelihood of malignancy in solitary pulmonary nodules with Bayesian analysis. Part II. Application. Radiology. 1993;186(2):415-22.
12. Heitzman ER, Markarian B, Raasch BN, Carsky EW, Lane EJ, Berlow ME. Pathways of tumor spread through the lung: radiologic correlations with anatomy and pathology. Radiology. 1982;144(1):3-14.
13. Winer-Muram HT. The Solitary Pulmonary Nodule. Radiology. 2006;239(1):34-49.
14. Truong MT, Ko JP, Rossi SE, et al. Update in the Evaluation of the Solitary Pulmonary Nodule. RadioGraphics. 2014;34(6):1658-79.
15. Grewal RG, Austin JH. CT demonstration of calcification in carcinoma of the lung. J Comput Assist Tomogr. 1994;18(6):867-71.
16. Lee HY, Choi YL, Lee KS, et al. Pure Ground-Glass Opacity Neoplastic Lung Nodules: Histopathology, Imaging, and Management. Am J Roentgenol. 2014;202(3):W224-33.
17. Swensen SJ, Viggiano RW, Midthun DE, et al. Lung Nodule Enhancement at CT: Multicenter Study. Radiology. 2000;214(1):73-80.
18. Nathan MH, Collins VP, Adams RA. Differentiation of Benign and Malignant Pulmonary Nodules by Growth Rate. Radiology. 1962;79(2):221-32.
19. Aoki T, Nakata H, Watanabe H, et al. Evolution of Peripheral Lung Adenocarcinomas. Am J Roentgenol. 2000;174(3):763-8.
20. Cronin P, Dwamena BA, Kelly AM, Bernstein SJ, Carlos RC. Solitary pulmonary nodules and masses: a meta-analysis of the diagnostic utility of alternative imaging tests. Eur Radiol. 2008;18(9):1840-56.
21. Yilmaz F, Tastekin G. F-FDG PET in evaluation of solitary pulmonary nodules. Int J Clin Exp Med. 2015;8(1):45-51.
22. Gould MK, Donington J, Lynch WR, et al. Evaluation of Individuals With Pulmonary Nodules: When Is It Lung Cancer? Chest. 2013;143(5):e93S-e120S.
23. Ng YL, Patsios D, Roberts H, et al. CT-guided percutaneous fine-needle aspiration biopsy of pulmonary nodules measuring 10 mm or less. Clin Radiol. 2008;63(3):272-7.
24. Rivera MP, Mehta AC, American College of Chest Physicians. Initial Diagnosis of Lung Cancer. Chest. 2007;132(3):131S-48.
25. Baldwin DR. Management of pulmonary nodules according to the 2015 British Thoracic Society guidelines. Key messages for clinical practice. Polish Arch Intern Med. 2016;126(4):262-74.
26. Sihoe ADL, Hiranandani R, Wong H, Yeung ESL. Operating on a suspicious lung mass without a preoperative tissue diagnosis: pros and cons. Eur J Cardiothorac Surg. 2013;44(2):231-7; discussion 237.
27. Liu Y, Huang C, Liu H, Chen Y, Li S. Sublobectomy versus Lobectomy for stage IA (T1a) non-small-cell lung cancer: a meta-analysis study. World J Surg Oncol. 2014;12(1):138.
28. Cai Y, Fu X, Xu Q, Sun W, Zhang N. Thoracoscopic Lobectomy versus Open Lobectomy in Stage I Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. PLoS One. 2013;8(12):e82366.

CAPÍTULO **18**

Cáncer de pulmón de células no pequeñas

R.R. Trejo Rosales y Y. Remolina Bonilla

CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS

Epidemiología

El cáncer de pulmón (CP), una enfermedad rara a principios del siglo XX, constituye actualmente una de las más frecuentes a nivel mundial, con casi 2,000,000 de casos diagnosticados en 2012. La incidencia del CP depende de variables como la edad, el género, la etnia, el estado socioeconómico y la ubicación geográfica[1]. La mortalidad es alarmante, con 1.6 millones de casos fatales registrados en 2012 en el mundo, con lo que una de cada cinco muertes por cáncer se debe a esta entidad. El comportamiento de las tasas de mortalidad en la geografía mundial es desigual, con una tendencia descendente en países desarrollados como Canadá, los EE.UU., Inglaterra y Australia, tendencia notoria desde la década de 1970. Esto también es cierto para algunos países en vías de desarrollo como Argentina, Chile, Costa Rica y México[2]. Sin embargo, las tasas de incidencia y mortalidad se mantienen en aumento en otros países en vías de desarrollo en África, Asia y Sudamérica, donde el inicio del hábito tabáquico ha sido relativamente tardío. En un estudio mexicano de 2012 realizado por Meneses, et al., se evidenciaron mayores tasas de mortalidad en los estados del norte del país, en contraste con los estados del sur, diferencia atribuible a los patrones del hábito tabáquico[3].

Etiología

Tabaquismo como factor de riesgo más importante para el cáncer de pulmón

En más del 80% de los casos en hombres y el 50% de los casos en mujeres, el tabaco es la causa del desarrollo de CP[4]. Esta asociación fue establecida en 1964 por el *Surgeon General's Report*, con un impacto favorable en salud pública. La prevalencia de tabaquismo en los hombres disminuyó del 51 al 21.6% en 2014 en los EE.UU., y en las mujeres la disminución fue del 33.3 al 16.5%. Aun con ello, se estima que 1,300 millones de personas alrededor del mundo fuman. Esta adicción tiene un comportamiento descendiente en países desarrollados; sin embargo, se mantiene o incluso ha aumentado en países en vías de desarrollo.

Se han caracterizado más de 8,000 compuestos en el tabaco y el humo que éste produce, de los cuales 70 son clasificados como carcinógenos según la *International Agency for Research on Cancer*. Los más importantes son los hidrocarbonos aromáticos policíclicos, las aminas aromáticas, las nitrosaminas volátiles, aldehídos e hidrocarbonos volátiles, metales (níquel, arsénico y cromo), el radioelemento ^{210}Po y otros elementos orgánicos. La pieza clave en las carcinogénesis por tabaco son los aductos de ADN formados. Éstos habitualmente son eliminados por los sistemas enzimáticos reparadores de bases de ADN. Sin embargo, si éstos son ineficientes o sobrepasados, los aductos de ADN ocasionan codificación errónea, con mutación de genes supresores tumorales como *TP53, RASSF1A* y *FHIT*. En este proceso también pueden intervenir algunos epigenéticos que favorecen la transformación maligna.

Otros factores de riesgo para cánceres de pulmón distintos al tabaquismo: exposición a biomasa, polución aérea y exposición a radón

Existen otros factores de riesgo que deben tenerse en mente en pacientes no fumadores con CP (Fig. 1)[5]. La evidencia indica que la exposición a biomasa está ligada al desarrollo de CP. En un metaanálisis realizado en población china en 2006 se encontró una *odds ratio* de 2.12 (intervalo de confianza [IC]: 1.81-2.47) para desarrollar CP en pacientes expuestos a biomasa. Un estudio realizado en el Instituto Nacional de Cancerología por Arrieta, et al.[6] se relacionó la exposición a biomasa con adenocarcinoma con mutación del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

La concentración de estos contaminantes en el medio ambiente, entre los que se cuentan el ozono, dióxido de nitrógeno, dióxido de azufre y la materia particulada (PM) («*particulate matter*»), depende del parque vehicular, las

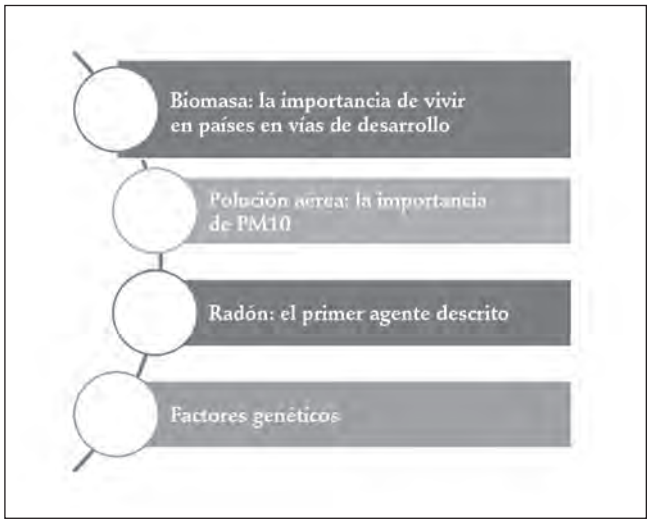


Figura 1. Otros factores de riesgo para CP.

emisiones de fábricas y la dirección de las corrientes aéreas. Estos contaminantes han sido asociados a riesgo aumentado de distintos tipos de cáncer. Se estima que, a nivel mundial, el 19% de todas las neoplasias son atribuibles al medio ambiente, lo que provoca cerca de 1,3 millones de defunciones anuales.

El estudio más importante, por tratarse de un estudio prospectivo, que busca una relación causal entre polución aérea y CP es el ESCAPE[7], el cual constituye un análisis de 17 cohortes europeas de nueve países europeos donde se analizaron niveles de PM10, PM2.5 y óxidos de nitrógeno. La cohorte completa, con más de 300,000 personas y 2,095 casos de CP, mostró una asociación estadísticamente significativa entre CP y PM10 (*hazard ratio* [HR]: 1.22; IC 95%: 1.03-1.45]. Para PM2.5 el HR fue de 1.18 (IC 95%: 0.96-1.46). No se encontró asociación con óxidos de nitrógeno.

Otro factor de riesgo asociado a CP es la exposición al radón, un gas inerte producido de la desintegración del uranio y una causa ambiental importante de CP. El radón está presente en el suelo, las rocas y las aguas subterráneas, y se puede acumular en los hogares. Los productos de desintegración del radón, el polonio 218 y el polonio 214, son capaces de emitir partículas α, unas partículas de alta energía y alta masa que constan de dos protones y dos neutrones que causan mutaciones de bases de ADN y roturas de la cadena cromosómica, lo cual está ligado a su potencial carcinogénico

En cuanto a los factores genéticos del CP destaca el estudio EAGLE, en el que el riesgo relativo de CP asociado con una historia familiar positiva, ajustado por edad, sexo, residencia, educación y tabaquismo, fue de 1.57 (IC 95%: 1.25-1.98). En pacientes no fumadores con CP se ha sugerido un locus de susceptibilidad. Los sitios identificados como probables son los cromosomas 6q, 5p15.33 (TERT), 13q31.3 (GPC5), 15q25 y 6p21[5].

Cuadro clínico del cáncer de pulmón

Los síntomas más frecuentes del CP son debilidad generalizada, fatiga, pérdida de peso, tos, expectoración hemoptoica y disnea, todos ellos síntomas relacionados al crecimiento local de la neoplasia. Otros pacientes tendrán síntomas en relación a los sitios de enfermedad metastásica, como dolor óseo, cefalea o síndrome de vena cava superior, entre otros. Finalmente, algunos pacientes pueden presentarse con síndromes paraneoplásicos. Hasta el 10% de los pacientes pueden estar asintomáticos.

Diagnóstico y etapificación del cáncer de pulmón

El CP representa un reto diagnóstico que habitualmente inicia con una masa o nódulo pulmonar en una placa de tórax. El estudio subsecuente indicado es una tomografía de tórax, que permite evaluar la extensión local de la enfermedad y el posible involucramiento mediastinal. Después se requiere el diagnóstico histológico. Para éste es determinante la ubicación de la tumoración. En el caso de lesiones periféricas se prefiere la biopsia guiada por ultrasonido o tomografía para toma de tru-cut. La broncoscopia es de elección para lesiones centrales. La etapificación del mediastino es fundamental. El estándar de oro es la mediastinoscopia; sin embargo, también puede utilizarse la tomografía con emisión de positrones-tomografía computarizada (PET-CT). Si la tomografía y la PET son negativas, puede obviarse la mediastinoscopia; sin embargo, todo resultado anormal por imagen debe confirmarse por patología. Aun cuando no se realice mediastinoscopia, los ganglios del mediastino deben ser evaluados durante el procedimiento quirúrgico. En pacientes de bajo riesgo de enfermedad mediastinal con ganglios N1 (hiliares y peribronquiales ipsilaterales) puede utilizarse el ultrasonido endobronquial. La tomografía o resonancia de cráneo están recomendadas en pacientes con ganglios positivos o con síntomas de sistema nervioso central. Se usa la séptima edición del TNM de la *American Joint Committee on Cancer* para la etapificación de la enfermedad[8] (Tabla 1).

Tratamiento de etapas localizadas y localmente avanzadas

Tratamiento del cáncer de pulmón en etapas clínicas I y II

Aproximadamente un 30% de los pacientes con CP se presentan en estas etapas, cuyo tratamiento inicial consiste

Tabla 1.

Etapa clínica	T	N	M	Supervivencia a 5 años
IA	T1	N0	M0	50%
IB	T2a	N0	M0	47%
IIA	T1 T2a T2b	N1 N1 N0	M0	36%
IIB	T2b T3	N1 N0	M0	26%
IIIA	T1-3 T3 T4	N2 N1 N0-1	M0	19%
IIIB	T4 T1-4	N2 N3	M0	7%
IV	T1-4	N0-3	M1	2%

en la cirugía con intento curativo, siendo de elección la lobectomía, la cual ha demostrado menores tasas de recurrencia local y mayor supervivencia[9]. También debe incluir disección ganglionar que incluya ganglios bronquiales, hiliares y mediastinales según localización y lateralidad. Sin embargo, a pesar del tratamiento quirúrgico un número significativo de pacientes tendrán recurrencia y eventualmente morirán por la enfermedad, por lo que una estrategia adyuvante con quimioterapia surge como una maniobra para aumentar la supervivencia. Para las etapas IA de CP la quimioterapia posterior a la cirugía no ha demostrado beneficio y se ha asociado a peor supervivencia (HR: 1.40; IC 95%: 0.95-2.06)[10], y para las etapas IB la quimioterapia adyuvante (QA) sólo ha demostrado beneficio en el subgrupo de pacientes con tumores ≥ 4 cm (HR: 0.69; IC 95%: 0.48-0.99; p = 0.04)[11]. En la actualidad la recomendación es ofrecer QA con esquemas basados en platinos (mejores resultados con vinorelbina-cisplatino) en pacientes con etapas clínicas II y IIIA completamente resecados[12]. En la tabla 2 se describen los estudios más relevantes sobre QA[13].

Etapa III

El tratamiento de la etapa III irresecable consiste en la quimiorradioterapia (QTRT) concomitante definitiva, en la que la radioterapia ofrece control local (dosis: 60-66 Gy), y la quimioterapia (esquema basado en platino), manejo de la enfermedad micrometastásica y también sirve de radiosensiblizador[14]. El beneficio absoluto demostrado de la QTRT concomitante en la supervivencia global (SG) es del 4.5% a cinco años y del 6.1% en la progresión locorregional a cinco años[15]. Con la intención de aumentar el control sistémico de la enfermedad se propuso la quimioterapia de inducción o de consolidación en asociación con la QTRT, obteniendo resultados negativos en supervivencia y aumentando la toxicidad.

La enfermedad resecable hace referencia, en general, a la etapa IIIA no voluminosa, cuyo tratamiento es controvertido pero dirigido al control local (cirugía y/o radioterapia) y posteriormente manejo sistémico con quimioterapia. Las posibles combinaciones incluyen cirugía seguida de QA con o sin radioterapia, quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía y QTRT. Sin embargo, hasta el momento no se ha demostrado superioridad de una estrategia local sobre la otra en la SG[16]. En caso de hallazgo de N2 posterior a la cirugía se recomienda QA seguida de radioterapia adyuvante[17].

Tratamiento del cáncer de pulmón metastásico

Uno de los tópicos más dinámicos en el temario del CP es precisamente el tratamiento de la enfermedad avanzada. En las últimas dos décadas hemos visto la transición de tratamientos no personalizados de tipo quimioterapia citotóxica a terapias dirigidas a sitios puntuales de vías de señalización celulares, esto es, terapias blanco (TB), para posteriormente volver a tratamientos no personalizados que activan las células T para que sean éstas las que tengan un efecto sobre las células neoplásicas, esto es, la inmunoterapia (IT). La IT no sólo difiere en los mecanismos de acción, sino también en el perfil de reacciones adversas que

Tabla 2.

Estudio	n	Etapas	Esquema de QA	Supervivencia a 5 años		p
				QA	Control	
IALT	1,867	I-III	Cisplatino/Vincristina	44.5%	40.4%	< 0.03
JBR.10	482	IB-II	Cisplatino/Vinorelbina	69%	54%	0.04
ANITA	840	IB-IIIA	Cisplatino/Vinorelbina	51.2%	42%	0.02
CALGB 9633	344	IB	Carbo/Paclitaxel	57%	59%	0.12
Metaanálisis LACE	4,584	I-IIIA	Basado en platino	48.8%	43.5%	0.004

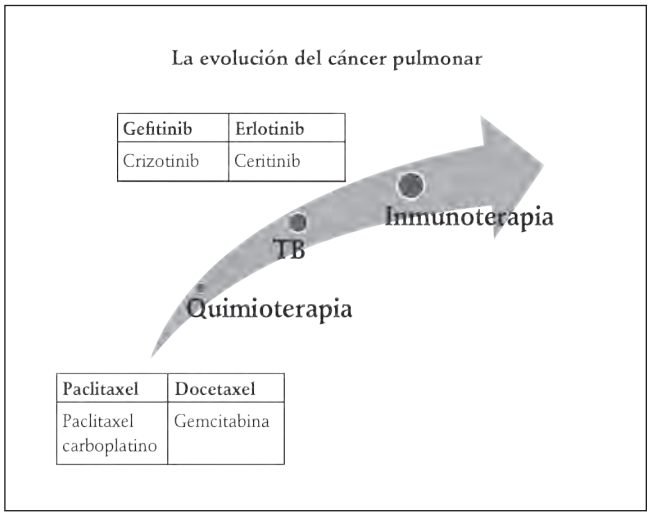


Figura 2. Evolución del tratamiento del CP.

Figura 3. Mutaciones relevantes en el CP.

requieren monitoreos especiales y conocimiento por el personal que trabaja con enfermos con cáncer. Este apartado es una revisión histórica breve en la terapéutica del CP metastásico (Fig. 2).

Papel de la quimioterapia en el tratamiento del cáncer de pulmón metastásico

El objetivo del tratamiento en pacientes con CP avanzado es mejorar la calidad de vida y extender la supervivencia. En este sentido, un metaanálisis con más de 2,000 pacientes mostró que existe un beneficio del 7% en la supervivencia a un año en pacientes que reciben quimioterapia en comparación a mejores cuidados de soporte. Los estudios con dos fármacos de quimioterapia, que en el CP incluyen siempre un platino, muestran tasas de respuesta de la enfermedad que van del 17 al 32%. Las reacciones adversas son distintas entre los diferentes esquemas de quimioterapia disponibles, por lo que se recomienda ajustar a las preferencias, edad y comorbilidades del paciente. En pacientes con histología no epidermoide, vírgenes a tratamiento, un estudio (el más grande estudio de quimioterapia que existe) demostró en 2008 la superioridad del doblete pemetrexed con cisplatino sobre gemcitabina con cisplatino, por lo que en la actualidad representa una excelente opción en pacientes con esta histología[18,19].

Terapia blanco en el tratamiento del cáncer de pulmón avanzado

El desarrollo de la TB tiene como premisa que el CP es una enfermedad heterogénea, subcategorizada por mutaciones *driver* que predicen respuesta a la TB. Las mutaciones más importantes por su frecuencia y por la disponibilidad de fármacos contra ellas son EGFR y ALK (Figura 3). Los estudios iniciales que utilizaron TB en el CP como una enfermedad homogénea fallaron. Sin embargo, un estudio de 2004 mostró por primera vez mejores desenlaces oncológicos en pacientes con mutaciones somáticas en los exones 19 y 21, ubicadas en el dominio tirosina cinasa del EGFR tratados con TB[20]. Estudios en fase III realizados posteriormente mostrarían superioridad de las tres principales TB (gefitinib, erlotinib y afatinib) contra EGFR sobre la quimioterapia convencional. En base a estos estudios, la terapia anti-EGFR se estableció como el tratamiento estándar en pacientes con CP metastásico con las mutaciones descritas, tomando no sólo en cuenta los mejores desenlaces oncológicos, sino también el mejor perfil de toxicidad, con menos reacciones adversas hematológicas, neuropatía, fatiga y alopecia. La mutación de EGFR está presente en el 33.2% de la población mexicana, en el 15% de la población anglosajona y en el 40% de la población asiática. El fenotipo clásico, pero no definitivo, de pacientes con esta mutación es de mujeres, no fumadoras, de origen asiático con histología de adenocarcinoma. Existen mutaciones en el receptor de EGFR que confieren resistencia a las TB convencionales de primera y segunda generación (gefitinib, erlotinib y afatinib). Particularmente importante es la mutación T790M en el exón 20 de EGFR, que predice la falta de respuesta a estos fármacos. Para superar la resistencia conferida por esta mutación, se cuenta ahora con un fármaco activo de tercera generación, osimertinib, que ha mostrado ser activo tanto en primera como en segunda línea de tratamiento[21].

Para los pacientes con adenocarcinoma de pulmón con mutación de ALK, presente en el 2-7%, crizotinib, alectinib y ceritinib han mostrado mejores desenlaces oncológicos sobre la quimioterapia convencional y constituyen en la

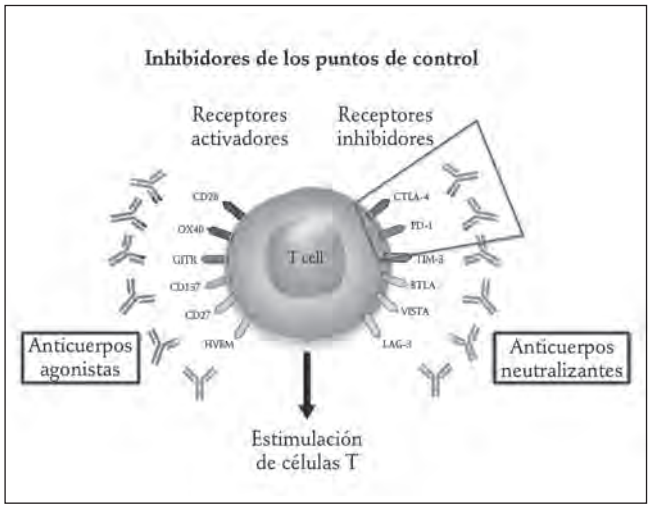


Figura 4. Puntos de control suceptibles de inhibición.

actualidad la primera línea de tratamiento. Basándose en el estudio ALEX, alectinib supera en términos de desenlaces oncológicos a crizotinib[22-24].

Inmunoterapia en cáncer de pulmón avanzado

El sistema inmune (SI) juega un papel primordial en el control del cáncer. Los escenarios posibles de la interacción tumor-sistema inmunológico son la eliminación, equilibrio, escape y evasión a la destrucción inmune. Las células tumorales expresan diversos mecanismos que evitan la autoinmunidad en células normales y se consideran mecanismos de evasión.

El conocimiento de estos mecanismos ha permitido planear terapias contra el cáncer dirigidas a inhibir los puntos de control que permitían que las neoplasias evadieran el SI. Los puntos de control contra los cuales se han creado terapéuticas son PD1 y CTLAA-4 (Figura 4); sin embargo, fármacos contra otros puntos de control están en desarrollo[25]. Nivolumab, un agente inmunomodulador anti-PD1, ha demostrado ser superior a la quimioterapia en la segunda línea del tratamiento de CP en términos de desenlaces oncológicos con un mejor perfil de toxicidad en base a los resultados de los estudios CheckMate 017 y 057[26], al igual que atezolizumab en base al estudio OAK[27]. Pembrolizumab fue aprobado en primera y segunda línea de tratamiento en base a los estudios Keynote 001 y 024, particularmente en pacientes con expresión de PD-L1 de más del 50%[28].

BIBLIOGRAFÍA

1. Sano H. International Comparisons of Cumulative Risk of Lung Cancer, from Cancer Incidence in Five Continents Vol. VIII. Jpn J Clin Oncol. 2006;36(5):334-5.
2. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin. 2014;64(1):9-29.
3. Mathers CD, Fat DM, Inoue M, Rao C, López AD. Counting the dead and what they died from: An assessment of the global status of cause of death data. Bull World Health Organ. 2005;83(3):171-7.
4. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. Chest. 2003;123(1 Suppl):21S-49S.
5. Couraud S, Zalcman G, Milleron B, Morin F, Souquet PJ. Lung cancer in never smokers - A review. Eur J Cancer. 2012;48(9):1299-311.
6. Arrieta O, Cardona AF, Federico Bramuglia G, et al. Genotyping Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) in Latin America. J Thorac Oncol. 2011;6(11):1955-9.
7. Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R, et al. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: Prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). Lancet Oncol. 2013;14(9):813-22.
8. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumours. J Thorac Oncol. 2007;2(8):706-14.
9. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg. 1995;60(3):615-23.
10. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: A pooled analysis by the LACE collaborative group. J Clin Oncol. 2008;26(21):3552-9.
11. Strauss GM, Herndon JE 2nd, Maddaus MA, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. J Clin Oncol. 2008;26:5043-51.
12. Kris MG, Gaspar LE, Chaft JE, et al. Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I to IIIA Completely Resected Non–Small-Cell Lung Cancers: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2017;35(25):2960-74.
13. Douillard JY. Adjuvant chemotherapy of non-small-cell lung cancer. Eur J Cancer, Suppl. 2013;11(2):131-6.
14. Yoon SM, Shaikh T, Hallman M. Therapeutic management options for stage III non-small cell lung cancer. World J Clin Oncol. 2017;8(1):1.
15. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2010;28(13):2181-90.
16. Van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst. 2007;99(6):442-50.
17. Robinson CG, Patel AP, Bradley JD, et al. Postoperative radiotherapy for pathologic N2 non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: a review of the National Cancer Data Base. J Clin Oncol. 2015;33(8):870-6.
18. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of Four Chemotherapy Regimens for Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2002;346(2):92-8.
19. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2008;26(21):3543-51.
20. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non–Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. N Engl J Med. 2004;350(21):2129-39.
21. Jänne PA, Yang JCH, Kim DW, et al. AZD9291 in EGFR Inhibitor–Resistant Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015;372(18):1689-99.
22. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK -Positive Lung Cancer. N Engl J Med. 2014;371(23):2167-77.
23. Shaw AT, Solomon B. Targeting anaplastic lymphoma kinase in lung cancer. Clin Cancer Res. 2011;17(8):2081-6.
24. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. Nature. 2007;448(7153):561-6.
25. Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. Nature. 2011;480(7378):480-9.
26. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015;373(17):1627-39.
27. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2017;389:255-65.
28. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2016;375(19):1823-33.

CAPÍTULO 19

Timoma y carcinoma tímico

J.A. Alatorre Alexander

GENERALIDADES

El timoma y el carcinoma tímico son neoplasias muy poco frecuentes tanto en México como en el resto del mundo. A pesar de ser considerada una enfermedad rara, se estima que los timomas se presentan en 1.5 casos/1,000,000 de habitantes y el carcinoma tímico con menor frecuencia. En conjunto, el timoma y el carcinoma tímico son las neoplasias más frecuentes que se ubican en el mediastino anterior.

El timo es un órgano que se encuentra localizado en la parte anterior del mediastino, el cual está compuesto por una corteza, la cual consiste principalmente de células epiteliales, timocitos (linfocitos tímicos), linfocitos y corpúsculos de Hassall (células epiteliales queratinizadas degeneradas). El timo es un órgano que crece desde el nacimiento, llegando a un tope en la pubertad, cuando éste involuciona y se atrofia, manteniéndose así el resto de la vida adulta. El timo está involucrado principalmente en el proceso y maduración de los linfocitos T.

Los timomas y los carcinomas tímicos son las neoplasias más frecuentes que surgen del timo, representando el 50% de las masas que se encuentran en el mediastino anterior. Éstas se presentan en pacientes entre los 40 y 60 años. Hasta el momento no existen factores de riesgo relacionados con estas enfermedades.

La mayoría de los pacientes con timomas se encuentran asintomáticos. Esta neoplasia, cuando produce síntomas, puede presentarse con dolor torácico, disnea y tos o incluso con síndrome de vena cava. La presencia de síndromes paraneoplásicos, como la miastenia *gravis*, la cual es el síndrome más frecuente asociado a timomas, se presenta hasta en el 50% de los casos, pero es extremadamente raro en el carcinoma tímico. A los pacientes con miastenia *gravis* generalmente se les diagnostica con enfermedad temprana debido a la presencia de estos síntomas, que llevan al diagnóstico más oportuno. Otros síndromes paraneoplásicos asociados son la aplasia pura de serie roja, inmunodeficiencias (particularmente hipogamaglobulinemia), síndrome de autoinmunidad multiorgánica asociada a timoma (un cuadro caracterizado por *rash* morbiliforme, diarrea crónica y alteración de las enzimas hepáticas).

En el diagnóstico diferencial de masas localizadas en el mediastino anterior se encuentran neoplasias malignas como: timoma, carcinoma tímico, linfoma, timolipomas, carcinoides del timo, tumor de células germinales y metástasis de cáncer de pulmón; y neoplasias no malignas como: bocio intratorácico, quistes tímicos, linfangiomas y aneurismas de la aorta. Esta diferenciación es fundamental, ya que los tratamientos se modifican radicalmente según la condición. El carcinoma tímico debe diferenciarse del carcinoma escamoso pulmonar con metástasis a timo.

Para evaluar adecuadamente una masa mediastinal se recomienda realizar una tomografía computarizada (TC) con contraste intravenoso (iv.) o una imagen por resonancia magnética de tórax (si el paciente no tolera el medio de contraste), y análisis de laboratorios como GCH fracción β y α-fetoproteína para descartar un tumor germinal. Si en el estudio de imagen de tórax se aprecia una masa mediastinal bien circunscrita en el timo, que no se continúa con la glándula tiroides, no se asocia a ganglios sospechosos de malignidad y los marcadores tumorales para tumores germinales es negativa, es mayor la posibilidad de que se trate de una neoplasia epitelial del timo.

Los tumores epiteliales del timo se clasifican en la tabla 1.

El tipo A se compone de un grupo de células fusiformes, con pocos linfocitos, y representa un 9%. El tipo AB es mixto y se compone de dos componentes: uno que semeja al timoma de tipo A y un infiltrado linfocitario (se aprecia en el 24%). El tipo B1 presenta células epiteliales con núcleos vesiculares y nucléolos pequeños, así como linfocitos (13%). El tipo B2 es predominantemente un timoma linfocítico en el cual se observan células con núcleos vesiculares (representa el 24%). El tipo B3 presenta células poligonales o redondas con displasia leve y es conocido como carcinoma bien diferenciado (15%). El carcinoma tímico se presenta con células que presentan marcada atipia.

Tabla 1. Diferentes clasificaciones de tumores epitelialies del timo

OMS	Muller-Hermlink	Levin y Rosal
Timoma	Timoma	Timoma
Tipo A	Tipo medular	Encapsulado
Tipo AB	Tipo mixto	
Tipo B1	Predominantemente cortical	Maligno tipo I (invasor)
Tipo B2	Cortical	
Tipo B3	Carcinoma bien diferenciado	
Carcinoma tímico o timoma tipo C	Carcinoma tímico	Maligno tipo II

ESTADIFICACIÓN Y PRONÓSTICO

Los timomas tienen sobrevidas de aproximadamente el 90% a cinco años, mientras que la sobrevida a cinco años de los carcinomas tímicos es de aproximadamente un 55%. En el estadiaje de los tumores epiteliales del timo existen diversas clasificaciones, como la de Masaoka, la de Koga y la clasificación TNM de Yamakawa-Masaoka, siendo esta última referida en la tabla 2.

MANEJO

No existe un manejo definitivo para el tratamiento de estos pacientes, ya que la información se encuentra muy limitada por el número de casos, lo que ha complicado el desarrollo de ensayos clínicos controlados y, a su vez, poder evaluar de forma adecuada las conductas que seguimos en la actualidad.

En general, se busca identificar aquellos pacientes que son resecables o potencialmente resecables, en los que la cirugía está indicada cuando es posible realizar una resección completa de la lesión. En aquéllos que son potencialmente resecables pero una resección completa parece no ser posible, se recomienda usar terapia neoadyuvante. Y en aquellos pacientes con enfermedad avanzada el tratamiento sistémico es estándar.

Enfermedad operable o potencialmente operable

La resección completa del timo mediante una cirugía abierta vía esternotomía media es el tratamiento estándar en la actualidad. El éxito de sobrevida de esta terapéutica depende de lograr la resección completa del tumor, por

Tabla 2. Clasificación y estadiaje TNM de Yamakawa-Masaoka

Factor T			
T1	Tumor macroscópicamente encapsulado y microscópicamente sin invasión capsular		
T2	Adhesión macroscópica o invasión al tejido graso adyacente o plera mediastinal, o invasión microscópica a la cápsula		
T3	Invasión a órganos vecinos como el pericardio, grandes vasos y pulmón		
T4	Diseminación pleural o pericárdica		
Factor N			
N0	Sin metástasis a ganglios linfáticos		
N1	Metástasis a ganglios mediastinales anteriores		
N2	Metástasis a ganglios intratorácicos, excepto a ganglios mediastinales anteriores		
N3	Metástasis a ganglios extratorácicos		
Factor M			
M0	Sin metástasis hematógenas		
M1	Metástasis hematógenas		
Estadiaje			
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T3	N0	M0
Estadio IVa	T4	N0	M0
Estadio IVb	Cualquier T	N1, 2, 3	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1

Adaptada de Yamakawa, et al. 1991.

lo que es posible que se requiera resecar en algunos casos el pericardio y parénquima pulmonar para obtener márgenes negativos. Los procedimientos de mínima invasión no son recomendados de rutina en estos pacientes, ya que existe poca evidencia de sobrevida global y recurrencia a largo plazo con esta técnica; aunque en una revisión sistemática de pacientes con timomas se reportó una sobrevida a cinco años de entre el 83 y 100% con cirugía toracoscópica video-asistida, lo que es equivalente a la cirugía abierta, la cual tiene un 80-93% de sobrevida a cinco años, aunque por la naturaleza del estudio probablemente hubo sesgo de selección de pacientes. Cabe mencionar que no se requiere una biopsia previa si la sospecha de un timoma es grande y la posibilidad de resección completa es grande, a diferencia de aquellos casos irresecables o en los que se planea dar un tratamiento neoadyuvante, donde la biopsia es mandatoria.

Todo paciente que se considere candidato a este tipo de cirugía debe ser evaluado por un neurólogo para descartar miastenia *gravis*, con el fin de evitar riesgos asociados a problemas respiratorios que pueden afectar a estos pacientes posterior a la cirugía, y anticiparse y tratar la miastenia antes de llevar al paciente a cirugía. De igual forma se debe tener en cuenta el involucramiento de los nervios frénicos para poder respetarlos en lo posible, ya que la división de ambos también puede generar alteraciones respiratorias importantes, particularmente en aquellos pacientes con miastenia *gravis*, por lo que se recomienda una adecuada valoración con pruebas de funcionamiento respiratorio previas a la cirugía.

El papel de la radioterapia postoperatoria (PORT) en timoma y carcinoma tímico se encuentra basada en información retrospectiva, y las recomendaciones se con las limitantes que esto conlleva, por lo que su uso, a pesar de que estudios analizando esta estrategia han resultado positivos, permanece controversial. El estudio japonés, retrospectivo, de 1,265 casos de pacientes con timoma y carcinoma tímico realizado por la Asociación Japonesa de Investigación del Timo sugiere que en pacientes con etapa II y III que recibieron PORT hubo un beneficio en la sobrevida libre de recurrencia, pero no mostró un impacto en la sobrevida global. Aunque un estudio retrospectivo de la base de datos del *Surveillance Epidemiology and End Results* sí sugiere un beneficio modesto en la sobrevida global, encontrando particularmente el beneficio en aquellos pacientes con etapa III y IV.

La PORT debe considerarse en aquellos pacientes con timoma etapa II que presenten bordes positivos microscópicos (R1), en aquéllos de alto grado y tumores grandes, ya que la PORT parece reducir la posibilidad de recurrencia. También está indicada en todos aquellos pacientes con etapa III de timoma. Generalmente la dosis es de 45-50 Gy (excepto cuando la cirugía fue R2, donde se recomienda llevar a 60 Gy). En el subgrupo con márgenes positivos macroscópicos se recomienda dar quimioterapia concomitante. En pacientes con etapa I no se recomienda dar PORT.

Tratamiento multimodal

Los pacientes que se presentan con enfermedad etapa III o IVa (con afección a pericardio, pulmón o grandes vasos) y que son potencialmente operables son candidatos a recibir quimioterapia preoperatoria y, después de la cirugía, PORT.

La información que existe acerca de la quimioterapia neoadyuvante en este contexto está también limitada a información retrospectiva, por lo que aún no se cuenta con información que nos permita conocer cuál es el mejor esquema, si la combinación con radioterapia concomitante es más efectiva o el número de ciclos a administrar; pero con la información que se tiene, la tasa de respuestas a la quimioterapia neoadyuvante o quimiorradioterapia varían entre 70 y 100%, con tasas de resecabilidad que oscilan entre 35 y 70% en los diferentes estudios. Generalmente, los esquemas que se ocupan de quimioterapia son semejantes a aquellos utilizados en enfermedad avanzada.

Enfermedad no operable

En los pacientes con enfermedad etapa III o IV que se encuentran con enfermedad extensa pleural o pericárdica, y/o que su enfermedad se encuentra técnicamente

Tabla 3. Esquemas utilizados para el tratamiento de neoplasias del timo

CAP	Cisplatino 50 mg/m^2 iv.	Día 1 cada 3 semanas
	Doxorubicina 50 mg/m^2 iv.	
	Ciclofosfamida 500 mg/m^2 iv.	
CAP con prednisona	Cisplatino 30 mg/m^2 iv.	Días 1-3 cada 3 semanas
	Doxorubicina 20 mg/m^2 iv.	Días 1-3 en IC cada 3 semanas
	Ciclofosfamida 500 mg/m^2 iv.	Día 1 cada 3 semanas
	Prednisona 100 mg/m^2 iv.	Días 1-5 cada 3 semanas
ADOC	Cisplatino 50 mg/m^2 iv.	Día 1 cada 3 semanas
	Doxorubicina 40 mg/m^2 iv.	Día 1 cada 3 semanas
	Vincristina 0.6 mg/m^2 iv.	Día 3 cada 3 semanas
	Ciclofosfamida 700 mg/m^2 iv.	Día 4 cada 3 semanas
PE	Etopósido 120 mg/m^2 iv.	Días 1-3 cada 3 semanas
	Cisplatino 60 mg/m^2 iv.	Día 1 cada 3 semanas
VIP	Etopósido 75 mg/m^2 iv.	Días 1-4 cada 3 semanas
	Ifosfamida 1.2 g/m^2 iv.	Días 1-4 cada 3 semanas
	Cisplatino 20 mg/m^2 iv.	Días 1-4 cada 3 semanas
Paclitaxel y carboplatino	Paclitaxel 225 mg/m^2 iv.	Día 1 cada 3 semanas
	Carboplatino AUC 6	Día 1 cada 3 semanas

irresecable, el tratamiento sistémico y paliativo con quimioterapia, y en ocasiones con radioterapia, está indicado.

En los timomas, un tumor muy quimiosensible, la quimioterapia ofrece tasas de respuestas que varían según los diferentes esquemas entre 50 y 80% de respuesta global, con aproximadamente un 10% de respuestas completas según los diferentes estudios, siendo las combinaciones con platino/adriamicina las que se prefieren.

El carcinoma tímico, a diferencia del timoma, responde poco a la quimioterapia, y se recomienda el tratamiento con paclitaxel y carboplatino, ya que es la combinación con mayor tasa de respuestas en los diferentes ensayos clínicos.

La tabla 3 muestra los esquemas utilizados para el tratamiento de neoplasias del timo.

El tratamiento de segunda línea puede incluir sunitinib, pemetrexed, everolimus, paclitaxel, ocreótido, gemcitabina, 5-fluorouracilo, etopósido e ifosfamida.

Seguimiento de pacientes resecados

Se recomienda realizar una TC de tórax cada seis meses por dos años y posteriormente anual hasta los 10 años.

BIBLIOGRAFÍA

Abdel Razek AA, Khairy M, Nada N. Diffusion-weighted MR imaging in thymic epithelial tumors: correlation with World Health Organization classification and clinical staging. Radiology. 2014;273(1):268-75.

Bisagni G, Rossi G, Cavazza A, et al. Long lasting response to the multikinase inhibitor bay 43-9006 (Sorafenib) in a heavily pretreated metastatic thymic carcinoma. J Thorac Oncol. 2009;4(6):773-5.

Blossom GB, Ernstoff RM, Howells GA, et al. Thymectomy for myasthenia gravis. Arch Surg. 1993;128(8):855-62.

Davenport E, Malthaner RA. The role of surgery in the management of thymoma: a systematic review. Ann Thorac Surg. 2008;86(2):673-84.

Detterbeck FC. Clinical value of the WHO classification system of thymoma. Ann Thorac Surg. 2006;81(6):2328-34.

Eng TY, Fuller CD, Jagirdar J, et al. Thymic carcinoma: state of the art review. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;59(3):654-64.

Engels EA, Pfeiffer RM. Malignant thymoma in the United States: demographic patterns in incidence and associations with subsequent malignancies. Int J Cancer. 2003;105(4):546-51.

Engels EA. Epidemiology of thymoma and associated malignancies. J Thorac Oncol. 2010;5(10 Suppl 4):S260-5.

Falkson CB, Bezjak A, Darling G, et al. The management of thymoma: a systematic review and practice guideline. J Thorac Oncol. 2009;4(7):911-9.

Filosso PL, Evangelista A, Ruffini E, et al. Does myasthenia gravis influence overall survival and cumulative incidence of recurrence in thymoma patients? A Retrospective clinicopathological multicentre analysis on 797 patients. Lung Cancer. 2015;88(3):338-43.

Fornasiero A, Daniele O, Ghiotto C, et al. Chemotherapy for invasive thymoma. A 13-year experience. Cancer. 1991;68(1):30-3.

Forquer JA, Rong N, Fakiris AJ, et al. Postoperative radiotherapy after surgical resection of thymoma: differing roles in localized and regional disease. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;76(2):440-5.

Giaccone G, Ardizzoni A, Kirkpatrick A, et al. Cisplatin and etoposide combination chemotherapy for locally advanced or metastatic thymoma. A phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. J Clin Oncol. 1996;14(3):814-20.

Goómez D, Komaki R, Yu J, et al. Radiation therapy definitions and reporting guidelines for thymic malignancies. J Thorac Oncol. 2011;6(7 Suppl 3):S1743-8.

Gripp S, Hilgers K, Wurm R, Schmitt G. Thymoma: prognostic factors and treatment outcomes. Cancer. 1998;83(8):1495-503.

Hamaji M, Ali SO, Burt BM. A meta-analysis of induction therapy for advanced thymic epithelial tumors. Ann Thorac Surg. 2015;99(5):1848-56.

Hamaji M, Ali SO, Burt BM. A meta-analysis of surgical versus nonsurgical management of recurrent thymoma. Ann Thorac Surg. 2014;98(2):748-55.

Hamaji M, Kojima F, Omasa M, et al. A meta-analysis of debulking surgery versus surgical biopsy for unresectable thymoma. Eur J Cardiothorac Surg. 2015;47(4):602-7.

Haniuda M, Kondo R, Numanami H, et al. Recurrence of thymoma: clinicopathological features, re-operation, and outcome. J Surg Oncol. 2001;78(3):183-8.

Huang J, Rizk NP, Travis WD, et al. Feasibility of multimodality therapy including extended resections in stage IVA thymoma. J Thorac Cardiovasc Surg. 2007;134(6):1477-83.

Kim DJ, Yang WI, Choi SS, et al. Prognostic and clinical relevance of the World Health Organization schema for the classification of thymic epithelial tumors: a clinicopathologic study of 108 patients and literature review. Chest. 2005;127(3):755-61.

Kim ES, Putnam JB, Komaki R, et al. Phase II study of a multidisciplinary approach with induction chemotherapy, followed by surgical resection, radiation therapy, and consolidation chemotherapy for unresectable malignant thymomas: final report. Lung Cancer. 2004;44(3):369-79.

Koga K, Matsuno Y, Noguchi M, et al. A review of 79 thymomas: modification of staging system and reappraisal of conventional division in invasive and non-invasive thymoma. Pathol Int. 1994;44(5):359-67.

Korst RJ, Bezjak A, Blackmon S, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced thymic tumors: a phase II, multi-institutional clinical trial. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;147(1):36-44.

Lemma GL, Lee JW, Aisner SC, et al. Phase II study of carboplatin and paclitaxel in advanced thymoma and thymic carcinoma. J Clin Oncol. 2011;29(15):2060-5.

Li XF, Chen Q, Huang WX, Ye YB. Response to sorafenib in cisplatin-resistant thymic carcinoma: a case report. Med Oncol. 2009;26(2):157-60.

Lim YJ, Kim HJ, Wu HG. Role of Postoperative Radiotherapy in Nonlocalized Thymoma: Propensity-Matched Analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results Database. J Thorac Oncol. 2015;10(9):1357-63.

Litvak AM, Woo K, Hayes S, et al. Clinical characteristic and outcomes for patients with thymic carcinoma: evaluation of Masaoka staging. J Thorac Oncol. 2014;9(12):1810-5.

Loehrer PJ Sr, Jiroutek M, Aisner S, et al. Combined etoposide, ifosfamide, and cisplatin in the treatment of patients with advanced thymoma and thymic carcinoma: an intergroup trial. Cancer. 2001;91(11):2010-5.

Loehrer PJ Sr, Kim K, Aisner SC, et al. Cisplatin plus doxorubicin plus cyclophosphamide in metastatic or recurrent thymoma: final results of an intergroup trial. The Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Southeastern Cancer Study Group. J Clin Oncol. 1994;12(6):1164-8.

Loehrer PJ Sr, Wang W, Johnson DH, et al. Octreotide alone or with prednisone in patients with advanced thymoma and thymic carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Phase II Trial. J Clin Oncol. 2004;22(2):293-9.

Lucchi M, Davini F, Ricciardi R, et al. Management of pleural recurrence after curative resection of thymoma. J Thorac Cardiovasc Surg. 2009;137(5):1185-9.

Marom EM. Advances in thymoma imaging. J Thorac Imaging. 2013;28(2):69-80.

Masaoka A, Hashimoto T, Shibata K, et al. Thymomas associated with pure red cell aplasia. Histologic and follow-up studies. Cancer. 1989;64(9):1872-8.

Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. Cancer. 1981;48(11):2485-92.

Myojin M, Choi NC, Wright CD, et al. Stage III thymoma: pattern of failure after surgery and postoperative radiotherapy and its implication for future study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;46(4):927-33.

National Comprehensive Cancer Network guidelines. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (Acceso el 17 de abril de 2012).

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Thymic Malignancies. V.2.2010. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/thymic.pdf (Acceso el 28 de julio de 2010).

Okumura M, Shiono H, Inoue M, et al. Outcome of surgical treatment for recurrent thymic epithelial tumors with reference to world health organization histologic classification system. J Surg Oncol. 2007;95(1):40-4.

Omasa M, Date H, Sozu T, et al. Postoperative radiotherapy is effective for thymic carcinoma but not for thymoma in stage II and III thymic epithelial tumors: the Japanese Association for Research on the Thymus Database Study. Cancer. 2015;121(7):1008-16.

Pathology & genetics: Tumours of the lung, pleura, thymus and heart. En: Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC, editores. World Health Organization Classification of tumours. Lyon: IARC Press; 2004.

Payne SJ, Krell J, Wilson P, et al. The efficacy of tacrolimus and sirolimus in heavily pre-treated unresectable thymic malignancies. Lung Cancer. 2013;80(2):228-9.

Ruffini E, Detterbeck F, Van Raemdonck D, et al. Thymic carcinoma: a cohort study of patients from the European society of thoracic surgeons database. J Thorac Oncol. 2014;9(4):541-8.

Safieddine N, Liu G, Cuningham K, et al. Prognostic factors for cure, recurrence and long-term survival after surgical resection of thymoma. J Thorac Oncol. 2014;9(7):1018-22.

Schneider PM, Fellbaum C, Fink U, et al. Prognostic importance of histomorphologic subclassification for epithelial thymic tumors. Ann Surg Oncol. 1997;4(1):46-56.

Singhal S, Shrager JB, Rosenthal DI, et al. Comparison of stages I-II thymoma treated by complete resection with or without adjuvant radiation. Ann Thorac Surg. 2003;76(5):1635-41.

Souadjian JV, Enriquez P, Silverstein MN, Pépin JM. The spectrum of diseases associated with thymoma. Coincidence or syndrome? Arch Intern Med. 1974;134(2):374-9.

Ströbel P, Bargou R, Wolff A, et al. Sunitinib in metastatic thymic carcinomas: laboratory findings and initial clinical experience. Br J Cancer. 2010;103(2):196-200.

Ströbel P, Bauer A, Puppe B, et al. Tumor recurrence and survival in patients treated for thymomas and thymic squamous cell carcinomas: a retrospective analysis. J Clin Oncol. 2004;22(8):1501-9.

Thomas A, Rajan A, Berman A, et al. Sunitinib in patients with chemotherapy-refractory thymoma and thymic carcinoma: an open-label phase 2 trial. Lancet Oncol. 2015;16(2):177-86.

Thomas CR, Wright CD, Loehrer PJ. Thymoma: state of the art. J Clin Oncol. 1999;17(7):2280-9.

Tomiyama N, Johkoh T, Mihara N, et al. Using the World Health Organization Classification of thymic epithelial neoplasms to describe CT findings. AJR Am J Roentgenol. 2002;179(4):881-6.

Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. J Thorac Oncol. 2015;10(9):1243-60.

Utsumi T, Shiono H, Kadota Y, et al. Postoperative radiation therapy after complete resection of thymoma has little impact on survival. Cancer. 2009;115(23):5413-20.

Verley JM, Hollmann KH. Thymoma. A comparative study of clinical stages, histologic features, and survival in 200 cases. Cancer. 1985;55(5):1074-86.

Wadhera A, Maverakis E, Mitsiades N, et al. Thymoma-associated multiorgan autoimmunity: a graft-versus-host-like disease. J Am Acad Dermatol. 2007;57(4):683-9.

Welsh JS, Wilkins KB, Green R, et al. Association between thymoma and second neoplasms. JAMA. 2000;283(9):1142-3.

Wilkins KB, Sheikh E, Green R, et al. Clinical and pathologic predictors of survival in patients with thymoma. Ann Surg. 1999;230(4):562-72.

Xu BY, Pirskanen R, Lefvert AK. Antibody dependent cell-mediated cytotoxicity--an additional mechanism in human autoimmune myasthenia gravis. J Neuroimmunol. 1999;99(2):183-8.

Yamakawa Y, Masaoka A, Hashimoto T, et al. A tentative tumor-node-metastasis classification of thymoma. Cancer. 1991;68(9):1984-7.

Zhao Y, Shi J, Fan L, et al. Surgical treatment of thymoma: an 11-year experience with 761 patients. Eur J Cardiothorac Surg. 2016;49(4):1144-9.

CAPÍTULO 20

Cáncer de esófago

M. Herrera Martínez

INTRODUCCIÓN

El cáncer de esófago resulta relevante por el incremento de su incidencia, pero también por su mortalidad, por tanto, es importante su diagnóstico temprano para mejorar la supervivencia de los pacientes con esta enfermedad. Como veremos a continuación, la epidemiología ha cambiado en las últimas décadas debido al cambio en la frecuencia de los dos tipos histológicos más comunes (adenocarcinoma y carcinoma epidermoide), por lo que revisaremos también los factores de riesgo que son distintos para los diferentes tipos de histologías, manifestaciones clínicas, diagnóstico, etapificación y generalidades del tratamiento.

EPIDEMIOLOGÍA

En México se estiman aproximadamente 1,143 casos nuevos de cáncer de esófago por año, con una mortalidad de 1,055 casos por año[1].

Hasta hace unas décadas el tipo histológico más frecuente de cáncer de esófago era el carcinoma epidermoide, pero desde hace unos años el adenocarcinoma se ha convertido en el tipo histológico más frecuente en los países occidentales, debido en gran parte al incremento de la incidencia en los factores de riesgo, como sobrepeso y obesidad[2], y principalmente por el incremento en la incidencia del reflujo gastroesofágico crónico, que juega un papel importante para el desarrollo de esófago de Barrett, posteriormente desarrollo de metaplasia y finalmente adenocarcinoma.

En México, se realizó un estudio retrospectivo en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán durante el periodo comprendido entre 1989 y 2006[3], en el cual se encontró que del periodo comprendido de 1977 a 1988 la frecuencia del adenocarcinoma representó el 11% (6/57) de los casos, en comparación con el periodo comprendido del 1989 a 2006, en el que este tipo histológico representó el 56% (29/52) de los casos, con una asociación significativa entre esófago de Barrett y adenocarcinoma (razón de momios (RM): 14; intervalo de confianza 95%: 1.07-28.8; p = 0.03). La proporción de carcinoma epidermoide y adenocarcinoma cambió de 7:1 en el primer periodo a 0.8:1 en el segundo.

Es importante comprender el cambio en la epidemiología para poder identificar los factores de riesgo y desarrollar estrategias para la prevención y diagnóstico oportuno.

FACTORES DE RIESGO

Revisaremos inicialmente algunas de las características demográficas que se han asociado al cáncer de esófago. En este sentido, se ha reportado que los pacientes mayores de 50 años tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer de esófago[4].

Los individuos de raza blanca tienen dos veces más riesgo de desarrollar cáncer de esófago que los individuos hispanos y 3-4 veces más riesgo que los individuos de raza negra[5]. También se ha observado que los hombres tienen 38 veces más riesgo de desarrollar cáncer de esófago, lo que se podría explicar por el hecho de que los hombres presentan mayor riesgo de desarrollar esófago de Barrett, aunque también se puede deber al retraso en el diagnóstico[6]. Se ha observado que la histología escamosa es más frecuente en el este de Europa y Asia, y el adenocarcinoma en Norteamérica y oeste de Europa.

En México se observó que la edad promedio de presentación del cáncer de esófago de histología de adenocarcinoma es de 57 años y la del carcinoma epidermoide de 62 años (p = 0.02); en cuanto al género, se observó predominantemente en el género masculino en los casos de carcinoma epidermoide (65%, 15/23) y en los casos con adenocarcinoma (52%, 15/29)[3].

Como hemos estado mencionando a lo largo del capítulo, existen diferencias marcadas en los factores de riesgo de acuerdo al tipo histológico. Para comprenderlo mejor, se resumen en la tabla 1.

Debido a la relevancia que tiene para el desarrollo de este tipo de enfermedad el esófago de Barrett, es importante conocer su definición.

Se define como el reemplazo (metaplasia) del epitelio escamoso del esófago por epitelio columnar o glandular, que puede progresar a displasia de bajo grado o de alto grado y en algunos casos a adenocarcinoma de esófago[8]. La edad, el género masculino y el reflujo gastroesófagico de larga evolución predisponen al desarrollo de esófago de Barrett, entre otros factores[9].

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La principal manifestación clínica del cáncer de esófago, independientemente del tipo de histología, es la disfagia progresiva, acompañada de pérdida de peso, debido a la obstrucción del esófago por el tumor; también se puede presentar dolor retroesternal o pirosis. Cuando la enfermedad se encuentra en etapas más avanzadas, se puede presentar regurgitación de saliva y en ocasiones disfonía cuando existe afección del nervio laríngeo recurrente. Puede presentarse también anemia por deficiencia de hierro secundaria a sangrado del tubo digestivo de manera crónica[10].

En México, los síntomas iniciales más frecuentes son: disfagia, pérdida de peso, pirosis, odinofagia, hemorragia, broncoaspiración, dolor abdominal y astenia[3].

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se determina con la realización de endoscopia y toma de biopsia. Los tumores se describen de acuerdo a la distancia del borde superior del tumor a los incisivos, por tanto, es de relevancia conocer que el esófago se divide en los siguientes cuatro segmentos:

- Esófago cervical (15-20 cm de los incisivos).
- Esófago torácico superior (20-25 cm de los incisivos).
- Esófago tercio medio (25-30 cm de los incisivos).
- Esófago torácico inferior y unión gastroesofágica (30-40 cm desde los incisivos).

Los tumores que se generan a más de 5 cm de la unión gastroesofágica o sin extensión hacia el esófago se clasifican como cáncer de estómago[11].

El reporte de histología debe realizarse según los criterios de la Organización Mundial de la Salud. Una vez confirmado el diagnóstico mediante el reporte de patología, es necesario realizar el siguiente abordaje para determinar la etapa clínica, el pronóstico y seleccionar el tratamiento adecuado: examen físico, determinación del estado funcional, consejería por parte de nutrición, biometría hemática, pruebas de función hepática y renal, y realización de tomografía computarizada (TC) toracoabdominal.

Si se considera que el paciente es candidato a tratamiento quirúrgico de forma inicial, es necesario realizar también: ultrasonido endoscópico para la determinación del tamaño tumoral y afección ganglionar, tomografía por emisión de positrones (PET) con 18 fluor desoxi glucosa (18-FDG) para descartar enfermedad a distancia oculta y, en los casos donde el tumor se encuentra cerca de la bifurcación de la tráquea, broncoscopia[12].

ETAPIFICACIÓN

El pronóstico del cáncer de esófago se relaciona de manera directa con la etapa clínica. Para la etapificación se

Tabla 1. Factores de riesgo de cáncer de esófago según histología[7]

Carcinoma epidermoide	Adenocarcinoma
Tabaquismo (OR: 2.9)	Enfermedad por reflujo gastroesofágico (esófago de Barrett) (OR: 7.7)
Alcoholismo	Tabaquismo
Dieta: alimentos ricos en nitrosaminas, carnes rojas, disminución de selenio, deficiencia de zinc, folatos y alimentos a altas temperaturas (> 60 °C)	Alcoholismo
Enfermedades esofágicas subyacentes: acalasia, lesiones por cáusticos, antecedente de gastrectomía, gastritis atrófica	Obesidad – Hombres (OR: 2.2) – Mujeres (OR: 1.9)
Infección por VPH (serotipos 16 y 18)	Incremento de la exposición de ácido: síndrome Zollinger-Ellison, miotomía, dilatación con balón Medicamentos: nitroglicerina, anticolinérgicos, agonistas β-adrenérgicos, aminofilina, benzodiacepinas
Tilosis (síndrome Howell-Evans)	
Uso de bisfosfonatos	
Antecedente de cáncer de cabeza y cuello	
Pobre higiene oral	

Factores de riesgo de acuerdo al tipo histológico

Tabla 2. Etapas clínicas en carcinoma epidermoide de esófago

Etapa clínica	T	N	M	Grado	Localización
Etapa 0	Tis	N0	M0	I, X	Cualquiera
Etapa IA	T1	N0	M0	I, X	Cualquiera
Etapa IB	T1 T2-3	N0 N0	M0 M0	II-III I, X	Cualquiera Inferior, X
Etapa IIA	T2-3 T2-3	N0 N0	M0	I, X II-III	Superior, medio Inferior, X
Etapa IIB	T2-3 T1-2	N0 N1	M0 M0	II-III Cualquiera	Superior, medio Cualquiera
Etapa IIIA	T1-2 T3 T4a	N2 N1 N0	M0 M0 M0	Cualquiera	Cualquiera
Etapa IIIB	T3	N2	M0	Cualquiera	Cualquiera
Etapa IIIC	T4a T4b cT	N1-2 cN N3	M0 M0 M0	Cualquiera	Cualquiera
Etapa IV	cT	cT	M1	Cualquiera	Cualquiera

Tabla 3. Etapas clínicas en adenocarcinoma de esófago

Etapa clínica	T	N	M	Localización
Etapa 0	Tis	N0	M0	I, X
Etapa IA	T1	N0	M0	I, II, X
Etapa IB	T1 T2	N0 N0	M0 M0	III I, II, X
Etapa IIA	T2	N0	M0	III
Etapa IIB	T3 T1-2	N0 N1	M0 M0	II-III Cualquiera
Etapa IIIA	T1-2 T3 T4a	N2 N1 N0	M0 M0 M0	Cualquiera
Etapa IIIB	T3	N2	M0	Cualquiera
Etapa IIIC	T4a T4b cT	N1-2 cN N3	M0 M0 M0	Cualquiera
Etapa IV	cT	cT	M1	Cualquiera

utiliza el sistema TNM de la *American Joint Committee on Cancer* de manera universal (T: tamaño de tumor; N: afección ganglionar; M: metástasis). La clasificación también toma en cuenta el tipo histológico (Tablas 2 y 3)[11].

Tumor primario (T):
- T0: sin evidencia de tumor.
- Tis: displasia de alto grado.
- T1: tumor que invade lámina propia, muscular de la mucosa o submucosa.
  - T1a: tumor que invade lámina propia o muscular de la mucosa.
  - T1b: tumor que invade submucosa.

Tabla 4. Tratamiento según la etapa clínica

Enfermedad temprana	Tis-T2 N0 M0	Tratamiento endoscópico Cirugía
Enfermedad localmente avanzada potencialmente resecable	T3-4 N0 y T1-4a N(+) M0	Tratamiento multimodal: quimioterapia, radioterapia y cirugía (según localización e histología)
Enfermedad localmente avanzada irresecable/inoperable	T4b cN M0/cT cN M0	Quimioterapia-radioterapia definitiva
Enfermedad metastásica	cT cN M1	Quimioterapia paliativa

- T2: tumor que invade la muscular propia.
- T3: tumor que invade la adventicia.
- T4: tumor que invade estructuras adyacentes.
  - T4a: tumor resecable que invade pleura, pericardio o diafragma.
  - T4b: tumor irresecable que invade aorta, cuerpo vertebral, tráquea, etc.

Ganglios linfáticos regionales (N):
- N0: sin metástasis a ganglios regionales.
- N1: metástasis en 1-2 ganglios regionales.
- N2: metástasis en 3-6 ganglios regionales.
- N3: metástasis en 7 o más ganglios regionales.

Metástasis (M):
- M0: sin metástasis.
- M1: con metástasis.

TRATAMIENTO

De manera general, el tratamiento se basa en la etapa clínica (Tabla 4)[12].

A continuación se revisará de manera más detallada el tipo de tratamiento.

Tratamiento endoscópico

La resección endoscópica (mucosectomía) con o sin ablación endoscópica (crioablación o radiofrecuencia) se utiliza para tumores T1a ≤ 2 cm, bien o moderadamente diferenciados, con menos morbilidad que la cirugía[12].

Cirugía

La esofagectomía se encuentra indicada en pacientes con tumores T1a > 2 cm, carcinomas de alto grado, permeación linfovascular o con márgenes positivos posterior a la realización endoscópica. La cirugía es el tratamiento de elección en los tumores T1b-T2 N0 M0[13].

Los pacientes con enfermedad potencialmente resecable (T3-T4a N0 M0, T1-T4a N1 M0) requieren de tratamiento multimodal basado en quimioterapia y radioterapia. El tipo de tratamiento dependerá de la localización del tumor: en el caso de tumores de localización cervical, el tratamiento es quimiorradioterapia definitiva, y en los casos de localización torácica, el tratamiento es multimodal, al igual que en la localización distal[14].

Radioterapia

Se utiliza en pacientes inoperables de manera inicial o en aquéllos que requieren paliación sintomática (hemorragia, dolor, disfagia). No tiene ningún impacto en la supervivencia global[15].

Quimioterapia

Como modalidad única solamente ha mostrado beneficio en pacientes con enfermedad metastásica, ya que no tiene ningún beneficio en los pacientes con enfermedad potencialmente resecable[16].

Tratamiento multimodal

Quimioterapia preoperatoria

Los beneficios que se obtienen con este tipo de tratamiento son: la tasa de resecciones completas y respuestas patológicas completas, sin diferencias en la morbimortalidad y parámetros de resecabilidad, aunque los estudios son contradictorios para mostrar beneficio en la supervivencia global[16,17].

Quimiorradioterapia preoperatoria

El tratamiento concomitante incrementa las tasas de respuesta patológica completa, con mayores tasas de supervivencia global (49 vs. 24 meses) y libre de recurrencia, en comparación con el tratamiento quirúrgico de forma inicial, así como disminución de la recurrencia local[18]. A pesar de estos resultados, no se considera un tratamiento estándar en etapas clínicas I-II, ya que en otro estudio no se documentó beneficio en la supervivencia global en comparación con la cirugía[19].

Después de estos tratamiento concomitantes no definitivos, incluso después de obtener respuesta tumoral completa, es necesario llevar a cabo el tratamiento quirúrgico[20].

Tratamiento adyuvante

De manera general no se recomienda el tratamiento adyuvante si la enfermedad fue resecada completamente. Puede considerarse su uso si se administró tratamiento neoadyuvante, en pacientes con enfermedad residual posterior a la resección o cuando se encontró en la pieza patológica enfermedad ganglionar o tumores T2-T4a[21].

Quimiorradioterapia definitiva

Esta opción de tratamiento se encuentra recomendada para pacientes con tumores de localización cervical y torácica o irresecables (T4b), con lo que se obtiene beneficio en el control local y supervivencia, y disminución en las recurrencias locorregionales; en algunos casos se puede facilitar la resección[22].

La valoración posterior al tratamiento definitivo debe llevarse a cabo mediante TC, endoscopia y toma de biopsias. La utilización de PET solamente está aprobada para la evaluación de enfermedad residual[12].

Quimioterapia paliativa

En pacientes con enfermedad metastásica el tratamiento de elección es la quimioterapia. No existe un esquema que resulte ser superior a otro en cuanto a la supervivencia de los paciente, pero mejora la calidad de vida y el control de los síntomas. Cisplatino + 5-fluorouracilo ha resultado ser uno de los esquema más activos, con tasas de respuesta de aproximadamente 20-40%. Otras opciones pueden ser taxanos e irinotecan[23].

Cuidados de soporte y paliación

En pacientes con pobre estado funcional es necesario enfocarse en el control de los síntomas y mejorar la calidad de vida. Se pueden considerar los suplementos alimenticios, ya sea enteral o parenteral, en casos seleccionados. Los pacientes con disfagia pueden ser candidatos a colocación de prótesis esofágica y tratamiento sintomático para el control del dolor, náuseas y vómitos[24].

CONCLUSIONES

El cáncer de esófago es una enfermedad con un pobre pronóstico y alta mortalidad, con un incremento en la incidencia de la enfermedad por reflujo gastroesofágico y obesidad, entre otros factores de riesgo, lo cual ha llevado a un incremento en la incidencia de esta enfermedad de predominantemente adenocarcinoma. La etapificación juega un papel fundamental para poder predecir el pronóstico y determinar el tratamiento. Es importante realizar una detección oportuna en poblaciones de alto riesgo para poder prevenir esta neoplasia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2015;65(2):87-108.
2. Pohl H, Sirovich B, Welch HG. Esophageal adenocarcinoma incidence: are we reaching the peak? Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010;19(9):2416.
3. Loaeza del Castillo A, Villalobos Pérez JJ. Estudio de 30 años sobre el cambio en la frecuencia de carcinoma epidermoide esofágico, adenocarcinoma esofágico y adenocarcinoma de la unión esofagogástrica. Rev Gastroenterol Mex. 2008;73(1):11-6.
4. Bhat S, Coleman HG, Yousef F, et al. Risk of malignant progresión in Barrett's esophagus patients: results from a large population-based study. J Natl Cancer Inst. 2011;103(13):1049-57.
5. Kubo A, Corley DA. Marked multi-ethnic variation of esophageal and gastric cardia carcinomas within the United States. Am J Gastroenterol. 2004;99(4): 582-8.
6. Cook MB, Wild CP, Forman D. A systematic review and meta-analysis of the sex ratio for Barrett's esophagus, erosive reflux disease, and nonerosive reflux disease. Am J Epidemiol. 2005;162(11):1050-61.
7. Huang FL, Yu SJ. Esophageal cancer: Risk factors, genetic association, and treatment. Asian J Surg. 2016. [Epub ahead of print]
8. Sharma P. Clinical practice. Barret's esophagus. N Engl J Med 2009;361:2548-556.
9. Gopal DV, Lieberman DA, Magaret N, et al. Risk factors for displasia in patients with Barrett's esophagus (BE): results forma a multicenter consortium. Dig Dis Sci. 2003;48(8):1537-41.
10. Rustgi AK, Hasherm B, El-Serag. Esophageal carcinoma. N Engl J Med. 2014;371:2499-509.
11. Esophagus and esophagogastric junction. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al, editores. American Joint Committee on Cancer Staging Mannual. 7th edition. New York: Springer; 2010. p. 103-11.
12. Martin-Richard M, Díaz Beveridge R, Arrazubi V. SEOM Clinical Guideline for the diagnosis and treatment of esophageal cancer (2016). Clin Transl Oncol. 2016;18(12):1179-86.
13. Markar SR, Gronnier C, Pasquer A, et al. Role of neoadjuvant treatment in clinical T2N0M0 oesophageal cáncer: results from a retrospective multi-center European study. Eur J Cancer. 2016;56:59-68.
14. Pennathur A, Luketich JD. Resection for esophageal cancer: strategies for optimal management. Ann Thorac Surg. 2008;85(2):S751-6.
15. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85–01). Radiation Therapy Oncology Group. JAMA. 1999;281(17):1623-7.
16. Kelsen DP, Winter KA, Gunderson LL, et al.; Radiation Therapy Oncology Group. Long-term results of RTOG trial 8911 (USA Intergroup 113): a random assignment trial comparison of chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for esophageal cancer. J Clin Oncol. 2007;25(24):3719-25.
17. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer: A randomized controlled trial. Lancet. 2002;359(9319):1727-33.
18. Shapiro J, van Lanschot JJ, Hulshof MC, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapyplus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2015;16(9):1090-8.
19. Mariette C, Dahan L, Momex F, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I and II esophageal cancer: final analysis of randomized controlled phase III trial FFCD 9901. J Clin Oncol. 2014;32(23):2416-22.
20. Ychou M, Boige V, Pignon J-P, et al. Perioperative chemotherapycompared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. J Clin Oncol. 2011;29(13):1715-21.
21. Ajani JA, Barthel JS, Bentrem DJ, et al. Esophageal and esophagogastric junction cancers. J Natl Compr Canc Netw. 2011;9(8):830-87.
22. Graham AJ, Shrive FM, Ghali WA, et al. Defining the optimal treatment of locally advanced esophageal cancer: asystematic review and decision analysis. Ann Thorac Surg. 2007;83(4):1257-64.
23. Shah MA, Schwartz GK. Treatment of metastatic esophagus and gastric cancer. Semin Oncol. 2004;31(4):574-87.
24. Graham L, Wikman A. Toward improved survivorship: supportive care needs of esophageal cancer patients, a literatura review. Dis Esophagus. 2016;29(8):1081-9.

CAPÍTULO 21

Cáncer gástrico

R. Medrano Guzmán, L. García Ríos y M. Luna Castillo

El cáncer gástrico ocupa el quinto lugar en frecuencia de todas las neoplasias malignas a nivel mundial y es la tercera causa de muerte por cáncer en hombres y mujeres. Se presenta un total de 8.8% muertes de forma anual. Existen grandes diferencias de incidencias entre continentes, variando de 3.4/100,000 personas por año en Norteamérica a 26.9/100,000 personas por año en Asia[1]. Por décadas, se ha considerado a la cirugía como el tratamiento principal y factor pronóstico independiente de supervivencia para cáncer gástrico. Este concepto se aplica para pacientes con cáncer resecable y no metastásico, y en los casos de enfermedad locorregionalmente avanzada, irresecable y/o metastásica. Se han evaluado múltiples esquemas de tratamientos sistémicos y locorregionales, como la radioterapia, todos ellos con resultados diferentes y aún sin tener un impacto franco en la supervivencia global (SG) de los pacientes. En los últimos años, se han explorado otras formas de manejo para el cáncer gástrico, como la quimioterapia de conversión en pacientes irresecables, así como el impacto de la cirugía en pacientes con enfermedad metastásica y su relación con marcadores tumorales como el antígeno carcinoembrionario (ACE) y el CA 19.9. La anexión de terapias de vanguardia, como la terapia blanco, está incursionando en este campo, todavía con resultados en evolución. Sin embargo, el principal reto que implica este tipo de cáncer es el retraso en su diagnóstico, el cual desafortunadamente sigue siendo tardío, reportándose etapas III y IV en occidente como las de mayor incidencia y con un peor pronóstico, en comparación a países asiáticos, donde el cáncer gástrico temprano se reporta en el 70% de los casos. La falta de programas de pesquisa y de un marcador sérico hace que sea más relevante una exploración clínica cuidadosa y un análisis más exhaustivo de los antecedentes familiares.

FACTORES DE RIESGO

Los factores asociados con un aumento en el riesgo de cáncer gástrico incluyen factores nutricionales, como el alto consumo en sal, y dieta baja en vitaminas A y C; alimentos ahumados o con alto contenido de conservadores, alimentos sin refrigeración o pobre calidad del agua[2]; la exposición al caucho y carbón. Otros factores fuertemente asociados al cáncer gástrico son: tabaquismo, alcoholismo, infección por *Helicobacter pylori,* virus de Epstein Barr, radiaciones y la cirugía previa por úlceras gástricas benignas. Factores de riesgo genéticos incluyen el tipo A de sangre, anemia perniciosa, historia familiar de cáncer gástrico, cáncer de colon no asociado a pólipos hereditario, síndrome de Li-Fraumeni y cáncer gástrico difuso hereditario, que tiene su origen en mutaciones del gen E-cadherina. Lesiones precursoras de cáncer gástrico incluyen pólipos gástricos adenomatosos, displasia, gastritis crónica atrófica y metaplasia intestinal. Múltiples estudios han demostrado un aumento en la infección por *H. pylori* asociado a cáncer gástrico, particularmente en lesiones distales del estómago[3,4]. Si bien la infección por *H. pylori* y su papel en la carcinogénesis del cáncer gástrico ha sido ampliamente estudiada, no hay evidencia de que la erradicación de esta bacteria disminuya la incidencia del cáncer gástrico[5].

SIGNOS Y SÍNTOMAS

La pérdida de peso, el ataque al estado general y el dolor abdominal son los signos más frecuentes en general en el cáncer gástrico. La pérdida de peso es derivada de una insuficiente ingesta calórica, así como de un aumento del catabolismo. Se pueden presentar síntomas adicionales como anorexia, náusea, vómito, derivados de oclusión por actividad tumoral o pérdida de la distensión del estómago, por infiltración tumoral de la pared gástrica, llamada linitis plástica y observada en el tipo histológico difuso. En lesiones proximales o de la unión cardioesofágica, predomina la disfagia; y en lesiones del antro y píloro, la plenitud gástrica temprana es frecuente. El dolor en el inicio de la enfermedad es de leve a moderado, de predominio en epigastrio. En etapas avanzadas, este es más agudo e incapacitante. Se puede presentar anemia, secundaria a

hemorragia de la mucosa gástrica, y ésta puede ser en muchos pacientes el único signo antes del diagnóstico de cáncer gástrico. En etapas avanzadas la hematemesis y melena son frecuentes. La detección de tumor por palpación en el epigastrio anticipa enfermedad localmente avanzada y con pobre probabilidad de ser resecable. En algunos pacientes, principalmente mayores de 60 años, la pseudoacalasia está presente por infiltración del plexo de Auerbach[6].

Aproximadamente en un 25% de los pacientes con cáncer gástrico hay antecedentes de úlcera gástrica. Las úlceras que no cicatrizan posterior al manejo médico tienen que considerarse potencialmente malignas y suponer tratamiento quirúrgico ante un potencial cáncer gástrico oculto. De igual forma pueden presentarse signos y síntomas inherentes a la forma de diseminación. En orden de frecuencia: linfática, en primer lugar, transcelómica, hepática vía hematógena y en forma directa por extensión a órganos perigástricos como el hígado, colon, bazo, páncreas y otros órganos retroperitoneales. La diseminación linfática puede dar signos clínicos como el ganglio supraclavicular izquierdo (Virchow), ganglio periumbilical (La hermana María José) y ganglio axilar izquierdo (Iris). Menos común es la diseminación a ovarios (tumor de Krukenberg), hueso, sistema nervioso central, pulmón y partes blandas[3,8]. En la exploración rectovaginal, se puede palpar actividad tumoral a nivel de la reflexión peritoneal pélvica en el hombre o fondo de saco en la mujer (signo de Blúmer). La ascitis es uno de los primeros signos de carcinomatosis[9]. En etapas avanzadas puede palparse actividad tumoral hepática, aunque es poco frecuente y ésta se presenta de forma multicéntrica y subclínica. La ictericia en el cáncer gástrico traduce falla hepática por actividad tumoral o infiltración directa a la vía biliar extrahepática[10].

Los síndromes paraneoplásicos son raros. Los más frecuentes están relacionados con alteraciones de la piel como el signo de Leser-Trélat, el cual consiste en queratosis seborreica difusa. Otro signo es la acantosis *nigricans*. Otros signos paraneoplásicos son: anemia hemolítica microangiopática[11], nefropatía membranosa, hipercoagulabilidad (síndrome de Trousseau) y poliarteritis nodosa[12,13].

DIAGNÓSTICO

El estudio más sensible, descriptivo y práctico para el diagnóstico de cáncer gástrico es la endoscopia superior. A través de este estudio es posible obtener biopsias, realizar procedimientos paliativos y terapéuticos en lesiones limitadas y tempranas. Es importante realizar la biopsia en toda ulcera gástrica y un análisis exhaustivo histopatológico, ya que hasta un 5% de las úlceras malignas pueden tener características macroscópicas benignas[14].

En el proceso de la endoscopia es importante tomar múltiples biopsias. Una sola muestra tiene una sensibilidad del 70% y más de siete muestras llegan a tener hasta un 98% para realizar el diagnóstico. El diagnóstico del tipo histológico difuso de cáncer gástrico, también llamado linitis plástica, puede ser muy difícil de diagnosticar por endoscopia. Este tipo de tumor se extiende infiltrando la submucosa y muscular propia, lo cual dificulta el acceso al tejido afectado. Estas biopsias se pueden reportar como falsos negativos. Es factible realizar una citología, pero es muy poco sensible.

En el escenario de úlcera sospechosa de malignidad y biopsia negativa, se recomiendan tres endoscopias con toma de tejido suficiente. Si no hay evidencia histológica de malignidad pero persisten las características macroscópicas con alta sospecha de cáncer gástrico, es recomendable un consenso de tumores gástricos y evaluar una gastrectomía diagnóstica y potencialmente terapéutica.

Los estudios de imagen contrastados con bario son los menos sensibles, reportándose entre un 20 y 50% para el diagnóstico de cáncer gástrico. Sin embargo, puede ser útil para un diagnóstico de lesiones proximales y/o distales. Otro escenario puede ser en el diagnóstico de linitis plástica[15]. La tomografía computarizada (TC) trifásica es usualmente indicada con dos objetivos: medir resecabilidad y complementar la etapificación. Es el mejor estudio para identificar metástasis, especialmente hepáticas, ascitis, actividad ganglionar locorregional y eventualmente carcinomatosis. La TC tiene limitaciones al no poder medir lesiones < 5 mm en el peritoneo y la profundidad de las lesiones. La sensibilidad para etapificación es del 50-70%[16].

El ultrasonido endoscópico es el estudio que tiene la mayor sensibilidad (85-90%) para medir la profundidad de invasión del tumor a la pared gástrica; sin embargo, la sensibilidad y especificidad para el ganglio linfático desciende al 83 y 67%, respectivamente. Este tipo de estudio no se recomienda como rutina de etapificación y puede tener utilidad adicional en los pacientes candidatos a una resección amplia de mucosa o submucosa. En pacientes que inician con neoadyuvancia con quimioterapia y/o radioterapia es un buen parámetro para evaluar la respuesta[17].

La tomografía por emisión de positrones utilizando 18-fluorodeoxiglucosa es poco utilizada como estudio de diagnóstico. Puede considerarse útil en algunos casos para evaluar el estado ganglionar; sin embargo, no influye en la toma de decisión terapéutica quirúrgica. Por otro lado, en el cáncer gástrico difuso es poco sensible. El principal uso de este estudio es la detección de metástasis hepáticas. Desafortunadamente, la sensibilidad para detectar carcinomatosis es del 50%, por lo que no está indicado como estudio para etapificación[18].

La tele de tórax está indicada, pero su sensibilidad para detectar metástasis es limitada.

Los niveles de ACE, el antígeno de glicoproteína (CA 125), el antígeno de carbohidrato 19.9 (CA 19.9) y el antígeno de cáncer 72.4 (CA 72.4) pueden estar elevados en el cáncer gástrico. Sin embargo, tienen bajos niveles de sensibilidad y especificidad, por lo que no son útiles como diagnóstico. Eventualmente, en subgrupos de pacientes pueden tener mayor valor como marcadores de respuesta en terapias sistémicas perioperatorias. La α-fetoproteína se puede elevar en subtipo histológico, el adenocarcinoma hepatoide de estómago, el cual es poco frecuente[19].

La laparoscopia actualmente está contemplada en todas las guías nacionales e internacionales como estudio de diagnóstico y etapificación en el cáncer gástrico. Este abordaje tiene la ventaja de observar directamente el peritoneo, hígado y ganglios linfáticos. En el 20-30% se pueden detectar metástasis en el peritoneo, imperceptibles en estudios de imagen como la TC. Se puede realizar lavado peritoneal, toma de biopsia de los implantes y evitar el retraso con terapias sistémicas como la quimioterapia, en el caso de confirmarse etapa avanzada por metástasis[20].

En conclusión, estos estudios ayudan a confirmar el diagnóstico, etapificación y medir resecabilidad. Específicamente, los datos de irresecabilidad aceptados son: metástasis hepáticas o en otros órganos, infiltración a estructuras vasculares como el tronco celiaco, hilio hepático e intercavoaórtica. La infiltración a estructuras sólidas como el bazo, colon e incluso segmento único del hígado no se consideran datos de irresecabilidad. En la infiltración al páncreas distal puede realizarse resección en bloque con el mismo. La infiltración a la cabeza del páncreas es altamente controversial, y la única opción quirúrgica es una resección con cirugía de Whipple (pancreatoduodenectomía); y en este caso hay que considerar quimioterapia de conversión[21].

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

En el cáncer gástrico, un concepto ampliamente aceptado a nivel mundial es la cirugía como única modalidad con potencial de curación. Los objetivos que se tienen que evaluar en los pacientes candidatos a tratamiento quirúrgico son: resecabilidad, localización del tumor en el estómago, tipo histológico, extensión de la resección, margen quirúrgico, linfadenectomía, tipo de reconstrucción, resección multiorgánica, cirugía paliativa, cirugía en enfermedad metastásica y profiláctica, así como el papel actual de la cirugía de mínima invasión. Para su estudio y tratamiento quirúrgico se ha dividido al cáncer gástrico en temprano y localmente avanzado resecable.

CÁNCER GÁSTRICO TEMPRANO

El cáncer gástrico temprano se define como un tumor infiltrante de la mucosa o submucosa sin importar el estado de los ganglios (positivos o no para metástasis), y es la etapa de mejor pronóstico, reportándose una supervivencia del 95% de promedio a cinco años.

Un concepto básico en el cáncer gástrico es el de resecabilidad como factor pronóstico independiente, considerándose la mejor forma de tratamiento para el control de la enfermedad e incluso la curación. La resección completa del tumor primario, así como la linfadenectomía, son las mejores opciones para obtener una supervivencia a largo plazo. La gastrectomía es el manejo quirúrgico por excelencia; sin embargo, en lesiones tempranas, éstas pueden ser tratadas con resección endoscópica. La gastrectomía total incluye la resección de todo el estómago y es usualmente utilizada para lesiones del tercio proximal. La gastrectomía subtotal puede ser suficiente para las lesiones del tercio medio y distales[22]. En dos estudios que compararon gastrectomía total versus subtotal, se demostró que no hay ningún beneficio adicional en realizar gastrectomía total en lesiones distales del estómago, reportándose una SG similar. Por lo que actualmente la decisión de realizar el tipo de gastrectomía depende fundamentalmente del margen proximal, que se sugiere de promedio de 4-6 cm[23,24]. En lesiones proximales, si bien puede estar indicada la gastrectomía proximal, existe amplio debate en este procedimiento quirúrgico. En estas lesiones muchos autores consideran mejor opción la gastrectomía total, por presentar menor reflujo en la reconstrucción, que habitualmente es en Y de Roux, y la probabilidad de ganglios linfáticos residuales con potencial de malignidad. Una de las más controversiales áreas del manejo quirúrgico en el cáncer gástrico es la linfadenectomía. Los cirujanos japoneses realizan rutinariamente linfadenectomía extendida, justificándose en una mayor supervivencia; sin embargo, todos sus estudios son retrospectivos, con el sesgo que implica estos resultados. El drenaje linfático del estómago está dividido en 16 relevos perigástricos y vasos adyacentes gástricos. La disección D1 linfática incluye la disección de los ganglios linfáticos perigástricos. La disección D2 incluye los ganglios localizados en las arterias hepática, gástrica izquierda, tronco celiaco e hilio esplénico. Múltiples estudios aleatorizados en Asia y países occidentales han fracasado en demostrar mejor SG con una mayor disección ganglionar. Dos de los estudios más relevantes son el estudio británico, que aleatorizó a 400 pacientes con cáncer gástrico resecable y que realizó una disección D1 versus D2, 200 pacientes por brazo; y el estudio holandés, que aleatorizó a 711 pacientes de igual forma en D1 versus D2. En ambos estudios se reportó mayor morbilidad en la disección D2 y sin beneficio en la SG (55,56). El más reciente metaanálisis incluyó cinco estudios aleatorizados D1 versus D2, y no se reportó ventaja alguna en la disección D2 (n = 5 estudios; *hazard ratio* [HR]: 0.91; intervalo de confianza [IC] 95%: 0.71-1.17) o periodo libre de enfermedad (PLE) (n = 3 estudios; HR: 0.95;

IC 95%: 0.84-1.07). Sin embargo, en análisis de subgrupos se reportó cierta ventaja en la D2, especialmente para etapas IIA. Asimismo, se concluyó una alta mortalidad a favor de la D2 (riesgo relativo: 2.02; IC 95%: 1.34-3.04). Actualmente, las guías recomiendan realizar disección D2 como mejor estrategia para etapificación y el beneficio potencial en algunos subgrupos de pacientes; sin embargo, se recomienda que en grupos no entrenados en estas disecciones se realice una disección D1 como mínimo, por la alta mortalidad y morbilidad asociadas[25].

La gastrectomía abierta es todavía el procedimiento más frecuente a nivel mundial; sin embargo, existen ya reportes de centros de gran volumen con abordajes por laparoscopia que ofrecen una recuperación postoperatoria más rápida. Los resultados para evaluar condiciones similares de supervivencia y control de la enfermedad están pendientes[26].

CÁNCER GÁSTRICO LOCORREGIONALMENTE AVANZADO RESECABLE

El abordaje inicial recomendado en todo paciente con cáncer gástrico potencialmente resecable es por laparoscopia. Este tipo de abordaje permite evaluar el estado de la serosa peritoneal e identificar actividad metastásica a nivel de los ganglios perigástricos o a nivel hepático. En los casos de enfermedad avanzada o irresecable, no se retrasa el inicio del manejo sistémico. Se han reportado de promedio un 15-20% de pacientes irresecables y con tomografía negativa para enfermedad metastásica que pueden ser identificados por este abordaje. Por otro lado, no hay un consenso general de la selección óptima de pacientes que sean candidatos a laparoscopia. En general, se considera a los pacientes localmente avanzados para medir resecabilidad y etapificación, y candidatos a evaluar una derivación gástrica o gastrectomía paliativa[27].

El lavado y la evaluación de la citología peritoneal tiene como objetivo identificar pacientes con potencial de metástasis por diseminación transcelómica.

ENFERMEDAD LOCORREGIONALMENTE AVANZADA, IRRESECABLE O METASTÁSICA

El objetivo principal en el cáncer gástrico metastásico es la paliación y, de forma directa, poder conferir un aumento discreto en la supervivencia. Múltiples agentes farmacológicos son activos para este tipo de cáncer. Entre los más frecuentes se incluyen las fluoropidimidinas (fluorouracilo, capecitabina y S1), antraciclinas, platino, taxanos (paquitaxel y docetaxel) e irinotecan. Otros agentes incluyen el trastuzumab para los pacientes que sobreexpresan HER2 y más recientemente ramucirumab, un anticuerpo VEGFR2[28]. La combinación de cisplatino y fluorouracilo en varios esquemas ha sido ampliamente utilizada y considerada como uno de los esquemas base para el cáncer gástrico. La epirrubicina fue posteriormente incluida para un tratamiento de triple fármaco. Un estudio en fase III con 445 pacientes con cáncer gástrico que incluyó un esquema con docetaxel, cisplatino y fluorouracilo demostró superioridad en relación con el esquema convencional de cisplatino y 5-fluorouracilo (5-FU); en términos de respuesta (37 vs. 25%; p = 0.01) y una sobrevida (9.2 vs. 8.6 meses; p = 0.02)[29]. Sin embargo, este esquema es mucho más toxico. Otro ensayo clínico incluyó a 1,002 pacientes con un esquema de epirrubicina, oxaliplatino y capecitabina (EOX) con resultados superiores al tratamiento previo. La supervivencia media se reportó en 11.2 meses. Aunque estos dos esquemas de quimioterapia investigan la combinación de tres fármacos, la inclusión de una antraciclina o taxanos ha sido fuertemente debatida. El esquema doble de platino y fluoropidimidinas continúa como un referente de tratamiento en el cáncer gástrico por la mayoría de expertos[30].

Un tercer estudio aleatorizado en fase III comparó cisplatino más 5-FU versus irinotecan más 5-FU en 333 pacientes con cáncer gástrico avanzado. En este estudio no se reportaron diferencias en la SG o PLE; sin embargo, en el esquema con irinotecan los pacientes presentaron menor toxicidad y actualmente existe una alternativa en los casos refractarios a platino. Según estos esquemas, platino (cisplatino y oxaliplatino) más fluropirimidinas con o sin epirrubicina o docetaxel pueden ser considerados como la primera línea de tratamiento en la paliación del cáncer gástrico irresecable[31].

El papel de terapias conocidas como blanco específicas se ha ensayado también en este tipo de cáncer. Se han explorado vías de proliferación celular como la del VEGF y EGFR/HER2. El primer fármaco documentado como terapia blanco en el cáncer gástrico y de la unión esofagogástrica fue el trastuzumab, un anticuerpo monoclonal humanizado contra el HER2. En base con los estudios preclínicos que demostraron una sobreexpresión de HER2 en 20 y 30%, respectivamente, en cáncer gástrico y de la unión esofagogástrica, se desarrolló el estudio ToGA (trastuzumab en cáncer gástrico), un estudio en fase III. Se estudiaron 3,807 pacientes, de los cuales 810, (22.1%) fueron positivos para HER2. Se aleatorizaron 584 pacientes para recibir fluoropidimidinas (5-FU o capecitabina) más cisplatino con y sin trastuzumab. Los resultados de este estudio reportaron un incremento en la SG de los pacientes de 11.1 a 13.8 meses (HR: 0.74; IC 95%: 0.60-0.91; p = 0.0046) y el PLE (6.7 vs. 5.5 meses; p = 0.0002). Como resultado del estudio ToGA, el trastuzumab más quimioterapia en pacientes con cáncer

gástrico metastásico irresecable y sobreexpresión de HER2 es el esquema de manejo recomendado[32].

En contraste con los resultados del trastuzumab, dos estudios en fase III, ensayando fármacos como el lapatinib más quimioterapia en primera línea, estudio LOGIC, y en segunda línea, estudio TYTAN, fallaron en confirmar los objetivos primarios. Las terapias con anticuerpos contra blancos como el EGFR, como el cetuximab también han fracasado como terapias sistémicas para el cáncer gástrico[33]. El estudio REAL-3 investigó un esquema de quimioterapia EOX más panitumumab, el cual fue suspendido por toxicidad y pobres resultados, concluyéndose que los anticuerpos monoclonales contra EGFR en el cáncer gástrico metastásico no tienen utilidad[34].

Los estudios con inhibidores de angiogénesis han reportado resultados inconsistentes. El primer estudio en fase III (AVAGAST) ensayó el bevacizumab más cisplatino y fluropirimidinas. Se reportó un aumento en el PLE (6.7 vs. 5.3 meses; HR: 0.80; IC 95%: 0.68-0.93; p = 0.0037), pero no así en la SG[35].

Un segundo estudio investigó otro anticuerpo monoclonal, ramucirumab, que tiene como blanco al receptor VEGFR2, en segunda línea. Este estudio designado como REGARD aleatorizó a 472 pacientes después de una primera línea con esquema de fluoropidimidinas y platino. La SG en el brazo de ramucirumab fue de 5.2 versus 3.8 meses para el grupo de placebo (HR: 0.776; IC 95%: 0.603-0.998; p = 0.047)[25]. Según estos resultados se realizó un segundo estudio en fase III (RAINBOW) que incluyó 665 pacientes que compararon paclitaxel más placebo versus paclitaxel más ramucirumab como segunda línea de terapia. La SG fue de 9.6 meses en el brazo de ramucirumab versus 7.4 meses en el brazo de sólo paclitaxel (HR: 0.807; IC 95%: 0.678-0.962; p = 0.017), y un PLE de 4.4 versus 2.9 meses (p < 0.0001)37. En un estudio realizado en fase II con ramucirumab y FOLFOX-6 en primera línea no demostró beneficio alguno[36].

La radioterapia puede ser efectiva en la paliación de algunos sitios de metástasis como el hueso, en la hemorragia por actividad tumoral gástrica no resecable, ya sea sola o en unión con quimioterapia, pero es poco útil como tratamiento de primera línea para tumores irresecables.

Finalmente se están investigando varios fármacos para el cáncer gástrico con diversos resultados. El anticuerpo monoclonal anti-PD-1 (pembrolizumab). El reporte KEYNOTE-012 evaluó pembrolizumab en pacientes con PD-L1 positivos, reportándose una SG de 11.4 versus 5.2 meses, también en segunda línea[37].

El estudio INTEGRATE en fase II reportó el efecto de regorafenid, un inhibidor multicinasa en segunda línea de tratamiento de pacientes refractarios a quimioterapia, con un PLE de 2.6 versus 0.9 meses (p < 0.0001)[38].

CÁNCER GÁSTRICO EN ETAPA IV

En los casos de enfermedad locorregionalmente avanzada, irresecable y/o metastásica, la paliación, que habitualmente es una derivación gástrica, también está plenamente fundamentada, siempre que sea posible realizarla[39]. Sin embargo, existe un debate importante del beneficio real del tratamiento quirúrgico radical, el cual se considera desde una gastrectomía total, subtotal o resección multiestructural. Si bien la incidencia y la mortalidad por cáncer gástrico ha disminuido en las dos últimas décadas, la proporción de pacientes con etapa IV ha aumentado significativamente. Actualmente se reporta en un 40% aproximadamente de todos los casos[40]. El pronóstico del cáncer gástrico metastásico es pobre, con una SG del 5% a cinco años. De estos pacientes, el 45% puede presentar síntomas severos relacionados con las complicaciones originadas por el tumor, como hemorragia, obstrucción o perforación, y frecuentemente van a necesitar tratamiento quirúrgico urgente. Otro grupo de pacientes se presentan con síntomas leves o moderados que no requieren de tratamiento quirúrgico inmediato. La mitad de casos con carcinoma gástrico no resecable desarrollarán síntomas severos en el periodo restante de su vida y la necesidad de tratamiento quirúrgico paliativo[41]. De forma global, un tercio de los pacientes en etapa IV serán candidatos a tratamiento quirúrgico receptivo (gastrectomía total, subtotal o distal; es poco frecuente realizar gastrectomía proximal). Las cirugías no receptivas o de carácter paliativo incluyen: *bypass* gástrico, yeyunostomía o gastrostomía[42]. Los objetivos de la gastrectomía paliativa se enfocan en disminuir los síntomas asociados por la actividad tumoral gástrica, prevenir futuras complicaciones y mejorar la calidad de vida. Por otra parte, se propone que el disminuir la carga tumoral es un factor pronóstico favorable para aumentar la supervivencia[43].

Si bien persiste la controversia de la gastrectomía como tratamiento primario para carcinoma gástrico metastásico, cada vez hay más reportes de un beneficio potencial en un subgrupo de pacientes altamente seleccionados. En esta toma de decisiones para realizar o no una cirugía radical hay que considerar: ¿cuál es el impacto en SG, mortalidad y morbilidad asociadas a este tipo de cirugía y la calidad de vida que se alcanza?

Un reciente metaanálisis publicado por Lasithiotakis en el 2014 reportó un análisis de 2,911 pacientes, de 19 estudios: un estudio prospectivo y 18 cohortes históricas, ninguno aleatorizado. La primera conclusión de este estudio fue referente a la morbilidad, la cual se reportó similar entre el grupo de pacientes con gastrectomía versus cirugía no receptiva. Sin embargo, una probable explicación de este resultado es la selección de pacientes. El grupo de gastrectomía presentó mejor estado general, condición

que puede impactar en este resultado[44]. De igual forma, los pacientes con mayor número de síntomas preoperatorios no tuvieron impacto en la morbilidad, mortalidad o estancia intrahospitalaria[45]. La gastrectomía paliativa fue realizada con mayor frecuencia en pacientes ancianos en Asia, lo cual sí presentó impacto en un mayor número de complicaciones quirúrgicas. La estancia hospitalaria en general fue mayor en el grupo de pacientes gastrectomizados, secundario a una mayor frecuencia de complicaciones postoperatorias[46]. La mayor parte de los estudios reportan una mediana de estancia intrahospitalaria postoperatoria de entre 13 y 33 días. En otra serie de reportes no hay diferencia entre los pacientes gastrectomizados o con cirugía derivativa en relación con la estancia hospitalaria[47].

Respecto a la supervivencia, 18 estudios reportaron resultados de 2,881 pacientes. Y un metaanálisis de 10 estudios, que incluyeron 2,075 y 3,698 pacientes con gastrectomía versus cirugía no receptiva respectivamente, demostró una SG cinco veces mayor a favor del grupo de pacientes tratados con gastrectomía ($p < 0.0001$)[48]. Un segundo metaanálisis de dos estudios que incluyeron 187 pacientes con gastrectomía versus 144 pacientes con tratamiento conservador reportó una supervivencia dos veces y media mayor a favor de la gastrectomía ($p < 0.0011$)[49]. Los factores pronósticos independientes de supervivencia incluyeron: edad, estado general, marcadores tumorales, pacientes con gastrectomía y quimioterapia postoperatoria[50]. Otras variables analizadas son: tamaño del tumor, localización y número de las metástasis, tipo histológico, ascitis, órganos adyacentes infiltrados, grado de diferenciación e infiltración linfática y vascular[51]. Los pacientes con metástasis hepáticas múltiples bilobares, metástasis en más de un órgano o carcinomatosis tuvieron el más pobre pronóstico de los pacientes con cáncer gástrico etapa clínica IV[52]. La disección linfática extendida no se realizó habitualmente en las resecciones gástricas paliativas; sin embargo, algunos autores reportaron mayor supervivencia, secundaria a una disección linfática D2 o mayor comparada con linfadenectomía limitada[53,54].

La cirugía de urgencia por hemorragia, perforación u oclusión está asociada con una significativa menor supervivencia, en relación con los pacientes con cirugía electiva[39]. En la mayor parte de los estudios, una mejor supervivencia se relacionó con los pacientes postoperados de gastrectomía y quimioterapia subsecuente[2,12,41]. En un análisis con múltiples variables confusoras, se evaluó el efecto de la quimioterapia y se concluyó un beneficio persistente en el grupo de gastrectomizados; sin embargo, nuevamente en este mismo análisis el efecto de la gastrectomía es mayor a la de la quimioterapia en relación con la supervivencia[42].

El tercer objetivo a evaluar es la calidad de vida, secundaria a una gastrectomía o derivación gástrica paliativa. En siete estudios de cirugía paliativa por cáncer gástrico metastásico, que incluyeron 580 pacientes, se reportaron índices de calidad de vida. Si bien hay diferencias en su protocolo de medición, comparten parámetros comunes. Se evaluaron días de supervivencia sin necesidad de hospitalización, complicaciones postoperatorias como: hematemesis, melena, náusea, vómito, segunda obstrucción, dolor, tolerancia a la dieta y la necesidad de una segunda cirugía con carácter paliativo. Todos los resultados favorables fueron a favor del grupo de pacientes gastrectomizados, con disminución significativa de estos síntomas[29]. Un punto de debate fuerte es la positividad de los márgenes quirúrgicos como factor pronóstico y enfáticamente su impacto en pacientes con etapa IV de cáncer gástrico. En relación con la calidad de vida no hay diferencias entre los pacientes con límite positivo o negativo. En contraposición, un estudio reportado por Park, et al. menciona un intervalo mayor de paliación en los pacientes con gastrectomía, pero mayor frecuencia de reintervenciones, secundarias a complicaciones postoperatorias. Este autor concluye que la gastrectomía profiláctica a los síntomas no tiene significancia clínica[48].

DISCUSIÓN

El cáncer gástrico actualmente representa un problema de salud pública en los países occidentales, con un incremento continuo en países latinoamericanos. El tratamiento quirúrgico, como se enfatizó previamente, es la forma más efectiva de control de esta enfermedad, e incluso en etapas tempranas puede llegar a la curación. Desafortunadamente, el problema principal de nuestro medio es la presentación de casos locorregionalmente avanzados en más del 70% de los pacientes, con una SG a cinco años del 25% de promedio. Los tratamientos quirúrgicos más radicales no han demostrado mayor supervivencia en países occidentales, por lo que la selección de pacientes para tratamientos complementarios como la quimioterapia y/o radioterapia es utilizada con mayor frecuencia. Programas de pesquisa son prioritarios para una detección más oportuna con mejores resultados a largo plazo.

Por un largo periodo de tiempo, la gastrectomía en pacientes con cáncer gástrico en etapa IV fue considerado de poco valor clínico, asociándose a una mayor mortalidad por complicaciones posquirúrgicas en este grupo de pacientes y sobrepasando cualquier ventaja en la supervivencia y calidad de vida. Los datos publicados entre las décadas de 1960 y 1980 reportaron una mortalidad quirúrgica del 20% de promedio[9]. Sin embargo, después de la década de 1990 se han publicado varios artículos que reportan en este mismo grupo de pacientes una mortalidad del 7%, y en los más recientes incluso una mortalidad similar a la de

los pacientes no metastásicos[42]. Esta evolución fue principalmente por una mejor selección de los pacientes, avances en los procedimientos de anestesia, mejor soporte nutricional y manejo de las comorbilidades preoperatorias, así como por los avances en radiología intervencionista y mayor resolución de complicaciones posquirúrgicas. En los recientes metaanálisis y revisiones sistematizadas, fue evaluado el papel de la gastrectomía en el cáncer gástrico de etapa IV. Los resultados demostraron contundentemente mortalidad y morbilidad postoperatorias aceptables, la cual incluso fue en algunos reportes similar a la de los pacientes con cáncer gástrico no metastásico. Los pacientes con gastrectomía llegaron a tener una supervivencia cercana a los 12 meses, comparada con los 3-6 meses de promedio de los que fueron tratados con una derivación gástrica o sin cirugía alguna. Por otro lado, hay varios estudios que soportan la gastrectomía como procedimiento paliativo en etapa IV, con una significativa mejoría en la calidad de vida y profilaxis de complicaciones mayores.

Sin embargo, todos estos estudios tienen que ser interpretados con reserva. El primer problema es que la mayor parte de los artículos son retrospectivos y ninguno es aleatorizado, por lo que existen múltiples sesgos a considerar. Prácticamente todos los estudios comparan la gastrectomía versus cirugía no receptiva, por lo que está pendiente evaluar protocolos que comparen en este grupo de pacientes la gastrectomía versus quimioterapia como primera línea de tratamiento, e incluso quimioterapia versus manejo paliativo no quirúrgico. La evidencia de artículos retrospectivos y prospectivos concluye que en pacientes con esperanza de vida mayor a dos meses la cirugía es la mejor opción de tratamiento para prolongar la supervivencia. En pacientes con menor expectativa de vida, procedimientos conservadores como la colocación de Stent para restablecer el vaciamiento gástrico se consideran como la mejor opción[55]. Un punto importante a considerar es que estos estudios tienen diferentes grupos de pacientes, con distintos rangos de edad, estado clínico, raza y volumen tumoral que influyen en los resultados. Asimismo, se aplicaron diferentes esquemas de quimioterapia y no hay un consenso internacional aceptado para el mejor soporte de vida para este grupo específico de pacientes. Finalmente, la selección de pacientes parece ser a favor del grupo de cirugía en todos los estudios, lo cual indiscutiblemente aporta un beneficio en la supervivencia. Incluso el beneficio de la gastrectomía paliativa es constante en el análisis multivariado cuando se ajustan variables confusoras, como edad, estado clínico y volumen tumoral.

En conclusión, muchas preguntas acerca del beneficio real de la gastrectomía en pacientes con cáncer gástrico en etapa IV permanecen sin respuesta, por lo que es necesario realizar estudios con un mejor diseño estadístico. Las marcadas diferencias entre pacientes asiáticos y occidentales es otro sesgo muy fuerte en el análisis de los resultados. Es importante considerar estudios aleatorizados que comparen cirugía versus quimioterapia en este grupo de pacientes en términos de morbilidad, mortalidad y supervivencia, calidad de vida y costo, así como un análisis específico de poblaciones asiáticas y occidentales. Mientras no haya este tipo de estudios, la recomendación para realizar cirugía receptiva dependerá de la experiencia del grupo quirúrgico, selección apropiada del paciente y tratamiento altamente individualizado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11 [Internet] Lyon, Francia: International Agency for Research on Cancer, 2013. Acceso el 1 de marzo de 2015. Disponible en: http://globocan.iarc.fr
2. Medrano-Guzmán R, Valencia D, Luna M, García LE, González D. Pronostic factors for survival in patients with resectable advanced gastric adenocarcinoma. Cir Cir. 2016;84(6):469-76.
3. Fujitani K, Yang HK, Kurokawa Y, et al. Randomized controlled trial comparing gastrectomy plus chemotherapy with chemotherapy alone in advanced gastric cancer with a single non- curable factor: Japan Clinical oncology Group Study JCOG 0705 and Korea Gastric Cancer Association Study KGCA01. Jpn J Clin Oncol. 2008;38(7):504-6.
4. Dittmar Y, Rauchfuss F, Goetz M, et al. Non-curative resection for patients with stage 4 gatric cancer--a single center experience and current review of literature. Langenbecks Arch Surg. 2012;397(5):745-53.
5. Wanebo H, Kennedy B, Chmiel, et al. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. Ann Surg. 1993;218(5):583-92.
6. Kahrilas P, Kishk S, Helm J, Dodds W, Haring J, Hogan W. Comparison of pseudoachalasia and achalasia. Am J Med. 1987;82(3):439-46.
7. Morgenstem I. The Virchow-Troisier node: a historical note. Am J Surg. 1979;138(5):703.
8. Dantzing P. Sign of Leser-Trélat. Arch Dermatol. 1973;108(5):700-1.
9. Brown J, Winkelmann R. Acanthosis nigricans: a study of 90 cases. Medicine (Baltimore). 1968;47(1):33-51.
10. Antman K, Skarin A, Mayer R, et al. Microangiopathic hemolytic anemia and cancer a review. Medicine (Baltimore). 1979;58(5):377-84.
11. Wakashin M, Wakashin Y, Lesato K, et al. Association of gastric cancer and nephrotic syndrome. An inmulogic study in three patients. Gastroenterology. 1980;78(4):749-56.
12. Sack G, Levin J, Bell W. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulophaty in patients with neoplasm: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features. Medicine (Baltimore). 1977;56(1):1-37.
13. Poveda F, González-García J, Picazo ML, et al. Systemic polyarteritis nodosa as the initial manifestation of a gastric adenocarcinoma. J Intern Med. 1994;236(6):679-83.
14. Graham D, Schwartz J, Cain G, Gyorkey F. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. Gastroenterology. 1982;82(2):228-31.
15. Karita M, Tada M. Endoscopic and histologic diagnosis of submucosal tumors of the gastrointestinal tract using combined strip biopsy. Gastroenterology. 1982;82:228.
16. Dooley C, Larson A, Stace N, et al. Double-contrast barium meal and upper gastrointestinal tract. Obsolete or not? Acta Cytol. 1991;35:195.
17. Sano T, Coit D, Kim H, et al. Proposal of a new stage grouping of gastric cáncer for TNM classification: International Gastric Cancer Association stating Project. Gastric Cancer. 2017;20(2):217-25.
18. Yun M, Lim J, Noh S, et al. Lymph node staging of gastric cancer using (18)F-FDG PET: a comparison study with CT. J Nucl Med. 2005;46(10):1582-8.
19. Lai I, Lee W, Huang M, Lin H. Comparison of serum CA72-4, CEA, TPA, CA 19-9 and Ca 125 levels in gastric cancer patients and correlation with recurrence. Hepatogastroenterology. 2002;49(46):1157-60.
20. Simon M, Mal F, Perniceni T, et al. Accuracy of staging laparoscopy in detecting peritoneal dissemination in patients with gastroesophageal adenocarcinoma. Dis Esophagus. 2016;29(3):236-40.

21. Leake PA, Cardoso R, Seevaratnam R, et al. A systematic review of the accuracy and utility of peritoneal cytology in patients with gastric cancer. Gastric Cancer. 2012;15 Suppl 1:S27-37.
22. Cunningham D, Allum W, Stenning S, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med. 2006;355(1):11-20.
23. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, Miceli R, Piano C, Gennali L. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five-year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. Italian Gastroinestinal tumor S tudy Group. Ann Surg. 1999;230(2):170-8.
24. Gouzi JL, Huguier M, Fagniez PL, et al. Total versus total gastrectomy for adenocarcinoma of the gastric antrum. A French prospective control study. Ann Surg. 1989;209(2):162-6.
25. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, et al. Extendend lymph-node ressection for gastric cancer. N Engl J Med. 1999;340(12):908-14.
26. Chen ZX, Wen L, Rui YY, et al. Long-term survival outcomes of laparoscopic versusopen gastrectomy for gastric cancer. A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2015;94(4):e454.
27. Cheng K, Xu XW, Zhang RC, et al. Systematic review and meta-analysis of laparoscopy-assisted and open total gastrectomy for gastric cancer. World J Gastroenterol. 2013;19(32):5365-76.
28. Fuchs C, Tomasek J, Yong C, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2014;383(9911):31-9.
29. Van Cutsem E, Moiseyenko V, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy fot advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. J. Clin Oncol. 2006;24(31):4991-7.
30. Van Cutsem E, Dicato M, Geva R, et al. The diagnosis and management of gastric cancer: expert discission and recomendations from the 12th ESMO/ World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2010. Ann Oncol. 2011;22 Suppl 5v:1-9.
31. Dank M, Zaluski J, Barone C, et al. Randomized phase III study comparing irinotecam combined with 5 fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5 fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of stomach or esophagogastric junctuion. Ann Oncol. 2008;19(8):1450-7.
32. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyerislova A, et al. Trastuzumabin combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer (ToGa) a phase 3, open-label, randomized controlled trial. Lancet. 2010;376(9742):687-97.
33. Satho T, Xu RH, Chung HC, et al. Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN-a randomized. Phase III study. J Clin Oncol. 2014;32(19):2039-49.
34. Waddell T, Chau I, Cunningham D, et al. Epirubucin, oxiliplatin, and capcitabine with or without panitumumab for patients with previously utreated advanced oesophageal cancer (REAL#): a randomised, open-label phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013;14(6):481-9.
35. Ohtsu A, Shah MA, Cutsem E, et al. Bevacizumad in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind placebo-controlled phase III study. J Clin Oncol. 2011;29(30):3968-76.
36. Yoon HH, Bendell JC, BraitehFS, et al. Ramucirumab (RAM) plus FOLFOX as front-line therapy (Rx) for advanced gastric or esophageal adenocarcinoma (GE-AC): Randomized double-blind multicenter phase 2trial. J Clin Oncol. 2014;32(suppl) [abstract 4004].
37. Bang YJ, Chung HC, Shankaran V, et al. Relationship between PD_L1 expression and clinical outcomes in patien twith advanced gastric camcer treated with the anti PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) in KEYNOTE-012. J Clin Oncol. 2015:33(suppl) [abstract 4001].
38. Pavlakis N, Sjoquist KM, Tsobanis E, et al. INTEGRATE: A randomized, phase II, double-blind, placebo-controlled study of regorafenib in refractory advanced oesophagogastric cancer (AOGC): a study by the Australasian gastrointestinal Trials Group (AGITG)-Final overall and subgroup results. J Clin Oncol. 2015;33 (suppl) [abstract 4003].
39. Kulling P, Sierzega M, Kowalczyk T, Kolodziejczyk P, Kulling J. Non-curative gastrectomy for metastatic gastric cáncer: ratiolale and Long-term outcome in multicenter settings. Eur J Surg Oncol. 2012;38(6):490-6.
40. WHO. WHO definition of palliative care. 2013.
41. Lasithiotakis K, Antoniou SA, Antoniou GA, Kaklamanos I, Zoras O. Gastrectomy for stage IV gastric cancer. A systematic review and meta-analysis. Anticancer Res. 2014;34(5):2079-85.
42. Kuling P, Sierzega M, Kowalczyk T, Kolodziejczyk P, Kulig J. Non-curative gastrectomy for metastatic gastric cancer: rationale and long-term outcome in multicenter settings. Eur J Surg Oncol. 2012;38(6):490-6.
43. Hioki M, Gotohda N, Konishi M, Nakagohri T, Takahashi S, Kinoshita T. Predictive factors improving survival after gastrectomy in gastric cancer patients with peritoneal carcinomatosis. World J Surg. 2010;34(3):555-62.
44. Chang YR, Han DS, Kong SH, et al. The value of palliative gastrectomy in gastric cancer with distant metastasis. Ann Surg Oncol. 2012;19(4):1231-9.
45. Tanizawa Y, Bando E, Kawamura T, et al. Influence of a positive proximal margin on oral intake in patients with palliative gastrectomy for far advanced gastric cancer. Word J Surg. 2011;35(5):1030-4.
46. Lin SZ, Tong HF, You T, et al. Palliative gastrectomy and chemotherapy for stage IV gastric cancer. J Cancer Res Clin Oncol. 2008;134(2):187-92.
47. Ko KJ, Shim JH, Yoo HM, et al. The clinical value of non-curative resection followed by chemotherapy for incurable gastric cancer. Word J Surg. 2012;36(8):1800-5.
48. Park SH, Kim JH, Park JM, et al. Value of nonpalliative resection as a therapeutic and preemptive operation for metastatic gastric cancer. Word J Surg. 2009;33(2):303-11.
49. Collins A, Hatzaras I, Schmidt C, et al. Gastrectomy in advanced gastric cancer effectively palliates symptoms and may improve survival in select patients. J Gastrointest Surg. 2014;18(3):491-6.
50. Sakamoto Y, Ohyama S, Yamamoto J, et al. Surgical resection of liver metastases of gastric cancer: an analysis of a 17-year experience with 22 patients. Surgery. 2003;133(5):507-11.
51. Tokunaga M, Ohyawa S, Hiki N, et al. Can super extended lymph node dissection be justified for gastric cancer with pathologically positive para-aortic lymph nodes? Ann Surg Oncol. 2010;17(8):2031-6.
52. Lin SZ, Tong HF, You T, et al. Palliative gastrectomy and chemotherapy for stage IV gastric cancer. J Cancer Res Clin Oncol. 2008;134(2):187-92.
53. Kin KH, Lee KW, Bae SK, et al. Survival benefit of gastrectomy +/- metastasectomy, in patients with metastasic gastric cancer receiving chemotherapy. Gastric Cancer. 2011;14(2):130-8.
54. Jeurnink SM, Steyerberg EW, van Hooft JE, et al. Surgical gastrojejunostomy or endoscopic stent placement for the palliation of malignant gastric outlet obstruction (SUSTENT study): A multicenter ranzomized trial. Gastrointest Endosc. 2010;71(3):490-9.
55. Parámetros de la práctica clínica para la atención integral del cáncer gástrico. Gac Mex Oncol. 2015:14(suppl 1):3-44.

CAPÍTULO 22

Cáncer de páncreas

E. Ruíz-García, S. Hernández García, F. Rincón, S. Lino Silva, L. Marchat y H. Astudillo-de la Vega

INTRODUCCIÓN

El cáncer de páncreas es una de las neoplasias más letales. En países desarrollados la sobrevida (SV) estimada para esta enfermedad no supera el 5-7% a los cinco años de seguimiento. Es más común en el sexo masculino y en personas fumadoras. Dentro de la clasificación anatomopatológica de los tumores malignos de páncreas, entre el 85 y 90% corresponden a adenocarcinomas. El diagnóstico definitivo debe realizarse mediante toma de biopsia. Una vez confirmado el diagnóstico, la cirugía es el único tratamiento curativo para etapas tempranas, seguida de tratamiento adyuvante. En etapas localmente avanzadas la administración de quimioterapia con o sin radioterapia puede lograr la resecabilidad en algunos casos, mientras que en etapas avanzadas el tratamiento consiste en distintas combinaciones de quimioterapia según el estado funcional del paciente, así como la paliación sintomática para mantener una adecuada calidad de vida (Tabla 1).

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

El cáncer de páncreas es una neoplasia altamente letal, siendo la octava causa de muerte por cáncer a nivel mundial, lo que se ve reflejado en la similitud de las cifras reportadas de incidencia (46,000/año) y mortalidad (40,000/año) en los EE.UU., lo cual se atribuye a múltiples factores, entre los cuales el más importante es el diagnóstico realizado en etapas avanzadas. La supervivencia a cinco años alcanza menos del 7%.

Se han descrito múltiples factores de riesgo asociados al cáncer de páncreas, entre los que destacan antecedentes de tabaquismo, pancreatitis crónica, obesidad y diabetes *mellitus*. Alrededor del 10% de los casos se asocian a síndromes familiares como el síndrome de Lynch o Peutz-Jeghers. La incidencia difiere entre sexos, siendo un 50% más común en hombres que en mujeres, y la edad predominante en el momento del diagnóstico es entre la séptima y octava décadas de vida, con una media de edad de 71 años[1,2].

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Aproximadamente el 60-70% de los tumores pancreáticos se encuentran localizados en la cabeza del páncreas y un 20-25% en el cuerpo y cola. El cuadro clínico está relacionado con la localización del tumor y la extensión de la enfermedad. En etapas tempranas puede cursar asintomático, mientras que en etapas avanzadas se presenta con signos y síntomas inespecíficos, entre los que se describen: náuseas o vómitos, pérdida ponderal, dolor abdominal, dispepsia, fatiga, ictericia, prurito, dolor en hombros y espalda, y cambios en el hábito intestinal[1,2].

Tabla 1. Cáncer de páncreas

Etapa clínica	% presentación	Tratamiento	
Temprana SV 5 años: 22%	10-15%	Quirúrgico (adyuvancia)	30% recurrencia local
Localmente avanzada SV 5 años: 9%	30-35%	Resecable Irresecable	80% recurrencia
Avanzada SV 5 años: 2%	~50 años	¿Quimioterapia ± terapias blanco?	

Tabla 2. Sistema TNM de la AJCC[3]

Etapa	Etapa del tumor		Metástasis a ganglios regionales		Metástasis a distància	
Etapa 0	Tis	Carcinoma *in situ*	N0	Ninguna	M0	Ausentes
Etapa IA	T1	Tumor ≤ 2 cm y confinado al páncreas	N0	Ninguna	M0	Ausentes
Etapa IB	T2	Tumor > 2 cm y confinado al páncreas	N0	Ninguna	M0	Ausentes
Etapa IIA	T3	Extensión más allá de los confines del páncreas sin infiltración al tronco celíaco o a la arteria mesentérica superior	N0	Ninguna	M0	Ausentes
Etapa IIB	T1	Tumor ≤ 2 cm y confinado al páncreas	N1	Presentes	M0	Ausentes
	T2	Tumor > 2 cm y confinado al páncreas	N1	Presentes	M0	Ausentes
	T3	Extensión más allá de los confines del páncreas sin infiltración al tronco celíaco o a la arteria mesentérica superior	N1	Presentes	M0	Ausentes
Etapa III	T4	Infiltración al tronco celiaco o a la arteria mesentérica superior	N0 N1	Ausentes o presentes	M0	Ausentes
Etapa IV	T1 aT4	Ya descrito previamente	N0 N1	Ausentes o presentes	M1	Presentes

DIAGNÓSTICO

En los pacientes en que se sospecha de cáncer de páncreas los estudios de imagen son muy importantes para el diagnóstico, estadificación y seguimiento. Los estudios de estadificación se basan en estudios de imagen como tomografía computarizada, resonancia magnética, ultrasonido y ultrasonido endoscópico.

El ultrasonido es el primer estudio de imagen que se utiliza para evaluar a pacientes con ictericia obstructiva, ya que con él se logra identificar dilatación de las vías biliares; es un estudio no invasivo y útil para diferenciar lesiones quísticas de lesiones sólidas. La tomografía computarizada dinámica de páncreas de cortes finos es superior al ultrasonido porque permite una visualización completa de la glándula, no se altera por la presencia de gas, permite la medición del tumor, así como la identificación de metástasis hepáticas o actividad ganglionar, y es útil para evaluar infiltración del eje portomesentérico como valoración de la resecabilidad. La tomografía computarizada y la resonancia magnética tienen prácticamente la misma sensibilidad, entre un 83 y 94%, y no existe evidencia de que juntas mejoren la estadificación[3]. El ultrasonido endoscópico es un estudio más costoso e invasivo, con el cual se puede conocer el tamaño del tumor y su relación con estructuras vecinas; además, es útil en la toma de biopsia, con una precisión del 95% en lesiones pancreáticas y detección de ganglios en un 88%[3].

Aproximadamente el 90% de los pacientes con cáncer de páncreas tienen alteraciones en la colangiografía retrógrada endoscópica, un estudio invasivo útil para colocar endoprótesis para drenaje biliar preoperatorio en casos de obstrucción, permitiendo también realizar biopsias de la zona ampular, recoger muestras citológicas, cepillado de lesiones o líquido pancreático con una sensibilidad del 92% y una especificidad del 96%[3].

La tomografía por emisión de positrones no se considera un estudio de primera elección, y sólo está indicada cuando los estudios convencionales no son concluyentes para el diagnóstico; por ejemplo, en pacientes en los que no se puede diferenciar entre cáncer de páncreas y pancreatitis crónica, entre tumores quísticos benignos versus quísticos malignos o para valorar la respuesta a tratamiento adyuvante y neoadyuvante.

Los marcadores tumorales son útiles como auxiliares diagnósticos. El marcador CA 19.9 se eleva en el 80% de los casos, y el antígeno carcinoembrionario se eleva también en el 80% de los carcinomas pancreáticos y el 40% de lesiones benignas.

ESTADIFICACIÓN

La estatificación o diagnóstico de extensión es fundamental para determinar la resecabilidad del tumor, ya que la cirugía es el único tratamiento con potencial curativo para el cáncer de páncreas. El sistema de estatificación más utilizado es el TNM (Tumor-Node-Metastasis) establecido por la American Joint Committee on Cancer (AJCC).

Este sistema clasifica el tumor en: estadios I y II, considerada enfermedad localizada resecable; estadio III, enfermedad localmente avanzada no resecable, y estadio IV, enfermedad metastásica no resecable (Tabla 2).

TRATAMIENTO EN ESTADIOS CLÍNICOS I Y II

Los estadios clínicos I y II por definición se consideran resecables, por lo que el tratamiento de primera intención deberá ser con fines curativos, e incluye la resección quirúrgica según la localización del tumor y la administración de

quimioterapia adyuvante, al término de la cual el paciente deberá mantenerse en vigilancia estrecha por el riesgo de recurrencia de la enfermedad.

Tratamiento quirúrgico

La primera resección local exitosa para un carcinoma periampular fue realizada en el *Johns Hopkins Hospital* de Baltimore por Halsted en 1898[4,5]; en 1908 Codivilla realizó la primera resección en bloque de la cabeza de páncreas y duodeno, y en 1912 Kaush realizó la primera pancreatoduodenectomía parcial en dos tiempos, aunque la mortalidad operatoria para este procedimiento excedía más del 50%. Las indicaciones y técnicas quirúrgicas en las siguientes décadas se fueron refinando, y en 1935 A. Whipple realizó la primer pancreatoduodenectomía[5-7] con una mortalidad operatoria cercana al 20%.

Actualmente la cirugía es el único tratamiento con intento potencialmente curativo para el cáncer de páncreas, pero sólo entre el 10 y 20% de los casos se encuentran en etapas tempranas con enfermedad resecable[8,9]. La técnica en el tratamiento quirúrgico depende de la localización y tamaño del tumor, así como de la estatificación. Para los tumores localizados en la cabeza del páncreas o región periampular, la pancreatoduodenectomía es el procedimiento de elección. En las últimas décadas se han producido mejorías en las técnicas quirúrgicas, y en los centros de alto volumen (aquéllos en los que se realizan de 15 a 40 procedimientos por año) se reportan tasas de mortalidad inferiores al 3%, pero con una morbilidad de hasta el 40%, por lo que el procedimiento de Whipple siempre debe realizarse en centros especializados en cirugía biliopancreática. Las principales complicaciones de este procedimiento son fístula pancreática (16%), retardo en el vaciamiento gástrico (23%), fístula biliar (8%), hemorragia (4%) y colecciones intraabdominales[10-12].

La cirugía de Whipple clásica consiste en la resección quirúrgica del antro gástrico, duodeno, vesícula biliar, colédoco, cabeza de páncreas, proceso uncinado, sección quirúrgica a nivel del cuerpo pancreático con bordes quirúrgicos libres de tumor, resección de los ganglios linfáticos de la parte distal del colédoco y resección de ganglios linfáticos adyacentes a la cabeza del páncreas, así como una reconstrucción con anastomosis pancreatoyeyunal, hepatoyeyunal y gastroyeyunal. La pancreatectomía con preservación pilórica tiene la finalidad de disminuir el retardo en el vaciamiento gástrico y prevenir la úlcera de la anastomosis gastroyeyunal. La pancreatoduonectomía con preservación pilórica consiste en respetar el estómago en su totalidad y sección del duodeno en su primera porción, con una reconstrucción pancreatoyeyunoanastomosis, anastomosis hepatoyeyunal y duodeno-yeyuno anastomosis. La pancreatoduodenectomía con preservación pilórica ha demostrado resultados similares con el procedimiento de Whipple tradicional.

Para los casos en que el tumor pancreático infiltra la vena mesentérica superior o la vena porta, la resección quirúrgica puede ser necesaria para obtener márgenes quirúrgicos libres de tumor (Figs. 1 y 2).

Las contraindicaciones absolutas de la pancretoduodenectomía son la existencia de metástasis a distancia (hepáticas, peritoneales o a otros órganos) o la infiltración a estructuras arteriales mayores (tronco celiaco, arteria mesentérica superior y/o arteria hepática).

La existencia de adenopatías metastásicas no contraindican la cirugía, pero deben ser resecadas en bloque junto con el tumor primario.

Los tumores localizados en el cuerpo o cola del páncreas requieren de una pancreatectomía distal.

Adyuvancia

Considerando las altas tasas de recurrencia, el tratamiento adyuvante (todo tratamiento que se administra posterior al tratamiento definitivo, en este caso, la cirugía) se otorga con la finalidad de prolongar el periodo libre de enfermedad y la supervivencia a cinco años, al reducir el riesgo de micrometástasis[13]. La SV global de pacientes sin recibir tratamiento adyuvante es de 20 meses, con un periodo libre de enfermedad de seis meses, los cuales se incrementan a 23 y 13 meses, respectivamente, con tratamiento adyuvante. El estándar de adyuvancia consiste en administración de quimioterapia basada en gemcitabina o 5-fluorouracilo (5-FU) durante seis meses posteriores a cirugía, siendo ambos fármacos equivalentes en eficacia[14-16].

Previamente se ha estudiado el uso de radioterapia o quimiorradioterapia en el contexto adyuvante; sin embargo, la evidencia no ha demostrado que el tratamiento combinado

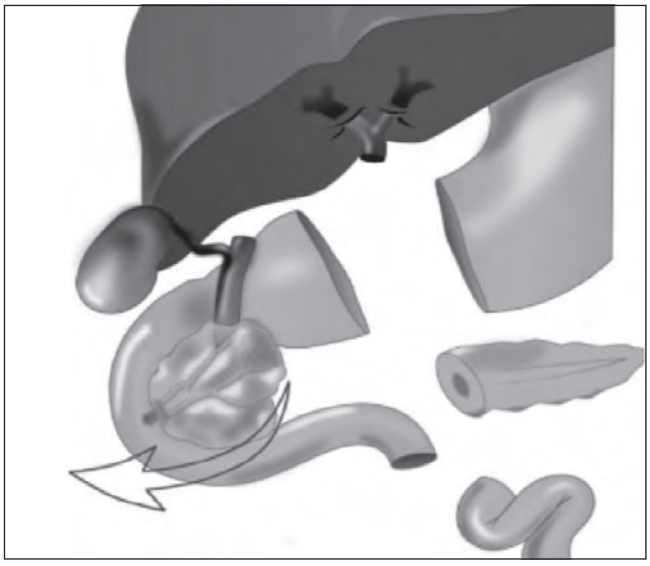


Figura 1. Pancreatoduodenectomía.

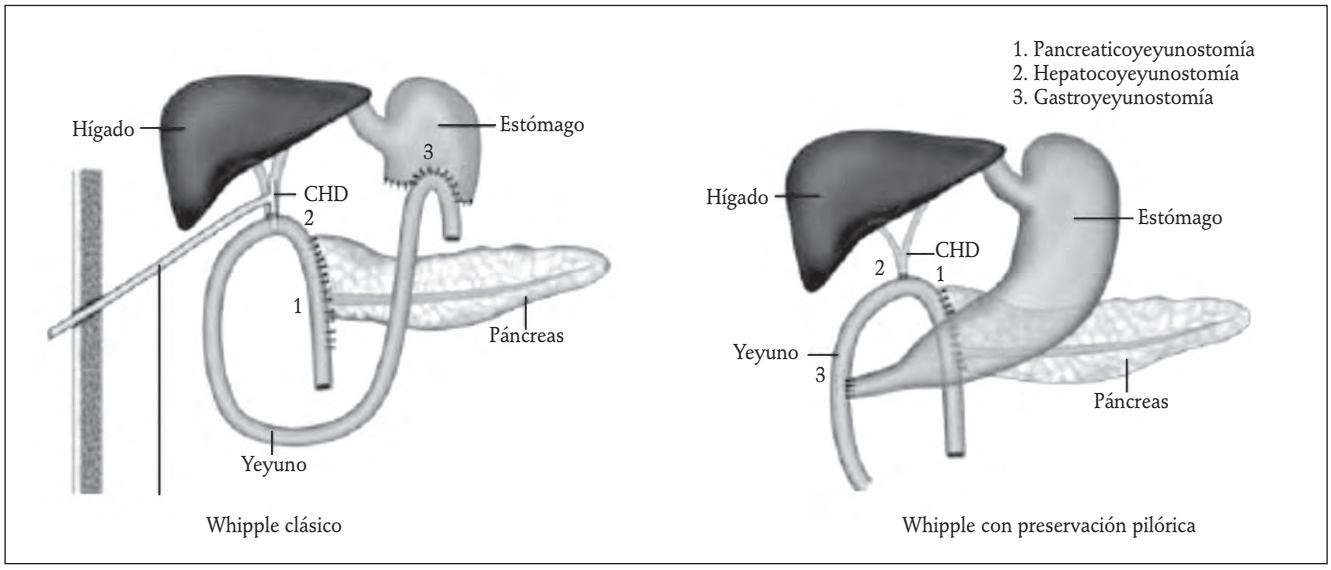


Figura 2. Reconstrucción (*adaptado de Surgical Operations Text and Atlas. Jaypee Brothers medical publishers; 2014*).

agregue beneficio sobre el uso de quimioterapia sola, a excepción de aquellos pacientes en los que se reportan márgenes positivos o ganglios positivos[14,17].

TRATAMIENTO PARA ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA

El tratamiento de la enfermedad localmente avanzada irresecable es a base de quimioterapia según el estado funcional del paciente, usando los mismos esquemas que se describen para la enfermedad metastásica. Se han reportado tasas de respuesta de hasta el 27% con el esquema más intenso, FOLFIRINOX (5-FU, ácido folínico, oxaliplatino e irinotecan), de los cuales el 23% alcanzó una cirugía con bordes negativos[17,18].

Aquellos pacientes que alcanzan buena respuesta a quimioterapia y/o quimiorradioterapia deberán ser considerados para tratamiento quirúrgico, tomando en cuenta que, una vez lograda una resección, las tasas de supervivencia son similares a aquellos pacientes que presentaron enfermedad resecable de inicio[17]. Un metaanálisis de 2016 reportó que la SV media de estos pacientes tratados con FOLFIRINOX seguido de cirugía llegó a ser de 24.2 meses (muy diferente a lo reportado con el uso de una monoterapia –gemcitabina–, donde la SV media ha sido reportada entre 6 y 13 meses)[19].

TRATAMIENTO PARA ENFERMEDAD METASTÁSICA O RECURRENTE

Alrededor del 40% de los pacientes son diagnosticados con enfermedad metastásica. Por otro lado, a pesar de una resección quirúrgica adecuada del tumor pancreático, hasta el 80% de los casos presentan recurrencia locorregional o a distancia a los cinco años. Los pacientes con enfermedad avanzada sobreviven menos de un 20% a un año, y el objetivo del tratamiento en este escenario es prolongar la SV con paliación de síntomas y manteniendo la calidad de vida.

Para paliar a los pacientes de la ictericia obstructiva se debe realizar una derivación de la vía biliar mediante métodos no quirúrgicos, con la colocación endoscópica de una endoprótesis o una derivación biliar percutánea. También se puede realizar derivación quirúrgica mediante una colecistoyeyunoanastomosis, derivación coledocoduodenal o anastomosis hepatoduodenal. Los pacientes que presentan obstrucción duodenal acompañada de náuseas y vómitos deben ser paliados con una anastomosis gastroyeyunal. Asimismo, la infiltración tumoral al plexo celiaco ocasiona dolor de difícil control farmacológico, por lo que estos pacientes deben ser sometidos a un bloqueo del plexo celiaco percutáneo translumbar.

Primera línea de quimioterapia

El tratamiento con monoterapia a base de 5-FU fue la piedra angular del tratamiento en enfermedad metastásica desde 1950 a pesar de lograr pobre paliación sintomática y una media de supervivencia inferior a cinco meses[20,21]. En la década de 1990 se demostró la superioridad en el beneficio clínico y la supervivencia con gemcitabina monofármaco sobre 5-FU, con lo que éste se adoptó como el fármaco de elección para primera línea del cáncer pancreático metastásico[22], posterior a lo cual se probaron múltiples combinaciones de fármacos sin resultados favorables hasta años recientes, en que han sido aprobados dos esquemas que tienen impacto en la SV y beneficio clínico[20]. El primero es

FOLFIRINOX (descrito previamente), que está indicado para pacientes menores de 70 años, con buen estado funcional y sin alteraciones en pruebas de funcionamiento hepático, alcanzando supervivencia de hasta 11 meses[23]; el problema de este esquema es que es muy tóxico. El segundo tratamiento recientemente aprobado es la combinación de gemcitabina y nab-paclitaxel, que es mejor tolerada en pacientes con estado funcional intermedio y alcanza una supervivencia cercana a los ocho meses[24]. Para aquellos pacientes con estado funcional limítrofe y ligera elevación de bilirrubinas, el tratamiento con monoterapia a base de gemcitabina es el preferido. En pacientes con pobre estado funcional, múltiples comorbilidades y alteraciones en el funcionamiento hepático, lo indicado es ofrecer únicamente mejores cuidados de soporte, que incluye manejo del dolor, paliación de la vía biliar y soporte nutricional[13].

Existe otro fármaco que ha demostrado efectividad, denominado S1 (fluoropirimida oral, no disponible en América), al compararse con gemcitabina tanto en términos de SV global a dos años (70 vs. 53%, respectivamente; *hazard ratio* [HR]: 0.54; p < 0.0001) como de SV libre de recaída (23.2 vs. 11.2 meses; HR: 0.57; p< 0.0001)5 tanto en pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado como metastásicos. S1 actualmente se utiliza en países asiáticos[25].

Uso de terapia molecular dirigida en el cáncer de páncreas

A pesar de los recientes avances en la determinación de mutaciones y el entendimiento molecular del cáncer de páncreas, hasta ahora los fármacos dirigidos han fallado en modificar los desenlaces, tanto en monofármaco como en combinación con quimioterapia. A continuación se describen brevemente las alteraciones moleculares en el cáncer de páncreas.

En el cáncer de páncreas existen diferentes vías moleculares vinculadas con la carcinogénesis y la proliferación celular. Dentro de éstas se mencionan frecuentemente: Wnt, Notch, Hedgehog y las vías efectoras de KRAS: fosfatidilinositol 3 cinasa/serina α/treonina proteína cinasa)/ *mammalian target of rapamycin* y proteína de fibrosarcoma acelerado rápidamente/MEK/proteína cinasa activadora de mitógeno. Todas han sido bloqueadas mediante terapias dirigidas, en diferentes ensayos clínicos en pacientes con cáncer de páncreas, sin impactar significativamente tanto en la SV libre de progresión como en la SV global (figura 3).

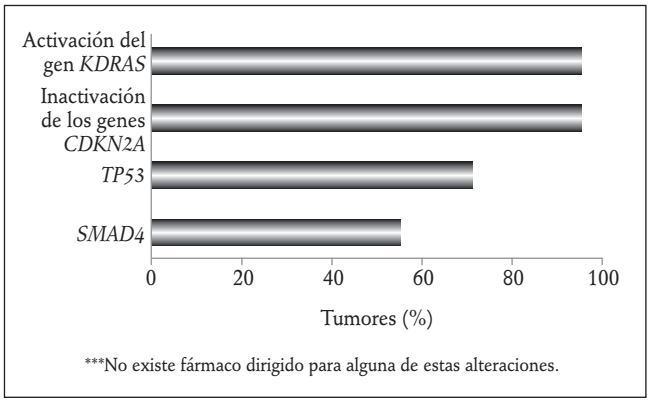


Figura 3. Alteraciones genéticas más frecuentes en el cáncer de páncreas (*adaptado de Kleeff J, Korc M, Apte M, et al. Pancreatic cancer. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16022*).

BIBLIOGRAFÍA

1. Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, Takaori K. Pancreatic cancer. Lancet. 2016;388(10039):73-85.
2. Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic Adenocarcinoma. N Engl J Med. 2014;371(11):1039-49.
3. Crome KP. Preoperative staging of cancer de pancreas head: is the improvement. Can J Surg. 2010;53(3):171-4.
4. Howard JM. Am J Surg. 2007;194.
5. Zovac M, Muzina D, Glavcic G. Pancreatic surgery: evolution and current tailored approach. Hepatobiliary Surg Nutr. 2014;3(5):247-58.
6. Pancreatic Cancer (American Society Atlas of Oncology). Cameron JI. 1.ª ed. 2001.
7. Griggin JF, Poruk KE, Wolfgang CL. Pancreatic Cancer surgery: Past, Present, and Future. Chin J Cancer Res. 2015;27(4):332-48.
8. Pérez TE, Rodea RH, Pérez GR, Abdo FJ. Tratamiento quirúrgico del cáncer de Páncreas. Rev Med Hosp Gen Mex. 2006;69(3):155-9.
9. Franssen B, Chan C. Cáncer de Páncreas el Punto de vista del Cirujano. Rev Gastroenterol Mex. 2011;76(4):353-61.
10. Chan C, Franssen B, Rubio A, Uscanga L. Pancreticoduodenectomy in a Latin America country: The Transition to a High-Volumen Center. J Gastrointest Surg. 2008;12(3):527-33.
11. Cameron JL, He J. Two Thousand Consecutive Pancreaticoduodenectomies. J Am Coll Surg. 2015;220(4):530-6.
12. Saraee A, Vahedian-Ardakani, Saraee E, Pakzad B, Baghai M. Whipple procedure: a review of a 7-year clinical experience in a referral center for hepatobiliary and pancreas diseases. World J Surg Oncol. 2015;13:98.
13. Ducreux M, Cuhna SA, Caramella C, et al. Cancer of the páncreas:ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015;26(5):56-68.
14. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomized controlled trial. Lancet. 2001;358:1576-85.
15. Oettle H, Post S, Neuhaus P. Asjuvant chemotherapy with Gemcitabine vs observation in patients ondergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized control trial. JAMA. 2007;297:267-77.
16. Neoptolemus JP, Stocken DD, Bassi C. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. JAMA. 2010;304:1073-81.
17. NCCN Pancreatic adenocarcinoma Guidelines Version 1.2017. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf
18. Faris JE, Blaszkowsky LS, McDermott S, et al. FOLFIRINOX in locally advanced pancreatic cancer: the Massachusetts General Hospital Cancer Center Experience. Oncologist. 2013;18(5):543-8.
19. Suker M, Beumer BR, Sadot E, et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. Lancet Oncol. 2016;17(6):801-10.
20. Teague A, Lim KH, Wang-Gilliam A. Advanced pancreatic adenocarcinoma: a review of current treatment strategies and developing therapies. Ther Adv Med Oncol. 2015;7(2):68-84.
21. Moertel C. Chemotherapy of gastrointestinal cancer. N Engl J Med. 1978;299:1049-52.
22. Burris H, Moore M, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. J Clin Oncol. 1997;15(6):2403-13.
23. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastasic pancreatic cancer. N Engl J Med. 2011;364(19):1817-25.
24. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased Survival in pancreatic cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine. N Engl J Med. 2013;369(18):1691-1703.

CAPÍTULO **23**

Cáncer de hígado

E. Ávila Monteverde

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer primario de hígado es el quinto cáncer más común en el mundo y el segundo en mortalidad. En 2008, hubo 749,000 nuevos casos y 695,000 muertes por cáncer de hígado, que aumentaron a una cifra estimada de 782,000 nuevos casos en 2012. El carcinoma hepatocelular (HCC) es el tipo histológico más común de cáncer primario de hígado, y representa entre el 85 y 90% de estas malignidades[1].

En México no existen estadísticas específicas sobre el cáncer hepático; sin embargo, el Instituto Nacional de Geografía, Estadística e Informática, con fecha de 2 de febrero de 2016, plasma las cifras que aparecen en la tabla 1.

Lo plasmado en la tabla 1 muestra que poco más de una tercera parte de los decesos son por tumores del tubo digestivo en adultos > 20 años, aunque sin especificar cuál es el porcentaje que corresponde al cáncer de hígado.

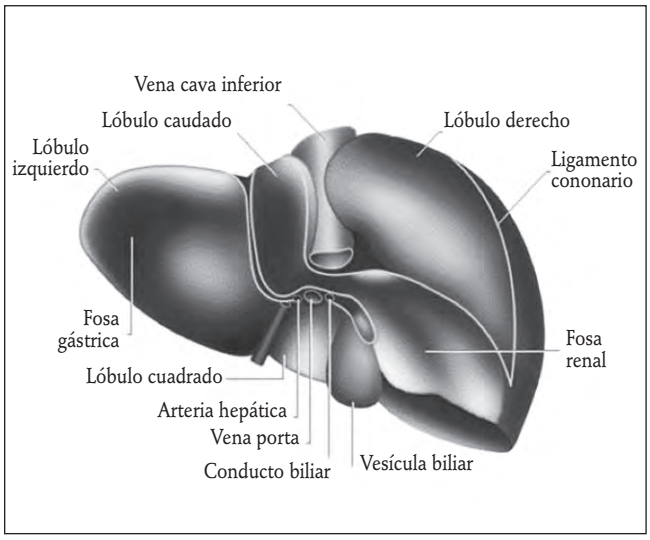


Figura 1. Anatomía del hígado[3].

Tabla 1. Caso de México: tasa de mortalidad en población > 20 años por principales tumores malignos, según sexo[2]

Principales tumores malignos	Total	Hombres	Mujeres
Órganos digestivos	32.52	33.98	31.20
Órganos respiratorios e intratorácicos	10.58	14.71	6.83
Sistema reproductor masculino	8.44	17.75	NA
Mama	7.59	0.14	14.36
Órganos genitales femeninos	6.78	NA	12.93
Órganos hematopoyéticos	5.68	6.28	5.14
Vías urinarias	4.12	5.51	2.85
Células germinales (testítulo u ovario)	3.48	1.30	5.46

Por cada 100.000 habitantes para cada sexo.
NA:

FISIOLOGÍA HEPÁTICA (FIG. 1)

El hígado:

- Procesa los nutrientes que requiere el cuerpo para su buen funcionamiento.
- Produce factores de coagulación.
- Forma la bilis que va hacia los intestinos, y ayuda a absorber mejor los nutrientes y a digerir las grasas.
- Metaboliza los medicamentos, el alcohol y las toxinas en la sangre, para ser desechados por la orina y heces fecales (Fig. 2).

El hígado está compuesto por células denominadas hepatocitos, además de otras, como los conductos biliares. Éstos transportan bilis a partir del hígado hasta la vesícula biliar o intestinos.

TUMORES BENIGNOS DEL HÍGADO

Existen dos tipos de tumores benignos:

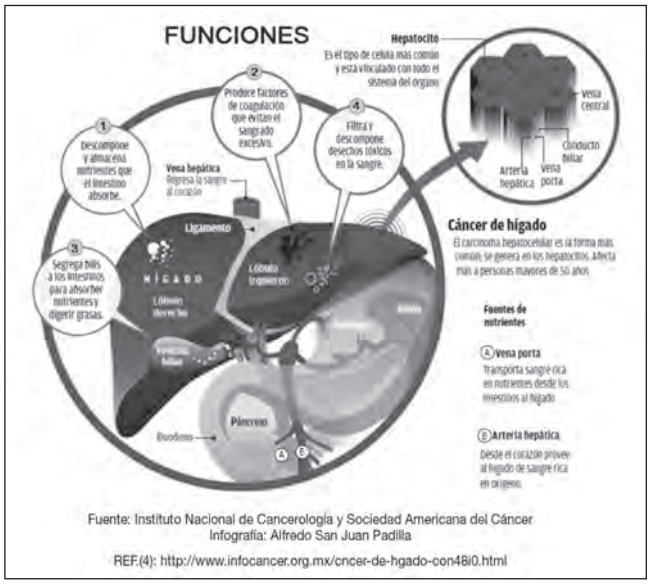


Figura 2. Funciones del hígado[4].

- Hemangioma: son congénitos y de origen vascular.
- Adenoma hepático: son raros. Ocurren la mayor parte de las veces en mujeres jóvenes que toman anticonceptivos. Usualmente son lesiones únicas y estables. Las lesiones grandes pueden tener potencia de malignización (Figs. 3 y 4).

CÁNCER DE HÍGADO PRIMARIO

Este cáncer se origina en el hígado, es maligno y su tipología varía de acuerdo a varios factores.

- Carcinoma hepatocelular: es el más frecuente de los tumores hepáticos malignos. Inicia entre 30 y 50 años después de la infección por hepatitis (B o C), lo cual sugiere alguna predisposición genética para poder dar como resultado mutaciones de punto, microsupresiones, redistribuciones genéticas y pérdida de la heterocigosidad en genes reguladores.

Estas mutaciones se acumulan durante el paso del tiempo, y el hígado preneoplásico de los individuos infectados de manera crónica experimenta cambios para producir nódulos, en los cuales se va a desarrollar el HCC. Algunas de estas mutaciones en los genes supresores son en el gen del *p53* y del retinoblastoma.

Desde el punto de vista patológico se observan diversos subtipos de cáncer hepatocelular, los cuales no tienen mayor incidencia en el tratamiento o en el pronóstico. No obstante, es importante reconocer uno de estos subtipos: el fibrolamelar. Este subtipo es poco frecuente, constituye < 1%, y se presenta mayormente en mujeres < 35 años. Es muy probable que el resto del hígado no se encuentre afectado. Su pronóstico es más positivo que otras condiciones de cáncer hepatocelular.

- Colangiocarcinoma intrahepático (cáncer de conducto biliar): inicia en las células que cubren los pequeños conductos biliares. Es de crecimiento lento, obstruye estas vías, puede aparecer en cualquier lugar y se presenta en hombres y mujeres > 65 años.
- Angiosarcoma y hemangiosarcoma: son dos clasificaciones de cáncer poco comunes en el ser humano; se originan en las células cuya función es recubrir los vasos sanguíneos del hígado. Las personas con exposición al cloruro de vinilo o dióxido de torio (thorotrast) tienen más probabilidad de padecer estos tipos de cáncer[6-8].
- Hepatoblastoma: suele presentarse antes de los tres años de edad. Alrededor del 90% de los tumores malignos del hígado en niños de cuatro años o menos son hepatoblastomas. La tasa de supervivencia general a cinco años en los niños es del 70%. Los neonatos con hepatoblastoma tienen resultados comparables con los niños mayores hasta los cinco años[9-11].

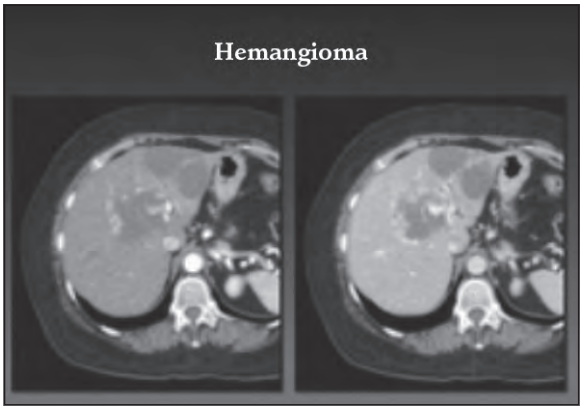


Figura 3. Hemangioma[5].

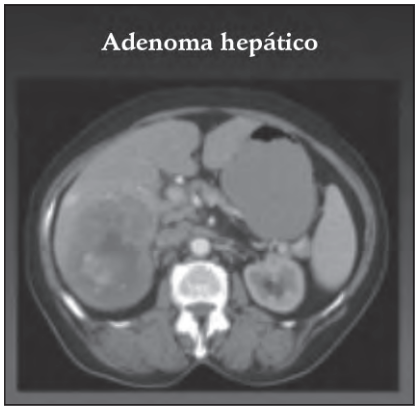


Figura 4. Adenoma hepático[5].

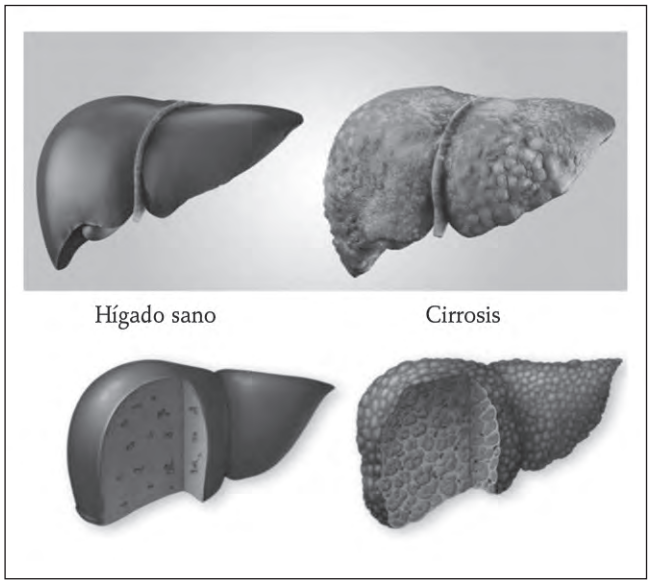


Figura 5. Hígado sano e hígado con cirrosis[17].

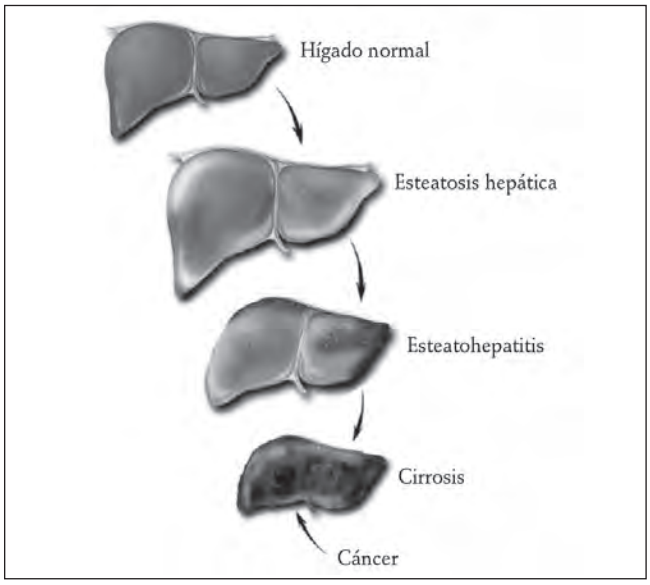


Figura 6. De hígado sano a hepatocarcinoma[19].

Los tumores hepáticos se diseminan por cuatro modalidades:

- Crecimiento centrífugo: extensión nodular que origina compresión del tejido hepático vecino.
- Extensión parasinusoidal: invasión por el tumor de parénquima circundante, a través de los espacios parasinusoidales o de los sinusoides en sí.
- Diseminación venosa o extensión del tumor a partir de ramas pequeñas del sistema porta de manera retrógrada a ramas más grandes.
- Metástasis a distancia.

Clasificación patológica estructural:

- Trabecular (sinusoidal): cordones celulares separados por sinusoides y fibrosis mínima.
- Pseudoglandular (acinar): espacios glandulares con detritos celulares, exudado y macrófagos.
- Compacto: masa sólida.
- Cirrótico: el estroma fibroso disocia cordones de células tumorales[12].

FACTORES DE RIESGO

Aunque son fundamentales para la investigación, no resultan determinantes:

- Sexo: el HCC es más común entre los hombres que entre las mujeres, con una relación hombre:mujer de 6:1[13].
- Raza: en los EE.UU., los asiaticoamericanos y los isleños del Pacífico tienen las tasas más altas de cáncer de hígado; a continuación van los indios americanos de Alaska e hispanos/latinos, afroamericanos y blancos.
- Hepatitis B y C: el factor de riesgo más común del cáncer de hígado a nivel mundial es la infección crónica con los virus de la hepatitis B y C (VHB y VHC).
- Cirrosis: las células del hígado se dañan por su causa y cicatrizan. Las personas con cirrosis tienen un riesgo aumentado de padecer cáncer de hígado. Las principales causas de cirrosis son el abuso del alcohol y las infecciones crónicas con VHB o VHC (Fig. 5)[14-16].
- Hígado graso que no se debe al consumo de alcohol: se asocia a la obesidad y resistencia a la insulina. Conocida como esteatohepatitis no alcohólica, podría desarrollar cirrosis (Fig. 6)[15,18].
- Cirrosis biliar primaria: es un trastorno autoinmunitario, lo que significa que las defensas atacan el tejido sano por error. La enfermedad afecta más comúnmente a mujeres de mediana edad.
- Enfermedades metabólicas hereditarias: algunas de estas enfermedades pueden causar cirrosis. Las personas con hemocromatosis hereditaria absorben demasiado hierro del alimento que consumen. El hierro se asienta en tejidos por todo el cuerpo, incluyendo el hígado. Al depositarse mucho hierro en el hígado, esto puede causar cirrosis y cáncer de hígado.
- Diabetes tipo 2: la diabetes tipo 2 se asocia a un mayor riesgo de cáncer de hígado, sobre todo en pacientes que también manifiestan factores de riesgo como consumo exagerado de alcohol y/o hepatitis crónica viral, aunado al sobrepeso.
- Enfermedades no frecuentes que elevan el riesgo: tirosinemia, deficiencia de antitripsina α-1, porfiria cutánea tarda, enfermedades del almacenamiento del glucógeno y enfermedad de Wilson.

Tabla 2. Clasificación TNM del *American Join Committee*[23]		
T (tumor)	**N (nódulos o ganglios)**	**M (metástasis)**
TX: No se puede evaluar el tumor primario	NX: No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales (cercanos)	
T0: No existe evidencia de tumor primario	N0: No hay afección de ganglios linfáticos regionales	M0: No hay metástasis a distancia
T1: Tumor solitario < 2 cm, sin invasión vascular	N1: Metástasis en ganglios linfáticos regionales	M1: Hay metástasis a distancia
T2: Tumor solitario > 2 cm, sin invasión vascular o múltiples tumores en un lóbulo. Todos > 2 cm sin invasión vascular o tumor solitario >2 cm sin invasión vascular		
T3A: Más de un tumor, con al menos uno que mide más de 5 cm de ancho		
T3B: Por lo menos un tumor (de cualquier tamaño) que ha crecido hacia una rama principal de una vena grande del hígado (vena hepática o vena porta).		
T4: Tumores múltiples en más de un lóbulo o invasión de una rama venosa portal o hepática mayor.		

- Aflatoxinas: estas sustancias son debidas a un hongo que contamina el cacahuate, trigo, soja, nueces molidas, maíz y arroz. Almacenar estos productos en un ambiente húmedo caliente puede causar su crecimiento. Es más común en países tropicales y más calientes. El riesgo aumenta aún más en las personas con infecciones por hepatitis B o C.
- Cloruro de vinilo y dióxido de torio (thorotrast): la exposición a estos químicos aumenta el riesgo de padecer angiosarcoma del hígado. El uso del thorotrast ha sido prohibido y la exposición de trabajadores al cloruro de vinilo está regulada.
- Esteroides anabólicos: su uso extendido incrementa ligeramente el riesgo de HCC. Esteroides similares a la cortisona (hidrocortisona, prednisona y dexametasona) no comportan ese mismo riesgo.
- Arsénico: el consumo de agua contaminada naturalmente con arsénico es otro factor de riesgo de HCC.
- Infección por parásitos: la infección por el parásito que causa esquistosomiasis (trematodos del género *Schistosoma*) puede causar daño hepático y está vinculada al cáncer de hígado. Este parásito se encuentra primordialmente en Asia, África y Sudamérica.
- Consumo de tabaco: pese a que las personas que han dejado de fumar tienen un menor riesgo que los fumadores activos, ambos grupos son más proclives a aumentar su riesgo que aquéllos que nunca han fumado[7,20].

DETECCIÓN OPORTUNA

Es muy difícil detectar el HCC en sus inicios, ya que signos y síntomas por lo general no se manifiestan hasta etapas avanzadas. Un examen físico no identifica tumores pequeños. Lo más seguro es que cuando éste sea palpable, sea debido a que el tumor ya ha crecido bastante. Se carece de pruebas de detección fiables en personas asintomáticas; los estudios más confiables son con métodos de imagen (ultrasonido y tomografía) y de laboratorio (valoración de la fosfatasa alcalina y cuantificación de α-fetoproteína [AFP]).

Por ejemplo, en pacientes con cirrosis cuya situación ha empeorado sin razón aparente, es recomendable realizar las pruebas antes mencionadas para su detección, de igual manera a pacientes con VHB, independientemente de si tienen cirrosis o no[21,22].

ESTADIFICACIÓN

Existen varios sistemas de clasificación por etapas para el cáncer de hígado.

Clasificación TNM del *American Join Committee*

Este esquema de clasificación estandarizado permite identificar cuánto se ha propagado el cáncer (Tablas 2 y 3)[23].

Otros sistemas de clasificación del cáncer de hígado

Pese a que la clasificación TNM pormenoriza la extensión del cáncer de hígado, no considera su función hepática. Para ello, existen otros esquemas que sí lo hacen:

Tabla 3. Etapas de acuerdo a la clasificación TNM[24]

Etapa	Agrupamiento	Descripción
I	T1, N0, M0	Hay un solo tumor (de cualquier tamaño) que no ha crecido hacia ningún vaso sanguíneo. El cáncer no se ha propagado a los ganglios linfáticos cercanos ni a sitios distantes.
II	T2, N0, M0	Hay un solo tmor (cualquier tamaño) que crece hacia los vasos sanguíneo; o hay varios tumores y todos miden 5 cm o menos de ancho. El cáncer no se ha propagado a los ganglios linfáticos cercanos ni a sitios distantes.
IIIA	T3A, N0, M0	Hay más de un tumor y al menos uno mide más de 5 cm de ancho. El cáncer no se ha propagado a los ganglios linfáticos cercanos ni a sitios distantes.
IIIB	T3B, NO, MO	Por lo menos un tumor está invadiendo una rama de una vena principal del hígado (vena hepática o vena porta). El cáncer no se ha propagado a los ganglios linfáticos cercanos ni a sitios distantes.
IIIC	T4, N0, M0	Un tumor crece hacia un órgano adyacente (a parte de la vesícula biliar) o un tumor ha crecido hacia la capa exterior del hígado. El cáncer no se ha propagado a los ganglios linfáticos cercanos ni a sitios distantes.
IVA	CUALQUIER T, N1, M0	Tumores en el hígado de cualquier tamaño o número que pudieron haber credido hacia los vasos sanguíneos u órganos cercanos. El cáncer se ha propagado a los ganglios linfáticos cercanos. El cáncer no se ha propagado a áreas distantes.
IVB	CUALQUIER T, CUALQUIER N, M1	El cáncer se ha propagado a otras partes del cuerpo (los tumores pueden ser de cualquier tamaño o número y los ganglios linfáticos adyacentes pueden o no estar afectados).

Tabla 4. Sistema *Barcelona-Clinic Liver Cancer*[25]

Estadios	Descripción
0 o muy temprano	Pacientes con cirrosis hepática compensada, con HCC inicial, asintomáticos y presentan tumores únicos menores de 2 cm, sin invasión vascular ni diseminación. Este estadio correspondería al concepto de carcinoma in situ. La cirugía o ablación por radiofrecuencia ofrecen una alta probabilidad de curación.
A o temprano	Estadio inicial. Pacientes asintomáticos con función hepática conservada con un HCC solitario o con un máximo de 3 nódulos de hasta 3 cm de diámetro. Pueden tratarse mediante resección quirúrgica, ablación percutánea y trasplante hepático.
B o intermedio	Pacientes con tumores multinodulares que exceden los criterios precios, sin invasión vascular ni extrahepática, con función hepática y estado general conservado. Si la función hepática corresponde al estadio A, los sujetos pueden beneficiarse de tratamiento mediante quimioembolización.
C o avanzado	Pacientes con función hepática conservada, pero que presentan un CHC con invasión vascular, invasión extra hepática o con afectación leve del estado general. El único tratamiento que hasta la fecha ha mostrado beneficios en términos de supervivencia es el sorafenib.
D o terminal	Pacientes que presentan afectación grave del estado general o función hepática muy disminuida, no candidatos a trasplante hepático. Se les debe indicar sólo tratamiento sintomático.

- Sistema *Barcelona-Clinic Liver Cancer* (Tabla 4): es al que más se recurre en Europa y los EE.UU. Parte de la identificación de factores pronósticos en varios ensayos clínicos, de donde se deriva su categorización en cinco estadios y, en base a éstos, se determinan las opciones terapéuticas más adecuadas.
- Sistema Cancer of the Liver Italian Program.
- Sistema Okuda.

Puntuación Child-Pugh (sistema de clasificación de la cirrosis)

La puntuación Child-Pugh es una estadificación de la función hepática, primordialmente en pacientes cirróticos (Tabla 5). Este esquema requiere de cinco componentes para puntuar, obteniéndose los tres primeros con exámenes de laboratorio:

- Niveles sanguíneos de bilirrubina.
- Niveles sanguíneos de albúmina.
- Tiempo de protrombina.
- Ascitis.
- Encefalopatía hepática.

En base a estos elementos, se clasifica la función del hígado en tres fases (Tabla 6):

- Clase A: todos los componentes son normales.
- Clase B: anomalías leves.
- Clase C: anomalías graves.

Las personas que padecen cáncer de hígado y VHC particularmente están lo suficientemente desmejoradas como para ser sometidas a cirugías u otros tratamientos[26].

TRATAMIENTO

- Cirugía (hepatectomía parcial o trasplante hepático).
- Ablación del tumor.

Tabla 5. Puntuación Child-Pugh (sistema de clasificación de la cirrosis)[16]				
Medición	**1 punto**	**2 puntos**	**3 puntos**	**Unidades**
Bilirrubina total	<34 (<2)	34-50 (2-3)	>50 (>3)	umol/l (mg/dl)
Albúmina sérica	3.5	2.8-3.5	<2.8	g/l
INR/Tiempo de protrombina	<1.7/>50	1.7-2.3/30-50	>2.3/<30	Sin unidades/%
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada-Severa (Refractaria)	Sin unidad
Encefalopatía hepática	Ausente	Grado I-II	Grado III-IV	Sin unidad

Tabla 6. Fases en la interpretación del esquema Child-Pugh[16]			
Puntos	**Clase**	**Supervivencia al cabo de 1 año**	**Supervivencia al cabo de 2 años**
5-6	A	100%	85%
7-9	B	81%	57%
10-15	C	45%	35%

- Embolización del tumor.
- Radioterapia.
- Terapia dirigida.
- Quimioterapia.

Cirugía

La única opción con fines curativos es la cirugía, con la extirpación o el trasplante del órgano. Para determinar si existe probabilidad de ser resecable o irresecable, se debe tomar en cuenta la dimensión del tumor y la salud del resto del hígado.

Tumores resecables

Incluye tumores pequeños de la mayoría de las etapas I y algunos de la etapa II del sistema TNM en pacientes sin cirrosis. Consiste en resecar toda la lesión sin dejar tumor residual, ya sea con hepatectomía parcial o total con trasplante hepático. Una mínima cantidad de pacientes tiene esta posibilidad[7,23].

Tumores irresecables

Los criterios de irresecabilidad son:

- El tumor es demasiado grande y deja poca reserva de hígado sano para su función.
- El tumor se encuentra en una parte del hígado de difícil extirpación (p. ej., muy cerca de un vaso sanguíneo grande).
- Tumores múltiples diseminados en ambos lóbulos hepáticos.
- Pese a que el tumor es pequeño, la salud del paciente es deficiente[9,27].

Cirugía laparoscópica

En nuestros días, la cirugía laparoscópica o resección laparoscópica es aún considerada un método experimental de tratamiento contra el cáncer de hígado. Esta técnica se ha estudiado principalmente en pacientes que tienen tumores pequeños y fácilmente resecables.

Trasplante de hígado

Este procedimiento quirúrgico se determina cuando el cáncer del paciente se encuentra en etapa temprana pero el resto del hígado no está sano. Se trasfiere o reemplaza el órgano de un donante al paciente receptor. También es candidato cuando por la ubicación del tumor éste es imposible de extirpar o se encuentra cerca de vasos sanguíneos.

Tratamientos neoadyuvantes

Son terapias de inducción administradas antes de la cirugía para lograr que cánceres irresecables puedan convertirse en resecables, disminuyendo su tamaño. Comprende la terapia dirigida, la quimioterapia (adriamicina y cisplatino), la ablación, la embolización y la terapia de radiación.

Tratamiento adyuvante

Un tercio de los pacientes pueden tener remanente microscópico o muy escaso margen posterior a la hepatectomía. La mayoría de éstos presenta recurrencia. De ahí el interés por dar tratamiento posterior al manejo primario. Puede ser a través de infusión por la arteria hepática de cisplatino o epirubicina en infusión con lipiodol[28].

Ablación del tumor

Es la destrucción del tumor sin extirparlo. Es un procedimiento que se utiliza en pacientes con pocos tumores y

pequeños. No suele requerir hospitalización y consiste en insertar una aguja o sonda a través de la piel hasta llegar al tumor. Existen diversos tipos de ablación, entre ellos: radiofrecuencia (ondas radiales), ablación con etanol (alcohol), termoterapia por microondas y criocirugía o crioterapia (congelación).

Embolización del tumor

Es el suministro de sustancias cuya función es impedir o bloquear la irrigación de la sangre al tumor. Este sistema se utiliza cuando el paciente tiene un tumor irresecable o mide más de 5 cm y no puede ser tratado con ablación.

En la embolización arterial se coloca un catéter en la parte interna del muslo y se dirige hacia la arteria hepática, para suministrar sustancias que bloqueen la circulación.

La quimioembolización o quimioembolización transarterial es una combinación de embolización con quimioterapia, es decir, la aplicación de un medicamento quimioterápico por vía arteria hepática a través de un catéter.

Los medicamentos más utilizados son: doxorubicina, cisplatino, epirubicina, mitoxantrona, mitomicina y *Styrene Maleic Acid Neocarzinostatin* (SMANCS) neocarzinostatin estireno (ácido maleico). La aplicación del agente citotóxico para el tumor es ayudada por el uso de lipiodol (aceite yodado), un medio de contraste oleoso que sirve como vehículo para llevar y situar el fármaco dentro del tumor. Este procedimiento es generalmente seguido por embolización mecánica por partículas de Gelfoam[29].

En la radioembolización se inyectan esferas radiactivas en la arteria, las cuales emiten a través de los vasos sanguíneos pequeñas cantidades de radiación durante varios días[29,31].

Radioterapia

Se utiliza en combinación, aplicando medicamentos de quimioterapia por la arteria hepática (cisplatino). La dosis de radiación aplicada son 21 Gy divididos en siete fracciones. Con este procedimiento se puede producir una respuesta efectiva en el 43% de los pacientes, con una sobrevida media de 7.5 meses[31].

Terapia dirigida

Estas sustancias bloquean directamente las vías de crecimiento o desarrollo de las células tumorales (drivers) que algunos cánceres pueden tener. Las terapias dirigidas son con frecuencia citostáticas (bloquean la proliferación de las células tumorales), mientras que las sustancias ordinarias de quimioterapia son citotóxicas (destruyen las células tumorales).

Respecto al hepatocarcinoma, el manejo es a base de sorafenib, el cual ha demostrado su eficacia[6,32].

Quimioterapia

El uso de la quimioterapia sistémica es paliativo. Los pacientes que responden a ese tratamiento ocasionalmente llegan a vivir 9-12 meses. La aplicación de la quimioterapia está reservada para aquellos pacientes que tienen una función hepática aceptable. Los agentes más utilizados son doxorubicina, cisplatino 5-fluorouracilo. Otros agentes son mitomicina-C, etopósido e ifosfamida[31].

PRONÓSTICO

La sobrevida y la curación sólo es posible en aquellos tumores que han sido resecados de forma completa. El rango de resecabilidad, asociado a hepatocarcinoma en adultos, es de aproximadamente el 30%. La detección oportuna contribuye a altos índices de resecabilidad y, por tanto, a un mejor pronóstico.

Usualmente la sobrevida para pacientes con tumores irresecables es de 3-4 meses. La progresión de la enfermedad se caracteriza por caquexia, sangrado intraperitoneal o gastrointestinal y coma hepático[28].

CONCLUSIONES

No cabe duda de que el reto para disminuir la mortalidad en el HCC es la detección oportuna, sobre todo observando acuciosamente a pacientes con enfermedad hepática crónica debida al VHC y/o VHB, así como a individuos de alto riesgo, realizando ultrasonidos, tomografías y exámenes de laboratorio basados en fosfatasa alcalina y AFP, a fin de poder detectar lesiones más pequeñas potencialmente resecables.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Shin H, Bray F, et al. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2010.
2. Disponible en: http://www.inegi.org.mx/saladeprensa/aproposito/2016/cancer2016_0.pdf
3. Disponible en: http://www.imagexia.com/imagenes-anatomia/anatomia-higado/
4. Disponible en: http://www.infocancer.org.mx/cncer-de-hgado-con48i0.html
5. Disponible en: http://es.slideshare.net/davilinpuyo/lesiones-focales-hepticas-evaluacin-por-tc
6. De Vita VT, Hellman S, Rosemberg SA. Cancer: Principles and Practice of Oncology. Cap. 5: Cáncer del hígado y vías biliares. 6.ª ed. Ed. Doyma, S.A.; 1992. p. 1162-203.
7. Disponible en: http://www.cancer.org/cancer/livercancer/detailedguide/liver-cancer-what-is-liver-cancer
8. Méndez-Sánchez N, Uribe M, et. al. Conceptos actuales de hepatología. En: Pichardo Bahena R, Méndez-Sánchez N. Hepatocarcinoma y hepatitis C. México: Ed. Masson Doyma S.A.; 2003. p. 345-51.

9. Darbari A, Sabin KM, Shapiro CN, et al. Epidemiology of primary hepatic malignancies in U.S. children. Hepatology. 2003;38(3):560-6.
10. Perilongo G, Malogolowkin M, Feusner J. Hepatoblastoma clinical research: lessons learned and future challenges. Pediatr Blood Cancer. 2012;59(5):818-21.
11. Trobaugh-Lotrario AD, Katzenstein HM. Chemotherapeutic approaches for newly diagnosed hepatoblastoma: past, present, and future strategies. Pediatr Blood Cancer. 2012;59(5):809-12.
12. Mercado MA, Alarcón Mora LE. Cirugía Oncológica. Principios y Práctica. Capítulo: Tumores de hígado, páncreas y vías biliares. 1.ª ed. Editores de Textos Mexicanos. Novartis Oncología; 2005. p. 270-8.
13. Gholson CF, Provenza JM, Bacon BR. Hepatologic considerations in patients with parenchymal liver sisease undergoing surgery. Am J. Gastroenterol. 1990;85(5):479-96.
14. Schwartz SI. Liver. En: Scgwartz SI, Shires GT, Spencer FC, Daly JM, Frschey JE, Galloway AC, editores. Principles of Surgery. 7th ed. Nueva York: Mc Graw-Hill; 1999. p. 1337-9.
15. Disponible en: http://www.infocancer.org.mx/factores-de-riesgo-con51i0.html
16. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Vangeli M, Terreni N, Patch D, Burroughs AK. Systematic review: The model for end-stage liver disease--should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? Aliment Pharmacol Ther. 2005;22(11-12):1079-89.
17. Disponible en: https://consultadigestivo.com/2016/10/09/se-puede-tener-cirrosis-sin-beber-alcohol/
18. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. Hepatology. 2003;37(5):1202-19.
19. Disponible en: http://www.amhigo.com.mx/mi-diagnostico/calculadoras/indice-de-higado-graso-nafld
20. Disponible en: http://www.cancer.org/cancer/livercancer/detailedguide/liver-cancer-risk-factors
21. Eaton JE, Lindor KD. Primary biliary chirrhosis. En: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editores. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 10th ed. Filadelfia, PA: Elsevier Saunders; 2016.
22. Disponible en: http://www.infocancer.org.mx/marcadores-tumorales-especficos-con451i0.html
23. Broelsch CE, Frilling A, Malago M. Resección de hepatoma o transplante. En: Khatry Vijay P, Schneider PD, editories. Clínicas Quirúrgicas. Cirugía Hepática: Conceptos y técnicas modernos. Vol. 2. McGraw-Hill Interamericana; 2004. p. 473-88.
24. Disponible en: http://www.infocancer.org.mx/clasificacin-por-etapas-con56i0.html
25. Disponible en: http://cancer-higado.es/diagnostico-del-cancer-de-higado
26. Disponible en: http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdehigado/guiadetallada/cancer-de-higado-treating-by-stage
27. Disponible en: https://nbci.nlm.nhi.gov/pmc/articles/PMC2836439
28. Lenhard RE, Osteen RT, Gansler T, editores. Clinical Oncology. The American Cancer Society's; 2001. p. 395-405.
29. Miura JT, Gamblin TC. Transarterial Chemoembolization for primary liver malignancies and colorectal liver metastasis. Surg Oncol Clin N Am. 2015;24(1):149-66.
30. Disponible en: https://www.mcancer.org/liver-cancer/radioembolization
31. Abrams RA, Cardinale RM, Enger C, et. al. Influence of prognostic groupings and treatment results in the management of unrresecable epatoma: experience with cisplatinum-based chemiorradiotherapy in 76 patients. Int. Radiant Oncol Biol Phys. 1997;39(5):1077-85.
32. Disponible en: http://www.cancer.net/navigating-cancer-care/how-cancer-treated/chemotherapy/understanding-chemotherapy. Cancer.Net Editorial Board; 2016.

CAPÍTULO **24**

Cáncer de colon y recto

G. Calderillo Ruiz y H. Noé López Basave

INTRODUCCIÓN

El cáncer de colon y recto ocupa el tercer lugar en el mundo, con cerca de 1.2 millones de nuevos casos, estando por detrás del cáncer de pulmón y mama[1]. Cada año, el cáncer de colon y recto es responsable de poco más de 600,000 muertes en el mundo. En México, en el año de 2003 se registraron 3,806 casos, ocupando el primer lugar en frecuencia de los cánceres del tubo digestivo[2], y para el año 2012 se estimaron 7,000 nuevos casos (Globocan, 2012)[3]. El pico de mayor incidencia se da en los EE.UU., Australia y Nueva Zelanda, y la menor incidencia en la India, Sudamérica y países árabes israelíes. El riesgo de cáncer colorrectal se incrementa con la edad, con un 90% de los casos en pacientes mayores de 50 años, aunque en años recientes en los EE.UU. ha habido un incremento notario en población joven debido muy probablemente al estilo de vida actual, obesidad, sedentarismo y dieta rica en grasas. En pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) de México, el 44% de los casos ocurren en pacientes de 50 años o menos[4]. La relación hombre:mujer es casi del 1:1.

ETIOLOGÍA

Estudios epidemiológicos sugieren que el cáncer colorrectal se debe, en particular, a factores dietéticos. Se ha señalado que la grasa interviene en la promoción de la carcinogénesis, y que el tipo y la calidad son relevantes. La población que consume grandes cantidades de grasa tiene mayor secreción de sales biliares y mayor incidencia de cáncer colorrectal[5]. Otros factores como el alto consumo de alcohol, tabaquismo y obesidad también incrementan el riesgo de cáncer colorrectal[6]. En contraparte, otros factores, como la abundante ingesta de fibras, calcio, vitaminas C y E, selenio y antiinflamatorios no esteroideos reducen el riesgo[7].

Por sus características clínicas, epidemiológicas y genéticas, del cáncer colorrectal se distinguen los siguientes tipos: esporádico (70-80% de los cánceres del colon y recto), familiar, hereditario y relacionado con enfermedades inflamatorias, como la colitis ulcerativa crónica inespecífica (CUCI) y la enfermedad de Crohn.

El cáncer hereditario se subdivide en dos grandes síndromes[8]:

- El vinculado con la poliposis (como la poliposis adenomatosa familiar y los síndromes de poliposis hamartomatosa, como el síndrome de Cowden y sus variantes –síndrome de Bannayan-Riley-Rubalcaba, síndrome de poliposis juvenil y síndrome de Peutz-Jeghers–)[9-11].
- El que carece de esos pólipos. Este último síndrome sin poliposis se transmite de forma autosómica dominante y explica el 2-10% de las neoplasias colorrectales. Existe una distinción entre los síndromes de Lynch I (cáncer colorrectal aislado) y Lynch II (cáncer colorrectal vinculado con cáncer de estómago, intestino delgado, endometrio, ovario, urotelio, hígado y vías biliares)[10,12].

Cerca del 5% de la población menor de 50 años tiene pólipos adenomatosos en el colon o recto, y después de los 70 años esta frecuencia aumenta al 30%. Se ha notificado la secuencia o progresión del adenoma al carcinoma. En la actualidad se conocen otras rutas de carcinogénesis, como la de *novo* y la del pólipo plano o invertido. Se ha demostrado que la resección de los pólipos disminuye la probabilidad de desarrollar cáncer colorrectal. Las dimensiones del pólipo y la presencia de anormalidades cromosómicas influyen en su capacidad para malignizarse.

Un gran número de genes interviene en la carcinogénesis y tiene relación con un desequilibrio entre genes supresores y oncogenes. En la figura 1 se muestra la serie de pasos de la carcinogénesis.

PREVENCIÓN

La principal medida de prevención primaria podría concretarse a través de la modificación de los factores

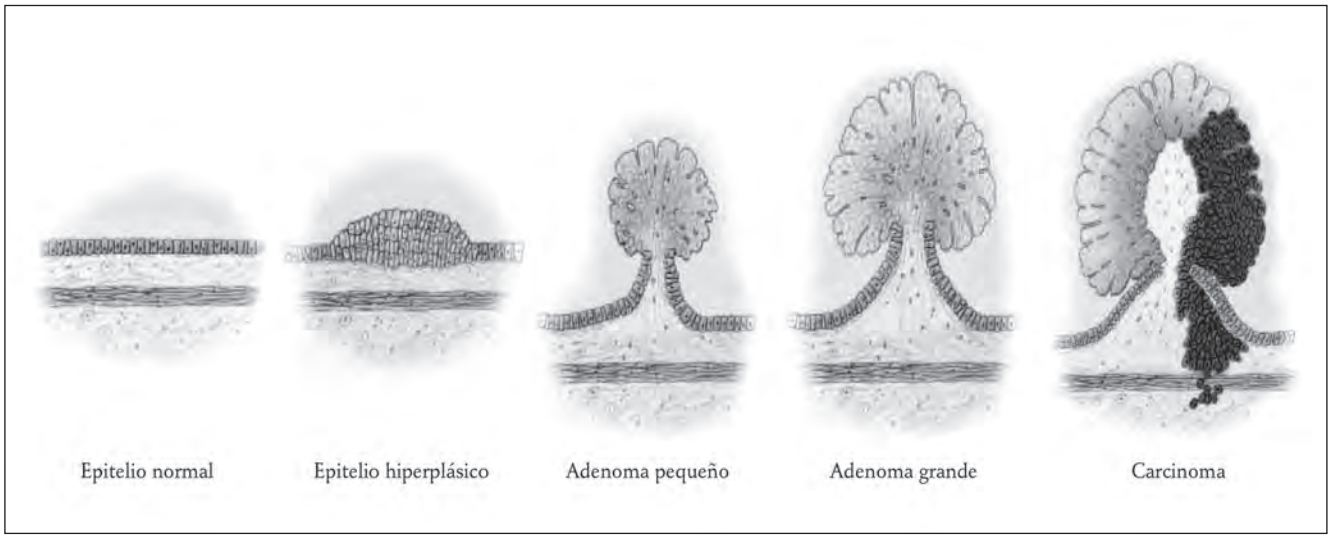


Figura 1. Modelo de carcinogénesis.

dietéticos, con baja ingesta de grasas y alta ingesta de fibras de frutas y verduras[13], además de ejercicio físico rutinario[14]. La prevención secundaria está dirigida a enfermos con presencia de lesiones premalignas con el objetivo de reducir el riesgo de su conversión a la malignidad. Manejo médico con suplementos con calcio y vitamina D[15], o antiinflamatorios como la aspirina o celecoxib[16,17] han demostrado reducción del riesgo en pacientes con adenoma, o el tratamiento quirúrgico como la polipectomía, colectomía total o proctocolectomía en sujetos con poliposis adenomatosa familiar y colectomía total en los portadores de las mutaciones en el síndrome de cáncer colorrectal hereditario sin poliposis.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Un 95% de las neoplasias malignas corresponden a adenocarcinomas. Otras neoplasias poco comunes son el tumor neuroendocrino, sarcomas, linfomas y tumor del estroma gastrointestinal[18].

Dos tercios de los casos ocurren en el colon izquierdo y una tercera parte en el derecho. Cerca del 20% se desarrollan en el recto, aunque en años recientes se ha observado un incremento en el número de casos localizados en el recto, llegando a ser hasta del 50% en Hospital de Concentración. En el INCAN-México, de 1,770 pacientes con adenocarcinoma atendidos del 2011 al 2016, el 49% tenían localización en el recto. Alrededor del 3% de los adenocarcinomas colorrectales son multicéntricos, y el 2% de los pacientes posteriormente desarrollan una segunda neoplasia en el colon.

CUADRO CLÍNICO

Si bien el intestino grueso es una sola estructura, los síntomas y pronóstico son diferentes dependiendo de la localización del cáncer.

Los tumores malignos del colon derecho crecen a nivel local hasta alcanzar grandes dimensiones sin ocasionar obstrucción intestinal, como consecuencia hay heces líquidas y gran distensibilidad de este segmento de colon. Los síntomas son dolor abdominal vago, fatiga y pérdida de peso, y varios meses después se palpará masa y datos clínicos de síndrome anémico.

Los tumores del colon izquierdo se presentan muchas veces con manifestaciones propias de obstrucción intestinal parcial o completa, como dolor intenso de tipo cólico, disminución del calibre de las heces y hematoquecia. De localizarse en el recto, el estreñimiento y sangrado serán los síntomas más relevantes, siendo incluso accesible a la exploración digital. En consecuencia, el tiempo de evolución desde que se inician los síntomas hasta el diagnóstico es menor en tumores del lado izquierdo.

Las metástasis a ganglios regionales están presentes en el 40-70% de los casos en el momento de la resección, y la invasión venosa ocurre hasta en el 60% de los casos. Con frecuencia, las metástasis afectan al hígado (40-60%), cavidad peritoneal (30-40%) y pulmón (30%), seguidos de las suprarrenales, ovarios y huesos.

Los cánceres del recto se diseminan por la vena cava inferior (en oposición al drenaje venoso del colon, que tiene lugar a través de la vena porta); por esa razón, el cáncer de recto produce metástasis a los pulmones más frecuentemente a lo que presentan los cánceres del colon.

Tabla 1. Etapificación del cáncer de colon y recto. AJCC – 7.ª ed.

Etapa	Estadio
I	T1 N0 M0/T2 N0 M0
IIA	T3 N0 M0
IIB	T4a N0 M0
IIC	T4b N0 M0
IIIA	T1-2 N1-1c M0/T1 N2a M0
IIIB	T3-4a N1-1c M0
	T2-3 N2a M0/T1-2 N2b M0
IIIC	T4a N2A M0
	T3-4a N2b M0/T4b N1-2 M0
IVA	Cualquier T, N, M1a
IVB	Cualquier T, N, M1b
T1	Tumor que invade la submucosa
T2	Tumor que invade la *muscularis propia*
T3	Tumor que invade la *muscularis propia* hasta la subserosa o tejido perirrectal
T4a	Tumor que penetra la superficie del peritoneo visceral
T4b	Tumor que invade directamente o se adhiere a otros órganos o estructuras
Nx	Ganglios linfáticos no evaluados
N0	No metástasis ganglionares
N1a	Metástasis en un ganglio linfático regional
N1b	Metástasis en 2-3 ganglios linfáticos regionales
N1c	Depósito tumoral en la subserosa, mesenterio o tejido graso pericolónico o perirrectal no peritonizado sin metástasis a ganglios regionales
N2a	Metástasis en 4-6 ganglios linfáticos regionales
N2b	Metástasis en siete o más ganglios linfáticos regionales
M0	Sin metástasis
M1a	Metástasis confinada a un órgano o sitio (hígado, pulmón, ovario, etc.)
M1b	Metástasis a más de un órgano o sitio o el peritoneo

DIAGNÓSTICO

Además de la historia completa, las maniobras diagnósticas incluyen el tacto rectal, que resulta útil en el caso de los tumores ubicados en el tercio distal del recto. La exploración física permitirá conocer las características del tumor, su relación con la pelvis y los órganos vecinos, así como la posibilidad de documentar la presencia de actividad tumoral en el fondo del saco de Douglas.

La colonoscopia es el estudio diagnóstico de elección. Con ella se pueden visualizar por completo el colon y el recto, y permite tomar biopsias del tumor y detectar tumores sincrónicos.

Como estudios de extensión se recomiendan una telerradiografía de tórax, tomografía computarizada de abdomen y pelvis (incluir tórax en casos de cáncer de recto), resonancia magnética de hígado en caso de duda de lesiones hepáticas y, recientemente, el uso de tomografía computarizada con emisión de positrones en casos seleccionados[19]. Debemos determinar los niveles del marcador tumoral antígeno carcinoembrionario (ACE) en sangre y otros estudios sanguíneos, como la biometría hemática y química sanguínea completa.

ETAPIFICACIÓN

Después de haberse hecho el diagnóstico histológico es indispensable en la mayoría de los pacientes determinar la extensión de la enfermedad (también conocido como etapas del cáncer). La etapificación se correlaciona directamente con el grado de avance de la enfermedad y el pronóstico. En la tabla 1 se muestra la estadificación del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) en su séptima edición[20,21]. En la tabla 2 se presentan los porcentajes de supervivencia a cinco años, utilizando los datos del *Surveillance Epidemiology* and *End Results* (SEER) de 1973-2005, que incluyen 28,491 casos de adenocarcinoma de colon y 9,860 de adenocarcinoma de recto[21]. Llama la atención que en la etapa IIIA la supervivencia a cinco años es significativamente mayor comparativamente con etapas IIA-C. Los porcentajes de supervivencia son iguales en cáncer de colon y cáncer de recto.

BIOMARCADORES MOLECULARES

Se han ido identificando múltiples alteraciones moleculares en pacientes con cáncer colorrectal, siendo las principales mutaciones en los oncogenes *KRAS, NRAS, BRAF, PI3KCA* y *MET* e inestabilidad de microsatélite (MSI), HER2/neu, timidilato sintetasa, MET y DPD, entre otras[22,23]. Estos biomarcadores se han identificado y analizado en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Los que tienen utilidad

Tabla 2. Supervivencia a cinco años observada en base a los datos de SEER de 1973-2005, por etapa de acuerdo a la 7.ª ed. de la AJCC

Etapa	Adenocarcinoma de colon (n = 28,491), supervivencia a cinco años (%)	Adenocarcinoma de recto (n = 9,860), supervivencia a cinco años (%)
I	74.0	74.1
IIA	66.5	64.5
IIB	56.6	51.6
IIC	37.3	32.3
IIIA	73.1	74.0
IIIB	46.3	45.0
IIIC	28.0	33.4
IV	5.7	6.0

práctica son, hasta ahora, la no mutación de KRAS y NRAS (predictor de respuesta a la terapia antirreceptor del factor de crecimiento epidérmico [EGFR], presente en el 50% de los pacientes) y la determinación de la MSI (predictor de respuesta a la inmunoterapia), esto en tejido tumoral (preferentemente en el tumor primario). La mutación en *BRAF* representa el peor factor de mal pronóstico, pues, a pesar de un tratamiento sistémico, su supervivencia media es inferior a 12 meses[24].

Los biomarcadores que debemos determinar antes de decidir el tratamiento sistémico oncológico en cáncer colorrectal metastásico son *KRAS* y *NRAS*.

TRATAMIENTO

Cirugía

El tratamiento oncológico es multidisciplinario, pero la intervención quirúrgica tiene varios objetivos:

- Diagnóstico: cuando no se puede tener muestra del tumor en el colon o es insuficiente, se requiere tomar biopsia por punción o abierta.
- Terapéutica: cuando se reseca el tumor primario (resección intestinal de acuerdo al sitio del colon donde esté el tumor).
- Pronóstica: de lograrse una resección completa, se tiene un mejor pronóstico.
- Profiláctica: en casos de presencia de lesiones premalignas, como adenomas vellosos o en poliposos adenomatosas, entre otras, se debe realizar una resección intestinal profiláctica.

La operación persigue el control local permanente y el restablecimiento o conservación de la función esfinteriana en casos en los que la ubicación del tumor está en la parte distal del recto. Para obtener el control local es necesario practicar una resección intestinal con la completa disección del drenaje linfático y vascular, con ligadura de los pedículos vasculares, y disecar de manera adecuada los planos entre el mesenterio y las paredes de la pelvis o el retroperitoneo[25].

En los tumores ubicados en el colon (ciego, colon ascendente, transverso, descendente y sigmoides), el abordaje inicial en la mayoría de los pacientes es el quirúrgico. Incluso en pacientes con enfermedad metastásica puede iniciarse el tratamiento con resección del tumor primario. En tumores del colon, habitualmente el procedimiento quirúrgico consiste en la resección intestinal en la que esté ubicado el tumor, con márgenes de 10 cm por arriba y abajo, con una anastomosis colon-colon, y sólo en casos seleccionados como perforación u obstrucción intestinal se deberá colocar una ileostomía temporal para tumores derechos o colostomía para tumores en sigmoides. Los procedimientos quirúrgicos a realizar dependerán de dónde esté ubicado el tumor: para tumores en el ciego o resto del colon ascendente, lo indicado es una hemicolectomía derecha; para tumores del colon transverso, una trasnversectomía; para tumores en el colon descendente, una hemicolectomía izquierda, y para tumores del sigmoides, una sigmoidectomía. La colectomía total se practica en pacientes con cáncer multicéntrico susceptible de curación, en el caso de adenomas múltiples concomitantes o en individuos con antecedente de familiares con cáncer hereditario como el síndrome de Lynch.

En tumores del recto el procedimiento quirúrgico es diferente de acuerdo a la localización del tumor. En general, la longitud del recto es de 15 cm de promedio por arriba de la línea pectínea. Si el tumor está en los dos tercios superiores, se puede realizar una resección anterior baja con disección completa del mesorrecto (con anastomosis colorrectal primaria), y si se localiza en el tercio distal, deberá realizarse una resección abdominoperineal con disección completa del mesorrecto (en esta cirugía no se puede conservar el esfínter anal, por lo que el paciente quedará permanentemente con colostomía)[26]. En tumores del recto se debe incluir la resección completa del mesorrecto, pues con ello se reducen significativamente las recurrencias locales. Recientemente se ha incorporado la cirugía transesfinteriana para tratar de conservar el esfínter anal en pacientes con tumores pequeños localizados en el tercio inferior del recto.

Análisis histológico poscirugía

Habitualmente, en casi todos los casos se logra el diagnóstico histológico antes del tratamiento oncológico. Para todos los casos en etapas O-III y menos de la mitad de los casos con etapas IV la cirugía inicial es fundamental. Posteriormente es indispensable contar con el análisis histopatológico de todo el tejido resecado, que deberá contar con todos los siguientes puntos[27,28]:

- Confirmar el tipo histológico.
- Confirmar el grado de diferenciación (bien, moderado, poco diferenciado o indiferenciado. Los pacientes con adenocarcinoma poco o indiferenciado tienen más posibilidades de recurrencia tumoral y peor pronóstico.
- Profundidad de la invasión (el adenocarcinoma se origina de la mucosa colónica y crecerá atravesando todas las capas de la pared intestinal y llegar incluso a otros órganos adyacentes por contigüidad).
- Número de ganglios linfáticos disecados. Se requiere una disección de al menos 12 ganglios linfáticos para poder identificar ganglios con metástasis.
- Número de ganglios linfáticos con metástasis. A mayor número de ganglios con metástasis, peor pronóstico.

- Bordes quirúrgicos, libre o con presencia de células malignas. De estar presentes células malignas en alguno de los bordes quirúrgicos, entonces tiene alto riesgo de recurrencia.
- Infiltración de células malignas en vaso vascular, linfático o perineural. En caso de que esté presente en algunos de ellos o los tres, habrá mayor riesgo de recurrencia.

Se tomarán en cuenta todos los puntos anteriores para establecer la etapa final, combinando la profundidad de la invasión (T), el número de ganglios linfáticos con metástasis (N) y con ayuda de los estudios de extensión para sitios de metástasis a distancia (M). Entonces debemos concluir la etapificación: pTNM (se pone el prefijo p para señalar que fue tratado inicialmente con cirugía).

Tabla 3. Factores de mal pronóstico para recurrencia en pacientes con cáncer de colon etapa II-III

Factor	SG a cinco años (%)	
	Presente	Ausente
Obstrucción intestinal	27.7	68.7
Perforación intestinal	46.4	73.8
Grado histológico alto versus bajo	55.0	75.0
Número de ganglios linfáticos disecados < 13	66.0	80.6
Invasión a órganos adyacentes (T4) versus T3	64.0	71.0
Permeación vascular y linfática	73.0	83.7
Permeación neural	27.0	78.0
Nivel de ACE > 4 ng/dl prequirúrgico	73.0	91.0

Tratamiento sistémico (poscirugía radical) en etapas O-III

El 15% de los pacientes son etapa O-I, para lo cual no requieren ningún tratamiento oncológico adicional, sabiendo que entre el 85 y 90% de ellos estarán vivos a 5 y 10 años. La quimioterapia (QT) postoperatoria no otorga ningún beneficio.

Etapa II

Entre el 25 y 30% de los casos serán etapas II. La supervivencia a cinco años va del 60 al 85% después de la cirugía radical, identificándose un grupo de pacientes que tienen alto riesgo de recurrencia tumoral ocasionándole la muerte por cáncer. No existe consenso en que estos pacientes con etapa II deban todos recibir QT postoperatoria (también llamada QT adyuvante)[29,30].

Cerca del 40-50% sí lo necesitarán, y para ello es indispensable conocer si el paciente cuenta con algunos de los factores clínicos e histológicos de mal pronóstico.

Se han identificado factores clínicos e histológicos de mal pronóstico para recurrencia (Tabla 3). Tenemos como factores clínicos la presencia de obstrucción intestinal o perforación tumoral[27] y el nivel del marcador tumoral ACE prequirúrgico > 4 ng/dl, y como factores histológicos el grado poco diferenciado, la profundidad de invasión del tumor en la pared intestinal T4a o T4b, la invasión vascular, linfática y perineural presente[28], y la disección ganglionar insuficiente con menos de 13 ganglios resecados. Existen algunas pruebas genéticas como la Oncotype o Coloprint que, en base al análisis de genes, pueden predecir el porcentaje de recurrencia en estos pacientes. Estas pruebas han sido utilizadas para decidir si el paciente recibe QT adyuvante, pero no son aceptadas mundialmente.

Es en este grupo de pacientes con al menos un factor de mal pronóstico se sugiere ofrecer QT adyuvante por seis meses, con 5-fluorouracilo (5-FU), ácido folínico o capecitabina[31,32]. Las combinaciones con oxaliplatino aún continúan en duda. La ventaja absoluta de la QT adyuvante varía del 3 al 6%, por lo que su indicación sigue siendo cuestionable.

Etapa III

Un 30-35% de los pacientes con cáncer colorrectal en el momento del diagnóstico serán etapas III. En ellos la cirugía del tumor primario puede ser curativa, pero el 40-60% de los pacientes recaerán y morirán por enfermedad metastásica[32]. La indicación de la QT adyuvante es prácticamente en el 100% de los enfermos (a menos que exista alguna contraindicación específica).

Los objetivos de la QT postoperatoria es la de destruir la enfermedad micrometastásica, reducir las recurrencias locales y/o a distancia, prolongar la supervivencia libre de enfermedad e incrementar la supervivencia global (SG)[33,34].

En la actualidad hay tres esquemas de QT adyuvante considerados como estándares, pudiéndose utilizar indistintamente los dos primeros en base a diversos factores, como gusto del paciente, disponibilidad, costos, etc.:

- FOLFOX-4: oxaliplatino, ácido folínico y 5-FU, todos por vía intravenosa, cada 14 días por 12 ciclos[33].
- XELOX: oxaliplatino intravenoso el día 1 y capecitabina vía oral por 14 días seguidos con una semana de descanso, cada tres semanas por ocho ciclos[35].
- 5-FU-ácido folínico o capecitabina[36]: cuando el paciente sea mayor de 70 años de edad, tenga comorbilidades o sea considerado frágil físicamente, pero que sí puede tener una perspectiva de vida mayor de dos años.

El beneficio de que el paciente reciba QT adyuvante radica en una ganancia absoluta del 10-15% en su

supervivencia a cinco años comparativamente con no recibirla. En general, pacientes con etapa III tratados sólo con cirugía podrán estar vivos a cinco años el 35-45%, que de recibir la QT esta supervivencia a cinco años podrá ser del 50-60%.

En conclusión, todos los pacientes con cáncer de colon etapa III deberán recibir QT adyuvante durante seis meses con alguna combinación que incluya oxaliplatino (FOLFOX o XELOX). En casos seleccionados que no puedan recibir el oxaliplatino, deberán utilizar capecitabina o 5-FULV por seis meses[32].

Etapa IV – enfermedad metastásica

Del 30 al 40% de los pacientes con cáncer colorrectal son diagnosticados en etapa IV, donde la principal arma terapéutica es la QT y/o la terapia blanco, y recientemente la inmunoterapia. Pero existen circunstancias donde el tratamiento quirúrgico es fundamental. En pacientes con metástasis a hígado o pulmón, la resección de las mismas puede realizarse incluso como terapia inicial, y en la mayoría de los casos seguida a un tratamiento sistémico.

Específicamente en el caso de metástasis hepáticas puede realizarse desde la resección de la o las metástasis hasta manejo con otras modalidades como ablación por radiofrecuencia, radioterapia (RT) conformacional, quimioembolización o radioembolización con Ytrio 90. Se podrán realizar una o varias modalidades, lo que incrementa estadísticamente la supervivencia de los pacientes, llegando a lograr una supervivencia a 5 y 10 años del 20-30%.

Para las metástasis peritoneales también existe manejo quirúrgico en casos seleccionados con baja carga tumoral, tumores de bajo grado y lenta evolución, como es la cirugía radical con omentectomía más QT intracavitaria con hipertermia que, de lograrse, es mucho más efectiva que el tratamiento sistémico.

Quimioterapia para enfermedad metastásica

Del 30 al 40% de los pacientes con cáncer colorrectal son diagnosticados en etapa IV, donde la principal arma terapéutica es la QT y/o la terapia blanco, y recientemente la inmunoterapia. Los beneficios del tratamiento sistémico son:

- Mejorar su calidad de vida con reducción en la intensidad de los síntomas ocasionados por el cáncer. Se ha logrado mejoría de síntomas hasta en un 60% de los enfermos[37], principalmente en la pérdida de peso, astenia y dolor e incremento del nivel de actividad (por escala del *Eastern Cooperative Oncology Group*).
- Incrementar la supervivencia libre de progresión (SLP), que es el periodo que el paciente vive con buen control de síntomas y la enfermedad. Puede ser de entre 7 y 9 meses, lo cual no puede obtenerse sin tratamiento oncológico sistémico.
- Mejorar la SG. De recibir el tratamiento sistémico puede lograrse una supervivencia media entre 18-24 meses, muy superior a los 6-8 meses de no recibir ningún tratamiento.

Los medicamentos de QT activos en pacientes con cáncer de colon y recto metastásico son: 5-FU, capecitabina, TAS 102, tegafur-uracilo, S1, oxaliplatino e irinotecan, de los cuales sólo disponemos en México de cuatro: oxaliplatino, irinotecan, 5-FU y capecitabina. Estos fármacos se han ensayado en monofármaco y en combinaciones, siendo estas últimas las aceptadas como estándar por ofrecer mayor porcentaje de reducción tumoral (llamado como respuesta global)[37-42]. En general, podemos hablar de las siguientes combinaciones:

- Esquema de la Mayo: 5-FU y ácido folínico (este último para favorecer la eficacia del 5-FU).
- Capecitabina.
- FOLFOX: oxaliplatino, 5-FU y ácido folínico.
- FOLFIRI: irinotecan, 5-FU y ácido folínico.
- XELOX: capecitabina y oxaliplatino.
- XELIRI: capecitabina e irinotecan.
- FOLFOXIRI: oxaliplatino, irinotecan, 5-FU y ácido folínico.

Cada fármaco y combinación cuenta con toxicidad secundaria, que puede ser común o específica, la cual deberá tomarse en cuenta antes de indicarlo.

La utilización de cualquiera de estos esquemas de QT varía de acuerdo a diversos factores: estado general del paciente, edad, comorbilidades controladas o no, disfunción hematológica, renal o hepática, disponibilidad y costos, y preferencia del paciente.

La duración de la QT combinada deberá utilizarse hasta máximo beneficio clínico o cuando se presente toxicidad inaceptable. Los pacientes pueden recibir diferentes líneas de tratamiento, siempre empezando por la que consideremos la más efectiva. De media, en pacientes con cáncer colorrectal metastásico se llegan a utilizar 3-4 líneas de tratamiento.

Terapia blanco para enfermedad metastásica

El avance en el conocimiento de los diferentes mecanismos moleculares implicados en el cáncer ha permitido el desarrollo de blancos moleculares. Se han empleado diversas estrategias para crear blancos terapéuticos, siendo la angiogénesis y el EGFR los más estudiados en el cáncer colorrectal avanzado.

Antiangiogénesis

La angiogénesis (formación de nuevos vasos sanguíneos) ha sido fundamental en el crecimiento y diseminación tumoral. Existen varios factores involucrados, siendo el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) importante en el crecimiento tumoral[43]. El VEGF es una glucoproteína con diferentes isoformas (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C y VEGF-D) unidas por dos receptores de tirosina cinasa denominados VEGFR-1 y VEGFR-2. La unión de la isoforma de VEGF a los dos receptores ocasiona la activación de la cascada de señalización de la célula, con neovascularización, mitogénesis y supresión de la apoptosis[44].

Actualmente se cuenta con tres fármacos antiangiogénicos disponibles a utilizar en cáncer colorrectal metastásico: bevacizumab, ramucirumab y aflibercept.

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante con alta afinidad al VEGF. Fue el primero en ser autorizado en combinación con QT[45]. Se recomienda aplicar el bevacizumab en combinación con QT, y sólo en casos muy seleccionados podrá utilizarse solo. Está indicado en esquemas de primera y segunda línea[46,47]. Con estas combinaciones se logra elevar el porcentaje de respuesta hasta en un 50-60%, la SLP a 9-13 meses y la SG a 24-32 meses (en casos seleccionados). Otra indicación aceptada para el bevacizumab es como neoadyuvante (en combinación con QT en presencia de metástasis hepáticas, para reducir el tamaño tumoral y poder lograr la resección de las mismas), pues se tiene mayor porcentaje de respuesta.

El ramucirumab[48], otro anticuerpo monoclonal que se une al receptor del VEGF, al igual que el tercer anticuerpo monoclonal aflibercept[49] (anticuerpo monoclonal de fusión que inactiva al VEGF), están indicados sólo en esquemas de segunda línea en combinación con el esquema de FOLFIRI. Ambos fármacos no se recomiendan solos y el beneficio en combinación con QT es una respuesta global del 25-30%, con incremento tanto en la SLP como en la SG (con relevancia estadística; $p < 0.05$) comparativamente con sólo utilizar FOLFIRI.

Estos medicamentos en general son bien tolerables, con efectos adversos controlables. Entre los más relevantes de este grupo se encuentran la hipertensión arterial, eventos tromboembólicos y proteinuria. No existe un biomarcador que pueda predecir la respuesta a esta terapia antineoplásica.

Terapia antirreceptor del factor de crecimiento epidérmino

El factor de crecimiento epidérmico (EGF) es un ligando del EGFR, miembro de la familia de receptores de tirosina cinasa (ErbB). Después de la unión del EGF al EGFR, desencadena una cascada de señalización intracelular estimulando el crecimiento tumoral y la progresión[50]. Para contrarrestar esta vía de señalización contamos con dos anticuerpos monoclonales: el cetuximab y el panitumumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que se une selectivamente al EGFR inhibiendo la señalización intracelular, y con ello la angiogénesis y la metástasis.

El cetuximab fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en febrero del 2004 para poder utilizarse solo o en combinación con irinotecan en pacientes multitratados, y posteriormente el panitumumab siguió el mismo camino de aceptación.

Existen actualmente biomarcadores determinados en tejido tumoral para determinar la sensibilidad a estos anticuerpos: son los oncogenes *KRAS* y *NRAS* en estado salvaje (*wild type* [WT]), que son no mutados en aproximadamente el 50% de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico. De querer utilizar estos anticuerpos en combinación con QT es necesario conocer el estado de *RAS*. Si estuviera mutado y utilizamos cualquiera de los dos anticuerpos solos o en combinación con QT, sería deletéreo para el paciente, pues se tendría bajo porcentajes de respuesta y menor supervivencia comparativamente que sólo QT[51,52].

De usarse en esquema de primera línea en población seleccionada (*RAS*: WT) en combinación con QT, se puede lograr hasta un 60-70% de reducción tumoral y un incremento en la supervivencia media de 30-40 meses.

En la actualidad, tanto el cetuximab como el panitumumab están indicados en combinación con QT: 5-FULV, FOLFOX y FOLFIRI en primera, segunda o más líneas de tratamiento, como también en situaciones neoadyuvantes para reducir tamaño tumoral de las metástasis hepáticas y lograr un mayor porcentaje de resección completa.

La principal toxicidad de este grupo de medicamentos es el *rash* acceiforme en cara y tronco y la hipomagnesemia. Rara vez pondrán en riesgo la vida de los pacientes.

Ante la presencia de cáncer colorrectal metastásico, deben determinarse las mutaciones en *RAS* y *BRAF*, así como la MSI. En esquemas de primera línea debe considerarse en la mayoría de los casos QT en combinación con un anticuerpo monoclonal; si la determinación de *RAS* es WT, agregar terapia anti-EGFR (cetuximab o panitumumab), y si es mutado, considerar QT con bevacizumab. En pacientes con *BRAF* mutado, a considerar usar la combinación de QT FOLFOXIRI más bevacizumab[22].

Otra terapia multiblanco

Existe una molécula pequeña, el regorafenib, con acción multiblanco que inhibe diversas vías de señalización logrando inhibir la proliferación celular. Este fármaco de presentación oral se prescribe 160 mg/24 h por 21 días con una semana de descanso. Está indicado en tercera línea o

más, logrando un incremento de 1.4 meses ($p < 0.05$) en la supervivencia media comparativamente contra el placebo[53]. Sus principales toxicidades son el síndrome mano-pie, estomatitis, fatiga, sequedad de piel e hipertensión arterial.

Inmunoterapia

En pacientes con cáncer la respuesta inmune citotóxica puede estar desregulada, lo que puede dañar al huésped. Se puede restablecer su función bloqueando el receptor o sus ligandos. Esta línea de tratamiento, recientemente aceptada por la FDA en pacientes con cáncer colorrectal metastásico multitratados, está indicada exclusivamente en pacientes que cuenten con un marcador de respuesta, la MSI (prueba hecha por inmunohistoquímica o por reacción en cadena de polimerasa) o deficiencia de gen reparador de errores, que estará presente en el 5-8% de los casos. Se dispone de pembrolizumab54 y de nivolumab, con los que en estudios iniciales se ha observado importante ventaja en la supervivencia media.

DIFERENCIAS EN EL MANEJO DEL CÁNCER DE RECTO

Por las características anatómicas y proximidad con otros órganos, en el cáncer de recto no siempre se puede efectuar una amplia resección quirúrgica con márgenes negativos. Aun con las cirugías radicales efectuadas, entre el 10 y 20% de los pacientes presentan recurrencia en la pelvis. Por ello se incorporó otra modalidad de tratamiento local, la RT. Desde el año de 1990, se estableció como estándar utilizar QT adyuvante con 5-FU-ácido folínico concomitante con RT[55]. Años después se demostró que dar la combinación de QT y RT antes de la cirugía permitía que el paciente tolerara mejor el tratamiento, con mayor porcentaje de resección tumoral y menor porcentaje de recurrencia locales. Por ello, en la mayoría de los casos se aconseja iniciar primero con QT-RT concomitante seguido de la cirugía radical[56,57]. Se hará un amplio análisis del material de patología, pues habrá pacientes que, además del tratamiento referido, necesitarán más QT adyuvante.

En aquellos pacientes que con la QT-RT concomitante se logre la desaparición completa del tumor en el recto (esto de observa en el 10-20% de los casos) por colonoscopia, biopsia y resonancia magnética del recto, se podrá discutir la posibilidad de dejarlo en observación y omitir la cirugía radical con colostomía permanente[58].

VIGILANCIA-SEGUIMIENTO

Después de haber terminado el tratamiento oncológico multidisciplinario, se deberá llevar un programa de seguimiento que consiste en una evaluación médica con interrogatorio y exploración física cada tres meses los primeros dos años (después cada seis meses), toma de marcador tumoral ACE cada 3-6 meses, tomografía computarizada de abdomen y pelvis cada año y colonoscopia cada dos años, todo esto durante los primeros cinco años. Posteriormente se podrán espaciar las evaluaciones cada 2-3 años.

DETECCIÓN TEMPRANA

En población que cuente con factores de riesgo por sus condiciones clínicas como obesidad, sedentarismo, *diabetes mellitus,* síndrome metabólico o dieta rica en grasas, se aconseja al menos realizarse determinación de sangre oculta en heces en edad mayor de 40 años. Si existen otros antecedentes familiares, como es el cáncer hereditario, síndrome de Lynch, poliposis adenomatosis, enfermedades inflamatorias como CUCI, es indispensable realizar colonoscopia en edades tempranas y la prueba genética mutacional específica de ser positiva en el familiar con cáncer de colon o recto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics 2008. CA Cancer J Clin. 2008;58(2):71-96.
2. Malvezzi M, Bosetti C, Chatenoud L, et al. Trends in cancer mortality in Mexico, 1970-1999. Ann Oncol. 2004;15(11):1712-8.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide sources, methods and major patters in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015;136(5):E359-86.
4. Rizo P, Sánchez F, Sierra MI, et al. Epidemiología del cancer colorrectal. En: Calderillo G. Cáncer colorrectal. Edit PDesa; 2009.
5. Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE. Relation of meat, fat and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. N Engl J Med. 1990;323(24):1664-72.
6. Nagata C, Shimizu H, Kametani M, et al. Cigarette smoking, alcohol use, and colorectal adenoma in Japanese men and women. Dis Colon Rectum. 1999;42(3):337-43.
7. Giovannuci E, Egan KM, Hunter DJ, et al. Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. N Engl J Med. 1995;333(10):609-15.
8. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. N Engl J Med. 2003;348(10):919-32.
9. Rustgi AK. Hereditary gastrointestinal polyposis and nonpolyposis syndromes. N Engl J Med. 1994;331(25):1694-702.
10. Lynch HT, Lanspa SJ, Lynch JF. Hereditary colon cancer syndromes: polyposis and nonpolyposis (Lynch syndromes I and II) variants. Cancer Treat Res. 1987;33:93-147.
11. Powell SM, Petersen GM, Krush AJ, et al. Molecular diagnosis of familial adenomatous polyposis. N Engl J Med. 1993;329(27):1982-7.
12. Park JG, Vasen HF, Park KJ, et al. Suspected hereditary nonpolyposis colorectal cancer: International collaborative Group on Hereditary Non-polyposis Cancer (ICG-HNPCC) criteria and results of genetic diagnosis. Dis Colon Rectum. 1999;42(6):710-5; discussion 715-6.
13. Dahm CC, Keogh RH, Spencer EA, et al. Dietary fiber and colorectal cancer risk: a nested case-control study using food diaries. J Natl Cancer Inst. 2010;102(9):614-26.
14. Thune I, Lund E. Physical activity and risk of colorectal cancer in men and women. Br J Cancer. 1996;73(9):1134-40.
15. Wactawki-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. N Engl J Med. 2006;354(7):684-96.

16. Chan AT, Ogino S, Fuchs CS. Aspirin and the risk of colorectal cancer in relation to the expression of COX-2. N Engl J Med. 2007;356(21):2131-42.
17. Jänne PA, Mayer RJ. Chemoprevention of colorectal cancer. N Engl J Med. 2000;342(26):1960-8.
18. DiSario JA, Burt RW, Kendrick ML, McWhorter WP. Colorectal cancers of rare histologic types compared with adenocarcinoma. Dis Colon Rectum. 1994;37(12):1277-82.
19. Niekel MC, Bipat S, Stoker J, et al. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. Radiology. 2010;257(3):674-84.
20. O'Connell J, Maggard M, Ko C, et al. Colon cancer survival rates with the new American Joint Commitee on Cancer Sixth Edition Staging. J Natl Cancer Inst. 2004;96(19):1420-5.
21. American Joint Committee On Cancer. Seventh Edition Staging. Springer; 2010.
22. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consenus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2016;27(8):1386-422.
23. Artale S, Sartore-Bianchi A, Veronese SM, et al. Mutations of Kras and Braf in primary and matched metastatic sities pf colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008;26(25):4217-9.
24. Baldus SE, Schaefer KL, Engers R, et al. Prevalence and heterogeneity of Kras, Braf and PIK3CA mutations in primary colorectal adenocarcinoma and their corresponding metastases. Clin Cancer Res. 2010;16(3):790-9.
25. Fazio VW, Tjandra JJ. Primary therapy of carcinoma of the large bowel. World J Surg. 1991;15(5):568-75.
26. Guillem JG, Chessin DB, Cohen AM, et al. Long-term oncologic outcome following preoperative combined modality therapy and total mesorectal escision of locally advanced rectal cancer. Ann Surg. 2005;241(5):829-36; discussion 836-8.
27. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Concensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med. 2000;124(7):979-94.
28. Liebig C, Ayala G, Wilks J, et al. Perineural Invasion Is an Independent Predictor of Outcome in Colorectal Cancer. J Clin Oncol. 2009;27(31):5131-7.
29. Schrag DS, Rifas-Shiman S, Salts L, et al. Adjuvant chemotherapy use for medicare beneficiaries with stage II colon cancer. J Clin Oncol. 2002;20(19):3999-4005.
30. Morris E, Maughan N, Forman D, Quirke P. Who to treat with adjuvant therapy in dukes B/stage II colorectal cancer? The need for high quality pathology. Gut. 2007;56(10):1419-25.
31. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, et al. Pooled analysis of fluorouracil-base adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? J Clin Oncol. 2004;22(10):1727-806.
32. Meyerhardt JA, Mayer R. Systemic therapy for colorectal cancer. N Eng J Med. 2005;352(5):476-87.
33. Wolmark N, Wieand S, Kueber JP, et al. A phase III trial comparing FULV to FULV + oxaliplatin in stage II or III carcinoma of the colon: results from NSABP C-07. J Clin Oncol. 2005;23(suppl 16):1092s. [abstract 4005].
34. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. J Clin Oncol. 2007;25(16):2198-204.
35. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluoruracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III. J Clin Oncol. 2011;29(11):1465-71.
36. Scheithauer W, McKendrick J, Begbie S, et al. Oral capecitabine as an alternative to i.v. 5-fluorouracil-based adjuvant therapy for colon cancer; safety results of a randomized, phase III trial. Ann Oncol. 2003;14(12):1735-43.
37. Poon MA, O'Connell MJ, Moertel CG, et al. Biochemical modulation of fluorouracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. J Clin Oncol. 1989;7(10):1407-18.
38. Meta-analysis Group In Cancer, Piedbois P, Rougier P, et al. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol. 1998;16(1):301-8.
39. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomized trial. Lancet. 2000;355(9209):1041-7.
40. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first line treatment of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2000;18(1):136-47.
41. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III Trial of Infusional Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, and Irinotecan (FOLFOXIRI) Compared With Infusional Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan (FOLFIRI) As First-Line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer: The Gruppo Oncologico Nord Ovest. J Clin Oncol. 2007;25(13):1670-6.
42. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2015;372(20):1909-19.
43. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. Nat Med. 2003;9(6):669-76.
44. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. J Clin Oncol. 2005;23(5):1011-27.
45. Saltz L, Clarke S, Diaz-Rubio F, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: A randomized phase III Study. J Clin Oncol. 2008;26(12):2013-9.
46. Cohn A, Bekaii-Saab T, Bendell J, et al. Clinical Outcomes in bevacizumab treated patients with metastatic colorectal cancer: results from ARIES observational cohort study and confirmation of BRITE data on bevacizumab beyond progression. Ann Oncol. 2010;21(suppl 6):O-0002.
47. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013;14(1):29-37.
48. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. Lancet Oncol. 2015;16(5):499-508.
49. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of Aflibercept to Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Improves Survival in a Phase III Randomized Trial in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Previously Treated With an Oxaliplatin-Based Regimen. J Clin Oncol. 2012;30(28):3499-506.
50. Ponz-Sarvisé M, Rodríguez J, Viudez A, et al. Epidermal growth factor receptor inhibitors in colorectal cancer treatment: what's new? World J Gastroenterol. 2007;13(44):5877-87.
51. Van Cutsem E, Rougier P, Lang I, et al. The influence of KRAS and BRAF tumor mutation satus on treatment outcome with cetuximab plus FOLFIRI: final data from the CRYSTAL study. Ann Oncol. 2010;21:O-0024.
52. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. J Clin Oncol. 2010;28(31):4697-705.
53. Li J, Qin S, Xu R, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015;16(6):619-29.
54. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. N Engl J Med. 2015;372(26):2509-20.
55. Havenga K, Enker WE, Norstein J, et al. Improved survival and local control after mesorectal escision or D3 lymphadenectomy in the treatment of primary rectal cancer. An international analysis of 1411 patients. Eur J Surg Oncol. 1999;25(4):368-74.
56. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. N Engl J Med. 2004;351(17):1731-40.
57. Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ, et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. J Clin Oncol. 2009;27(31):5124-5130
58. Habr-Gama A, Pérez RO, Nadalin W, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectum following chemoradiation therapy: long-term results. Ann Surg. 2004;240(4):711-7.

CAPÍTULO 25

Cáncer de ano

Iniciales Apellidos Autor y Iniciales Apellidos Autor

GENERALIDADES

En los EE.UU., el cáncer de ano comprende el 2.5% de los tumores malignos del tubo digestivo, con un total de 8,080 casos nuevos al año[1], y la incidencia se ha elevado en los últimos 30 años debido a la infección por el virus del papiloma humano (VPH).

ANATOMÍA

El canal anal se extiende en 3-4 cm del recto a la piel perianal y en un radio de 5 mm alrededor del borde anal.

Hay cuatro tipos diferentes de epitelio en la zona. En la piel perianal hay pelo y glándulas, y se vuelve rugosa y pigmentada cercana al borde anal, donde se combina con la mucosa del canal anal, donde hay epitelio epidermoide y apéndices cutáneos. Posteriormente, pasando la línea dentada se combina con un epitelio transicional con características de mucosa rectal, urotelial y epidermoide, y posteriormente converge con la mucosa del recto.

Las venas del canal anal se comunican con el sistema portal (vena mesentérica inferior) y el sistema venoso sistémico (pudenda interna e ilíaca interna)[2].

Los linfáticos drenan a tres sistemas diferentes (Tabla 1).

PATOLOGÍA

En la región anal existen cuatro categorías distintas:

Tabla 1. Drenaje linfático

Región anatómica	Drenaje linfático
Piel perianal y porción distal a la línea dentada	Inguinal superficial
Línea dentada	– Pudendos internos – Hipogástricos – Obturadores
Canal proximal	– Perirrectales – Hemorroidales superiores

- Carcinoma epidermoide: en términos generales, cuando se habla de cáncer anal se hace referencia a éstos.
- Basaloide: también llamado cloacogénico. Deriva de la zona epitelio de transición.
- Adenocarcinomas: tratamiento similar al de los carcinomas del recto.
- Los que derivan de la piel perianal, incluido el melanoma[4].

ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

La evidencia ha demostrado que los agentes transmitidos sexualmente como el VPH, la inmunosupresión y el tabaquismo son de gran importancia. El VPH 16 tiene gran importancia en el carcinoma del canal anal, también están el 18, 31, 33 y 35 principalmente, que se encuentran en hasta el 85% de los casos[5].

La promiscuidad homosexual y heterosexual se indican como factores de riesgo debido al mayor riesgo de infección por VPH.

La enfermedad benigna de la región perianal, como fístulas, fisuras y hemorroides, no parece predisponer al cáncer, pero las fisuras pueden favorecer la infección por VPH[2].

CUADRO CLÍNICO

El sangrado rectal es el síntoma más común y ocurre en el 45% de los pacientes. En el 30%, la sensación de un tumor rectal es el síntoma presente y un 20% no muestra síntoma alguno[6].

El antecedente de un condiloma anorrectal se encuentra presente en el 50% de los pacientes que practican la homosexualidad y en menos de un 30% de las mujeres y hombres heterosexuales[7].

Por falta de exploración física es muy común pasar desapercibidas estas lesiones (como suele suceder con el cáncer de recto) y confundirlas con enfermedad hemorroidal, y así retrasar un diagnóstico y tratamiento oportunos.

CLASIFICACIÓN

La clasificación se realizará posterior a la biopsia del tumor primario y previo al tratamiento. Se logra con la palpación de la región inguinal en búsqueda de enfermedad ganglionar, tomografía computarizada (TC) de tórax, TC o resonancia magnética de abdomen y pelvis o, si hay disponibilidad, con la realización de una tomografía por emisión de positrones.

En mujeres se debe de realizar una exploración ginecológica, incluyendo detección de cáncer cervical.

ETAPIFICACIÓN

Se realiza en base a los criterios de la *American Joint Committee on Cancer* (Tabla 2).

- Tumor:
  - TX: tumor primario que no puede ser determinado.
  - T0: sin evidencia de tumor primario.
  - Tis: carcinoma *in situ*.
  - T1: tumor ≤ 2 cm de diámetro.
  - T2: tumor > 2 y < 5 cm de diámetro.
  - T3: tumor > 5 cm de diámetro.
  - T4: tumor que invade órgano(s) adyacente(s) (vagina, uretra, vejiga).
- Ganglios:
  - NX: los ganglios linfáticos no pueden ser determinados.
  - N1: ganglios perirrectales involucrados.
  - N2: ilíacos internos o inguinales unilaterales.
  - N3: perirrectales e inguinales y/o ilíacos internos bilaterales y/o inguinales.
- Metástasis:
  - M0: sin metástasis.
  - M1: con metástasis.

En base a esta clasificación, se puede establecer un pronóstico de sobrevida libre de enfermedad a cinco años[9]:

- T1 y T2, 86%.
- T3, 60%.
- T4, 45%.
- N0, 76%.
- N positivo, 54%.

Tabla 2. Etapas clínicas (*Adaptado de AJCC*[8])

0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2, T3	N0	M0
IIIA	T1, T2, T3	N1	M0
	T4	N0	
IIIB	T4	N1	M0
	Cualquier T	N2, N3	
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

TRATAMIENTO

El tratamiento dependerá del tipo histológico, la etapificación clínica y la presencia o ausencia de complicaciones. La quimiorradioterapia es el método de elección en términos generales.

Enfermedad localizada

A pesar de que el tumor se encuentre en etapas tempranas (T1-T2, N0, MO), la terapia combinada será la elección, con el fin de procurar la preservación de la función del esfínter anorrectal.

Se sugiere el uso concurrente de fluorouracilo (FU) y mitomicina (tratamiento de Wayne State o de Nigro) durante la radioterapia (RT).

La dosis de FU es de 1,000 mg/m^2 en los días 1-4 y 29-32, añadiendo mitomicina 10 mg/m^2 los días 1 y 29 con un máximo de 20 mg por dosis (por toxicidad).

La dosis de RT inicial a pelvis es de 30-36 Gy y después un incremento de 45-50 Gy en dosis de 2 Gy/día[10].

Es importante mencionar que no hay necesidad de dar quimioterapia antes o después de la RT.

Existen algunos estudios donde se justifica la utilidad del cisplatino en vez de utilizar mitomicina por la presencia de menor toxicidad hematológica[11].

El tratamiento en pacientes con VIH deberá ser similar, aunque vigilando especialmente la toxicidad hematológica.

La respuesta al tratamiento nos dará los siguientes porcentajes pronósticos, en base a sobrevida global a cinco años[12]:

- Etapa I, 70%.
- Etapa II, 59%.
- Etapa III, 41%.
- Etapa IV, 19%.

Enfermedad localmente avanzada

Nos referimos a pacientes con tumores T3/T4 o N2/N3.

En general, recibirán el mismo esquema de quimiorradioterapia; pero los paciente con T3 y T4 o enfermedad ganglionar positiva recibirán un incremento de RT adicional de 10-14 Gy en fracciones de 2/día[13].

Papel de la cirugía

La cirugía en el cáncer del canal anal se encuentra reservada para los casos en que la enfermedad es persistente o recurrente después del tratamiento con quimiorradioterapia, recordando siempre que en estos casos el pronóstico es pobre. La resección abdominoperineal (RAP) es la que ofrece mejoría en la supervivencia[14].

Las recurrencias posteriores a tratamiento habitual pueden ser rescatadas con éxito con cirugía, aunque la morbilidad es del 25-40%[14].

La enfermedad persistente requiere de una RAP como el tratamiento quirúrgico de elección. En esta situación lo difícil es determinar el tiempo para actuar en el caso de sospecha de persistencia. En diversos ensayos, la recomendación es que el tiempo se establezca entre las 8 y 12 semanas, aunque las decisiones de tratamiento quirúrgico pueden realizarse hasta la semana 26, en donde se aconseja biopsia y posteriormente cirugía.

Los resultados del salvamento con cirugía son similares en enfermedad recurrente y enfermedad persistente, logrando una sobrevida libre de enfermedad a cinco años del 30%[15].

Se han establecido tres factores relacionados con el pronóstico en estos pacientes: el margen quirúrgico, la invasión perineural y/o linfática y la presencia o no de ganglios positivos.

Linfadenectomía

Debido a su alta morbilidad no está recomendada. Del mismo modo, al existir ganglios positivos, la presencia de metástasis es alta[16]. En consecuencia, la indicación será de ganglios positivos persistentes o recurrentes y deberá individualizarse en cada caso, tomando en cuenta la anterior exposición a radiación y la extensión ganglionar (superficial o profunda).

Enfermedad metastásica

El único esquema de tratamiento aprobado es a base de cisplatino y 5-FU[17].

En estudio se encuentran diferentes esquemas que agregan antracíclicos, taxanos, etc. y agentes de inmunoterapia como el nivolumab.

SEGUIMIENTO

En las guías de la *National Comprehensive Cancer Network* se sugiere la realización de vigilancia cada 3-6 meses durante cinco años con: tacto rectal, anoscopia, palpación inguinal, estudios de imagen (TC de tórax, pelvis y abdomen) una vez al año durante tres años.

TRATAMIENTO DEL ADENOCARCINOMA DEL CANAL ANAL

Se recomienda la cirugía (RAP) de inicio, en vez de la quimiorradioterapia, y se sugiere que el tratamiento posterior sea similar al del carcinoma rectal.

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PIEL PERIANAL

En tumores T1, N0 la resección local amplia está indicada, pudiendo ser respetados los músculos del esfínter[8].

En tumores pobremente diferenciados, se sugiere RT.

En tumores T2 y mayores, se sugiere la quimiorradioterapia, dejando la cirugía como opción de salvamento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. Cancer J Clin. 2016;66(1):7-30.
2. Cummings Bernard, Ajani, Swallow. De Vita V, Lawrence Theodore, Rosenberg Steven. Cancer. 10.ª ed; 2015. p. 1125-36.
3. Glynne-Jones R, Nilsson PJ, Aschele C, et al. Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014;25 Suppl 3:iii10-20.
4. Chapet O, Gerard JP, Mornex F, et al. Prognostic factors of squamous cell carcinoma of the anal margin treated by radiotherapy: the Lyon experience. Int J Colorectal Dis. 2007;22(2):191-9.
5. Bjorge T, Engleland A, Loustarinen, et al. Human papillomavirus infection as a risk factor for anal canal and perianal skin cancer in a prospective study. Br J Cancer. 2002;87(1):61-4.
6. Singh R, Nime F, Mittelman A. Malignant epithelial tumors of the anal canal. Cancer. 1981;48(2):411-5.
7. Daling JR, Weiss NS, Hislop TG, et al. Sexual practices, sexually transmitted diseases, and the incidence of anal cancer. N Eng J Med. 1987;317(16):973-7.
8. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. 2010.
9. Touboul E, Schlienger M, Buffat L, et al. Epidermoid carcinoma of the anal canal. Results of curative-intent radiation therapy in a series of 270 patients. Cancer. 1994;73(6):1569-79.
10. Flam M, John M, Pajak TF, et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. J Clin Oncol. 1996;14(9):2527-39.
11. James RD, Glynne-Jones R, Meadows HM, et al. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomised, phase 3, open-label, 2 × 2 factorial trial. Lancet Oncol. 2013;14(6):516-24.
12. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Rock CE, et al. Outcomes and prognostic factors for squamous-cell carcinoma of the anal canal: analysis of patients from the National Cancer Data Base. Dis Colon Rectum. 2009;52(4):624-31.
13. Das P, Bhatia S, Eng C, et al. Predictors and patterns of recurrence after definitive chemoradiation for anal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007;68(3):794-800.
14. Allal AS, Laurencet FM, Reymond MA, et al. Effectiveness of surgical salvage therapy for patients with locally uncontrolled anal carcinoma after sphincter-conserving treatment. Cancer. 1999;86(3):405-9.
15. Correa JH, Castro LS, Kesley R, et al. Salvage abdominoperineal resection for anal cancer following chemoradiation: a proposed scoring system for predicting postoperative survival. J Surg Oncol. 2013;107(5):486-92.
16. Gerard JP, Chapet O, Samiei F, et al. Management of inguinal lymph node metastases in patients with carcinoma of the anal canal: experience in a series of 270 patients treated in Lyon and review of the literature. Cancer. 2001;92(1):77-84.
17. Eng C, Chang GJ, You YN, et al. The role of systemic chemotherapy and multidisciplinary management in improving the overall survival of patients with metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal. Oncotarget. 2014;5(22):11133-42.

CAPÍTULO **26**

Tumores de la glándula suprarrenal

A.E. Martin Aguilar y J.E. Serrano Valdez

ANATOMÍA

Las glándulas suprarrenales son órganos pares que miden 3-5 cm de longitud y que se localizan sobre la cara superomedial de los riñones. Se dividen en dos regiones: corteza y médula.

La corteza, que compone la mayor parte de la glándula, secreta diversas hormonas esteroideas, mientras que la médula secreta catecolaminas.

Corteza

Representa aproximadamente el 80% de la glándula y está formada por tres zonas: la glomerulosa, que es la más externa; la fasciculada, que es la de mayor tamaño, y la reticular.

La corteza produce las hormonas esteroideas, las cuales derivan del colesterol y se dividen en: mineralocorticoides, principalmente aldosterona; glucocorticoides, principalmente cortisol, y hormonas sexuales, andrógenos y estrógenos.

Médula

Produce catecolaminas, que son epinefrina y norepinefrina, las cuales se producen en el citoplasma de las células secretoras y se almacenan en gránulos cromafines. Del total de la producción, el 80% suele ser epinefrina y el 20% norepinefrina[1].

TUMORES SUPRARRENALES

Los tumores suprarrenales pueden clasificarse de distintas formas: por su forma de diagnóstico, pueden ser incidental o no incidental; por su origen en la corteza (adenoma, carcinoma o metástasis) o en la médula (feocromocitoma, ganglioneuroma); por su comportamiento benigno o maligno; por su localización unilateral o bilateral, o por su función (funcionantes o no funcionantes).

La indicación quirúrgica está sustentada principalmente en la funcionalidad y el riesgo de malignidad que puedan tener. La funcionalidad se refiere a la secreción de hormonas, ya sea por la médula o la corteza, que causan síntomas en los pacientes.

Con el uso cada vez más frecuente de tomografías computarizadas y resonancias magnéticas ha aumentado la detección de lesiones a este nivel[2].

La sospecha de malignidad se basa en las características observadas en los estudios de imagen, como bordes irregulares, necrosis, invasión a tejidos vecinos y tamaño[3]. Sin embargo, en ocasiones no es posible determinar su naturaleza, por lo cual debe recurrirse a estudios complementarios, como la tomografía de emisión de positrones-tomografía computarizada (PET-CT), o incluso a la realización de biopsias para llegar a un diagnóstico definitivo[2].

Los tumores de la corteza se clasifican de acuerdo a la clasificación de TNM (tumor, nódulos, metástasis), que se define de la siguiente manera:

- Tumor:
  - TX: el tumor primario no es valorable.
  - T0: sin evidencia de tumor.
  - T1: tumor ≤ 5 cm sin invasión extraadrenal.
  - T2: tumor > 5 cm sin invasión extraadrenal.
  - T3: tumor de cualquier tamaño, localmente invasivo y que no infiltra órganos.
  - T4: tumor de cualquier tamaño que invade órganos vecinos.
- Ganglios:
  - N0: negativos.
  - N1: positivos.
- Metástasis (Tabla 1):
  - M0: sin metástasis.
  - M1: con metástasis.

INCIDENTALOMAS

Se refieren a masas > 1 cm de diámetro que se descubren de manera incidental en un estudio de imagen en un

Tabla 1. Clasificación por etapas clínicas			
Etapa	**T**	**N**	**M**
Etapa I	T1	N0	M0
Etapa II	T2	N0	M0
Etapa III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Etapa IV	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1

paciente que se encuentra asintomático. La probabilidad de encontrar un incidentaloma suprarrenal aumenta con la edad, alcanzando una frecuencia del 10% entre los 50 y 70 años.

La mayoría son nódulos < 4 cm no funcionantes o que no producen hormonas.

Sólo el 20% son funcionantes en el momento del diagnóstico y cerca del 80% son tumores benignos[3,4].

TUMORES DE LA CORTEZA

Adenomas

Constituyen un hallazgo común en tomografías y resonancias magnéticas. Suelen ser pequeños y no funcionantes, por lo que normalmente se diagnostican de manera incidental.

En el diagnóstico por tomografía, se observan lesiones bien delimitadas de bordes regulares, < 3 cm, homogéneos e hipodensos debido a la presencia de tejido adiposo microscópico.

Una característica importante para diferenciarlos de metástasis es que los adenomas eliminan rápidamente el contraste intravenoso y las metástasis no.

En la resonancia magnética presentan intensidad de señal similar a la de la glándula normal[2].

Carcinomas suprarrenales

Se originan en la corteza de la glándula y tienen una incidencia muy baja, de alrededor de 0.5-2 casos/1,000,000 por año. Son más frecuentes en mujeres que en hombres (1.5:1). La mayoría se presentan de forma esporádica, aunque algunos pueden estar relacionados a síndromes como el de Li-Fraumeni, Beckwith-Wiedemann o neoplasia endocrina múltiple (NEM)[5].

En el momento del diagnóstico suelen ser tumores > 6 cm, los de gran tamaño pueden invadir órganos vecinos, la vena renal o la vena cava inferior y puede haber adenopatías o metástasis[2].

La diseminación hematógena es común a pulmón, hígado, hueso y ganglios regionales y paraaórticos.

Habitualmente tienen un comportamiento agresivo, con alto riesgo de recurrencias y un pobre pronóstico, con una supervivencia a cinco años entre el 23 y 60%. La cirugía es el único tratamiento potencialmente curativo cuando la enfermedad se encuentra localizada.

Cuadro clínico

El 40-60% de los pacientes no presentan síntomas cuando los tumores son pequeños. Los pacientes con tumores funcionales pueden presentar incremento en las hormonas esteroideas en el 60% de los casos, con manifestaciones como síndrome de Cushing rápidamente progresivo. En los pacientes con exceso de andrógenos, puede haber hirsutismo, cambios en la voz, oligomenorrea y virilización en las mujeres.

Los tumores productores de andrógenos débiles se aromatizan en estrógenos y pueden producir ginecomastia y atrofia testicular. Cuando producen aldosterona, puede haber hipertensión e hipocalcemia[6].

Los factores de riesgo para recurrencia son: enfermedad avanzada, resección incompleta, pobre diferenciación tumoral, edad > 55 años, sexo femenino, gran tamaño tumoral y expresión de Ki-67 > 20%[6].

Diagnóstico

La determinación de hormonas debe realizarse para todos los incidentalomas, ya que el 6% de éstos pueden ser funcionales, el 5% producen cortisol y un 1% aldosterona. Si existe alteración hormonal, éstas pueden servir como marcadores de respuesta al tratamiento[6].

Por imagen, son heterogéneos tanto en la tomografía como en la resonancia, con áreas de necrosis y hemorragia que refuerzan en forma nodular con contraste intravenoso con lavado de contraste lento. El 30% puede tener calcificaciones en su interior[2]. Las unidades Hounsfield (HU) han demostrado ser de utilidad, ya que un valor < 10 HU sugiere que la lesión es benigna con una sensibilidad del 96-100% y una especificidad del 50-100%. Las lesiones > 10 HU se consideran indeterminadas y requieren más estudios[2,6].

Cuando los resultados son equívocos, el uso de PET con FDG ha demostrado una precisión del 95% para diferenciar entre lesiones benignas y malignas[6].

Para la confirmación suprarrenalectomía, el mejor método es realizar una biopsia excisional. La biopsia por aspiración no está recomendada, ya que puede generar siembra tumoral local por ruptura de la cápsula.

Tratamiento

La cirugía con resección completa es la única opción curativa en la enfermedad localizada, y debe realizarse aún en la enfermedad metastásica sólo cuando sea posible la resección completa del tumor primario y de las metástasis en uno o más tiempos quirúrgicos. También está indicada en el manejo paliativo de la secreción hormonal sintomática. En la enfermedad metastásica, el mitotane es el agente quimioterapéutico de elección, ya que actúa bloqueando la síntesis de esteroides corticoadrenales.

Debido a que el 80% de los pacientes tratados con cirugía radical presentan recaídas locales y a distancia, una de las opciones de tratamiento es dar adyuvancia con mitotane; sin embargo, su uso es controversial debido a que por la poca incidencia de esta neoplasia la evidencia se basa en series de casos y no hay estudios aleatorizados que evidencien su eficacia en esta modalidad.

Se administra a una dosis de 1-2 g/día con incrementos semanales de 1-2 g hasta una dosis máxima tolerada de 6 g/día para lograr el control de las secreción hormonal. Los niveles deben ser monitoreados cada 4-8 semanas para comprobar que se encuentren en un nivel terapéutico, entre 14 y 20 µg/ml.

Las principales limitantes en el uso de mitotane son las toxicidades que se presentan, especialmente gastrointestinales, como anorexia, náusea, vómito y diarrea. En dosis elevadas puede haber ataxia, manifestaciones neuromusculares, alteración en el lenguaje, confusión, somnolencia, temblores y vértigo.

En la enfermedad irresecable o metastásica está recomendado el uso de quimioterapia con esquemas de etopósido, doxorubicina y cisplatino más mitotane o estreptozocina más mitotane[5].

La radioterapia adyuvante al lecho quirúrgico se debe considerar en pacientes con alto riesgo de recurrencia, como tumores > 8 cm, Ki-67 > 20% e invasión linfovascular. También puede utilizarse de manera paliativa en recurrencias locales, en enfermedad ósea para control de dolor o en enfermedad metastásica al sistema nervioso central.

El seguimiento de los pacientes se debe realizar tanto con estudios de imagen como por determinación de las diferentes hormonas detectadas con elevación al diagnóstico de la neoplasia. En casos seleccionados, la vigilancia con PET-CT con FDG tiene una gran utilidad para detectar metástasis ocultas.

FEOCROMOCITOMA

Son tumores que se originan de las células cromafines de la médula suprarrenal en el 80-85% de los casos y se caracterizan por ser productores de catecolaminas. Cuando tienen un origen extraadrenal, se les llama paragangliomas y pueden originarse en cualquier tejido que tenga células cromafines. La incidencia de los feocromocitomas es de 2-8 casos/1,000,000 de adultos al año.

Se asocia a varios síndromes, como NEM2, síndrome de Von Hippel-Lindau, neurofibromatosis tipo 1 y síndrome de paraganglioma. Sólo el 10-17% de los feocromocitomas son malignos, y de los paragangliomas, lo son el 30-50%[5,7].

Cuadro clínico

La edad de mayor incidencia es entre la cuarta y quinta décadas de vida, y afecta a ambos sexos por igual.

Existe una tríada clínica que consiste en cefalea (80%), palpitaciones (40%) y diaforesis (57%), que en un paciente con hipertensión tiene una sensibilidad para el diagnóstico del 90.9% y una especificidad del 93.8%. Estos síntomas son efecto de las catecolaminas circulantes.

Anteriormente se conocía como el tumor del 10%, debido a que: el 10% son extraadrenales, el 10% se presenta en niños, el 10% son múltiples o bilaterales, el 10% recidiva tras la cirugía, el 10% son malignos, el 10% son familiares y el 10% son descubiertos como incidentalomas. Sin embargo, en estudios recientes estas cifras han cambiado, ya que se ha demostrado que el 25% son familiares y se ha encontrado hasta en el 57% de los incidentalomas[7].

Diagnóstico

El diagnóstico debe establecerse bioquímicamente mediante determinación de metanefrinas plasmáticas y/o urinarias.

Por imagen, se hace con tomografía o resonancia. Por tomografía se pueden detectar tumores a partir de 0.5 cm; generalmente miden entre 2 y 5 cm, son hipervasculares y presentan áreas quísticas en su interior. Presentan un marcado realce tras la administración de contraste, sobre todo en los de mayor tamaño, y la imagen puede ser heterogénea con áreas de necrosis y hemorragia.

Cuando son extraadrenales, son paragangliomas, y deben buscarse caudales al origen de la arteria mesentérica inferior o adyacente a la bifurcación aórtica[2].

El aumento en la detección de estos tumores en forma incidental se debe a la utilización de aparatos de ultrasonido de alta resolución en los consultorios, donde los rastreos ultrasonográficos incluyen órganos retroperitoneales y pueden detectar tumores asintomáticos menores de 2 cm.

Tratamiento

El tratamiento de elección es la cirugía, la cual debe tener una preparación farmacológica para reducir la morbilidad. En el manejo preoperatorio se debe controlar la hipertensión y aumentar el volumen circulante. Debe darse

tratamiento con α-bloqueantes para contrarrestar la liberación masiva de catecolaminas durante la cirugía.

El 10% de los feocromocitomas y el 50% de los paragangliomas son malignos, y pueden invadir localmente o dar metástasis hasta 20 años después de la resección del tumor.

El tratamiento de elección es la resección del tumor, y la sobrevida media a cinco años es inferior al 50%. Los pacientes con tumores que expresan receptores de somatostatina pueden tratarse con análogos, con respuestas bioquímicas y por imagen[7].

Con el desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas, la cirugía de mínima invasión ha ganado terreno y la suprarrenalectomía laparoscópica junto a la robótica pudieran ser una alternativa para el manejo, sobre todo en centros que cuenten con el equipo para ello. Además, contar con instrumentos de hemostasia de mayor precisión disminuye la posibilidad de sangrado y acorta los tiempos quirúrgicos.

En los casos en los que hay deterioro de la calidad de vida y el tumor es agresivo, pude darse tratamiento con ciclofosfamida, vincristina y dacarbacina, con mejoría de los síntomas, aunque no es curativo. Las crisis hipertensivas y adrenérgicas deben ser controladas con α- y β-bloqueantes.

METÁSTASIS

Es la lesión maligna más común de las glándulas suprarrenales. En series de autopsias, el 13-27% de los cánceres avanzados presentan metástasis en la glándula suprarrenal. Los tumores que con mayor frecuencia metastatizan a este sitio son los de pulmón, mama, riñón, próstata, intestino y páncreas.

Por imagen, las metástasis frecuentemente son bilaterales y de mayor tamaño que los adenomas. Son heterogéneas y de bordes irregulares[2].

En menos del 1% de los casos se presentan como el único sitio de metástasis, donde debe considerarse la resección de la misma[8].

CONCLUSIONES

Ante la presencia de una masa o tumor suprarrenal debe hacerse un estudio conjuntando la clínica con las características por imagen y finalmente con la corroboración histopatológica, ya sea por medio de biopsia o resección quirúrgica, para tener el diagnóstico de certeza, y en base a esto determinar el tratamiento a seguir. Lo ideal es que el paciente reciba un manejo multidisciplinario, sobre todo en los tumores funcionantes, para que haya un adecuado control de los síntomas antes de la cirugía y disminuir así las complicaciones, o para una adecuada paliación en los casos irresecables.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moore KL. Anatomía con orientación clínica. 3.ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana-Sans Tache-Williams et Wilkins; 1993.
2. O´Brian A, Oyanedel R, Huete A, Cruz F, Menias C. Masas suprarrenales: evaluación por tomografía computada y resonancia magnética. Rev Chil Radiol. 2009;15:31-8.
3. Stehr C, Velasco S, Velasco A, López JM. El tamaño de los tumores suprarrenales ¿está en relación al tiempo de evolución o expresa una diferencia biológica? Rev Med Chile. 2007;135:1526-9.
4. Araya V. Trastornos de la glándula suprarrenal: diagnóstico y tratamiento. Rev Med Clin. 2013;24(5):768-77.
5. Berruti A, Baudin E, Gelderblom H, Haak H, Porpiglia F. Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2012;23(Suppl 7):vii131-8.
6. Rivas G, Arango N, Rubiano J, Vargas Y, Sánchez O, Garavito G. Carcinoma córtico-adrenal. Revisión de la literatura. Rev Colomb Cancerol. 2012;16(2): 119-29.
7. Oleaga A, Goñi F. Feocromocitoma: actualización diagnóstica y terapéutica. Endocrinol Nutr. 2008;55(5):202-16.
8. Quintana A, Martínez G, Arana A, Prieto M, Álvarez I, Martínez L. Cirugía de las metástasis en la glándula suprarrenal: resultados de una serie de 35 pacientes. Cir Esp. 2012;90(10):634-40.

CAPÍTULO 27

Cáncer renal

P. Pérez Pérez

INTRODUCCIÓN

El cáncer renal, de acuerdo al GLOBOCAN de 2012, ocupa el número 14 en incidencia, con un total de 3,851 casos, es decir, sólo el 2.6% de todas las neoplasias diagnosticadas ese año. En cuanto a mortalidad, se reportaron 2,115 casos el mismo año. Estos datos coinciden con la estadística mundial, por lo que puede decirse que éste no es uno de los tumores más frecuentes. Sin embargo, su frecuencia se ha incrementado en los últimos años y la expectativa de supervivencia en pacientes con enfermedad metastásica se ha modificado de manera drástica gracias a las nuevas alternativas de tratamiento con las que se cuentan desde 2007[1].

HISTOLOGÍA

En cuanto al origen según el sitio anatómico, el 80-85% se originan de la corteza renal, siendo el carcinoma de células claras el más frecuente, y un 8%, los carcinomas de células transicionales, se originan en la pelvis renal. Otros tumores epiteliales parenquimatosos menos frecuentes son oncocitoma, sarcomas, tumores de conductos colectores y papilares (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de la OMS de tumores renales (2016)

Carcinoma renal de células claras
Neoplasia renal quística multilobular de bajo potencial maligno
Carcinoma renal papilar
Leiomiomatosis hereditaria y carcinoma de células renales asociado con carcinoma de células renales
Carcinoma renal de células cromófobas
Carcinoma de conductos colectores
Carcinoma renal medular
Carcinoma de células renales con translocación familiar MiT
Carcinoma de células renales con deficiencia de succinato deshidrogenasa
Carcinoma renal de células espinosas y mucinoso tubular
Carcinoma de células renales asociado a enfermedad quística adquirida
Carcinoma de células renales papilar y células claras
Carcinoma de células renales no clasificado
Adenoma papilar
Oncocitoma

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Este tumor es mucho más frecuente en los hombres, con una relación hombre:mujer de 2:1, y la mediana de edad en el momento del diagnóstico es de 60 años.

El factor de riesgo que a día de hoy tiene mayor asociación con este tumor es el tabaquismo, con un riesgo relativo de 1.3 y una asociación de enfermedad avanzada en el momento del diagnóstico, es decir, enfermedad metastásica, de mayor tamaño tumoral e involucramiento ganglionar[2]. Otros factores de riesgo son la hipertensión, obesidad, enfermedad poliquística adquirida, exposiciones ocupacionales a componentes tóxicos, como cadmio, asbesto, etc., e ingesta prolongada de componentes de fenacetinas (paracetamol) y aspirina.

La mayor parte de los pacientes con cáncer renal son esporádicos; sin embargo, un 2-3% puede tener un componente hereditario con síndromes autosómicos dominantes, el más común de los cuales es la enfermedad de Von Hippel-Lindau.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Dos terceras partes de los pacientes con cáncer renal se diagnosticarán en etapas clínicas tempranas, y el tratamiento indicado para ellos es la nefrectomía y posterior vigilancia, ya que la probabilidad de recurrencia será de un 30-40%. Una tercera parte de los pacientes se diagnosticarán con enfermedad metastásica.

En la actualidad, el diagnóstico se ha incrementado por la realización de estudios de imagen a nivel abdominal

(ultrasonografía, tomografía, resonancia magnética) con otra finalidad diagnóstica, con los cuales se identifica de manera incidental el tumor renal, ya que no presentan signos o síntomas.

Aquellos diagnosticados con enfermedad localmente avanzada o metastásica pueden tener una amplia gama de síntomas. La tríada clásica de cáncer renal es dolor en flanco, hematuria y masa palpable; sin embargo, esto se presenta sólo en el 9% de los casos[3]. Es posible tener otros signos y síntomas, todos ellos relacionados con la invasión de estructuras adyacentes o por metástasis a distancia.

Es posible la presencia de síndromes paraneoplásicos, en el momento del diagnóstico en enfermedad avanzada, secundaria a la producción ectópica de hormonas (eritropoyetina, proteína relacionada con la hormona paratiroidea, renina, glucagón, etc.). El más frecuente es la anemia, reportada en el 30-90% de los pacientes, seguida de hipercalcemia (15%), cuya principal característica es su difícil control[4].

DIAGNÓSTICO

Para llevar a cabo el diagnóstico es necesario realizar una evaluación de imagen. El estudio con mayor sensibilidad y especificidad para detectar un tumor renal y determinar la posibilidad de malignidad es la tomografía. El ultrasonido es útil para detectar lesiones quísticas.

Los tumores de células claras son tumores altamente vascularizados, por lo que es característico el reforzamiento al medio de contraste con el estudio tomográfico.

La tomografía por emisión de positrones (PET-FDG) no está recomendada para su diagnóstico o estadificación.

Para la confirmación diagnóstica e histológica es necesario realizar nefrectomía, siempre y cuando se cuente con un estudio de imagen altamente sugerente de malignidad. No está recomendada la realización de biopsia por la alta probabilidad de complicaciones[5].

ESTADIFICACIÓN

Una vez realizada la nefrectomía es necesario estadificar a cada paciente con el sistema TNM (tumor, ganglios y metástasis), ya que esto determinará el pronóstico y seguimiento en las etapas tempranas[6].

TRATAMIENTO

Etapas tempranas

El estándar de tratamiento en enfermedad localizada es la nefrectomía. En tumores pequeños < 7 cm es posible considerar la realización de nefrectomía parcial, procedimiento que también se puede considerar cuando se trata de tumores bilaterales.

Tabla 2. Sistema de estratificación de riesgo de la UCLA (UISS)

Grupo de pacientes	Etapa T (tamaño del tumor)	Fuhrman	Estado funcional (ECOG)	Supervivencia libre de enfermedad a 5 años
Enfermedad localizada (NO, MO)				
Bajo riesgo	I	1-2	0	91.1%
Riesgo intermedio	I	1-2	1 o más	80.4%
	I	3-4	Cualquiera	
	II	Cualquiera	Cualquiera	
	III	1	Cualquiera	
	III	2-4	Cualquiera	
Alto riesgo	III	2-4	1 o más	54.7%
	IV	Cualquiera	Cualquiera	

La radiofrecuencia y la crioablación son opciones en tumores < 3 cm, sobre todo en aquéllos con alto riesgo quirúrgico, función renal comprometida, cáncer renal hereditario o tumor bilateral, aunque siempre se deberá confirmar previamente la histología[6].

El tratamiento adyuvante en enfermedad temprana ha sido analizado. Se cuenta con información reciente que determina que brindar sunitinib a pacientes de alto riesgo de acuerdo a la escala de la Universidad de California, Los Angeles (UCLA) (Tabla 2) incrementa la supervivencia libre de progresión; sin embargo, es necesario tomar en cuenta los posibles efectos adversos que se pueden presentar con este tratamiento[7].

Enfermedad metastásica

El tratamiento inicial para pacientes con enfermedad metastásica es la realización de la nefrectomía, siempre y cuando el estado funcional y los comórbidos lo permitan. Se demostró en dos estudios en fase III y posteriormente en un metaanálisis que la nefrectomía previa al inicio del tratamiento sistémico incrementaba la supervivencia global; sin embargo, esto fue en años previos, cuando el tratamiento estándar era interferón. En la actualidad hay estudios retrospectivos que avalan que la nefrectomía previa al inicio del tratamiento con terapias blanco, que es el tratamiento actual, mejora la supervivencia global. Estudios prospectivos para ratificar esta información se encuentran en curso[8].

Antes de iniciar el tratamiento sistémico, cuyo objetivo es paliativo, ya que en enfermedad metastásica no es posible ofrecer curación, es necesario estratificar a cada

Tabla 3. Criterios de Heng para estratificación del riesgo

Factores de riesgo	Categoría	Sobrevida media
0	Favorable	75% a 2 años
1-2	Intermedio	27 meses 52% a 2 años
3.6	Pobre	7 meses 8% a 2 años

paciente con el fin de conocer el pronóstico de supervivencia y, de manera adicional, tomar la decisión terapéutica más adecuada.

A día de hoy, la escala más utilizada es la del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center,* que toma en cuenta los siguientes factores[9]:

- Índice de Karnofsky > 80%.
- Tiempo del diagnóstico al tratamiento > 1 año.
- Niveles de hemoglobina menores del límite normal.
- Calcio por encima del límite normal.
- Neutrófilos por encima del límite normal.
- Plaquetas por encima del límite normal.

Se contabilizan estos factores y es posible estratificar a los pacientes (Tabla 3).

El cáncer renal es un tumor quimiorresistente, por lo que la quimioterapia no es una opción de tratamiento.

A partir de 2007 se modificó el panorama para los pacientes con cáncer renal metastásico con el advenimiento de las terapias blanco, cuya finalidad es la inhibición de la angiogénesis.

Para pacientes con categoría favorable o intermedia, el tratamiento es el siguiente:

- Primera línea: el primer medicamento aprobado fue sunitinib, un inhibidor de tirosina cinasa (ITK), con tratamiento oral con ingesta diaria durante cuatro semanas seguida de dos semanas de descanso. Éste fue el primer tratamiento que demostró un incremento en la supervivencia libre de progresión y tasa de respuesta. Los principales efectos adversos son mucositis, astenia, diarrea, hipotiroidismo, predisposición a eventos isquémicos, etc.; sin embargo, es posible continuar con el tratamiento con el manejo de éstos o disminución de dosis[10].

  Posteriormente, se demostró que pazopanib, también un medicamento oral, no es inferior a sunitinib como primera línea de tratamiento. Este medicamento tiene efectos adversos diferentes, entre los que destacan hepatotoxicidad, mucositis, diarrea etc.[11].

  Existe una combinación adicional como primera línea de tratamiento con eficacia similar, avalada por dos estudios en fase III, compuesta por bevacizumab + interferón; sin embargo, la administración intravenosa, bisemanal y con interferón α tres veces por semana vía subcutánea lo convierten en la actualidad en una opción no usada, por contar ahora con tratamientos orales.
- Segunda línea: existen dos opciones de tratamiento con un ITK posterior a la progresión del tumor que han demostrado incremento en la supervivencia global. Nivolumab es un anticuerpo anti-PD-1 que demostró un incremento de la supervivencia global con un perfil de tolerancia mínimo, su principal efecto adverso es la astenia y se administra cada dos semanas de manera intravenosa[12].

  La segunda opción con eficacia comparable de manera indirecta es cabozantinib, un ITK comparado en un estudio en fase III contra everolimus que demostró que incrementa la supervivencia libre de progresión, la supervivencia global y la tasa de respuesta, pero a costa de los efectos adversos. Fue necesario un ajuste de dosis o suspensión del tratamiento en el 40% de los pacientes. Este fármaco aún no se comercializa en México[13].

  Una tercera opción es la combinación de everolimus + lenvatinib; sin embargo, esta opción está avalada por un estudio en fase II, por lo que es necesario confirmar la información con un estudio en fase III. A pesar de ello, es la combinación que ha dado una supervivencia libre de progresión más larga en tercera línea, con 14.6 meses, aunque también con efectos adversos considerables[14].
- Tercera línea: a la progresión de tercera línea es posible el uso de fármacos como axitinib o everolimus, que, de manera inicial, fueron aprobados como segunda línea de tratamiento, aunque ahora se cuenta con opciones con mejor eficacia. Por lo tanto, si un paciente en el momento de la progresión a segunda línea tiene un buen estado funcional, es posible ofrecer cualquiera de estos dos medicamentos.

  En la actualidad no hay una secuencia ideal de tratamiento. Las características del paciente y los posibles efectos adversos presentados con cada uno de los medicamentos dictarán la decisión terapéutica.

  A día de hoy hay varias moléculas adicionales que se están probando en estudios clínicos para el cáncer renal. Los resultados son prometedores, pero es necesario esperar los resultados de los estudios en fase III.

BIBLIOGRAFÍA

1. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
2. Cumberbatch MG, Rota M, Catto JW, La Vecchia C. The role of tobacco Smoke in bladder and kidney carcinogenesis: A comparison of exposures and meta-analysis of incidence and mortality risks. Eur Urol. 2016;70(3):458-66.

3. Skkiner DG, Colvin RB, Vermillion CD, et al. Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases. Cancer. 1971;28(5):1165-77.
4. Gold PJ, Fefer A, Thompson JA. Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. Semin Urol Oncol. 1996;14(2):216-22.
5. Johnson CD, Dunnick NR, Cohan RH. Renal adenocarcinoma: CT staging of 100 tumors. ARJ Am J Roentgenol. 1987;148(1):59-63.
6. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016;27(Suppl 5):v58-68.
7. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, et al. Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal Cell Carcinoma after Nephrectomy. N Engl J Med. 2016;375(23):2246-54.
8. Mathieu R, Pignot G, Crepel M, et al. Nephrectomy improves overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma in cases of favorable MSKCC or ECOG prognostic features. Urol Oncol. 2015;33(8):339.e9-15.
9. Heng DY, Xie W, Regan M, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor–targeted agents: results from a large, multicenter study. J Clin Oncol. 2009;27(34):5794-9.
10. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl Med. 2007;356(2):115-24.
11. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2013;369(8):722-31.
12. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2015;373(19):1803-13.
13. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2015;373(19):1814-23.
14. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Oncol. 2015;16(15):1473-82.

CAPÍTULO **28**

Cáncer de vejiga

M.Á. Jiménez Ríos, N. Sobrevilla Moreno y A. Scavuzzo

INTRODUCCIÓN

El cáncer de vejiga, según la *International Agency for Research on Cancer,* es el noveno cáncer más común en el mundo, con alrededor de 429,800 nuevos casos diagnosticados en 2012 (3% del total)[1]. No hay datos certeros del número de casos en México, pero se estima que en 2012 se documentaron 3,245 casos[2] y 1,166 muertes[3]. De acuerdo a datos del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), el cáncer de vejiga no se encuentra dentro de las primeras 10 causas de muerte por cáncer en México[4]. La incidencia y la mortalidad varían considerablemente entre países, debido en parte a las diferencias en los factores de riesgo conocidos, la detección y las prácticas del diagnóstico, y la disponibilidad de tratamientos. En general, las tasas de incidencia más altas se encuentran en los países desarrollados y algunas partes de África, mientras que las tasas de mortalidad más altas se encuentran en los países del este de África del Norte y Medio Oriente. La disminución de las tasas de mortalidad en los países occidentales refleja, en parte, la reducción en la prevalencia del tabaquismo, mientras que la disminución en los países africanos refleja en gran medida el control de la infección por *Schistoma haematobium* y/o la mejora de la higiene. Por el contrario, el aumento de las tasas de incidencia o mortalidad entre las mujeres en algunos países de Europa oriental puede reflejar la creciente carga de la epidemia de tabaquismo[5].

ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

El cáncer de vejiga es un tumor que se presenta más frecuentemente en personas de edad avanzada, con una mediana de diagnóstico a los 69 años, aunque puede presentarse a una menor edad en fumadores[6].

Las mujeres tienen una incidencia hasta cuatro veces menor que los hombres; sin embargo, son diagnosticadas en etapas más avanzadas y tienen un peor pronóstico. La baja incidencia en las mujeres podría ser explicada por menor uso de tabaco, una menor exposición a factores ambientales y mayor expresión de enzimas que contribuyen a la degradación de carcinógenos. Las causas de la diferencia en el pronóstico no están claras; sin embargo, se han sugerido el acceso inadecuado a la atención médica y los retrasos en el diagnóstico y tratamiento, entre otros. Por ejemplo, una mujer que se presenta con hematuria será abordada en primer lugar como una infección de vías urinarias, retrasando el diagnóstico diferencial de otras enfermedades[7,8].

El tabaquismo es el factor de riesgo más importante y está relacionado con la génesis del tumor en más del 50% de los casos. Para los fumadores activos hay un incremento del riesgo de cáncer de vejiga de hasta un 3.89 para los hombres y de un 4.65 para las mujeres en comparación con no fumadores. La suspensión del tabaco no elimina el riesgo, aunque sí lo disminuye; la probabilidad de desarrollar cáncer urotelial en esta población es del 2.14 y 2.52 en hombres y mujeres, respectivamente. Los pacientes que tienen un índice tabáquico ≥ 30 paquetes año tienen más probabilidad de desarrollar enfermedad de alto grado o de ser diagnosticados en etapa músculo invasiva[9].

La exposición ocupacional es el segundo factor de riesgo más importante, después del tabaco; es responsable de más del 10% de los casos. Las sustancias más frecuentemente asociadas son las de tipo aromático como los ortoaminobifenoles (anilina, naftilamina α, 4-aminobifenilo, bencidina). Las ocupaciones que se han relacionado con mayor riesgo de cáncer de vejiga incluyen a los trabajadores del metal, del plástico, de la piel, del cemento, textiles y electricistas, operadores de transporte y de máquinas excavadoras, pintores y trabajos que involucran la manufactura de alfombras, pinturas, plásticos y químicos industriales[10].

Otros factores ambientales que pueden estar asociados son la exposición a fenacetina, la cloración del agua, la presencia de arsénico en el agua clorada y la baja ingesta de líquido, la cual puede asociarse a mayor tiempo de exposición de los carcinógenos en la vejiga[9].

El uso de ciclofosfamida y de su metabolito la acroleína, un alquilante utilizado en el tratamiento de enfermedades linfoproliferativas y otras afecciones no neoplásicas, se ha correlacionado con el desarrollo posterior de cáncer de vejiga con un periodo de latencia entre 6 y 13 años[11].

La radioterapia (RT) a la pelvis se considera también un factor de riesgo. Los pacientes con cáncer de próstata o del cuello uterino que fueron tratados con RT tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer urotelial hasta 15-30 años después de haber recibido el tratamiento[12].

Otros fármacos asociados son las tiazolidinedionas, en especial la pioglitazona[10].

Aunque no existe un patrón hereditario claro, los familiares de pacientes con cáncer urotelial parecen tener una riesgo ligeramente incrementado (riesgo relativo de 1.4) de desarrollarlo, en especial si son fumadores[10].

Algunas alteraciones genéticas asociadas al desarrollo de este tipo de tumores son las mutaciones en p53, las cuales se pueden encontrar hasta en el 50% de los pacientes, las del gen de retinoblastoma, *p16*, metaloproteinasas y enzimas involucradas en el metabolismo de los folatos[9].

Se ha postulado que la activación de genes que codifican para enzimas acetiladoras *(NAT1, NAT2 y GSTM1)* puede estar asociada a la destoxificación de carcinógenos potenciales y puede modificar el riesgo asociado a factores exógenos. En consecuencia, los acetiladores «lentos» tendrán más riesgo de desarrollar cáncer de vejiga en comparación con los acetiladores «rápidos»[9].

PATOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN

El 90% de los cánceres de vejiga son de origen urotelial (células transicionales), el 5% son escamosos y menos del 2% corresponden a adenocarcinomas y otras variantes histológicas[11].

Morfológicamente, los tumores de vejiga se pueden dividir en papilar, sólidos o mixtos. El tipo papilar es el predominante, en especial en enfermedad no músculo invasiva. Alrededor del 50% de los tumores de vejiga son de bajo grado, mientras que la mayor parte de los músculo invasivos y metastásicos son de alto grado[13].

Tradicionalmente, los tumores uroteliales de la vejiga se clasifican en superficiales o no invasores y tumores invasores al músculo detrusor. Aproximadamente entre el 75 y 80% de los pacientes se presentan con enfermedad no músculo invasora, confinada a la mucosa (Ta, carcinoma *in situ* [Cis]) o submucosa (T1), mientras que el 30% presentan enfermedad músculo invasora en el momento del diagnóstico[10].

El factor pronóstico más importante para el cáncer urotelial de vejiga no músculo invasor es el grado tumoral. En general, los tumores superficiales frecuentemente tienen recurrencias superficiales; sin embargo, los pacientes con lesiones de alto grado (incluyendo Cis) tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad músculo invasora, en comparación con su contraparte de bajo grado, que tiene menor riesgo para este tipo de progresión[14].

En el carcinoma urotelial invasor el factor pronóstico más importante es la etapa clínica, la cual se basa en la profundidad de la invasión a la pared vesical y la presencia de metástasis[13].

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La hematuria es el síntoma clásico; cerca del 80% de los pacientes presenta hematuria macroscópica indolora, cuyo grado no se correlaciona con el tamaño o extensión de la enfermedad. Los tumores no músculo invasores (Ta, T1, Cis) pueden no causar síntomas o presentarse con sensación de irritación urinaria (urgencia, disuria y poliaquiuria), en especial los pacientes con Cis.

El diagnóstico diferencial de hematuria incluye litiasis, infección, tumores de la pelvis o del uréter, glomerulonefritis, entre otras; la incidencia de cáncer de vejiga en pacientes con macrohematuria es del 17-18% y del 4.8-6% en caso de microhematuria[12].

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de cáncer vesical se basa en la historia clínica del paciente, incluyendo la evaluación de los factores de riesgo y los síntomas, y debe apoyarse en una exploración física completa y estudios de laboratorio y gabinete.

El ultrasonido es obligatorio en la evaluación de hematuria para descartar tumores de la vejiga, ya que es un examen fácil de realizar y seguro para el paciente. Su éxito depende del tamaño y localización de la neoplasia: los tumores < 0.5 cm y los localizados en el cuello o en el domo pueden ser difíciles de detectar; por otro lado, se pueden diagnosticar con elevada precisión aquéllos que son de las paredes posterior y laterales. Si un tumor es claramente diagnosticado en el ultrasonido, se puede hacer directamente la resección transuretral (RTUV)[15].

La urografía excretora se utiliza para visualizar defectos de llenado en el urotelio superior y vejiga, así como la presencia de hidronefrosis; sin embargo, tiene baja sensibilidad en comparación con la tomografía[15].

La urotomografía (Uro-TC) es actualmente el estudio de elección para la evaluación del tracto urinario, con una especificidad del 91-94%. Ésta proporciona mayor información acerca del estado ganglionar y de la presencia de metástasis a distancia. Las lesiones descubiertas por tomografía deben ser estudiadas con un llenado adecuado de la vejiga, y la presencia de reforzamiento debe ser evaluada 60 s después de la inyección del medio de contraste.

Se debe realizar antes de la RTUV para evaluar la presencia de metástasis, pero puede obviarse en caso de lesiones solitarias y pequeñas. Su principal desventaja es el valor limitado para establecer adecuadamente la invasión a la pared muscular[15].

La pielografía ascendente se usa para diagnosticar tumores de las vías urinarias altas. El 2-3% de pacientes con tumores de vejiga pueden tener tumores del tracto urinario superior; en caso de tumores de vejiga no suele utilizarse[15].

La resonancia magnética (RM) puede ser útil para evaluar la invasión de la pared vesical con una precisión del 73-96%[10,15].

La tomografía por emisión de positrones con radiofármacos no está recomendada porque aún no se ha demostrado su utilidad[10,15].

El gammagrama óseo se indica en pacientes con dolor óseo o fosfatasa alcalina elevada, pero su realización rutinaria no se aconseja[15].

La citología urinaria, como complemento de la cistoscopia, es útil para tumores de alto grado (incluyendo Cis), pero tiene una baja sensibilidad para aquéllos de bajo grado en los cuales puede ser falsamente negativa. Se considera útil para detectar Cis con una sensibilidad del 28-100%. Además, la interpretación de la citología es dependiente del operador y puede ser obstaculizada por una carga celular baja, infecciones de las vías urinarias, cálculos renales o instilaciones vesicales anteriores. Cuando es positiva, indica la presencia de un cáncer urotelial en algún sitio del tracto urinario; sin embargo, una citología negativa no excluye la presencia de un tumor[10].

La cistoscopia es el estándar de oro para el diagnóstico y el seguimiento del cáncer de vejiga. Nos permite describir la localización, tamaño, número y aspecto de los tumores. Es necesaria durante el seguimiento, donde se realiza después de tres meses del tratamiento endoscópico (RTUV) para descartar la presencia de recidivas.

Sin embargo, el diagnóstico de lesiones pequeñas, planas o de los Cis puede escapar a la cistoscopia convencional con luz blanca. Por este motivo se han estudiado nuevos marcadores y nuevas técnicas con el objetivo de aumentar la sensibilidad diagnóstica y terapéutica y tener otras armas para el seguimiento de las recidivas.

El objetivo de la RTUV es establecer el diagnóstico histológico y resecar todas las lesiones visibles, por lo que se considera el procedimiento fundamental de diagnóstico y tratamiento en el cáncer de vejiga. Antes de la resección se debe realizar la palpación bimanual bajo anestesia.

TRATAMIENTO

Una vez establecido el diagnóstico, es importante determinar si el tumor es superficial (Ta-T1, Cis) o invasor (T2 o mayor), ya que el tratamiento de estos grupos es diferente.

Tratamiento de tumores no músculo invasores (Ta-T1)

La base del tratamiento para los tumores Ta, T1 y Cis es la RTUV completa de la lesión.

La resección completa y correcta (incluyendo músculo) es esencial para un buen diagnóstico y pronóstico. La ausencia de músculo en la pieza patológica se asocia con mayor riesgo de enfermedad residual y recurrencia, ya que no permitirá la adecuada etapificación del tumor (no músculo invasor vs. músculo invasor).

Quimioterapia intravesical postoperatoria e inmunoterapia intravesical

El cáncer no músculo invasor puede recurrir y progresar a enfermedad músculo invasora, por lo que es necesaria la quimioterapia intravesical adyuvante o inmunoterapia.

La instilación de una dosis de quimioterapia (mitomicina C, epirubicina) intravesical postoperatoria inmediata, en las primeras 6 h post-RTUV, es más eficaz en tumores de bajo riesgo de recurrencia (tumores únicos y pequeños con baja tendencia de recurrencia [Ta])[11].

Para los pacientes con factores de alto riesgo para recurrencia (tumores múltiples, recurrencia del tumor, tumores de alto grado, tumores > de 3 cm), se recomienda la inmunoterapia intravesical con el bacilo Calmette-Guérin (BCG), el cual actúa generando una respuesta inmunitaria local masiva con expresión de citocinas en la orina y la pared vesical. Contrariamente a la quimioterapia, la terapia con BCG reduce el riesgo de progresión[10].

Las instilaciones de BCG de inducción deben iniciarse después de 2-4 semanas de la RTUV, y se administran clásicamente por seis semanas, seguidas de un mantenimiento de hasta por tres años según el riesgo de recidiva[16]. El uso de BCG no modifica la evolución natural de la enfermedad en los tumores con un riesgo bajo de recidiva y progresión, por lo que no está indicada en estos pacientes.

Cistectomía radical en cáncer de vejiga no músculo invasor

Muchos expertos consideran razonable proponer una cistectomía inmediata a los pacientes con un tumor sin invasión muscular que corren un riesgo elevado de progresión. Para ello deben cumplir las siguientes características[10]:

- Tumores múltiples y/o de gran volumen (< 3 cm), T1 de alto grado.
- T1 de alto grado con Cis concurrente.
- Recurrencia temprana de T1 de alto grado.
- T1 grado III y Cis en la uretra prostática.
- Presencia de histología poco usual.

- Invasión linfovascular.
- Vejiga no funcional.

Tratamiento del cáncer de vejiga músculo invasor (T2, T3a y T3b y T4a)

Los pacientes con cáncer de vejiga con invasión muscular tienen un pronóstico sombrío, ya que su sobrevida a cinco años es de aproximadamente el 50%. El tratamiento de elección para estos pacientes es la cistectomía radical[17]. Antes de realizar cualquier terapéutica, es esencial determinar la presencia de enfermedad metastásica regional o a distancia. Cuando los estudios de extensión sugieren enfermedad confinada al órgano (T2a-T2b), existen dos factores que determinarán el pronóstico y el tratamiento:

- Existencia o inexistencia de masa palpable en el momento de la exploración bimanual.
- Extensión o no del tumor más allá de la pared vesical (T3, peor pronóstico).

El retraso en la cistectomía afecta al resultado del tratamiento y al tipo de derivación urinaria. En una serie retrospectiva de pacientes con una indicación clara de cirugía radical por un cáncer de vejiga localmente avanzado, un retraso del tratamiento durante más de 90 días después del diagnóstico principal produjo un aumento significativo de la enfermedad extravesical (81 frente al 52%), y una disminución de la supervivencia libre de recidiva y supervivencia global[17].

Cistectomía radical y derivación urinaria

Las indicaciones para una cistectomía radical son: tumores de vejiga con invasión muscular T2-T4a, sin enfermedad ganglionar o a distancia, tumores superficiales de alto riesgo y recurrentes, Cis resistente a BCG, T1 de alto grado y enfermedad papilar extensa que no puede controlarse con RTUV y tratamiento intravesical aislado[17].

La cistectomía radical en el hombre incluye la resección de la vejiga, próstata, vesículas seminales, porción ampular de los conductos deferentes y uréteres distales. En el caso de la mujer se denomina exenteración anterior e incluye la vejiga, uretra, útero y ovarios, tercio superior de la vagina y uréteres distales.

Debe resecarse un segmento ureteral distal (longitud no especificada) y, en caso de Cis, ha de obtenerse un corte congelado para evaluar los bordes quirúrgicos.

La linfadenectomía pélvica bilateral tiene un papel esencial para la etapificación, ya que un 25% de los pacientes tendrá enfermedad ganglionar. Cualquier forma de linfadenectomía produce resultados oncológicos más favorables comparados con la omisión de la misma. No hay datos definidos sobre cuál debería ser la extensión anatómica de la linfadenectomía[17,18].

Las comorbilidades y la edad del paciente son factores a considerar antes de elegir el tratamiento primario y el tipo de derivación urinaria. La decisión sobre la preservación de la vejiga o la cistectomía radical en pacientes de edad avanzada/geriátricos con cáncer de vejiga invasor debe basarse en la etapa del tumor y las comorbilidades, cuantificadas por el índice de Charlson[17].

Los pacientes que van a someterse a una derivación urinaria continente tienen que ser motivados para aprender acerca de la derivación y ser manualmente diestros a la hora de manipularla. Entre las contraindicaciones de formas más complejas de derivación urinaria figuran:

- Enfermedades neurológicas y psiquiátricas debilitantes.
- Esperanza de vida corta.
- Insuficiencia hepática o renal.
- CCT del borde uretral u otros bordes quirúrgicos[14].

La cistectomía tiene una mortalidad perioperatoria del 1.2-3% a 30 días desde la cirugía y del 2.3-5.7% a 90 días. En general, los cirujanos y los hospitales con un mayor volumen de casos y, por tanto, con más experiencia han observado una menor morbimortalidad[17].

La sobrevida sin recidiva y global después de tratamiento quirúrgico varían; el estadio del tumor y la afectación ganglionar son los únicos factores predictivos independientes de la supervivencia[17].

Neoadyuvancia y adyuvancia

La quimioterapia neoadyuvante está indicada en el tratamiento del cáncer de vejiga debido a que ha demostrado tener beneficio en la supervivencia global. En un metaanálisis que incluyó 11 ensayos clínicos, la quimioterapia neoadyuvante basada en platinos demostró un incremento absoluto del 5% en la supervivencia global a cinco años y del 9% en la supervivencia libre de progresión a cinco años[19]. Los esquemas más comúnmente utilizados son la combinación de metotrexato, vinblastina, adriamicina y cisplatino (CDDP) (MVAC) y la de gemcitabina y CDDP (GC)[13].

El tratamiento adyuvante es controvertido, ya que ningún estudio ha demostrado beneficio en la supervivencia. Se reserva para pacientes que no recibieron quimioterapia neoadyuvante y con factores histopatológicos de mal pronóstico, como la extensión fuera de la vejiga y la afectación ganglionar[20]. En general, se utilizan los mismos esquemas usados para el tratamiento neoadyuvante.

Tratamiento trimodal

La RTUV seguida de quimiorradioterapia concomitante es una opción para los pacientes que desean conservar la vejiga o para aquéllos no candidatos a cistectomía radical.

Tener histología de carcinoma urotelial convencional, enfermedad T2 superficial mínimamente invasiva, resección tumoral completa en la RTUV y ausencia de hidronefrosis asociada a tumor son criterios necesarios para utilizar esta modalidad de tratamiento[13]. El beneficio de esta terapia nunca ha sido comparado con el de la cistectomía radical, por lo que no se considera un tratamiento de elección; sin embargo, sí ha mostrado beneficio en la supervivencia libre de enfermedad locorregional al evaluarla contra RT sola[21], por lo que se prefiere a esta última si las condiciones del paciente lo permiten.

Radioterapia en el cáncer de vejiga

La RT como monoterapia se debe considerar en pacientes no candidatos a tratamiento quirúrgico y en los que no es posible asociarla con quimioterapia.

La RT paliativa está indicada en los pacientes con enfermedad localmente avanzada considerada irresecable (T4b, con invasión de la pared de la pelvis o abdominal), en los cuales la cistectomía radical no suele ser una opción terapéutica, sino un reto clínico[17].

La RT también puede utilizarse para detener la hemorragia de origen tumoral cuando no se logra el control local mediante manipulación transuretral debido al crecimiento local extenso del tumor[17].

Tratamiento de la enfermedad localmente avanzada y metastásica

A diferencia del pronóstico en las etapas tempranas, el pronóstico de la enfermedad localmente avanzada, no candidata a resección quirúrgica o metastásica es pobre, con una supervivencia a cinco años de tan sólo el 15%[22]. Hasta hace poco tiempo, el tratamiento de elección para estos pacientes era la quimioterapia basada en CDDP, o en carboplatino (CBP) en pacientes no candidatos a CDDP. Tras este tratamiento, las opciones se volvían limitadas. En los últimos años, los tratamientos de inmunoterapia han ido cobrando importancia en esta etapa de la enfermedad.

Quimioterapia

El medicamento más activo para el tratamiento del cáncer urotelial de vejiga es el CDDP. La combinación MVAC[23] se consideró el estándar durante mucho tiempo; sin embargo, la combinación GC demostró ser no inferior en eficacia y con un perfil de toxicidad más tolerable[24], por lo que en la actualidad es el esquema más utilizado. La mediana de supervivencia alcanzada con estos esquemas es de alrededor de 15 meses.

En pacientes añosos, con baja función renal o con factores de alto riesgo para falla renal [enfermedad cardiovascular, diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2)], el CDDP puede ser sustituido por CBP, aunque con menor eficacia[25].

Posterior al tratamiento con esquemas basados en platinos, las opciones de tratamiento son limitadas. Algunos medicamentos activos son la vinflunina, los taxanos o el pemetrexed, entre otros. Sin embargo, ninguno de estos medicamentos ha demostrado beneficio en la supervivencia en comparación con el mejor cuidado de soporte[13].

Inmunoterapia

En los últimos años se ha identificado la importancia de la relación entre el sistema inmune y las células del cáncer, y se ha descrito un proceso llamado «inmunoedición», en el que hay una primera fase de «eliminación» de las células tumorales, una segunda fase de «equilibrio», en la que, si bien las células tumorales sobreviven, el sistema inmune logra un control del crecimiento de las mismas, y una última fase de «escape» de las células tumorales[26]. Hasta el momento, uno de los mecanismos de escape es la expresión de la molécula de PDL-1, tanto en las células tumorales como en las células inflamatorias. La interacción de esta molécula con su receptor PD-1, expresado en las células T, impide la activación de estas últimas.

Se ha demostrado un beneficio en el cáncer urotelial con al menos cuatro medicamentos de inmunoterapia. El atezolizumab, un agente dirigido contra el receptor PDL-1, es hasta el momento el más estudiado y está aprobado por la *Food and Drug Administration* para el tratamiento de pacientes con enfermedad metastásica con progresión posterior a quimioterapia basada en platinos[27], y en primera línea en pacientes no candidatos a terapia basada en platinos[28]. Otros agentes de inmunoterapia que han mostrado beneficio posterior al tratamiento con esquemas basados en platinos han sido el pembrolizumab[29] y el nivolumab[30], anticuerpos monoclonales contra el receptor de PD-1, y el anticuerpo anti-PDL-1 durvalumab[31].

Es importante recalcar que los efectos adversos de estos medicamentos, a diferencia de los de otros fármacos, pueden estar relacionados con la autoinmunidad. Aunque poco frecuentes (se presentan en aproximadamente el 12% de los pacientes, siendo eventos adversos serios en 7%[27]), de presentarse deben tratarse en un centro especializado con esteroides a dosis altas y, de ser necesario, con inmunomoduladores no esteroideos.

SEGUIMIENTO

En la enfermedad no músculo invasora (Ta T1, Cis) se debe realizar cistoscopia regularmente. En pacientes de alto riesgo se debe realizar la cistoscopia y la citología urinaria cada tres meses por dos años, después cada seis

meses hasta los cinco años y luego anualmente. La Uro-TC o un estudio de las vías excretoras debe realizarse una vez al año en pacientes de alto riesgo. En los pacientes de riesgo intermedio el seguimiento debe ser con cistoscopia y citología.

También se deben realizar biopsias en caso de positividad en la citología o sospecha de recurrencia por imagen en la cistoscopia.

En la enfermedad músculo invasora, el seguimiento debe basarse en: cronología natural de las recidivas, probabilidad de recidiva de la enfermedad y posibilidades de tratamiento de una recidiva. Se observan recidivas a distancia hasta en el 50% de los pacientes tratados con cistectomía. Casi todas las recidivas se producen durante los primeros 24 meses. Los focos más probables de recidiva a distancia son los pulmones, el hígado y los huesos. Las recidivas a distancias son más comunes en pT3-pT4 (32-62%) y en pacientes con invasión ganglionar.

Posterior a la cistectomía, cada tres o cuatro meses se debe practicar una exploración física, análisis de orina, creatinina y gases en sangre, ultrasonido abdominal y telerradiografía de tórax, además de una citología de uretra por lavado, Uro-TC y gammagrama óseo en pacientes con enfermedad ganglionar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2013. Disponible en: http://globocan.iarc.fr. Acceso en agosto de 2014.
2. GLOBOCAN: México (2012). Estimated cancer incidence, all ages: both sexes. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/old/summary_table_pop-html.asp?selection=126484&title=Mexico&sex=0&type=0&window=1&sort=0&submit= Execute. Acceso el 19 de enero de 2017.
3. GLOBOCAN: México (2012). Estimated cancer mortality, all ages: both sexes. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/old/summary_table_pop-html.asp?selection=126484&title=Mexico&sex=0&type=1&window=1&sort=0&submit= Execute. Acceso el 19 de enero de 2017.
4. Aldaco-Sarvide F, Pérez-Pérez P, Cervantes-Sánchez G, Torrecillas-Torres L, Erazo-VA. Mortalidad por cáncer en México, 2000-2010: el recuento de los daños. GAMO. 2012;11(6):371-9.
5. Chavan S, Bray F, Lortet-Tieulent J, Goodman M, Jemal A. International Variations in Bladder Cancer Incidence and Mortality. Eur Urol. 2014;66(1):59-73.
6. Scosyrev E, Noyes K, Feng C, Messing E. Sex and racial differences in bladder cancer presentation and mortality in the US. Cancer. 2009;115(1):68-74.
7. Dobruch J, Daneshmand S, Fisch M, et al. Gender and Bladder Cancer: A Collaborative Review of Etiology, Biology, and Outcomes. Eur Urol. 2016;69(2):300-10.
8. Palou J, Sylvester RJ, Faba OR, et al. Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with Bacillus Calmette-Guerin. Eur Urol. 2012;62(1):118-25.
9. Daneshmand S, Raghavan D, Ross ME. Epidemiology and risk factors of urothelial (transitional cell) carcinoma of the bladder. 2017. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-risk-factors-of-urothelial-transitional-cell-carcinoma-of-the-bladder?source=see_link&sectionName=EPIDEMIOLOGY&anchor=H2#H2. Acceso el 21 de febrero 2017.
10. Babjuk M, Böhle A, Burger M, et al. Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1 and CIS). EAU. 2016.
11. Wood D. Tumors of the Bladder. En: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA. Campbell-Walsh Urology. 11th edition. Ed. Elsevier Health; 2015. p. 2181-204.
12. Soloway M, Khoury S. Bladder cancer. 2nd International Consultation on Bladder Cancer. ICUD 2012. Viena.
13. Kamat AM, Hahn NM, Efstathiou JA, et al. Bladder Cancer. Lancet. 2016;388(10061):2796-810.
14. Jones S. Non muscle-invasive bladder cancer (TA, T1 and Tis). En: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA. Campbell-Walsh Urology. 11th edition. Ed. Elsevier Health; 2015. p. 2205-21.
15. Totaro A, Pinto F, Brescia A, et al. Imaging in bladder cancer: present role and future perspectives. Urol Int. 2010;85(4):373-80.
16. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. J Urol. 2000;163(4):1124-9.
17. Witjes JA, Compérat E, Cowan NC, et al. Guidelines on muscle-invasive and metastatic Bladder Cancer (Ta, T1 and CIS). EAU. 2016.
18. Bruins HM, Veskimae E, Hernández V, et al. The Impact of the Extent of Lymphadenectomy on Oncologic Outcomes in Patients Undergoing Radical Cystectomy for Bladder Cancer: A Systematic Review. Eur Urol. 2014;66(6):1065-77.
19. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. Eur Urol. 2005;48(2):202-5.
20. Sternberg CN, Donat SM, Bellmunt J, et al. Chemotherapy for bladder cancer: treatment guidelines for neoadjuvant chemotherapy, bladder preservation, adjuvant chemotherapy, and metastatic cancer. Urology. 2007;69(1 Suppl):62-79.
21. James ND, Hussain, Hall E, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. N Engl J Med. 2012;366(16):1477-88.
22. Babaian RJ, Johnson DE, Llamas L, Ayala AG. Metastases from transitional cell carcinoma of urinary bladder. Urology. 1980;16(2):142-4.
23. 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(3):461-9.
24. Von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexae, vinblastine, doxorubicin plus cisplatin in patients with bladder cancer. J Clin Oncol. 2005;23(21):4602-8.
25. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer "unfit" for Cisplatin-based chemotherapy. J Clin Oncol. 2011;29(17):2432-8.
26. Schweizer MT, Drake CG. Immunotherapy for prostate cancer: Recent developments and future challenges. Cancer Metastasis Rev. 2014;33(2-3):641-55.
27. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: A single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet. 2016;387(10031):1909-20.
28. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet. 2017;389(7):67-76.
29. Plimack ER, Bellmunt J, Gupta S, et al. Safety and activity of pembrolizumab in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-012): a non-randomised, open-label, phase 1b study. Lancet Oncol. 2017;18(2):212-20.
30. Sharma P, Callahan MK, Bono P, et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. Lancet Oncol. 2016;17(11):1590-8.
31. Massard C, Gordon MS, Sharma S, et al. Safety and efficacy of durvalumab (MEDI4736), a PD-L1 antibody, in urothelial bladder cancer. J Clin Oncol. 2016;34(Suppl) [abstract 4502].

CAPÍTULO **29**

Cáncer de próstata

S. Rivera Rivera, A. Martínez Cornelio, M.A. Ponce Viveros y Trejo Rosales R.R.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (CaP) es una enfermedad heterogénea que al igual que todo el cáncer, debe manejarse multidiscilplinariamente.

Se estima que el cáncer de próstata afecta a 1 de 7 hombres (15.3%) y que 1 de 32 (2.6%) morirá de la enfermedad. La incidencia de esta neoplasia es mayor en hombres afroamericanos, 59% mayor que en los hombres caucásicos. Es poco frecuente en personas menores de 50 años (menos del 2%), actualmente, 63% de los pacientes con cáncer de próstata son diagnosticados después de los 65 años de edad. En México cerca del 40% de los pacientes presentan metástasis en el momento del diagnóstico. La edad promedio de muerte por CaP es de 77 años y ha permanecido estable durante las últimas tres décadas[1].

Los factores que determinan el riesgo de desarrollar esta enfermedad no son bien conocidos, sin embargo, se han identificado algunos, de los cuales el factor hereditario parece ser el más importante, si un familiar de primera línea padece la enfermedad, el riesgo se incrementa al doble.

Si dos o más familiares de primera línea son afectados, el riesgo se incrementa de 5 a 11 veces[2]. Otros factores de riesgo son la edad (a mayor edad, mayor riesgo), grupo étnico (la raza negra tiene una mayor incidencia), inflamación crónica de la próstata, la dieta, el tabaquismo y la obesidad, sin embargo su relación con el CaP no es muy clara[3].

La detección del CaP se realiza mediante la determinación del antígeno prostático específico (APE) que es una glucoproteína secretada por las células epiteliales prostáticas cuya función es lisar el coágulo eyaculado. La introducción del APE como prueba de detección para el CaP ha contribuido a un aumento en el número de pacientes diagnosticados en etapas tempranas de la enfermedad, sin embargo, un gran número son diagnosticados con metástasis.

TAMIZAJE

No todos los pacientes con diagnóstico de CaP requieren tratamiento por lo que la estrategia de tamizaje es controvertida pues aumenta la detección de casos de CaP tempranos e indolentes, por lo que el reto es minimizar el sobre-tratamiento de la enfermedad de lento crecimiento[4]. Sin embargo en países como México en donde la enfermedad localizada se detecta en un porcentaje menor a lo detectado en países desarrollados (60 vs 90%), el consenso es no dejarlo de recomendar. Previo a la realización del tamizaje la discusión con el paciente acerca del riesgo y beneficio es fundamental. Se debe realizar la medición basal del APE y tacto rectal (TR), teniendo en cuenta la baja sensibilidad de estas técnicas: sólo uno de cada 4 pacientes con TR anormal o APE > 4ng/mL tendrá evidencia de cáncer en la biopsia[5] y 10-56% de aquellos con cáncer probablemente vivirían sin síntomas por enfermedad, es decir, serían sobre-diagnósticados[6]. Además hay que tener en cuenta los riesgos que acarrea una biopsia de próstata tales como sangrado e infección (3-4%) y si es biopsia por saturación aumentan las complicaciones.

Las recomendaciones actuales según el *National Comprehensive Cancer Network* en Estados Unidos (NCCN) son: para pacientes de 45-75 años con APE < 1ng/mL y TR normal, repetir APE a intervalos de 2-4 años; APE 1-3 ng/mL y TR repetir cada 1-2 años y pacientes con APE > 3 ng/mL o TR sospechoso plantear biopsia. Para pacientes > 75 años el tamizaje tiene bajo grado de recomendación, solo en pacientes sanos y sin comorbilidades, dado que una gran proporción de esta población puede tener cáncer asintomático que no afectará su expectativa de vida[4]. En pacientes con riesgo promedio debe iniciarse la discusión del tamizaje a los 50 años. Pacientes con riesgo alto (hombres negros, historia familiar de cáncer de próstata, o que tengan o pudieran tener mutaciones de BrCa 1 y 2), la discusión debe iniciarse a los 40 o 45 años[7].

Un valor anormal de APE o un tacto rectal anormal, en general requieren la realización de un ultrasonido transrectal y biopsia prostática para análisis histológico.

PATOLOGÍA

El tipo histológico más común es el adenocarcinoma, que comprende más del 95%. Otros tipos histológicos incluyen tumores neuroendocrinos de células pequeñas, sarcomas y linfomas, que son muy raros. El diagnóstico histológico estrictamente debe incluir la escala de Gleason. Dado que el CaP frecuentemente tiene áreas con diferentes grados de diferenciación, la suma de Gleason se determina por los dos grados histológicos más comunes en el tumor, y comprende puntajes entre 6 y 10, teniendo menor grado de diferenciación a mayor puntaje y también refleja mayor agresividad. Puntajes menores a estos son muy raros. Recientemente se está validando un cambio en la clasificación[8].

Una vez que se ha confirmado el diagnóstico histológico, se debe estadificar a los pacientes para conocer la extensión de la enfermedad y con ello determinar el tratamiento y pronóstico. Se han creado nomogramas y algoritmos diagnósticos que combinan varios parámetros clínicos como el tacto rectal, valor del APE y la suma de Gleason en la biopsia prostática, estos parámetros combinados, predicen mejor la extensión de la enfermedad y el pronóstico de los pacientes con CaP, que si se utilizaran de forma individual[9].

Tabla 1. TNM para CaP

Tumor		
T1	Tumor no evidenciado clínicamente mediante tacto rectal o imágenes	
	T1a	Hallazgo histológico incidental en ≤ 5% del total del tejido resecado
	T1b	Hallazgo histológico incidental en > 5% del total del tejido resecado
	T1c	Tumor identificado mediante biopsia
T2	T2a	Tumor confinado a ≤ 50% de un lóbulo prostático
	T2b	Tumor confinado a > 50% de un sólo lóbulo prostático
	T2c	Tumor que compromete ambos lóbulos prostáticos
T3	T3a	Extensión extracapsular
	T3b	Tumor que invade vesículas seminales
T4	Tumor fijo o que invade estructuras adyacentes: pared pélvica, recto, esfínteres, vejiga o músculos elevadores.	
Ganglios		
Nx	Ganglios linfáticos regionales no evaluados	
N0	Sin metástasis en ganglios positivos	
N1	Metástasis en ganglios regionales	
Metástasis		
M0	Sin metástasis a distancia	
M1	Metástasis a distancia	

ETAPIFICACIÓN

Para la etapificación se emplea la clasificación TNM desarrollada por la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) en su séptima edición, descrita en la tabla 1. Así mismo los estudios de extensión dependerán de la expectativa de vida, Gleason, niveles de APE y de la T. Para pacientes con CaP con expectativa de vida ≤ 5 años y asintomáticos no se recomiendan más estudios o tratamiento, hasta aparición de síntomas o aquellos en grupos de alto y muy alto riesgo. Para aquellos con expectativa de vida > 5 años o con síntomatologia por el CaP se recomienda la realización de un gammagrama óseo si tienen las siguientes características: T1 con APE > 20ng/mL, T2 con APE > 10ng/mL, Gleason ≥ 8, T3, T4 o con síntomas. La realización de tomografía pélvica o resonancia magnética se recomienda en pacientes con T3, T4 o T1-T2 con > 10% de probabilidad de compromiso ganglionar por nomograma (www.mskcc.org/nomograms/prostate). Para los pacientes que no cumplen con las características previamente descritas no requieren estudios de extensión.

Las opciones de tratamiento primario para el CaP localizado son: vigilancia activa, prostatectomía radical, radioterapia y bloqueo androgénico y con el fin de simplificar los criterios de selección de tratamiento adecuado para cada paciente con CaP localizado, se establecieron grupos de riesgo basados en variables clínicas, histológicas y bioquímicas. Los grupos de riesgo establecidos por D'amico et al[10] y los establecidos por el NCCN, son los más utilizados a nivel mundial. Los siguientes corresponden a los grupos de riesgo establecidos por el NCCN[11].

- Muy bajo riesgo: Etapa clínica T1c o menos, Gleason menor 6, APE < 10ng/mL, menos de 3 cilindros de la biopsia positivos a neoplasia y con menos del 50% de tumor cada uno, densidad del APE < 0.15ng/mL/g.
- Bajo riesgo: Etapa T1-T2a, Gleason menor a 6 y APE < 10 ng/mL.
- Riesgo intermedio: Etapa T2b-T2c, Gleason de 7, APE DE 10-20nf/mL.
- Alto riesgo: Etapa T3a, Gleason de 8-10 y APE > 20ng/mL.
- Muy alto riesgo: Etapa T3b-T4, Gleason con patrón primario de 5, más de 4 cilindros en la biopsia con Gleason de 8-10.

En la tabla 2 se describen los tratamiento recomendados por el NCCN según los grupos de riesgo y la expectativa de vida.

PROSTATECTOMÍA RADICAL (PR)

El primer tratamiento descrito para el manejo del CaP fue la prostatectomía radical y fue realizada por primera

Tabla 2. Tratamientos recomendados por el NCCN según los grupos de riesgo y la expectativa de vida		
Grupo de riesgo	**Expectativa de vida**	**Opciones de tratamiento**
Muy bajo	≥ 20 años	– Vigilancia activa – RT o BQ – (PR) +/- linfadenectomía si probabilidad de enfermedad ganglionar ≥ 2%
	10- 20 años	– Vigilancia activa
	< 10 años	– Observación
Bajo	≥ 10 años	– Vigilancia activa – RT o BQ – Prostatectomía radical +/- linfadenectomía si probabilidad de enfermedad ganglionar ≥ 2%
Intermedio	≥ 10 años	– Prostatectomía radical + linfadenectomía si probabilidad de enfermedad ganglionar ≥ 2% – RT +/- TSA (4-6 meses) o BQ
	< 10 años	– RT +/- TSA (4-6 meses) o BQ – Observación
Alto	– RT + TSA (2-3 años) → categoría 1 – RT + BQ +/- TSA (2-3 años) – Prostatectomía radical + linfadenectomía	
Muy alto	– RT + TSA (2-3 años) → categoría 1 – RT + BQ +/- TSA (2-3 años) – Prostatectomía radical + linfadenectomía (sólo en pacientes seleccionados) – TSA u observación para no candidatos a terapia definitiva	

Abreviaturas: RT: radioterapia, BQ: braquiterapia, TSA: terapia de supresión androgénica.

vez por Kuchler en 1866 y popularizada por Hugh Hampton Young en el Johns Hopkins Brady Urological Institute[12]. Es el tratamiento de elección en los pacientes con CaP localizado de riesgo bajo e intermedio, con una esperanza de vida mayor de 10 años, llegando a ser curativa en la mayoría de estos casos[13]. Es un procedimiento técnicamente demandante pero que se ha estandarizado gracias a la descripción detallada de la anatomía pélvica[14], lo que permite preservar los nervios del plexo pélvico en los casos de enfermedad localizada.

Complicaciones

Tempranas

Sangrado transquirúrgico, lesión vascular, neurológica ureteral o intestinal, trombosis venosa profunda/tromboembolia pulmonar, eventos cardiovasculares, infección de vías urinarias, linfocele e infección de la herida quirúrgica/seroma.

Tabla 3. Ventajas de la PR en comparación a la radioterapia como tratamiento primario de CaP	
Prostatectomía radical	**Radioterapia**
– Permite análisis histológico	– No permite análisis histológico
– Ofrece excelente control oncológico local	– Puede haber viabilidad celular después del tratamiento
– La falla bioquímica es fácil de detectar	– La detección de la falla bioquímica es tardía
– No requiere bloqueo androgénico adyuvante	– Requiere bloqueo androgénico adyuvante
– (RT) adyuvante o de rescate es bien tolerada	– Existen pocas opciones de rescate
– No hay riesgo de cáncer secundario a radiación	– Riesgo de malignidad secundaria por radiación

Tardías

Disfunción eréctil, incontinencia urinaria, hernia incisional e inguinal y estenosis de uretra (contractura del cuello vesical).

Linfadenectomía pélvica

La linfadenectomía pélvica (LP) es el método de elección para detectar metástasis ganglionares y estadificar el CaP. Los pacientes de alto riesgo determinado por nomogramas, deberán ser sometidos a linfadenectomía pélvica bilateral[15].

Seguimiento

El APE es una herramienta invaluable en el seguimiento posterior a la PR. Se espera encontrar una cifra del APE entre 0.2 y 0.4 ng/ml posterior a la PR. La falla bioquímica se define como la persistencia del APE por encima de este valor o la elevación del APE cuando previamente se encontraba indetectable. Las opciones de tratamiento en estos casos son la radioterapia con bloqueo androgénico o sólo el bloqueo androgénico[16, 17].

RADIOTERAPIA

La radioterapia en CaP ocupa un lugar fundamental en el manejo integral de esta neoplasia, permitiendo dividir el papel de la misma en dos grandes rubros: enfermedad localizada con fines curativos y enfermedad metastásica con el objetivo de paliación de síntomas. En la actualidad se cuenta con dos modalidades de radioterapia para el manejo del CaP: radioterapia externa (RT) y braquiterapia (BQ). La BQ es un procedimiento que consiste en colocar semillas (implantes) radiactivas en la glándula prostática, con el fin de destruir células malignas de la próstata. Estas semillas pueden emitir cantidades altas o bajas de radiación. En la actualidad los radioisótopos más comúnmente utilizados son Iodo 125 (I^{125}) y el Paladio 103 (Pd^{103}). Los cuales son introducidos vía percutánea a través del periné, guiados por ultrasonido endorrectal con anestesia local[18].

Radioterapia según la estratificación de riesgo y radioterapia postoperatoria

La RT está indicada como manejo con intención curativa para los de muy bajo riesgo con expectativa de vida mayor a 20 años y para los del grupo de bajo riesgo aquellos con expectativa mayor a 10 años. La BQ es otra modalidad aceptada para este grupo de riesgo, sobre todo para volúmenes tumorales pequeños, permitiendo tasas de control local a 10 años similares a la RT[19]. En los pacientes de riesgo intermedio está indicada con expectativa de vida mayor a 10 años, en combinación con bloqueo hormonal por 4-6 meses[20]. En pacientes de riesgo alto y muy alto, la RT con bloqueo hormonal por 2 a 3 años esta recomendada[21, 22]. Para los pacientes que fueron tratados quirúrgicamente de inicio, independientemente del grupo de riesgo, las indicaciones de radioterapia post-operatoria son: enfermedad pT3 o más, márgenes positivos y cifras de APE detectables > 0.2-0.4 ng/mL (radioterapia de rescate)[23].

CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO

En México cerca del 40% de los pacientes presentan metástasis al diagnóstico, representando un problema de salud pública[24]. El principal sitio de metástasis del CaP es el hueso por lo que el gammagrama óseo continúa siendo el estudio de elección en enfermedad metastásica para evaluar el esqueleto, por su accesibilidad y a pesar de sus limitaciones. La tomografía computada se utiliza para la detección de lesiones viscerales. Se dispone actualmente de PET-CT C-11 colina, flúor, sodio, PSMA (*prostate-specific membrane antigen*) y la RM corporal total, con técnica de difusión, con resultados prometedores.

La piedra angular del tratamiento de la enfermedad metastásica es la terapia de supresión androgénica (TSA), cuyo objetivo principal es suprimir los niveles de andrógenos circulantes que estimulan a las células prostáticas[25]. Dicho bloqueo consiste en obtener niveles de castración (testosterona < 50 ng/dl). El control de la enfermedad con bloqueo hormonal suele tener un periodo de 12 meses. Sin embargo la evolución natural de la enfermedad es la progresión con resistencia a dicho bloqueo hormonal, de otra manera llamado, enfermedad resistente a la castración.

Tratamiento hormonal

La TSA se puede obtener por medio de la castración quirúrgica o médica. La TSA medica se puede realizar por los siguientes medicamentos: anti-andrógenos (bicalutamida, flutamida, nilutamida), agonistas o antagonistas de LHRH y fármacos inhibidores de la síntesis de los andrógenos[26].

El tratamiento estandar de oro para disminuir la testosterona a nivel de castración en las primeras 24 horas es la orquiectomía bilateral, sin embargo es el menos preferido, sobre todo por sus implicaciones psicológicas.

Otra estrategia útil, pero prácticamente en desuso, y con poca disponibilidad, son las dosis altas de estrógenos, siendo el dietiletilbestrol el más utilizado en el escenario de enfermedad metastásica resistente a la castración

Tabla 4. Comparación entre agonistas *versus* antagonistas LHRH	
Agonistas	**Antagonistas**
– Logran castración tras la desensibilización de los receptores LHRH por estimulación crónica a nivel hipotálamo-hipófisis	– Logran castración a través de la unión de forma competitiva e inmediata al receptor LHRH
– Inicio de acción: 3 semanas	– Inicio de acción: tercer día
– Efecto llamarada 10-60% (incremento de los niveles de testosterona)	– Sin efecto llamarada
– Disponibles en México: Leuprolide, Goserelina	– Disponibles en México: Degarelix

(CaPRC); actúa a través de la regulación negativa en la secreción de LHRH.

Agonistas *versus* antagonistas LHRH

El efecto de hiperestimulacion de la testosterona por los análogos LHRH o efecto llamarada, que es la exacerbción de los síntomas y el riesgo de presentar complicaciones secundarias al crecimiento prostático o a las metástasis, como por ejemplo, obtrucción uretral, dolor, fracturas patológicas y compresión medular, puede ser prevenido con la administración de un antiandrógeno, lo cual debe ser administrado durante 4 semanas.

Anti andrógenos

El receptor de andrógenos (RA) es un factor de transcripción inducible por ligando y está constituido por 4 dominios (de unión al ADN, bisagra, N-terminal, de unión al ligando). La unión a andrógenos (testosterona o dihidrotestosterona) resulta en la traslocación nuclear y su dimerización, y posterior unión a elementos de respuesta en regiones promotoras de genes blanco y regulación de cofactores relacionados con la expresión de andrógenos.

El RA está involucrado en la progresión a la resistencia a la castración a través de su amplificación, la cual aumenta la sensibilidad celular a andrógenos; mutaciones que llevan a un aumento en su actividad a pesar de bajas concentraciones de andrógenos, las cuales ocurren principalmente en el dominio de unión al ligando y mutaciones de promiscuidad del receptor (activación del AR por moléculas diferentes a los andrógenos, por ejemplo progesterona y estrógenos); generación de variantes como la AR-V7, la cual carece del dominio de unión al ligando y está asociada a resistencia a enzalutamida y abiraterona y por último, activación por vías aberrantes del RA como las independientes al ligando: factor de crecimiento similar a la insulina, factor de crecimiento epidérmico y de queratinocitos[27].

Los antiandrógenos son de administración oral y existen de primera generación que se clasifican en esteroideos (acetato de ciproterona) y no esteroideos (nilutamida, flutamida y bicalutamida). La enzalutamida es un antiandrógeno de segunda generación con mayor afinidad por el receptor de andrógenos con eficacia probada en CaPRC.

Inibidores de la síntesis de los andrógenos

Las glándulas suprarrenales secretan aproximadamente el 10% de los andrógenos circulantes por lo que su inhibición puede inducir respuestas en el CaPRC, los dos medicamentos más empleados son: ketoconazol (inhibe el citocromo P450) y la abiraterona (inhibidor selectivo e irreversible de la CYP17).

Quimio-hormonoterapia en pacientes hormono-sensibles

Así mismo, se ha investigado el rol de la TSA asociado a quimioterapia (docetaxel) en pacientes hormono-sensibles. En 2013 el estudio GETUG-AFU 15 sólo demostró mejoría en la sobrevida libre de progresión bioquímica y clínica, no demostró mejoría en la sobrevida global[28]. Sin embargo, los resultados de dos estudios prospectivos, fase III, el CHAARTED[29] y el STAMPEDE[30] muestran un claro beneficio clínico de la adición de docetaxel a la TSA en la supervivencia global (13.6 y 15 meses, respectivamente). Recientemente, también se ha demostrado beneficio de la abiraterona en el contexto de pacientes con enfermedad sensible a la castración comparada con TSA exclusiva, con supervivencia libre de progresión de 33 meses vs 14,8 meses y supervivencia global (SG) no alcanzada vs 34,7 meses[31].

Enfermedad resistente a la castración

En la historia natural del CaP eventualmente la enfermedad tendrá un crecimiento independiente de los niveles de testosterona. Clínicamente se evidencia con la elevación del APE a pesar de niveles de castración de testosterona. Diferentes mecanismos son responsables del crecimiento y progresión de la enfermedad en este periodo, caracterizado por un curso biológico más agresivo, con mayor posibilidad de afección visceral y de muerte.

Es importante hacer hincapié en la importancia de continuar con el bloqueo androgénico central en estos pacientes. No se cuenta con estudios aleatorizados que respalden esta conducta: sin embargo todos los estudios de quimioterapia en este escenario son diseñados con brazos de tratamiento que contienen bloqueo androgénico central (orquiectomía o agonistas/antagonistas LHRH). La evidencia retrospectiva indica que los desenlaces oncológicos pueden afectarse si se permite que los niveles de testosterona aumenten[32].

La piedra angular del tratamiento de los pacientes con CaPRC era hasta 2010 el tratamiento con quimioterapia citotóxica. Dos estudios de 2004 mantuvieron por varios años al docetaxel como la droga preferida en este contexto. Sin embargo en 2010 otros tratamientos han mostrado efectividad comparable o superior a docetaxel en estudios fase 3 aleatorizados. Estos tratamientos no solo han mejorado los desenlaces oncológicos sino también han tenido un impacto positivo en la calidad de vida. Los tratamientos disponibles en la actualidad y aprobados para el tratamiento de éstos pacientes están resumidos en la tabla 5.

Tabla 5. Tratamientos para CaPRC

Tratamiento	Respuesta APE >50%	Mejoría en SG	HR
Docetaxel	45%	2.4m	0.76
Cabazitaxel	39%	2.4m	0.70
Sipuleucel-T	<5%	4.1m	0.78
Abiraterona (postQT)	38%	4.6m	0.74
Abiraterona (preQT)	62%	5.2m	0.79
Enzalutamida (postQT)	54%	4.8m	0.63
Enzalutamida (PreQT)	78%	2.2m	0.71
Radio-223	–	2.8m	0.70

Los tratamientos pueden dividirse en cuatro tipos. Esto es, quimioterapia citotóxica, agentes que bloquean la producción de andrógenos, inmunoterapia y radionúclidos.

Dentro de los primeros, el docetaxel es el fármaco con el que más experiencia se cuenta. El estudio TAX327 demostró que la aplicación de docetaxel trisemanal comparada con mitoxantrona tenía beneficio en supervivencia global de 18.9 meses vs 16.5 meses[33]. Fue destacable la toxicidad predominantemente hematológica, con casi una tercera parte de pacientes con neutropenia G3 y 4. Los pacientes con docetaxel son tratados de forma concomitante con predinisona, 10 mg diarios.

Cabazitaxel es un taxano de nueva generación que mostró beneficio en SG (15.1 meses vs 12.7 meses) en combinación con prednisona cuando se le comparó con mitoxantrona en pacientes previamente tratados con docetaxel en un estudio fase 3 aleatorizado[34]. Sin embargo, un estudio posterior no demostró superioridad respecto al docetaxel en pacientes en primera línea de tratamiento[35]. Son igualmente destacables sus reacciones adversas particularmente hematológicas. Ambos taxanos son preferidos en paciente con sintomas moderados a graves por la enfermedad.

Por otra parte, la abiraterona y la enzalutamida son fármacos que bloquean la vía de producción de andrógenos. Ambos fármacos demostraron inicialmente en miles de pacientes ser activos tras la progresión al tratamiento con docetaxel[36,37]. Sin embargo estudios posteriores demostraron también su alta efectividad en primera línea de tratamiento[38,39]. La abiraterona se administra vía oral 1000mg diarios, en conjunto con prednisona a dosis de 10 mg día. Las reacciones adversas características son edema periférico e hipokalemia. Enzalutamida también se utiliza vía oral 160 mg diarios. Las reacciones adversas habituales son fatiga, diarrea, bochornos, entre otros. Es destacable que los estudios realizados incluyeron pacientes asintomáticos o mínimamente sintomáticos, por lo que representan la terapia de elección en este escenario.

Respecto a la inmunoterapia, el sipuleucel es una inmunoterapia autóloga. La preparación de este tratamiento inicia con leucaféresis para obtención de células dendríticas, las cuales son células presentadoras de antígenos. Éstas celulas se exponen a fosfatasa ácida prostática y se estimulan con factor estumulante de colonias de granulocitos, para posteriormente reinfundirse al paciente para generar activación de células T. Un estudio fase 3 demostró en más de 500 pacientes beneficio en supervivencia global con esta terapia en pacientes asintomáticos o mínimamente sintomáticos, con lo que la actualidad se ha posicionado como una alternativa terapéutica en estos pacientes[40].

Otra estrategia en el CaPRC y con eficacia demostrada es el Radio 223, el cual es un isótopo del radio y emite radiación alfa, cuyas particulas se unen de forma selectiva a áreas del hueso con recambio incrementado como lo son las metástasis, induciendo ruptura de la doble cadena del ADN generando un efecto citotoxico localizado. En un estudio fase 3 comparado con placebo y en pacientes con sólo metástasis óseas dolorosas demostró beneficio en SG de 14 meses vs 11.2 meses[41].

Entre un 25 a 30 % de casos de cáncer de próstata esporádico, resistente a la castración puede tener defectos en la reparación de DNA. Estos defectos pueden dar una sensibilidad aumentada a platinos y a un grupo particular de medicamentos denominados inhibidores de poli adenosina difosfato ADP ribosa polimerasa (PARP), implicada en la reparación del DNA. Un estudio fase 2 de 2015 mostró actividad antitumoral del olaparib, un inhibidor PARP, en pacientes con enfermedad resitente a la castración con progresión a una o más lineas con respuesta del 33%. De los

50 pacientes del estudio, 16 tenían aberraciones en el DNA en genes tales como BRCA 1/2, CHEK2, ATM y genes de la anemia de Fanconi, y de estos 16, 88% tuvieron respuesta al olaparip[42].

CONCLUSIÓN

El CaP es una enfermedad heterogénea a través de toda su evolución, que debe ser tratada por un equipo multidisciplinario incluyendo al paciente. La posibilidad de supervivencia prolongada de los pacientes depende en gran parte de cumplir con este aspecto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jani AB, Johnstone PA, Liauw SL, et al. Age and grade trends in prostate cancer (1974-2003): A surveillance, epidemiology, and end results registry analysis. Am J Clin Oncol. 2008; 31:375-8.
2. Zeegers MP, Jellema A, Ostrer H: Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. Cancer. 2003; 97:1894-903
3. De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, et al: Inflammation in prostate carcinogenesis. Nat Rev Cancer. 2007; 7:256-69
4. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice, guidelines in oncology: Prostate Cancer Early Detection v.2.2017. Disponible en: http://www.nccn.org
5. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. J Urol. 1994;151:1283-90.
6. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. N Engl J Med. 2009;360:1320-28.
7. Vertosick EA, Poon BY, Vickers AJ. Relative value of race, family history and prostate specific antigen as indications for early initiation of prostate cancer screening. J Urol. 2014; 192:724.
8. Loeb S, Folkvaljon Y, Robinson D, et al. Evaluation of the 2015 Geason grade groups in a nationwide population-based cohort. Eur Urol. 2016;69:1135-41.
9. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, et al: Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium. Urology. 2001; 58:843-8.
10. D'amico A. et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinical localized prostate cáncer. JAMA. 1998;(280):969-77.
11. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice, guidelines in oncology: Prostate Cancer. v.1.2017. Disponible en: http://www.nccn.org
12. Young HH. The early diagnosis and radical cure of carcinoma of the prostate. Being a study of 40 cases and presentation of a radical operation which was carried out in four cases. Bull Johns Hopkins Hosp. 1905;16:315-21.
13. Freedland SJ, Partin AW, Humphreys EB, et al. Radical prostatectomy for clinical stage T3a disease. Cancer. 2007;109:1273-8.
14. Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. Prostate. 1983;4:473-5.
15. La Rochelle JC, Amling CL. Role of Lymphadenectomy for Prostate Cancer: Indications and Controversies. Urol Clin N Am. 2011;38:387-95.
16. Han M, Partin AW, Zahurak M et al: Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. J Urol. 2003; 169:517-23.
17. Amling CL, Bergstralh EJ, Blute ML, et al: Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? J Urol. 2001; 165:1146-51.
18. Zelefsky M, et al. Chap 62: Low-Risk Prostate Cancer In: Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology, 5th Edition. 2008 Lippincott Williams & Wilkins.
19. Merrick GS et al. Permanent interstitial brachytherapy in younger patients with clinically organ-confined prostate cáncer. Urology. 2004; 64: 754-59.
20. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, et al: Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. N Engl J Med. 2011;365(2): 107-18.
21. Muralidhar V, Regan MM, Werner L, et al: Duration of androgen deprivation therapy for high-risk prostate cancer: Application of randomized trial data in a tertiary referral cancer center. Clin Genitourin Cancer. 2015;14 (4):e299-e305.
22. Paul L. et al. Optimization of the radiaton management of high risk prostate cáncer. Semin Radiat Oncol. 2016;27: 43-9.
23. Jabbari S, et al. Chap 26. Prostate Cancer In: Hansen, E. et al. Handbook of Evidence – Based Radiation Oncology. 2nd Edition. 2010. Springer Science Business Media.
24. Globocan 2012. Estimated Cancer Wordlwide, http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
25. Griffiths K. et al. Hormonal treatment of advanced disease: Some newer aspects. Semin Oncol. 1994;21:672-87.
26. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. Eur Urol. 2014;65(2):467-79.
27. Tilki D, Schaeffer EM, Evans CP. Understanding Mechanisms of Resistance in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: The Role of the Androgen Receptor. Eur Urol Focus. 2016;2(5):499-505.
28. Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): A randomised, Open-label, Phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013;14(2):149-58.
29. Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med. 2015;373(8):737-6.
30. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): Survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. Lancet. 2016;387(10024):1163-77.
31. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med. 2017;377(4):352-60.
32. Taylor CD, Elson P, Trump DL. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. J Clin Oncol 1993;11:2167-2172.
33. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer. N Engl J Med. 2004;351(15):1502-12.
34. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: A randomised open-label trial. Lancet. 2010;376(9747):1147-54.
35. Oudard S, Fizazi K, Sengeløv L, et al. Cabazitaxel Versus Docetaxel As First-Line Therapy for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial—FIRSTANA. J Clin Oncol. 2017:JCO.2016.72.106.
36. Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: Final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol. 2012;13(10):983-92.
37. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. N Engl J Med. 2012;367(13):1187-97.
38. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. N Engl J Med. 2014;371(5):424-33.
39. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): Final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol. 2015;16(2):152-60.
40. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T Immunotherapy for Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2010;363(5):411-22.
41. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med. 2013;369(3):213-23.
42. Mateo J, Carreira S, Sandhu S, et al. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med. 2015;373(18):1697-708.

CAPÍTULO **30**

Cáncer de pene

P. Figueroa Martínez

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de pene es una neoplasia poco frecuente. La prevalencia y la incidencia en países desarrollados y en vías de desarrollo son variables, lo cual se debe, en parte, al estilo de vida que se lleva en cada uno de ellos. En Europa y los EE.UU. se tiene una incidencia inferior a 1/100,000 hombres; sin embargo, en lugares como India, Brasil y Uganda la incidencia puede llegar hasta 8.3/100,000 hombres. La población hispanoamericana tiene la mayor incidencia, y ésta aumenta con la edad, teniendo su mayor pico en la sexta década de la vida[1-3]. En México, según el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas de 2003, el cáncer de pene ocurrió en 346 pacientes (tasa de 0.91/100,000 habitantes), que representa el 0.31% del total de las neoplasias malignas[4].

ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Los principales factores de riesgo para desarrollar cáncer de pene son: fimosis e inflamación crónica del pene[5], tabaquismo[6], infección por virus del papiloma humano (VPH)[7] y múltiples parejas sexuales a temprana edad[8]. Un modelo explicativo de la enfermedad es el que explica la carcinogénesis del VPH a través de su interacción con oncogenes y genes de supresión tumoral. Esto se puede asumir debido a que el 70-100% de las muestras con neoplasia intraepitelial y el 30-40% de las de los cánceres invasores son positivas a ADN del VPH[3,9].

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los principales diagnósticos diferenciales son lesiones benignas, las cuales pueden ser: no cutáneas (quistes de inclusión secundarios a traumatismos o circuncisión, sebáceos, siringomas, fibromas, lipomas, placas de Peyronie, pseudotumores por administración de medicamentos) o cutáneas (papilomas hirsurtos, pápulas peneanas perladas y papilas coronales). Existen otro tipo de lesiones que se consideran premalignas y que se relacionan de menor a mayor grado con el cáncer de pene: cuerno cutáneo (Fig. 1), papulosis bowenoide (Fig. 2), eritroplasia de Queyrat (Fig. 3), balanitis xerótica obliterante (Fig. 4), condiloma gigante o Buschke-Löwenstein, enfermedad de Bowen y enfermedad de Paget (cerca de un tercio de las lesiones se transforman en carcinoma de células escamosas infiltrante)[3].

PATOLOGÍA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

El tipo histológico más común es el carcinoma de células escamosas (hasta un 95% de los casos), de los cuales existen diversos subtipos: basolide, condilomatoso, verrucoso, papilar, sarcomatoso, mixto y adenoescamoso. Otras lesiones malignas incluyen melanomas, tumores mesenquimatosos, linfomas y metástasis (son raras y el origen habitual es la próstata o el colon)[10].

Existen anormalidades cromosómicas y cambios epigenéticos asociados al comportamiento tumoral y pronóstico: pérdida alélica de p16, supresión de p53, hipermetilación de *CDKN2A*, etc.[3].

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Habitualmente, el cáncer de pene se presenta como una lesión pequeña con un patrón de crecimiento papilar o plano que se extiende de manera lenta y gradual. Las formas papilares provienen de lesiones verrucosas del glande o del prepucio que ocasionan gran destrucción peneana, mientras que las lesiones planas invaden hacia dentro, sin alterar la morfología del pene, pero con mayor tendencia a desarrollar metástasis. Ambas pueden ulcerarse, fistulizarse y, de este modo, infectarse, por lo que pueden existir secreciones purulentas fétidas (Fig. 5).

La fascia de Buck actúa como barrera natural para la extensión local del tumor; la penetración de ésta y de la túnica albugínea constituyen el paso para la diseminación hematógena. La ruta de diseminación más rápida es a

Figura 1. Cuerno cutáneo.

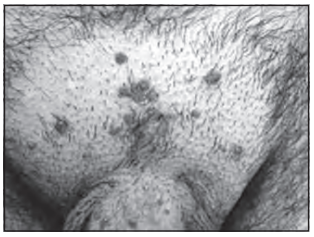


Figura 2. Papulosis bowenoide.

Figura 3. Eritroplasia de Queyrat.

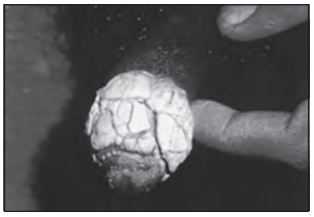


Figura 4. Balanitis xerótica obliterante.

Figura 5. Tumor destructivo en glande.

Figura 6. Enfermedad ganglionar ulcerada.

través de las vías linfáticas a los ganglios inguinales. Se debe tener en cuenta que en el drenaje linfático peniano existen múltiples interconexiones en todos los niveles, por lo que el drenaje se produce hacia ambas ingles (Fig. 6).

La mayoría de las veces los principales motivos de consulta son: por una masa (47% de los casos), dolor (35%) y síntomas relacionados a inflamación local (17%). En etapas más avanzadas se puede presentar como hemorragia, fístula, obstrucción uretral o síndrome constitucional. Alrededor del 50% de los pacientes pueden tener linfadenopatía, de las cuales sólo la mitad serán secundarias por infiltración metastásica, mientras que el resto será por infección de la lesión primaria[11].

DIAGNÓSTICO Y ESTUDIOS DE EXTENSIÓN

El diagnóstico del cáncer de pene es clínico y la biopsia es necesaria antes de ofrecer un tratamiento definitivo, ya que es indispensable descartar lesiones de origen benigno, así como conocer las características histológicas del tumor antes de ofrecer un tratamiento que, por lo regular, será mutilante. Para lesiones superficiales, una biopsia con pinzas *punch* es suficiente; sin embargo, para lesiones más profundas es mejor una biopsia excisional[12]. El estudio de tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada con 18F-FDG ha mostrado una sensibilidad del 88-100% y una especificidad del 98-100% para confirmar actividad tumoral en pacientes con ganglios inguinales palpables[13].

ESTADIFICACIÓN

Hasta el momento no existe ningún método de estadificación exacto, y la cirugía no sólo tiene un papel en el manejo del tumor primario, sino también como estadificador. La Clasificación de Tumores Malignos TNM describe al cáncer de pene de la siguiente manera:

- Caracterización de T: la principal variable es el grado de invasividad del tumor a las estructuras que forman el pene. De esta manera, la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) ha determinado la siguiente clasificación: T1 es un tumor que está confinado a las capas de la piel, T2 constituye un tumor que invade el cuerpo esponjoso o los cuerpos cavernosos, T3 es un tumor que invade la uretra y T4 se corresponde a un tumor que invade otras estructuras adyacentes[14].
- Caracterización de N: la estadificación de N depende, en primera instancia, de si los ganglios inguinales son palpables o no, ya que se desencadenan dos abordajes distintos para poder diferenciar la presencia o no de metástasis a este nivel en ambos escenarios: N0 son ganglios no palpables o visibles, N1 es un ganglio palpable unilateral, N2 constituyen múltiples ganglios unilaterales o ganglios bilaterales y N3 resultan ganglios inguinales palpables y fijos a planos profundos, o ganglios pélvicos uni- o bilaterales[14].
- Caracterización de M: la AJCC sólo hace una diferenciación entre la presencia (M1) o ausencia (M0) de metástasis a distancia[14].

TRATAMIENTO

- Modificación de la historia natural: el cáncer de pene puede ser controlado hasta en el 80% de los casos cuando la lesión está confinada al pene, pero tiene un pobre pronóstico una vez que se desarrollan las metástasis[3]. La base para la modificación de la evolución natural de la enfermedad radica en el manejo del tumor y, sobre todo, en el control de los ganglios regionales.

- Prevención: la circuncisión neonatal tiene un efecto protector. Lo asumimos debido a la baja incidencia de la enfermedad en la población con tradición judía, además de que con este procedimiento se remueve cerca del 50% de la piel donde se desarrolla la neoplasia. Sin embargo, la circuncisión no tiene ningún efecto si se realiza en pacientes adultos[8]. Uno de los mejores métodos para reducir la infección por VPH es la vacunación. En 2009 se aprobó la vacuna tetravalente para hombres de 9-26 años y hasta el año 2011 se recomendó como rutina; sin embargo, no existe ningún tipo de recomendación en la actualidad como método para reducir el desarrollo de cáncer de pene[15].
- Manejo del tumor primario: se debe buscar un procedimiento donde se pueda conservar la mayor parte del órgano, siempre que no se pongan en riesgo los resultados oncológicos. El principal objetivo de la cirugía es quitar todo el carcinoma con márgenes negativos[16,17].
- Manejo del Carcinoma *in situ* (CIS): el imiquimod y el 5-fluorouracilo (5-FU) son la primera línea de tratamiento; hasta en el 52% de los pacientes existe una respuesta completa[18]. También puede emplearse láser de CO_2[19].
- Manejo de las lesiones Ta/T1a: el tratamiento del cáncer en esta etapa se ve determinado por el tamaño de la lesión y su ubicación con respecto al meato. Para tumores confinados al prepucio, la circuncisión radical y márgenes negativos será suficiente[3]. Otras opciones son el láser de CO_2, con una recurrencia a cinco años del 10%20, o el láser Nd-YAG (*neodymium-doped yttrium aluminium garnet*), con un periodo libre de enfermedad a cinco años del 89%[21]. El procedimiento de Mohs también puede emplearse, pues se ha reportado en algunos estudios con ablación epitelial del glande una recurrencia a 30 meses del 6%[22,23]. El manejo con glandectomía en este estado de la enfermedad tiene una recurrencia local a seis años del 7%. La falectomía parcial reporta una sobrevida general del 89% a cinco años[24] (Fig. 7). El tratamiento con radioterapia puede ser una opción en estos pacientes en estadio T1 y con tumor < 4 cm[25,26].
- Manejo de las lesiones T2 (invasión a cuerpo esponjoso o glande): están recomendadas la glandectomía o penectomía parcial en aquellos casos en los que no se pueda hacer una reconstrucción[27,28]. En tumores T2 que invaden cuerpos cavernosos y uretra, la amputación parcial con bordes quirúrgicos negativos es suficiente[29]. La radioterapia es una alternativa para preservar el órgano en pacientes seleccionados con tumores T1-2 < 4 cm (dosis mínima de 60 Gy con control tumoral del 70-90%). Las complicaciones de la radioterapia incluyen: estenosis uretral (20-35%), necrosis del glande (10-20%), fibrosis tardía del cuerpo cavernoso y estenosis meatal con braquiterapia en más del 40% de los casos[30].
- Manejo de las lesiones T4 (que invade estructuras adyacentes): el tratamiento estándar para estas lesiones es la penectomía total con meatoperineal. En tumores muy avanzados puede darse quimioterapia neoadyuvante y, si el paciente responde, ofrecerle la cirugía. En pacientes intratables puede ofrecerse quimioterapia o radioterapia paliativa[31].
- Manejo de ganglios linfáticos inguinales no palpables (cN0): el manejo está encaminado a la probabilidad de que existan micrometástasis, de ahí que se puedan realizar ganglio centinela o linfadenectomía inguinofemoral modificada o linfadenectomía estándar (Fig. 8). La decisión dependerá del riesgo de enfermedad ganglionar.
- Los grupos de riesgo son: bajo riesgo (pTis, Ta, T1a; 0% de riesgo de micrometástasis), riesgo intermedio (pT1b; 33% de riesgo de micrometástasis) y alto riesgo (pT2 o aquéllos que presenten grados de diferenciación grado 3 y 4; 83% de riesgo de micrometástasis). De acuerdo al grupo de riesgo se puede ofrecer vigilancia, linfadenectomía temprana o linfadenectomía terapéutica[32]. La sobrevida global de un paciente con linfadenectomía temprana es del 90%, y la de una que se realiza presentando recurrencia disminuye hasta el 40%. La vigilancia puede recomendarse en

Figura 7. Falectomía parcial con reconstrucción.

Figura 8. Ganglio centinela y linfadenectomía inguinofemoral.

pacientes con tumores pTis, pTa y con precaución en pT1G1[33-35].

- Manejo de ganglios linfáticos inguinales palpables no fijos (cN1/cN2): el 50% de los pacientes se van a presentar con ganglios palpables, y de éstos la mitad va a corresponder a ganglios reactivos. La tendencia es no demorar la linfadenectomía inguinal con ciclos de antibióticos, como se acostumbraba a hacer anteriormente. El manejo de estos ganglios es con linfadenectomía radical[3]. La morbilidad puede ser del 50% y está relacionada con problemas por el drenaje linfático de los miembros pélvicos y por la cicatrización[36]. Sin embargo, el control de la enfermedad (impacto en la sobrevida global) justifica los riesgos y las complicaciones[37,38]. En los pacientes en los que el resultado histopatológico definitivo reporta pN2 o pN3, la quimioterapia adyuvante está recomendada, con una sobrevida libre de enfermedad a largo plazo del 84 versus 39%, demostrada en un estudio retrospectivo italiano con 12 ciclos semanales con vincristina, bleomicina y metotrexato, e incluso mejores resultados con taxano/cisplatino/5-FU, por 3-4 ciclos[39,40].
- Manejo de ganglios linfáticos inguinales palpables fijos (cN3): en este escenario, la probabilidad de que los ganglios indurados sea por metástasis es muy alta, por lo que se prefiere un manejo multimodal (con quimioterapia neoadyuvante y linfadenectomía radical). Se ofrece quimioterapia neodyuvante a fin de hacer resecables los ganglios, y si existe respuesta, se ha informado sobrevida a largo plazo hasta en el 37% de los casos. Los esquemas utilizados en este contexto están basados en cisplatino: la combinación de cisplatino/5-FU genera respuestas del 25-50%, con un perfil de toxicidad aceptable, y con la adición de taxanos e irinotecan a los esquemas más novedosos se han incrementado las respuestas objetivas[41-43].
- Manejo de los ganglios pélvicos (cN3): los pacientes con ganglios pélvicos tienen un peor pronóstico[44]. El manejo de los ganglios pélvicos depende de la probabilidad de invasión según el reporte histopatológico definitivo de los ganglios inguinales o de si éstos son observables en el momento del abordaje diagnóstico3. La linfadenectomía pélvica sin ganglios observables por métodos de imagen está indicada cuando: a) existen > 2 ganglios inguinales positivos, b) el diámetro de algún ganglio positivo es > 3 cm y c) si existe extensión extranodal[44,45]. La linfadenectomía pélvica puede realizarse en el mismo tiempo quirúrgico que la linfadenectomía inguinal o diferirse a tener el estudio histopatológico definitivo[46].
- Manejo de enfermedad metastásica y recurrente: el propósito de la quimioterapia paliativa es limitar la progresión tumoral y mejorar los síntomas, con la intención de mantener una calidad de vida óptima de máxima duración. Las respuestas con cisplatino como monofármaco son del 15-23%; sin embargo, los esquemas más utilizados son combinaciones basadas en platino (cisplatino o carboplatino de acuerdo a la función renal) con fármacos como capecitabina o 5-FU. Otros esquemas incluyen combinaciones de carboplatino, metotrexato más bleomicina y, alternativamente, esquema con taxanos en caso de contraindicación cardiovascular para uso de fluoropirimidinas. Para lesiones metastásicas localizadas puede utilizarse radioterapia paliativa[47]. Debido a la rareza del cáncer de pene, pocos estudios han examinado los efectos de terapias dirigidas, sobre todo anticuerpos monoclonales dirigidos contra receptor del factor de crecimiento epidérmico como agentes únicos en casos refractarios o terapias biológicas, aunque la asociación con VPH sugiere que el uso de inmunoterapia representa una terapia promisoria[48].
- Seguimiento: la razón del seguimiento es la de identificar de manera temprana las recurrencias y poder ofrecer algún tipo de manejo que asegure la sobrevida general del paciente. Las recurrencias locales o regionales se presentan dentro de los primeros dos años, y después de cinco años la probabilidad de recurrencia es muy baja. El seguimiento de la enfermedad dependerá del tipo de manejo que se decidió en cuanto al tumor primario y del estado ganglionar regional[49].

CARCINOMA DE URETRA

La mayoría de estos tumores se asocian a tumores de vejiga; sin embargo, como sitio primario ocurre en menos del 1% de los casos. La incidencia es de 1.6 casos/1,000,000 de habitantes en países europeos y casi tres veces más elevada en los EE.UU.; la mediana de edad en el momento del diagnóstico es de 60 años, con síntomas obstructivos, irritativos y de estenosis uretral. Un estudio analizó 2,065 casos de carcinoma de uretra tratados en los EE.UU. entre 1988 y 2006: de éstos, el 22-23% tenía enfermedad invasora e involucramiento ganglionar en el momento del diagnóstico; el 77.6% eran de células transicionales; el 11.9%, epidermoides; el 5%, adenocarcinomas, y el 59% estaban localizados en la uretra bulbomembranosa. Los síntomas típicamente ocurren en una etapa tardía de la enfermedad, motivo por el cual la mayoría de los casos se diagnostica como enfermedad localmente avanzada con pobre pronóstico. La intervención quirúrgica es la piedra angular del manejo; sin embargo, el abordaje dependerá de cada caso, según la localización y el grado de invasión. Los tumores tempranos de uretra distal pueden tratarse con cirugías

preservadoras de órgano, pero los casos avanzados en uretra bulbomembranosa requieren un abordaje quirúrgico radical junto con esquemas de quimiorradioterapia. Los tumores de uretra distal tienen mejor pronóstico que los proximales (detección temprana por síntomas más evidentes); asimismo, los tumores proximales son más agresivos en el momento de presentación, requieren cirugías extensas y la sobrevida libre de enfermedad de esos pacientes es del 33-45%[50].

BIBLIOGRAFÍA

1. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, et al. Cancer Incidence in Five Continents. Vol. VIII. Lyon: IARC Scientific Publications; 2002. N.º 155.
2. Chaux A, Netto GJ, Rodríguez IM, et al. Epidemiologic profile, sexual history, pathologic features, and human papillomavirus status of 103 patients with penile carcinoma. World J Urol. 2013;31(4):861-7.
3. EAU Guidelines, edition presented at the 29th EAU Annual Congress; 2014. Estocolmo.
4. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas. México; 2003.
5. Maden C, Sherman KJ, Beckmann AM, et al. History of circumcision, medical conditions, and sexual activity and risk of penile cancer. J Natl Cancer Inst. 1993;85(1):19-24.
6. Daling JR, Sherman KJ, Hislop TG, et al. Cigarette smoking and the risk of anogenital cancer. Am J Epidemiol. 1992;135(2):180-9.
7. Backes DM, Kurman RJ, Pimenta JM, et al. Systematic review of human papillomavirus prevalence in invasive penile cancer. Cancer Causes Control. 2009;20(4):449-57.
8. Tsen HF, Morgenstern H, Mack T, et al. Risk factors for penile cancer: results of a population-based case-control study in Los Angeles County (United States). Cancer Causes Control. 2001;12(3):267-77.
9. Kayes O, Ahmed HU, Arya M, et al. Molecular and genetic pathways in penile cancer. Lancet Oncol. 2007;8(5):420-9.
10. Cubilla AL, Dilner J, Schelhammer PF, et al. Malignant epitelial tumours. En: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, editores. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon: IARC Press; 2004. p. 279-90.
11. Oyarzábal-Pérez I, Garmendia-Olaizola G, Sanz-Jaka J. Tumores de pene. En: Castiñeiras-Fernández J, Carballido-Rodríguez J, Franco de Castro A, et al. Libro del Residente de Urología. 1.ª ed. España: Grupo ENE Publicidad, S.A.; 2007. p. 595-608.
12. Velázquez EF, Barreto JE, Rodríguez I, et al. Limitations in the interpretation of biopsies in patients with penile squamous cell carcinoma. Int J Surg Pathol. 2004;12(2):139-46.
13. Caso JR, Rodríguez AR, Correa J, Spiess PE. Update in the Management of Penile Cancer. Int Braz J Urol. 2009;35(4):406-15.
14. Edge SB, et al. AJCC Cancer Staging Manual. Seven Edition. American Joint Committee on Cancer.
15. Stratton KL, Culkin DJ. Contemporary review of HPV and penile cancer. Oncology (Williston Park). 2016;30(3):245-9.
16. Velázquez EF, Soskin A, Bock A, et al. Positive resection margins in partial penectomies: sites of involvement and proposal of local routes of spread of penile squamous cell carcinoma. Am J Surg Pathol. 2004;28(3):384-9.
17. Minhas S, Kayes O, Hegarty P, et al. What surgical resection margins are required to achieve oncological control in men with primary penile cancer? BJU Int. 2005;96(7):1040-3.
18. Alnajjar HM, Lam W, Bolgeri M, et al. Treatment of carcinoma in situ of the glans penis with topical chemotherapy agents. Eur Urol. 2012;62(5):923-8.
19. Paoly J, Ternesten Bratel A, Löwhagen GB, et al. Penile intraepithelial neoplasia: results of photodynamic therapy. Acta Derm Venereal. 2006;86(5):418-21.
20. Bandieramonte G, Colecchia M, Mariani L, et al. Peniscopically controlled CO2 laser excision for conservative treatment of in situ and T1 penile carcinoma: report on 224 patients. Eur Urol. 2008;54(4):875-82.
21. Frimberger D, Hungerhuber E, Zaak D, et al. Penile carcinoma. Is Nd:YAG laser therapy radical enough? J Urol. 2002;168(6):2418-21.
22. Mohs FE, Snow SN, Larson PO. Mohs micrographic surgery for penile tumors. Urol Clin North Am. 1992;19(2):291-304.
23. Hadway P, Corbishley CM, Watkin NA. Total glans resurfacing for premalignant lesions of the penis: initial outcome data. BJU Int. 2006;98(3):532-6.
24. Li J, Zhu Y, Zhang SL, et al. Organ-sparing surgery for penile cancer: complications and outcomes. Urology. 2011;78(5):1121-4.
25. Crook J, Jezioranski J, Cygler JE. Penile brachytherapy: technical aspects and postimplant issues. Brachytherapy. 2010;9(2):151-8.
26. Crook J, Ma C, Grimard L. Radiation therapy in the management of the primary penile tumor: an update. World J Urol. 2009;27(2):189-96.
27. Smith Y, Hadway P, Biedrzycki O, et al. Reconstructive surgery for invasive squamous carcinoma of the glans penis. Eur Urol. 2007;52(4):1179-85.
28. Azrif M, Logue JP, Swindell R, et al. External-beam radiotherapy in T1-2 N0 penile carcinoma. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2006;18(4):320-5.
29. Gotsadze D, Matveev B, Zak B, et al. Is conservative organ-sparing treatment of penile carcinoma justified? Eur Urol. 2000;38(3):306-12.
30. Zouhair A, Coucke PA, Jeanneret, et al. Radiation therapy alone or combined surgery and radiation therapy in squamous-cell carcinoma of the penis? Eur J Cancer. 2001;37(2):198-203.
31. Ornellas AA, Kinchin EW, Nóbrega BL, et al. Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: Brazilian National Cancer Institute long-term experience. J Surg Oncol. 2008;97(6):487-95.
32. Leijte JA, Kirrander P, Antonini N, et al. Recurrence patterns of squamous cell carcinoma of the penis: recommendations for follow-up based on a two-centre analysis of 700 patients. Eur Urol. 2008;54(1):161-8.
33. Zhu Y, Zhang HL, Yao XD, et al. Development and evaluation of a nomogram to predict inguinal lymph node metastasis in patients with penile cancer and clinically negative lymph nodes. J Urol. 2010;184(2):539-45.
34. Kirrander P, Andrén O, Windahl T. Dynamic sentinel node biopsy in penile cancer: initial experiences at a Swedish referral centre. BJU Int. 2013;111(3 Pt B):E48-53.
35. Kulkarni JN, Kamat MR. Prophylactic bilateral groin node dissection versus prophylactic radiotherapy and surveillance in patients with N0 and N1-2A carcinoma of the penis. Eur Urol. 1994;26(2):123-8.
36. Stuiver MM, Djajadiningrat RS, Graafland NM, et al S. Early wound complications after inguinal lymphadenectomy in penile cancer: a historical cohort study and risk-factor analysis. Eur Urol. 2013;64(3):486-92.
37. Hegarty PK, Dinney CP, Pettaway CA. Controversies in Ilioinguinal Lymphadenectomy. Urol Clin N Am. 2010;37(3)421-34.
38. Lughezzani G, Catanzaro M, Torelli T, et al. Relationship between lymph node ratio and cancer-specific survival in a contemporary series of patients with penile cancer and lymph node metastases. BJU Int. 2013;116(5):727-33.
39. 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(6b):823-4.
40. Giannatempo P, Paganoni A, Sangalli L, et al. Survival analyses of adjuvant or neoadjuvant combination of a taxane plus cisplatin and 5-fluorouracil (T-PF) in patients with bulky nodal metastases from squamous cell carcinoma of the penis (PSCC): Results of a single high-volume center. J Clin Oncol. 2014, Suppl (ASCO abstract 2014) (Suppl 4) [abstract 377].
41. Shammas FV, Ous S, Fossa SD. Cisplatin and 5-fluorouracil in advanced cancer of the penis. J Urol. 1992;147(3):630-2.
42. Pagliaro LC, Williams DL, Daliani D, et al. Neoadjuvant paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy for metastatic penile cancer: a phase II study. J Clin Oncol. 2010;28(24):3851-7.
43. Nicholson S, Hall E, Harlans SJ, et al. Phase II trial of docetaxel, cisplatin and 5FU chemotherapy in locally advanced and metastatic penis cancer (CRUK/09/001). Br J Cancer. 2013;109(10):2554-9.
44. Lughezzani G, Catanzaro M, Torelli T, et al. The relationship between characteristics of inguinal lymph nodes and pelvic lymph node involvement in penile squamous cell carcinoma: a single institution experience. J Urol. 2014;191(4):977-82.
45. Leijte JA, Valdés Olmos RA, Nieweg OE, et al. Anatomical mapping of lymphatic drainage in penile carcinoma with SPECT-CT: implications for the extent of inguinal lymph node dissection. Eur Urol. 2008;54(4):885-90.
46. Graafland NM, van Boven HH, van Werkhoven E, et al. Prognostic significance of extranodal extensionin patients with pathological node positive penile carcinoma. J Urol. 2010;184(4):1347-53.
47. Khoo V. Modern management of penile cancer. EJC Suppl. 2013;11(2):303-6.
48. Kane C, Sellers L and Miller R. Diagnosis and management of penile cancer: Oncology. Trends in Urology & Men's Health. 2016; 7(5):17-20.
49. Leijte JAP, Kirrander P, Antonini N, et al. Recurrence patterns of squamous cell carcinoma of the penis: recommendations for follow-up based on a two-centre analysis of 700 patients. Eur Urol. 2008;54(1):161-8.
50. Lucarelli G, Spilotros M, Vavallo A, et al. A challenging surgical approach to locally Advanced primary urethral carcinoma: a case report and literatura review. Medicine (Baltimore). 2016;95(19):e3642.

CAPÍTULO 31

Cáncer de testículo

G. Martínez Martínez y J.A. Guadarrama Orozco

INTRODUCCIÓN

El cáncer de testículo es una neoplasia poco frecuente; sin embargo, es el tumor sólido más frecuente en hombres entre los 15 y 40 años de edad[1,2].

El cáncer de testículo es un cáncer relativamente raro que representa aproximadamente el 1-2% de los cánceres en el género masculino y el 5% de los tumores urológicos en general, con 3-10 casos nuevos por cada 100,000 hombres/año en la sociedad occidental. Afecta principalmente a hombres jóvenes entre los 15 y 34 años de edad. Su incidencia ha ido en aumento durante las últimas décadas, especialmente en los países industrializados. Por razones aún desconocidas, las tasas más bajas se encuentran en Japón, Tailandia y España. Dicha incidencia varía según los factores geográficos y raciales[3].

En los EE.UU., el tumor de células germinales (TCG) representa el 2% de todas las neoplasias en los varones y el 5% de las neoplasias urológicas, con una estimación de 8,590 casos nuevos diagnosticados en el año 2012[1]. En México, el registro histológico de neoplasias de 2003 reportó 321 casos, que representó el 1% de las neoplasias malignas en el hombre. Actualmente no hay registros actualizados.

Los datos del programa *Survellance Epidemiology and End Results* recopilados entre 2008 y 2012 reportan que el número de nuevos casos de cáncer de testículo fue de 5.6/100,000 hombres por año y el número de muertes de 0.3/100,000 hombres por año. Para 2015 se estiman 8,430 de casos nuevos, representando el 0.5% de los nuevos casos de neoplasias en general. Se esperan 380 muertes, que representan el 0.1% de las muertes por cáncer en general. Sin embargo, esta neoplasia sigue teniendo un buen pronóstico y alcanza una sobrevida a cinco años del 95.3%[4]. El principal factor que determina la alta tasa de curación es su sensibilidad a una gran variedad de agentes quimioterápicos, en particular al cisplatino. Las tasas de cura son de aproximadamente el 100% en la enfermedad en estadio I y superan el 80% en los casos metastásicos[1,2].

ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Aunque la causa de los tumores germinales y en particular el de origen testicular no ha sido claramente definida, existen varias situaciones que se relacionan con un mayor riesgo. Entre las más claras se incluye la criptorquidia y el síndrome de Klinefelter, que representan menos del 10% de los casos, así como antecedentes familiares de tumores testiculares en familiares de primer grado, presencia de un tumor contralateral e infertilidad[1].

HISTOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN

De la mayoría de los tumores de testículo, el 95% corresponden a TCG, mientras que otros son neoplasias no germinales, tales como tumores de células de Leydig, tumores de células de Sertoli o linfomas. Histopatológicamente se pueden dividir en dos grandes grupos principalmente: tumores de células germinales seminoma (TCGS), que representan hasta un 60%, y tumores de células germinales no seminoma (TCGNS) (30%), y tumores mixtos, que representan el 10%. Los principales grupos y subtipos de los TCG se clasifican histológicamente según la Organización Mundial de la Salud tal y como se muestra en la tabla 1[1,3].

Los tumores germinales extragonadales son más frecuentes en la línea media, corresponden al 1-4% de los TCG y se presentan como masas retroperitoneales, mediastinales o pineales. El mediastino anterior es la localización más común, sobre todo de seminomas y carcinomas de células embrionarias, aunque también se pueden encontrar en escroto, tiroides, Sistema Nervioso Periferico y tejidos blandos de cabeza y cuello. Mientras que el 60-80% de los teratomas maduros son benignos y afectan por igual a ambos sexos, el 20% de los malignos son casi exclusivos de los hombres. Siempre que se documente la presencia de un tumor germinal de mediastino o de retroperitoneo se deberá descartar la existencia de un tumor gonadal

Tabla 1. Clasificación histológica	
Clasificación de la OMS	
TCG	
Neoplasia intratubular (precursor de lesión)	
Seminoma	Clásico
	Espermatocítico
	Anaplásico
No seminoma	Carcinoma embrionario
	Saco de Yolk
	Teratoma
	Coriocarcinoma
	TCG mixto

primitivo, y su valoración inicial debe acompañarse de una ecografía testicular[5].

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en tres aspectos importantes: la clínica, estudios de imagen y evaluación de marcadores tumorales.

La exploración clínica debe enfocarse a los testículos y el abdomen, sin dejar de revisar el tórax, con evidencia de una masa unilateral indolora en el escroto o común hallazgo casual de una masa intraescrotal. En cerca del 10% de los casos se trata como una orquiepididimitis. Aproximadamente un 7% presenta ginecomastia, principalmente en portadores de tumores no seminomatosos, dolor lumbar y en flancos en aproximadamente el 11% de los casos.

El diagnóstico por ultrasonido confirma la presencia de una masa testicular y permite explorar el testículo contralateral. La sensibilidad de este estudio se aproxima al 100%. La tomografía computarizada se utiliza para la estadificación de la enfermedad. En caso de primario de mediastino o de retroperitoneo, es diagnóstica y etapificadora[6,7].

Para esta neoplasia los marcadores tumorales séricos son un componente fundamental en la evaluación del paciente. Se consideran factores pronósticos utilizados para el diagnóstico y estadificación: α-fetoproteína, gonadotropina coriónica humana y lactato deshidrogenasa, los cuales deben ser determinados previo tratamiento y después del mismo como parte del monitoreo, principalmente en tumores no seminomatosos en todos los estadios clínicos[1-3].

ESTADIFICACIÓN

La estadificación del cáncer de testículo se basa en la clasificación TNM (Fig. 1) de acuerdo a la *American Joint Commite on Cancer* (AJCC) (*Staging System for Testis Cancer,* 7.ª ed., 2010) (Tabla 2)[8].

TRATAMIENTO

La orquiectomía inguinal se considera el tratamiento primario en la mayoría de los pacientes con masas testiculares sospechosas. Dicho procedimiento es considerado diagnóstico y en determinados casos terapéutico.

La clasificación por etapas y grupos de riesgo se realiza según la AJCC/UICC y el *International Germ Cell Cancer Collaborative Group* (IGCCCG), que refleja la extensión de la enfermedad basada en exámenes clínicos y radiológicos, y los resultados de los marcadores tumorales séricos después de la orquiectomía, incluyendo lactato deshidrogenasa sérica.

Para la enfermedad en etapa I se han identificado diferentes factores de riesgo para seminomas y no seminomas basados en características histológicas en el tumor primario. El IGCCCG proporcionó información pronóstica para la enfermedad metastásica tratada con quimioterapia (QT). Los pacientes con no seminoma se identifican en grupo de riesgo bueno, intermedio o pobre, mientras que los pacientes con seminoma se clasifican como buenos o con riesgo intermedio (no hay grupo de riesgo pobre). La radioterapia es útil para seminoma IIA o disección ganglionar retroperitoneal, pero no para seminoma IIA[2,9].

Si el tratamiento se lleva a cabo correctamente, la tasa de supervivencia a cinco años de los pacientes con TGC se aproxima al 99% en la etapa I, y al 91, 79 y 48% en la enfermedad metastásica con pronóstico bueno, intermedio y malo, respectivamente[2,9].

En términos generales, para el tratamiento se ha diferenciado entre tumores de testículo germinales seminomas y no seminomas, tanto en los estadios tempranos como en los más avanzados, según las características de ambos grupos histológicos[1,3].

Seminoma

- Estadio clínico I: en cerca del 70% de los pacientes con diagnóstico de seminoma puro, el cáncer se confina al testículo y su pronóstico es excelente, con una tasa de curación del 99%[10,11]. Las opciones terapéuticas actualmente son la vigilancia activa, la radioterapia y la QT a base de carboplatino.

  En el año 2014 se publicaron resultados de un análisis de una cohorte retrospectiva de pacientes de la *National Cancer Database* sometidos a las tres estrategias de tratamiento. Para el grupo de seminoma se reportó un aumento en la elección de la vigilancia activa del 25.2% en 1998 al 55.8% en 2011. Del mismo

TNM de cáncer de testículo	
Tumor primario (T)	
TX	Tumor primario no identificado
T0	Sin evidencia de tumor
Tis	Neoplasia intratubular de células germinales
T1	Tumor limitado al testículo o epididimo, o tumor que invade sólo la túnica albugínea
T2	Tumor que se extiende a través de la túnica albugínea con involucramiento de la túnica vaginal
T3	Tumor que invade el cordón espermático
T4	Tumor que invade el escroto
Ganglios linfáticos regionales – estadio clínico (N) o patológico (pN)	
NX	Ganglios linfáticos regionales no visibles
N0	Sin metástasis a ganglios regionales
N1	Metástasis a uno o varios ganglios linfáticos, pero < 2 cm de tamaño
N2	Metástasis a uno o varios ganglios linfáticos, pero > 2 cm y < 5 cm de tamaño
N3	Metástasis a uno o varios ganglios linfáticos > 5 cm
Metástasis a distancia (M)	
MX	Las metástasis a distancia no son visibles
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
M1a	Metástasis pulmonar o a ganglios no regionales
M1b	Metástasis a distancia diferente a pulmón o ganglios no regionales (p. ej., hígado, cerebro, etc.)

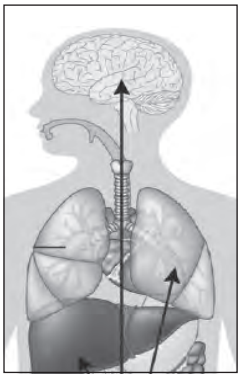


Figura 1. TNM de cáncer de testículo (AJCC, 2010).

modo, el uso de QT adyuvante también aumentó del 1.9 al 16.7% en el mismo periodo. Por el contrario, el uso de radioterapia adyuvante se redujo del 72.9 al 27.5%[11].

- Estadio clínico II: los estadios IIA-IIB se manejan con dosis mayores de radioterapia (35-40 Gy) que las utilizadas para el estadio I, incluyendo ganglios paraaórticos e ilíacos ipsilaterales. La tasa de supervivencia libre de recaída a cinco años es del 91% con ganglios < 5 cm y del 44% con ganglios > 5 cm. Por el alto riesgo de recaída, para el estadio IIC se considera, además de la radioterapia, la QT con bleomicina, etopósido y cisplatino (esquema BEP)[12,13], y el número de ciclos se determina según el riesgo, de modo que para el riesgo bajo son tres ciclos y para el riesgo intermedio cuatro[1,8].
- Estadio clínico III: en este estadio la QT es altamente efectiva, y los pacientes sin metástasis pulmonares y con pronóstico intermedio tienen una tasa de respuesta global del 90% al esquema BEP, que se constituye en el estándar de tratamiento. El número de ciclos se determina, al igual que en el estadio II, según las consideraciones de riesgo. En función de la clasificación pronóstica del IGCCCG: los pacientes con riesgo bajo, BEP por tres ciclos o EP por cuatro, y los pacientes con riesgo intermedio, BEP por cuatro ciclos.

Cuando hay evidencia de masa residual, la tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa puede determinar la viabilidad de la lesión y definir si se lleva a cabo cirugía o terapia de salvamento. Es importante tener en cuenta que una masa residual post-QT puede ser necrosis o fibrosis secundaria, o teratoma maduro o inmaduro, y no necesariamente un tumor viable[1-3].

No seminoma

- Estadio clínico I: el manejo estándar es la orquiectomía inguinal. En casos de ausencia de invasión vascular y no predominio de carcinoma embrionario, se recomienda observación, pero en presencia de alguno de estos factores se debe hacer linfadenectomía retroperitoneal o QT con dos ciclos de BEP, alcanzando una tasa de supervivencia global del 98%. Aquellos pacientes con persistencia de marcadores elevados (IS) tras la orquiectomía, aun sin evidencia radiológica, se tratarán como enfermedad avanzada de buen pronóstico, recibiendo tres ciclos de BEP o cuatro de EP.
- Estadio clínico II: en presencia de ganglio retroperitoneal único < 3 cm y marcadores normales, se recomienda realizar linfadenectomía retroperitoneal.

Cuando los ganglios linfáticos retroperitoneales son > 3 cm, los marcadores tumorales elevados y el riesgo es bajo, se recomiendan tres ciclos de QT BEP.

- Estadio clínico III: en los casos de metástasis en ganglios linfáticos no regionales (mediastino, supraclavicular) o viscerales (pulmón, hueso, hígado y cerebro) y en riesgo bajo, se consideran tres ciclos de BEP; y si el riesgo es intermedio o alto, cuatro ciclos. La tasa de curación es del 70% y la tasa de supervivencia a dos años es del 77%. Cuando hay contraindicación para bleomicina, se pueden dar cuatro ciclos de cisplatino y EP.

Actualmente se acepta que el esquema BEP seguido de cirugía en caso de masas residuales es el tratamiento estándar en primera línea o tratamiento primario en TCGNS diseminados y una de las opciones más utilizadas también en los seminomas[12-14]. A pesar de todo, un 30% de estos pacientes no se curan con BEP y aproximadamente un 20% morirán de su enfermedad. La gran mayoría de las recurrencias ocurren en los primeros dos años. La recurrencia mediastinal, así como la de histología no seminoma, son de peor pronóstico[15].

Los pacientes que presentan una recidiva tras la primera línea de QT tienen una probabilidad del 40% de alcanzar una segunda remisión completa con la terapia de segunda línea, pero sólo en el 20% de los pacientes será duradera, excepto en los raros casos de seminoma puro avanzado recidivado, en los cuales las perspectivas de curación con una segunda línea de QT aumentan al 55%[16-18]. En la actualidad se dispone de nuevas estrategias que incorporan nuevos fármacos, como los taxanos, o bien intensifican las dosis de fármacos conocidos, como la QT a dosis altas con rescate hematológico autólogo, que se han utilizado con éxito en pacientes con tumores germinales refractarios[19,20].

Los TCG metastásicos son neoplasias altamente curables con QT, que logran remisiones completas en el 70-80% de los casos tras la primera línea de tratamiento basada en platino; menos del 10% de estos casos presentan recurrencia de enfermedad. El 20-30% de los pacientes con TCG metastásicos son refractarios a una primera línea de tratamiento basada en platino[20]. Una proporción de pacientes con TCG con respuesta desfavorable, recurrencia o refractarios a primera línea puede ser curada con un tratamiento de segunda línea con QT a dosis convencionales o QT a altas dosis con rescate de células progenitoras hematopoyéticas[21-23].

El tratamiento de dosis convencional incluye cisplatino e ifosfamida[24-28] combinados con vinblastina[29-32] o paclitaxel[33,34], y alcanza una remisión durable en el 25-50% de los casos[35].

BIBLIOGRAFÍA

1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Practice Guidelines in Oncology: Testicular Cancer. Version 2.2017. Accessed at www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/testicular.pdf on January 9, 2017.
2. Oldenburg J, Fossá SD, Nuver J, et al. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013;24 Suppl 6:vi125-32.
3. Albers, P, Albrecht, W, Algaba, F et al. Guidelines on testicular cancer: 2015 Update. Eur Urol. 2015; 68: 1054–1068
4. SEER Cancer Statistics Factsheets: Testis Cancer. National Cancer Institute. Bethesda, MD. [accedido 9 Ene 2017]. Disponible en: http://seer.cancer.gov/statfacts/html/testis.html.
5. Yovanny RP, Godoy JI. Tumor de células germinales. Revista Med. 2008;16(2):200-214
6. Comiter CV, Benson CJ, Capeloutp CC, et al. Nonpalpable intratesticular masses detected sonographically. J Urol. 1995;154(4):1367-9.
7. Doherty FJ. Ultrasound of the nonacute scrotum. En: Raymond HW, et al. Seminars in ultrasound, CT, and MRI. Nueva York: WB Saunders; 1991. p. 131-56.
8. American Joint Commite on Cancer (AJCC). Staging System for Testis Cancer. 7th ed.; 2010.
9. International Germ Cell Consensus Classification: A prognostic factor--based staging system for metastatic Germ Cell Cancer. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. J Clin Oncol. 1997;15(2):594-603.
10. Oliver RT, Mason MD, Mead GM, et al. Radiotherapy versus single- dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. Lancet. 2005;366(9482):293-300.
11. Jeldres C, Nichols C, Pham K, et al. United States trends in patterns of care in clinical stage I testicular cancer: Results from the National Cancer Database 1998-2011. J Clin Oncol. 2014;32:5s [abstract 4519].
12. Highly DL, Wallace HJ, Albert D, et al. "Diamminodicloroplatinum in the chemotherapy of testicular tumors". J Urol. 1974;112:100.
13. Samuels ML, Johnson DE, Holoye PY. Continuous intravenous bleomycin (NSC-125066) therapy with vinblastine (NSC-49842) in stage III testicular neoplasias. Cancer Chemother Rep. 1975;59(3):563-70.
14. Einhorn LH, Donoline JP. Cis-diamminodichloroplatinum, vinblastine and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. Ann Intern Med. 1977;87(3):293-8.
15. Schabel FM Jr, Trader MW, Laster WR Jr, et al. cis-Dichlorodiamminoplatinum(ii): combination chemotherapy and cross-resistance studies with tumor of mice. Cancer Treat Rep. 1979;63(9-10):1459-73.
16. Fitzharris BM, Kaye SB, Saverymuttu S, et al. VP-16-213 as a single agent in advanced testicular tumors. Eur J Cancer. 1980;16(9):1193-7.
17. Cavalli F, Klepp O, Renard J, et al. A phase II study of oral VP-16-213 in non seminomatous testicular cancer. Eur J Cancer. 1981;17(2):245-9.
18. 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(23):1435-40.
19. Williams SD, Einhorn LH. Etoposide salvage therapy for refractory germ cell tumors: an update. Cancer Treat Rev. 1982;9:67-71.
20. Hainsworth JD, Williams SD, Einhorn LH, Birch R, Greco FA. Successful treatment of resistant germinal neoplasms with VP-16 and cisplatin: results of a Southeastern Cancer Study Group trial. J Clin Oncol. 1985;3(5):666-71.
21. Einhorn LH, Williams SD, Chamness A, et al. High-dose chemotherapy and stem–cell rescue for metastatic germ – cell tumors. N Engl J Med. 2007;357(4):340-8.
22. Salazar Soler R, Maroto Rey P, Solà Rocabert C, López López JJ. Rescue chemotherapy in testicular germ cell tumors. Arch Esp Urol. 2000;53(6):554-64.
23. Feldman DR, Sheinfield J, Bajorin DF, et al. TI-CE High-dose chemotherapy for patients treated germ cell tumors. Results and prognostic factor analysis. J Clin Oncol. 2010;28(10):1706-13.
24. Allen LM, Creaven PJ. In vitro activation of isophosphamide (NSC-109427), a new oxazaphosphorine, by rat liver microsomes. Cancer Chemother Rep. 1972;56(5):603-10.
25. Goldin A. Ifosfamide in experimental tumor systems. Semin Oncol. 1982;9:14.
26. Weibach L, Kochs R. Monotherapy with ifosfamide in the treatment of testicular tumours (non-seminomas). Proc Int Cancer Congress. 1982;13 [abstract 3596].
27. Loehrer PJ, Einhorn LH, Williams SD. VP-16 plus ifosfamide plus cisplatin as salvage therapy in refractory germ cell cancer. J Clin Oncol. 1986;4(4):528-36.
28. McCaffrey J, Mazumdar M, Bajorin D, Bosl G, Vlamis V, Motzer R. Ifosfamide-and cisplatin containing chemotherapy as first-line salvage therapy in germ cell tumors: response and survival. J Clin Oncol. 1997;5(7):2559-63.

29. Einhorn LH, Weathers T, Loehrer PJ. Second line chemotherapy with vinblastine, ifosfamide and cisplatin after initial chemotherapy with cisplatin, VP-16 and bleomycin in disseminated germ cell tumors: long-term follow-up. Proc Am Soc Clin Oncol. 1992;11:196.
30. Einhorn LH, Weathers T, Loehrer P, et al. Long term follow-up of second line chemotherapy with vinblastine, ifosfamide and cisplatin in disseminated germ cell tumors. Proc Am Soc Clin Oncol. 1996;15:598.
31. Loehrer P, Gonin R, Nichols C, Weathers T, Einhorn L. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. J Clin Oncol. 1998;16(7):2500-4.
32. Loeher PJ Sr, Lauer R, Roth BJ, et al. Salvage therapy in recurrent germ cell cancer. Ifosfamide and cisplatino plus either vinblastina or etoposide. Ann Interm Med. 1988;109(7):540-6.
33. Motzer R, Sheinfeld J, Mazumdar M, et al. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell cancer. J Clin Oncol. 2000;18(12):2413-8.
34. Kondagunta G, 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(27):6549-55.
35. Voss MH, Feldman DR, Bosl GJ, Motzer RJ. A review of second-line chemotherapy and prognostic models for disseminated germ cell tumors. Hematol Oncol Clin North Am. 2011;25(3):557-76.

CAPÍTULO **32**

Cáncer cervicouterino

G.E. Trejo Durán, B.G. Santiago Concha, R.F. García Millán, C.E. López Zavala, E.M. Gómez García

INTRODUCCIÓN

El cáncer cervicouterino (CC) es un problema de salud pública debido a su alta incidencia y mortalidad, especialmente entre mujeres en edad reproductiva.

La incidencia internacional del CC tiende a reflejar las diferencias en cultura, actitudes hacia promiscuidad sexual, e introducción y desempeño de los programas de tamizaje. Constituye un problema de salud pública, principalmente en poblaciones que tienen bajos rangos de tamizaje, combinado con una alta prevalencia de infección por el virus del papiloma humano (VPH) y conductas liberales en cuanto a prácticas sexuales[1].

A nivel mundial constituye la cuarta neoplasia más frecuente según estadísticas de Globocan para el año 2012[2], con una mortalidad de 266,000 casos/año. Estos números presentan disimilitudes dependiendo de la zona geográfica, condición socioeconómica y estado de oferta en salud de pacientes con cáncer. Los datos de los registros de cáncer a largo plazo indican disminuciones en las tasas de incidencia estandarizadas por edad del CC en las últimas décadas en la mayoría de países de Europa oriental y subsahariana. Esto se puede explicar en parte por las tendencias de infección por el VPH, y estrategias de diagnóstico y tratamiento temprano, entre las diversas poblaciones en riesgo, especialmente en países de ingresos bajos y medianos contra los países de altos ingresos, aunque hay pocas dudas de que la incidencia de infección por VPH haya aumentado en muchas poblaciones. Una epidemia de cáncer cervical se ha evitado, en parte, mediante la detección y el tratamiento eficaz de las lesiones cervicales preinvasoras.

En México, el CC es un problema de salud pública; según la estadística del INEGI del 2012, representa el 9.7% de la ocupación hospitalaria, sólo por debajo del cáncer de mama[2]. Un reporte realizado de forma independiente en la población mexicana revela datos sobre incidencia y ajustada por edad (Tabla 1), que sitúan a la población mexicana lejos de los datos de salud de países desarrollados y semejantes a Centroamérica y países en vías de desarrollo, así como por encima de la media de incidencia a nivel mundial[2].

Tabla 1.

Indicador	México	América Central	A nivel mundial
Nuevos casos por año	13,960	18,792	527,624
Incidencia x 100,000 mujeres por año	23.7	23.1	15.1
Incidencia ajustada por edad	23.3	23.5	14
Riesgo acumulado (%) a los 75 años de edad	2.3	2.3	1.4

Adaptado de Human Papillomavirus and Related Diseases Report México.
Version disponible en: www.hpvcentre.net on 7 October 2016.

FACTORES DE RIESGO

El CC se ha relacionado con los siguientes factores de riesgo: bajo nivel sociocultural, inicio temprano de actividad sexual, múltiples parejas sexuales, infección por el VPH, infección por el VIH y tabaquismo[1,5].

Hasta hace algunos años las razones para esas asociaciones sólo eran especulaciones; sin embargo, actualmente los datos epidemiológicos combinados con los resultados de estudios moleculares son suficientes para identificar al VPH como el agente etiológico más importante en el desarrollo de esta neoplasia (Gunderson). Existen más de 200 tipos, y aproximadamente 40 de ellos infectan al epitelio cervical. El VPH tipo 16 es el genotipo más carcinogénico y ocurre aproximadamente en el 55-60% de todos los carcinomas cervicales. El VPH 18 es el segundo tipo más carcinogénico y ocurre en el 10-15% de todos los tumores[5,7]. En mujeres mexicanas se han identificado los tipos de alto riesgo 16 y 18 hasta en el 80% de los casos de cáncer cervical invasor[1,4,5].

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA

El tipo histológico más frecuente es el carcinoma epidermoide (91.5%), seguido por el adenocarcinoma (3.7%) y el carcinoma adenoescamoso (1.7%). Existen otras neoplasias poco frecuentes como los melanomas, linfomas y sarcomas primarios del cérvix[5,7].

HISTORIA NATURAL

En la unión escamocolumnar del cérvix (zona de transformación) ocurren cambios metaplásicos continuos de mayor actividad en la etapa embrionaria, durante la pubertad y durante el primer embarazo, los cuales declinan después de la menopausia, y éste es el sitio donde se origina el carcinoma de células escamosas.

Las lesiones invasivas son frecuentemente asociadas con lesiones preinvasoras adyacentes o enfermedad *in situ*. Diversos estudios han demostrado el largo proceso de transformación desde la enfermedad preinvasora hasta el cáncer cervical invasor.

La invasión directa se extiende fuera del cuello uterino, a través de los ligamentos de fijación, conducto endocervical, endometrio o hacia la vagina. En etapas más avanzadas infiltra la vejiga y el recto.

La diseminación ganglionar ocurre de manera ordenada, ya que el drenaje linfático del cérvix se encuentra organizado en tres plexos que se anastomosan entre ellos y drenan la mucosa, la capa muscular y la capa serosa. Los primeros ganglios afectados son los paracervicales, posteriormente los parametriales, paraureterales, obturatrices, hipogástricos, ilíacos externos y comunes, presacros y paraaórticos. Y en fases más avanzadas invaden los ganglios mediastinales y paraaórticos.

Las metástasis por vía hematógena en raras ocasiones se detectan durante el diagnóstico[7,8].

Manifestaciones clínicas

Las mujeres en etapa temprana usualmente no presentan síntomas, ya que estos no comienzan hasta que una lesión preinvasora se torna un cáncer invasor, el cual crece hacia los tejidos adyacente; y cuando esto ocurre, los síntomas más comunes son: a) sangrado vaginal anormal, puede ser poscoital, intermenstrual o posmenopáusico; b) secreción vaginal inusual, con contenido seroso o sanguinolento y fétido; c) dolor durante el coito vaginal, y d) palpación de tumor en cérvix que podrá ser visto en especuloscopia simple.

En etapas localmente avanzadas, la paciente podrá presentar dolor pélvico, edema de extremidades inferiores, ganglios inguinales palpables, secreción fétida transvaginal y presencia de fístula urinaria o rectal hacia la vagina; y al tacto vaginal el tumor destruye el cérvix e infiltra la vagina, con dolor a la palpación vaginal y rectal.

ESCRUTINIO

La meta fundamental del escrutinio es prevenir la morbilidad y mortalidad por cáncer cervical, y la prueba estándar es la citología cervicovaginal, la cual tiene una sensibilidad del 78% y una especificidad del 96-99% en el diagnóstico de lesiones preinvasoras. La edad a la que debe iniciarse el escrutinio es a los 21 años, de acuerdo a las recomendaciones internacionales; no obstante, la norma oficial mexicana señala que debe realizarse entre los 25 y 64 años de edad o al inicio de la vida sexual[5-7].

Para las mujeres en el grupo de edad de los 21 a 29 años con dos o más resultados de citología negativos consecutivos se recomienda realizarse cada tres años5.

DIAGNÓSTICO

Una vez que se ha detectado mediante el escrutinio una lesión maligna temprana, las pacientes deben ser evaluadas a través de una colposcopía, citología y toma de biopsia.

En el caso del cáncer cervical invasor, el interrogatorio y la exploración física son fundamentales para la estadificación. En los tumores localmente avanzados deben realizarse pruebas de funcionamiento hepático, además de los estudios rutinario y la tomografía computarizada o resonancia magnética. La cistoscopía y la rectosigmoidoscopía se solicitarán en caso de sospecha de invasión vesical o rectal[7,8].

ESTADIFICACIÓN

El sistema de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) es el más aceptado en todo el mundo, y en la actualización de 2010 identifica las diferentes etapas clínicas (Tabla 2), demostrando una relación directa entre la extensión locorregional, el estado ganglionar, la enfermedad a distancia (Tabla 2) y la supervivencia global a cinco años, así como la supervivencia libre de recurrencia. Subrayando así a éstos como los principales factores pronósticos para esta enfermedad.

Para una estadificación adecuada, la *FIGO Committee on Gynecologic Oncology* recomienda la realización de:

- Biopsia confirmatoria de la lesión cervical.
- Análisis de biometría hemática, prueba de función renal y hepática.
- Examen pélvico bajo sedación.
- Cistoscopía.
- Sigmoidoscopia.

Tabla 2. Estadificación del CC (FIGO, 2009)	
Estadio I **IA**	**Estrictamente confinado al cuello uterino** **Cáncer invasor identificado sólo a través del microscopio**
IA1	Invasión al estroma no mayor de 3 mm de profundidad y no más de 7 mm de extensión superficial
IA2	Invasión del estroma mayor de 3 mm, pero no más de 5 mm de profundidad
IB	**Lesión clínicamente visible confinada al cérvix** **Lesiones preclínicas**
IB1	Lesiones clínicas no mayores de 4 cm
IB2	Lesiones clínicas mayores de 4 cm
Estadio II	**Se extiende más allá del cuello uterino, pero no a la pared pélvica** **El carcinoma involucra la vagina, pero no el tercio inferior**
IIA1	Lesiones clínicas no mayores de 4 cm
IIA2	Lesiones clínicas mayores de 4 cm
IIB	**Involucramiento parametrial sin llegar a la pared pélvica**
Estadio III	**El carcinoma se extiende hacia la pared pélvica o afecta al tercio inferior de la vagina, o existe hidronefrosis o insuficiencia renal**
IIIA	**Se extiende al tercio inferior de la vagina**
IIIB	Se extiende hasta la pared pélvica o provoca hidronefrosis, o insuficiencia renal o todas ellas
Estadio IV	**El carcinoma invade la mucosa de la vejiga o el recto y/o se extiende más allá de la pelvis verdadera**
IVA	El carcinoma invade la mucosa de la vejiga o el recto
IVB	Diseminación a órganos a distancia

- Tomografía computarizada.
- Resonancia magnética.
- Tomografía por emisión de positrones.

En el grupo de pacientes con enfermedad localmente avanzada IB a IVA clínicos, actualmente existe evidencia de la necesidad de estudios de imagen complementarios, los cuales pueden establecer con mejor eficacia la extensión de la enfermedad y planea tratamientos más dirigidos. Por ejemplo, la tomografía computarizada tiene una eficacia de estadificación del estado ganglionar alrededor del 94%; por otro lado, la imagen por resonancia magnética se debe considerar el estándar de oro para la evaluación de la extensión parametrial (eficacia del 81%), y la tomografía por emisión de positrones provee una sensibilidad y especificidad mayor al 99% en la determinación del estado ganglionar (en ganglios mayores de 5 mm), como establecen los lineamiento de manejo del CC de la *National Comprehensive Network* en su versión 2 del año 2014[10].

TRATAMIENTO

El tratamiento en etapas clínicas tempranas es quirúrgico, en etapas avanzadas la terapia de elección es la radioterapia concomitante con quimioterapia y en pacientes con metástasis a distancia se recomienda el tratamiento con quimioterapia o cuidados paliativos.

Etapa clínica preinvasiva (*in situ*)

El tratamiento es con cono o escisión electroquirúrgica. Otras opciones incluyen láser, crioterapia o histerectomía simple.

Etapas clínicas invasivas

Etapa clínica IA

Histerectomía total abdominal o traquelectomía.

En caso de realizar biopsia con cono, éste debe obtenerse con márgenes negativos y debe realizarse seguimiento estrecho (mujeres con deseo de preservar su fertilidad).

Etapa clínica IA1 (sin permeación linfovascular)

Realizar biopsia con cono con márgenes quirúrgicos negativos, preferiblemente de 3 mm. Si los márgenes son positivos, se realizará nueva biopsia con cono o traquelectomía. En esta etapa clínica sin invasión linfovascular, las posibilidades de metástasis ganglionar son menores al 1%, por lo que el tratamiento con cono es una opción en pacientes que desean preservar la fertilidad. La histerectomía simple es una opción en las pacientes con paridad satisfecha o que no desean la preservación de la fertilidad. El

objetivo de la biopsia con cono es remover el ectocérvix y el canal endocervical. Con este procedimiento se obtiene un espécimen intacto para la evaluación histopatológica. El mismo principio debe ser buscado con otros métodos como LEEP.

Etapa clínica IA1 (con permeación linfovascular)

Biopsia con cono con márgenes quirúrgicos negativos, preferiblemente de 3 mm. Si los márgenes son positivos, se realizará nueva biopsia con cono o traquelectomía. En caso de documentarse permeación linfovascular (PLV), se debe realizar disección ganglionar pélvica. Otra opción aceptable es realizar traquelectomía radical con disección ganglionar pélvica[9].

Etapa clínica IA2

Realizar histerectomía con disección ganglionar pélvica.

Radioterapia

En etapas tempranas, las pacientes que no son susceptibles de un abordaje quirúrgico pueden ser tratadas mediante radioterapia en la modalidad de braquiterapia. Las dosis de tratamiento con esta modalidad son de 65 a 75 Gy con braquiterapia de baja tasa de dosis (BTD) o con braquiterapia de alta tasa de dosis (ATD), en la cual habitualmente se utilizan seis aplicaciones de 7 Gy. De existir factores patológicos de alto riesgo de recurrencia, se sugiere tratar como IB.

Etapas clínicas IB1 y IIA1

El tratamiento consiste en histerectomía radical + disección ganglionar pélvica o radioterapia externa.

En pacientes que no desean preservar la fertilidad, la histerectomía radical con disección pélvica es un tratamiento adecuado para pacientes en estadios IA, IB y IIA, ya que permite la resección amplia del tumor e incluye la escisión de la mayor parte de los ligamentos cardinales y uterosacros, la extirpación de la parte superior del canal vaginal (1-2 cm), además de los ganglios pélvicos. Este tipo de cirugía se puede realizar con laparoscopia o laparotomía.

En pacientes con interés en la preservación de la fertilidad el tratamiento con traquelectomía con linfadenectomía laparoscópica ha sido descrito como una opción para pacientes con estadios clínicos IA2 y IB1 con tumores de 2 cm o menos. El cérvix, la parte superior de la vagina y ligamentos son removidos al igual que en una histerectomía tipo B, con la diferencia de que el cuerpo uterino es preservado. Con este tipo de tratamiento quirúrgico se ha reportado que hasta el 72% de las pacientes logran una gestación de 37 semanas y más[10].

Ganglio centinela

La técnica del ganglio centinela ha sido descrita como parte del manejo quirúrgico de pacientes con ECI de CC. Los mejores resultados han sido descritos en tumores de 2 cm y menos. Consiste en la inyección de un colorante o de un marcador radioactivo en el cérvix uterino, por lo general en 2-4 puntos. Posteriormente, los ganglios son identificados durante la cirugía, ya sea mediante visualización directa o con un detector.

Otra opción de tratamiento es la radioterapia definitiva (dosis a pelvis con radioterapia externa de 45 a 50 Gy en fracciones de 1.8-2 Gy), seguido de braquiterapia cuatro fracciones de 7 Gy con ATD o 35 Gy con BTD.

Etapas clínicas IB2-IVA

Radioterapia concomitante con quimioterapia.

- RTE: dosis a pelvis con radioterapia externa de 45 a 50 Gy en fracciones de 1.8-2 Gy, en un lapso de cinco semanas, seguido de braquiterapia cuatro fracciones de 7 Gy con ATD o 35 Gy con BTD.
- Quimioterapia: el agente de elección es el cisplatino semanal, el cual se aplica durante la radioterapia externa como radiosensibilizador[11-13].

Si se documentan ganglios retroperitoneales positivos, en conjunto con un equipo multidisciplinario considerar realizar disección ganglionar de dicho nivel, y de resultar positivos, tratar con radioterapia con campo extendido a retroperitoneo.

Etapa clínica IVB (pacientes con metástasis)

Las pacientes con metástasis a distancia son tratadas con quimioterapia. Estas pacientes con síntomas por actividad tumoral como dolor y sangrado son susceptibles de tratamiento con radioterapia o cirugía[16].

Tratamiento postoperatorio

Radioterapia adyuvante (postoperatoria)

Después del tratamiento con cirugía, las pacientes con factores de alto riesgo de recurrencia como tamaño del tumor de 4 cm y mayor, PLV e invasión de > 1/3 del estroma, se benefician del tratamiento con radioterapia postoperatoria. En el estudio GOG 92 las pacientes que presentaron dos o más factores de riesgo fueron tratadas con

Tabla 3.	
Control local	**Supervivencia**
IA: 95-100%	IA: 95-100%
IB1: 90-95%	IB1: 85-90%
IB2: 60-80%	IB2: 60-70%
IIA: 80-85%	IIA: 75%
IIB: 60-80%	IIB: 60-85%
IIIA: 60%	IIIA: 25-50%
IVA: 30%	IVA: 15-30%
	IVB: < 10%
11	

radioterapia a pelvis con dosis de 46 a 50.4 Gy. Se observó que la radioterapia reduce la recurrencia local y a distancia de un 31 a un 18%, con mejoría en la supervivencia libre de progresión de un 65 a un 78%[17].

Radioterapia-quimioterapia concomitante adyuvante

El estudio GOG 92 demostró beneficio del tratamiento postoperatorio con quimioterapia y radioterapia en pacientes con los siguientes factores: ganglios positivos, márgenes positivos y parametrios positivos. El tratamiento combinado mejoró la supervivencia libre de progresión de un 80 a 63%, y la supervivencia global del 81 al 71%. Un análisis adicional demostró que el tratamiento con quimioterapia y radioterapia mejoró la recurrencia local en un 50% y las metástasis a distancia en un 30%[16].

PRONÓSTICO

Las probabilidades de control local y de supervivencia en pacientes con CC está estrechamente relacionado con la etapa clínica, como se observa en la tabla 3[17].

VIGILANCIA

La vigilancia en pacientes con CC se realizará, con base en el consenso internacional, dividendo a las pacientes en grupos de riesgo para la recurrencia según la etapa en el momento del diagnóstico y el tratamiento recibido. En términos generales, se considera que la vigilancia bianual es suficiente en pacientes de bajo riesgo, y para pacientes de alto riesgo de recurrencia se recomienda cada tres meses los primeros dos años y de forma bianual del tercero al quinto año; posteriormente de forma anual. Se considera un pilar para el seguimiento la educación de la paciente a cerca de la reducción del peso corporal, cese del tabaquismo y la instrucción sobre los datos de alarma, como flujo fétido o sangrado transvaginal, pérdida de peso o tos persistente[19,20].

La citología cervicovaginal en la vigilancia es de poca utilidad, especialmente en pacientes en etapa clínica I y II. Los estudios de imagen como tomografía y resonancia no están rutinariamente recomendados en ausencia de síntomas o datos clínicos de enfermedad[19,20].

BIBLIOGRAFÍA

1. Gunderson L, Thomas G. Clinical Radiation Oncology. 3.ª ed. 2012. p. 1183-5.
2. Globocan, 2012. GLOBOCAN 2012 (IARC). Section of Cancer Information.
3. Lindsey A, Bray F, Ferlay J. Global cancer statistics, 2012.
4. Frias M. Cáncer cervicouterino en el Instituto Nacional de Cancerología. Rev Inst Nal Cancerología. 1999;45(4):251-2.
5. Saslow D, Solomon D, Lawson H. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. Am J Clin Pathol. 2012;137(4)516-42.
6. Norma oficial Mexicana NOM-014-ssa2-1994 para la prevención y control del cáncer del cuello del útero.
7. De Vita V, Steven L, Eifel P, Berek J. Cancer Principles and Practice of Oncology. 9.ª ed. Cancer of the cervix. p. 1311-5.
8. Halperin, Edward C, Pérez C. Pérez and Brady´s Principles and Practice of Radiation Oncology. 6.ª ed. Uterine Cervix; 2013. p. 1355-60.
9. Sasieni P, Castanon A, Cuzick J. Screening and adenocarcinoma of the cervix. Int J Cancer. 2009;125(3):525-9.
10. KatoT, Takashima A, Kasamatsu T, et al. Clinical tumor diameter and prognosis of patients with FIGO stage IB1, cervical cancer (JCOG0806-A). Gynecol Oncol. 2015;137(1):34-9.
11. Coia L, Won M, Lanciano R, Marcial VA, Martz K, Hanks G. The patterns of care outcome study for cancer of the uterine cervix. Results of the second national practice survey. Cancer. 1990;66(12):2451-6.
12. Wang SS, Carreon JD, Gómez SL, et al. Cervical cancer incidence among 6 asian ethnic groups in the United States, 1996 through 2004. Cancer. 2010;116(4):949-56.
13. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. N Engl J Med. 1999;340(15):1154-61.
14. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. N Engl J Med. 1990;340(15):1144-53.
15. Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic adiation for high-risk cervical cancer. N Engl J Med. 1999;340(15):1137-43.
16. Thigpen T, Shingleton H, Homesley H, et al. Cis-platinum in treatment of advanced o recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a phase II study of the Gynecologic Oncoloy Group. Cancer. 1981;48(4):899-903.
17. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in stage IB cervical carcinoma with por prognostic features: follow-upof a gynecologic oncology gropu study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;65(1):169-76.
18. Peters WA III, Liu PY, Barrett RJ, et al. Concurrente chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer if the cervix. J Clin Oncol. 2000;18(8):1606-13.
19. Yahya S, Bhatt L, King M. Survival and Toxicity Following Chemoradiation for Carcinoma of the Cervix - Impact of Multiple-phase Treatment and Shielding. Anticancer Res. 2015;35(10):5567-74.
20. Elit L, Fyles AW, Devries MC, et al. Follow-up for women after treatment for cervical cancer: a systematic review. Gynecol Oncol. 2009;114(3):528-35.

CAPÍTULO 33

Cáncer de cuerpo uterino

A.M. Alavez y M.Á. Farías Alarcón

El adenocarcinoma de endometrio (también conocido como cáncer endometrial, cáncer uterino o carcinoma del cuerpo uterino) es la malignidad más común del tracto genital femenino en los EE.UU. Se estima que 61,380 nuevos casos de cáncer uterino ocurrirán en 2015[1]. Los sarcomas uterinos son malignidades poco comunes; aproximadamente un 3% de todos los cánceres uterinos[2].

El cáncer endometrial es la enfermedad pélvica ginecológica maligna más común en mujeres y es la segunda más prevalente entre mujeres; comprende el 6% de todos los tumores.

INTRODUCCIÓN

Cada año, cerca de 49,000 mujeres son diagnosticadas con cáncer uterino y aproximadamente 8,000 mujeres sucumben ante la enfermedad[3]. La gran mayoría de los tumores uterinos son adenocarcinomas, y menos del 5% de éstos son sarcomas uterinos.

ADENOCARCINOMA ENDOMETRIAL

Epidemiología

El adenocarcinoma endometrial suele ser diagnosticado entre mujeres mayores, con un pico de incidencia en la sexta década de la vida. La media de edad en el momento del diagnóstico es de 61 años; la mayoría de las mujeres lo presentan entre los 50 y 60 años, aunque el 90% de los casos ocurren en mujeres con unos 50 años, y es más comúnmente diagnosticado en mujeres blancas, comparado con mujeres no blancas. Estos tumores pueden ser categorizados en dos tipos según los factores clínicos, epidemiológicos y patológicos[4]:

- Tipo I: el carcinoma endometrial sigue un camino estrógeno dependiente y se presenta en mujeres jóvenes, obesas o perimenopáusicas. La lesión precursora es hiperplasia atípica. Estos tumores comprenden la mayoría de los cánceres endometriales, están limitados al útero y tienen un pronóstico favorable por ser generalmente de bajo grado.
- Tipo II: los carcinomas endometriales perecen desarrollarse independientemente de la exposición de estrógenos y se asocian con enfermedad de alto grado. Suelen presentarse más frecuentemente en mujeres negras y crecen en un ambiente de endometrio atrófico. Comparado con los cánceres del tipo I, las mujeres tienden a ser diagnosticadas a una edad mayor y en etapas tardías. Los subtipos histológicos son más agresivos e incluso confieren un peor pronóstico global.

En aproximadamente el 70% de los pacientes con adenocarcinoma de endometrio, la neoplasia invasiva está confinada al útero en el momento del diagnóstico[5].

Cerca del 75% de las mujeres con cáncer de endometrio presentan enfermedad en etapas tempranas y cerca del 90% presentan sangrado uterino anormal. Aproximadamente el 72% de los cánceres de endometrio son etapa I; el 12%, etapa II; el 13%, etapa III, y el 3%, etapa IV[6].

Factores de riesgo

Los factores de riesgo para el desarrollo del cáncer de endometrio de tipo I incluyen estados relacionados con el exceso de estimulación estrogénica. Éstos incluyen nuliparidad, administración de estrógenos sin oposición, exposición a tamoxifeno, síndrome de ovario poliquístico y obesidad. Se sabe que la alta paridad, tabaquismo y uso de anticonceptivos con estrógenos-progestágenos disminuyen el riesgo. Por contra, aún no han sido identificados los factores de riesgo específicos para el cáncer endometrial de tipo II.

El riesgo de cáncer de endometrio aumenta después del tratamiento con tamoxifeno para el cáncer de mama invasivo; sin embargo, el beneficio neto supera ampliamente el riesgo. Los cánceres endometriales que ocurren después de la terapia con tamoxifeno no parecen ser de un tipo diferente ni suelen tener un peor

pronóstico que los de las pacientes no tratadas con tamoxifeno[7].

Los factores genéticos contribuyen sólo a un 10% de los cánceres de endometrio, la mayoría debidos a cáncer colorrectal no polipósico hereditario, también conocido como síndrome de Lynch y, en menor grado, al síndrome de Cowden. Ambas condiciones genéticas tienen un patrón de herencia autosómica dominante.

Mientras que no está claro si mutaciones individuales de *BRCA1* y *BRCA2* tienen un riesgo incrementado, parece haber un riesgo elevado para pacientes con cáncer de mama, probablemente debido a factores de riesgo compartidos.

La incidencia del cáncer endometrial se está incrementando debido a la expectativa de vida incrementada y a la obesidad *(National Comprehensive Cancer Network)*.

Patogénesis

No hay un evento molecular solitario que provoque el crecimiento de un cáncer endometrial. Sin embargo, los carcinomas endometriales de tipo I y tipo II están asociados con distintos cambios moleculares: los adenocarcinomas endometriales tipo I están asociados con mutaciones que abarcan vías de *PTEN* o muestran evidencia de inestabilidad microsatelital. Los tumores tipo II están asociados con mutaciones de *p53* y mutaciones que abarcan *HER2/neu*[8,9].

Histopatología

La Organización Mundial de la Salud clasifica el adenocarcinoma endometrial dentro de muchos tipos, incluyendo el endometrioide, seroso y de células claras, entre las variantes más comunes[10]. Otra variante de carcinoma endometrial es el carcinosarcoma, el cual suele tener una histología de alto riesgo.

El carcinoma endometrioide es el cáncer endometrial más común, pues abarca el 75-80% de todos los casos. Estos cánceres ocurren con grados de diferenciación variantes caracterizados histológicamente por grados. Los carcinomas endometrioides bien (grado I) o moderadamente (grado II) diferenciados son considerados carcinomas endometriales tipo I. Bajo el microscopio éstos pueden tener diferentes grados de complejidad, como crecimiento de espalda con espalda, cribiforme o confluyente. En contraste, los adenocarcinomas endometrioides pobremente diferenciados (grado III) son tumores más agresivos y algunos expertos los clasifican como tumores tipo II. Los adenocarcinomas endometrioides grado III están caracterizados por al menos un 50% de un patrón de crecimiento sólido o atipia nuclear prominente[10].

Los carcinomas serosos (previamente referidos como papilar seroso) constituyen el 5-10% de los carcinomas endometriales. Estos cánceres son típicamente irregulares en su apariencia histológica, con bifurcación papilar y células solitarias caracterizadas por un nucléolo grande y prominente. Estos tumores son característicos del carcinoma endometrial tipo II y son uniformemente agresivos, independientemente de la etapa.

Los carcinomas de células claras se caracterizan por un citoplasma claro y están asociados con un alto grado de atipia celular. Los patrones arquitectónicos típicos incluyen variantes sólidas, papilares y tubuloquísticas. Al igual que los carcinomas serosos, los carcinomas de células claras son también considerados como tumores tipo II. Son una variante agresiva, la cual puede no responder bien a la quimioterapia[11].

Los carcinomas indiferenciados del endometrio están caracterizados por hallazgos específicos, entre los que se encuentran: un patrón predominantemente no cohesivo proliferativo, células monótonas de tamaño heterogéneo sin pleomorfismo nuclear marcado y carencia de diferenciación glandular[10]. Además, estos tumores se caracterizan por una actividad mitótica marcada y evidencia de necrosis extensiva.

Los carcinosarcomas son carcinomas metaplásicos compuestos de elementos epiteliales (carcinomatosos) y mesenquimales (sarcomas). El elemento sarcomatoso es histológicamente definido por ser al mismo tiempo homólogo (p. ej., sarcoma creciendo del tejido nativo del útero) o heterólogo (p. ej., elemento de sarcoma que no es nativo del útero). Las lesiones metastásicas debidas al carcinosarcoma más comunes son del elemento epitelial.

Cuadro clínico

El signo clásico de presentación del cáncer endometrial es un sangrado uterino anormal. Sin embargo, se pueden ver otros síntomas, como edema, dolor pélvico o dispareunia. A pesar de esto, los cánceres endometriales tipo II pueden no presentar síntomas hasta que la enfermedad avanzada está presente. En ese momento, los síntomas sistémicos (náuseas, vómitos, cambio en los hábitos intestinales, anorexia) pueden estar presentes.

Diagnóstico

El diagnóstico del cáncer endometrial suele basarse en una biopsia endometrial o dilatación y curetaje. Si la muestra es negativa pero la sospecha clínica es alta, deberá garantizarse una futura evaluación, que puede ser realizada por muestras endometriales repetidas (preferiblemente biopsia), uteroscopia diagnóstica o imagen pélvica (típicamente ultrasonografía o resonancia magnética).

Etapificación

El carcinoma endometrial, que incluye carcinosarcoma, es quirúrgicamente etapificado siguiendo el sistema de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia. La técnica de estadiaje requiere histerectomía total y salpingooferectomía. Si la linfadenectomía es o no requerida para todos los casos de adenocarcinoma endometrial es aún controversial[12].

Factores pronósticos

El pronóstico del cáncer endometrial recién diagnosticado está ilustrado por la delineación de los tumores dentro de los grupos de riesgo, usados para ambos pronósticos y como información en la decisión de los tratamientos.

- Bajo riesgo: éstos incluyen tumores con características de bajo riesgo, que incluyen de grado bajo o intermedio, mínima o no invasión miometrial y ausencia de invasión del espacio linfovascular. Estos pacientes tienen un excelente pronóstico posterior a la cirugía y una sobrevida esperable de más del 90%.
- Riesgo intermedio: éstos incluyen cánceres confinados al útero con invasión a miometrio (etapa IA o IB) o invasión estromal cervical oculta (etapa II). Estos pacientes tienen aproximadamente un 80% de oportunidad de supervivencia global (SG). Factores adicionales dividen este grupo en enfermedad con riesgo alto y con riesgo bajo-intermedio, incluyendo invasión miometrial profunda, grado de diferenciación II o III, o presencia de invasión linfovascular. Los criterios de riesgo alto-intermedio usados por el Grupo de Ginecología Oncológica para fines de estudios clínicos incluyen pacientes de cualquier edad con estos tres factores (grado II o III, invasión fuera de 1/3, presencia de linfovascular invasión), pacientes de 50-69 años de edad con dos factores o pacientes de 70 o más años con un solo factor[13]. En ausencia de estos factores de riesgo adicionales, los pacientes son considerados a tener riesgo bajo-intermedio.
- Alto riesgo: mujeres con carcinoma de células claras o carcinoma seroso, o mujeres con carcinosarcoma constituyen el grupo de alto riesgo, sin importar la etapa en el momento del diagnóstico. E incluso se incluyen mujeres con cáncer endometrial etapa III que hayan sido óptimamente resecadas. Estos pacientes tienen un riesgo incrementado para recurrencia y muerte.

Tratamiento adyuvante

- Riesgo bajo y bajo-intermedio: las mujeres en este grupo tienen un excelente pronóstico después de la cirugía, y el riesgo de la radioterapia (RT) adyuvante es mayor que el beneficio. Además, la terapia endocrina adyuvante no está indicada. Un metaanálisis de progestágenos adyuvantes no mostró beneficios en el riesgo de mortalidad a cinco años comparado con vigilancia postoperatoria[14].
- Riesgo alto-intermedio: a las mujeres con este riesgo se las debe garantizar terapia adyuvante debido al riesgo elevado de recurrencia local. Para la mayoría de los pacientes, la braquiterapia vaginal es suficiente. Esto fue demostrado en el estudio de RT postoperatoria para cáncer endometrial PORTEC 2, el cual comparó braquiterapia vaginal y pélvica, y mostró que estos tratamientos fueron equivalentes y resultaron en similares rangos de recurrencia regional o a distancia[15-16].
- No hay una indicación para la quimioterapia adyuvante en este selecto grupo de mujeres. Sin embargo, un estudio aleatorizado conducido por el Grupo de Ginecología Oncológica (GOG 249) buscó caracterizar el beneficio del tratamiento de modalidad combinada (braquiterapia vaginal más quimioterapia con carboplatino/paclitaxel) comparado con radiación total a pelvis[17].
- Alto riesgo: las mujeres con enfermedad de alto riesgo deben ser tratadas con quimioterapia sistémica adyuvante, la cual ha reemplazado el uso de terapia con radiación. Esto estuvo basado en los resultados del GOG 122, un estudio en fase III aleatorizado que comparó radiación a abdomen completo con quimioterapia de ocho ciclos de cisplatino/doxorubicina en etapas III/IV con tumor residual mínimo posterior a cirugía[18]. La quimioterapia incrementó significantemente la supervivencia libre de progresión (SLP) (*hazard* ratio [HR]: 0.71; intervalo de confianza [IC] 95%: 0.55-0.91) y la SG (HR: 0.68; IC 95%: 0.52-0.89). Esto se traduce en una SLP a cinco años del 42 versus 38%, y en una SG del 53 y 42% para quimioterapia versus RT, respectivamente.

Aún no se sabe si combinando RT con quimioterapia se pueden mejorar los resultados. Esto está siendo evaluado en el estudio GOG 258, el cual está abierto para mujeres con cáncer endometrial de alto riesgo, y compara cisplatino concomitante con radiación dirigida al tumor seguida por carboplatino y paclitaxel versus carboplatino y paclitaxel solos[19].

- Enfoque a la etapa temprana de carcinoma seroso y de células claras: a pesar de la etapa, pacientes con carcinoma seroso o de células claras están en riesgo incrementado de recaída y muerte comparados con aquéllos de etapa similar de los cánceres endometrioides tipo I. De esta manera, la terapia adyuvante es generalmente garantizada para enfermedad en

etapas I y II, aunque las mujeres con carcinoma seroso limitado al endometrio pueden ser candidatas apropiadas para vigilancia[20]. El carcinoma de células claras puede ser menos sensible a quimioterapia[12]. Así pues, sería razonable tratar los cánceres de células claras con terapia local de radiación en un esfuerzo por reducir el riesgo de recurrencia.

- Carcinosarcoma: el tratamiento adyuvante es usualmente administrado para carcinosarcoma. Una excepción puede ser para enfermedad etapa IA, en la cual el pronóstico es bueno siguiendo la citorreducción quirúrgica. Sin embargo, para etapa IB y mayor, la quimioterapia adyuvante es rutinariamente administrada. Basándose en el estudio GOG 232B, carboplatino y paclitaxel han reemplazado considerablemente el tratamiento basado en ifosfamida en el terreno adyuvante[21].

El beneficio de la quimioterapia en lugar de la RT fue demostrado en el estudio GOG 150, en el cual 206 mujeres con etapa I-IV fueron aleatorizadas a radiación abdominal completa o a tres ciclos de ifosfamida más cisplatino[22]. Comparado con la radiación abdominal completa, la quimioterapia resultó en un menor riesgo de muerte (HR: 0.79; IC 95%: 0.5-1.2) y un menor riesgo de recurrencia con significancia estadística (HR: 0.79; IC 95%: 0.5-0.8).

Enfermedad metastásica

No existe un paradigma simple para el enfoque de mujeres con enfermedad metastásica. Las opciones dependen en la extensión de la enfermedad metastásica:

- Recurrencia en el ápex vaginal: las pacientes con cáncer endometrial tienen menos de un 10% de riesgo de recaída local en el ápex vaginal. Sin embargo, estas mujeres son candidatas para terapia local con RT (si no se había administrado previamente) o resección quirúrgica. Sin embargo, la resección puede requerir exenteración pélvica para asegurar la resección completa de la enfermedad.
- Recurrencia en la pelvis: las pacientes con enfermedad localmente avanzada recurrente pueden ser candidatas para citorreducción o exenteración pélvica. Sin embargo, es importante realizar una reetapificación completa para asegurar que la extensión de la enfermedad es identificada y que la resección completa es posible.
- Enfermedad metastásica extraabdominal: las pacientes con enfermedad por fuera de la pelvis son mejor manejadas con quimioterapia. El enfoque para estas pacientes depende de qué quimioterapia adyuvante recibieran anteriormente. No hay evidencia de un intervalo libre de platino para pacientes con cáncer endometrial.

Opciones de tratamiento médico

- Quimioterapia combinada: el tratamiento de combinación estándar para la primera línea de tratamiento de enfermedad metastásica es doxorubicina, cisplatino y paclitaxel. Esto fue demostrado en el estudio GOG 177, el cual comparó taxol +antraciclina + cisplatino (TAP) con doxorrubicina +cisplatino (AP) en mujeres con enfermedad recurrente o carcinoma endometrial metastásico[23]. Comparado con AP, TAP resultó en una mejoría significativa en los rangos de respuesta global (57 vs. 34%), SLP (8 vs. 5 meses) y SG (15 vs. 12 meses), aunque a expensas de un mayor rango de neuropatía grado III (12 vs. 1%).

Más recientemente se han presentado los resultados del estudio GOG 209, el cual compara carboplatino y paclitaxel con TAP en pacientes con carcinoma endometrial previamente no tratado, recurrente, avanzado o metastásico (excluyendo carcinosarcoma)[24]. Tal como lo presentado en la reunión anual de la Sociedad de Oncología Ginecologica (SOG) en 2012, no hubo diferencia significativa en rangos de respuesta global (51% en ambos brazos), SLP (13 meses en ambos brazos) ni SG (37 vs. 40 meses, respectivamente). Se espera mayor seguimiento de este estudio.

- Quimioterapia en monoterapia: múltiples agentes son activos en carcinomas endometriales previamente tratados, aunque la duración de las respuestas es relativamente corta y la SG media en estudios clínicos es típicamente menor de 12 meses. Éstos incluyen ixabepilona[25], ifosfamida[26], topotecan[27] y oxaliplatino[28].
- Terapia endocrina: para pacientes con síntomas limitados relacionados a la enfermedad metastásica, la terapia endocrina es una alternativa razonable a la quimioterapia. Mientras que la mayoría de los estudios sugieren que la manipulación hormonal es efectiva en tumores de bajo grado, existe evidencia de que los tumores de alto grado también responden al tratamiento. Por ejemplo, medroxiprogesterona (800 mg/día) resulta en un 40, 15 y 2% de respuestas en pacientes con cánceres grado I, II y III, respectivamente[29].

SARCOMA UTERINO

Incidencia y epidemiología

El sarcoma uterino comprende un grupo de tumores heterogéneos, entre los que destacan leiomiosarcoma, sarcoma estromal endometrial (SEE) y adenosarcoma entre las variantes más comunes. Estos tumores son raros, con una incidencia del 3-7%/100,000 en los EE.UU.[30].

En 2012, según una revisión sistemática de datos de 1970 a 2012, el leiomiosarcoma fue el subtipo más común

(63%), seguido por el SEE (21%). El adenosarcoma fue el menos común.

Tal como el carcinosarcoma, las mujeres negras tienen un riesgo incrementado de leiomiosarcoma en comparación con la mujeres blancas. Además, el tratamiento con tamoxifeno parece incrementar el riesgo de sarcoma, aunque el riesgo absoluto es muy pequeño[31].

Presentación clínica

El sarcoma uterino típicamente se presenta como una presión pélvica o sangrado vaginal. Las mujeres incluso pueden presentar descarga vaginal o dispareunia. La mayoría de los casos no se presenta como una rápida masa uterina expansible, a pesar de las enseñanzas comunes. Los SEE típicamente afectan a mujeres a finales de su cuarta década de vida. Más del 30% tienen evidencia de enfermedad metastásica en el momento de la presentación. El pulmón es el sitio más común de metástasis.

Los adenosarcomas se presentan en la misma población que el SEE, e incluso son receptores hormonales positivos en la vasta mayoría. El riesgo de recurrencia es menor que para el SEE.

Los leiomiosarcomas son típicamente diagnosticados en mujeres en su quinta década de vida. Independientemente de la etapa, el riesgo de recurrencia es uniformemente alto, con un rango del 40-70% dentro de los tres primeros años tras el diagnóstico.

Diagnóstico

Cuando se evalúa a pacientes con sospecha de sarcoma uterino, la biopsia puede ser de ayuda, pero es menos sensible que para los cánceres endometriales.

En el diagnóstico del sarcoma uterino se requiere confirmación histológica. No es infrecuente que el diagnóstico se haga siguiendo a una histerectomía simple por un procedimiento benigno.

Histología

- Sarcoma del estroma endometria: histológicamente tiene un bajo rango mitótico y carece de evidencia de atipia y necrosis. Los receptores hormonales son positivos en la vasta mayoría (70-95%) de los casos y aproximadamente un 70-80% de los SEE están asociados con una mutación genética consistente en la fusión de los genes *JAZF1/JJAZ1* codificando un producto asociado con sobrevida celular y proliferación[32].
- Adenosarcoma: a diferencia del SEE, estos sarcomas están asociados con un componente epitelial benigno. Aproximadamente el 90% expresa receptores hormonales. Sin embargo, la presencia de sobrecrecimiento sarcomatoso suele implicar una variante más agresiva.
- Leiomiosarcoma: la apariencia histológica del leiomiosarcoma muestra una variabilidad uniforme de manojos de células de músculo liso y exhibe un alto rango mitótico.

Etapificación

En pacientes con sarcoma uterino histológicamente confirmado y diagnosticado por muestra endometrial debe realizarse una histerectomía. El rol de la salpingooferectomía bilateral es controversial, y no está claro si una ooferectomía mejora la sobrevida, particularmente en mujeres con SEE confinado a útero o leiomiosarcoma[33-36]. La linfadenectomía sólo debe realizarse a pacientes con evidencia de compromiso extrauterino.

Tratamiento

La terapia con radiación adyuvante no tiene impacto en resultados de sobrevida. Esto se mostró en un estudio en fase III realizado por la *European Organisation for Research and Treatment of Cancer,* en el cual 222 pacientes (103 con leiomiosarcoma, 91 con carcinosarcoma y 28 con SEE) fueron aleatorizados a recibir RT versus observación[37]. La supervivencia libre de progresión (SLP) fue similar (50 vs. 45% con RT vs. observación), así como la SG (58 vs. 56%).

Mientras que la quimioterapia ha demostrado reducir los rangos de recurrencia, no hay evidencia de un beneficio en la sobrevida con la administración de adyuvancia[38].

Un gran estudio internacional en fase II (SARC 005) está evaluando un tratamiento secuencial en el leiomiosarcoma uterino[39]. Todos los pacientes reciben cuatro ciclos de docetaxel y gemcitabina seguidos por estudios de imagen. A aquéllos sin evidencia de progresión de la enfermedad se les aplican cuatro ciclos de doxorubicina. Tal como se ha reportado, el rango de SLP a los tres años es del 57%. La media de SLP y SG aún no se ha alcanzado.

Enfermedad recurrente

Para pacientes que se presentan con enfermedad oligometastásica, la resección quirúrgica debe ser considerada. De otra forma, la terapia sistémica es la única opción para pacientes que desean tratamiento adicional. Los agentes activos, que son usados solos o como parte de una combinación, incluyen gemcitabina (con o sin docetaxel)[40,41], ifosfamida[42,43], temozolomida[44], paclitaxel[45] y doxorubicina[46]. Existe evidencia de que los inhibidores de aromatasa pueden ser activos en leiomiosarcomas, aunque la evidencia es bastante limitada[47].

En 2016, la eribulina y la trabectidina fueron incluidas en las guías de manejo como una recomendación de segunda categoría como tratamiento sistémico. La eribulina fue incluida basándose en los resultados de un estudio en fase III que compara los beneficios en sobrevida de eribulina y dacarbazina en 452 pacientes con sarcoma adipocítico o leiomiosarcoma[48]. La SG media fue 13.5 y 11.5 meses para eribulina y dacarbazina, respectivamente. Los datos incluso indican que la trabectidina puede ser de utilidad en pacientes en los cuales se han agotado las quimioterapias estándar[49,50]. Un estudio en fase III reciente reveló un beneficio en SLP versus dacarbazina en liposarcoma metastásico o leiomiosarcoma que ha progresado después de terapia basada en antraciclina. El estudio está en progreso para determinar la SG[51]. Siguiendo la aprobación por parte de la *Food and Drug Administration* en octubre de 2015, la trabectidina fue agregada a las guías como una opción para el leiomiosarcoma uterino irresecable previamente tratado con un tratamiento que contenga antraciclinas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics 2017, CA Cancer J Clin 2017;67:7-30.
2. D´Angelo E, Prat J. Uterine sarcomas: a review. Ginecol Oncol. 2010;116(1):131-9.
3. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics, 2013. CA Cancer J Clin. 2013;63(1):11-30.
4. Bokham JV. Two pathologic types of endometrial carcinoma. Gynecol Oncol. 1983;10:237-46.
5. Siegel R, MA J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin. 2014;64(1):9-29.
6. Sorosky JI. Endometrial cancer. Obstet Gynecol. 2008;111(2 Pt 1):436-47.
7. Fisher B, Constantino JP, Redmond CK, et al. Endometrial Cancer in Tamoxifen-Treated Breast Cancer Patients: Findings From the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. J Natl Cancer Inst. 1994;86(7):527-37.
8. Cao QJ, Belbin T, Socci N, et al. Distinctive gene expression profiles by cDNA microarrays in endometrioid and serous carcinomas of the endometrium. Int J Gynecol Pathol. 2004;23(4):321-9.
9. Kovalev S, Marchenko ND, Gugliotta BG, et al. Loss of p53 function in uterine papillary serous carcinoma. Hum Pathol. 1998;29(6):613-9.
10. Bartosch C, Maneul Lopes J, Oliva E. Endometrial carcinomas: a review emphasizing overlapping and distinctive morphological and immunohistochemical features. Adv Anat Pathol. 2011;18(6):415-37.
11. Bartosch C, Maneul Lopes J, Oliva E. Endometrial carcinomas: a review emphasizing overlapping and distinctive morphological and immunohistochemical features. Adv Anat Pathol. 2011;18(6):415-37.
12. Varughese J, Hui P, Lu L, Yu H, Schwartz PE. Clear cell cancer of the uterine corpus: the association of clinicopathologic parameters and treatment on disease progression. J Clin Oncol. 2011;2011:628084.
13. Bartosch C, Maneul Lopes J, Oliva E. Endometrial carcinomas: a review emphasizing overlapping and distinctive morphological and immunohistochemical features. Adv Anat Pathol. 2011;18(6):415-37.
14. Dowdy SC, Borah BJ, Bakkum-Gamez JN, et al. Prospective assessment of cost, morbidity, and survival associated with lymphadenectomy in low risk endometrial cancer. J Clin Oncol. 2012;30 [abstract 5004].
15. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol. 2004;92(3):744-51.
16. Martin-Hirsch PP, Bryant A, Keep SL, et al. Adjuvant progestagens for endometrial cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(6):CD001040.
17. Nout RA, Smit VT, Putter H, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. Lancet. 2010;375(9717):816-23.
18. ASTEC/EN.5 Study Group, Blake P, Swart AM, et al. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. Lancet. 2009;373(9658):137-46.
19. Pelvic Radiation Therapy or Vaginal Implant Radiation Therapy, Paclitaxel, and Caboplatin in Treating Patients With High-Risk Stage I or II Endometrial Cancer. Disponible en: http://clinicaltrials.gob/show/NCT00807768. Acceso el 25 de septiembre de 2012.
20. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, et al. Ramdomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus Doxorrubicina and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology group Study. J Clin Oncol. 2006;24(1):36-44.
21. Carboplatin and Paclitaxel With or Without Cisplatin and Radiation Therapy in Treating Patients With Stage I, Stage II, Stage III, or Stage IVA Endometrial Cancer. Disponible en: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00942357. Acceso el 25 de septiembre de 2012.
22. Kelly MG, O´malley DM, Hui P, et al. Improved survival in surgical stage I patients with uterine papillary serous carcinoma (UPSC) treated with adjuvant platinum-based Chemotherapy. Gynecol Oncol. 2005;98(3):353-9.
23. Varughese J, Hui P, Lu L, Yu H, Schwartz PE. Clear cell cancer of the uterine corpus: the association of clinicopathologic parameters and treatment on disease progression. J Clin Oncol. 2011;2011:628084.
24. Powell MA, Filliaci VL, Rose PG, et al. Phase II evaluation of paclitaxel and carboplatin in the treatment of carcinosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol. 2010;28(16):2727-31.
25. Wolfson AH, Brady MF, Rocereto T, et al. A gynecologic oncology group randomized phase III trial of whole abdominal irradiation (WAI) vs cisplatin-ifosfamida and mesna (CIM) as post-surgical therapy in stage I-IV carcinosarcoma (CS) of the uterus. Gynecol Oncol. 2007;107(2):177-85.
26. Fleming, G, Brunetto, V, Cella D, et al. Phase III trial of Doxorrubicin plus cisplatin with or without Paclitaxel plus Filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. J Clin Oncol. 2004;22(11):2159-66.
27. Miller D, Filiaci V, Fleming G, et al. Randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol. 2012;125:771.
28. Dizon DS, Blessing JA, McMeeking DS, et al. Phase II trial of ixabepilone as second-line treatment in advanced endometrial cancer: gynecologic oncology group trial 129-P. J Clin Oncol. 2009;27(19):3104-8.
29. Sutton GP, Blessing JA, DeMars LR, et al. A phase II trial of Gynecologic Oncology Group trial of ifosfamide and mesna in advanced or recurrent adenocarcinoma of the endometrium. Gynecol Oncol. 1996;63(1):25-7.
30. Wadler S, Levy DE, Lincoln ST, et al. Topotecan is an active agent in the first-line treatment of metastatic or recurrent endometrial carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Study E393. J Clin Oncol. 2003;21(11):2110-4.
31. Fracasso PM, Blessing JA, Molpus KL, et al. Phase II study of oxaliplatin as second-line chemotherapy in endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol. 2006;103(2):523-6.
32. Podratz KC. Hormonal therapy in endometrial carcinoma. Recent Results Cancer Res. 1990;118:242-51.
33. Brooks SE, Zhan M, Cote T, et al. Surveillance, epidemiology , and end results analysis of 2677 cases of uterine sarcoma 1989-1999. Gynecol Oncol. 2004;93(1):204-8.
34. Wickerham DL, Fisher B, Wolmark N, et al. Association of tamoxifen and uterine sarcoma. J Clin Oncol. 2002;20(11):2758-60.
35. Chiang S, Oliva E. Cytogenetic and molecular aberrations in endometrial stromal tumors. Hum Pathol. 2011;42(5):609-17.
36. Shah JP, Bryant CS, Kumar S, et al. Lymphadenectomy and ovarian preservation in low-grade endometrial stromal sarcoma. Obstet Gynecol. 2008;112(5):1102-8.
37. Kapp DS, Shin JY, Chan JK. Prognostic factors and survival in 1396 patients with uterine leiomiosarcomas: emphasis on impact of lymphadenectomy and oophorectomy. Cancer. 2008;112(4):820-30.
38. Dos Santos LA, Garg K, Diaz JP, et al. Incidence of lymph node and adnexal metastasis in endometrial stromal sarcoma. Gynecol Oncol. 2011;121(2):319-22.
39. Riopel J, Plante M, Renaud MC, et al. Lymph node metastases in low-grade endometrial stromal sarcoma. Gynecol Oncol. 2005;96(2):402-6.
40. Reed NS, Mangioni C, Malmstrom H, et al. Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874). Eur J Cancer. 2008;44(6):808-18.
41. Omura GA, Blessing JA, Major F, et al. A randomized clinical trial of adjuvant adriamycin in uterine sarcomas: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol. 1985;3(9):1240-5.

42. Hensley ML, Wathen K, Maki RG, et al. 3-year follow-up of SARC005: Adjuvant treatment of high risk primary uterine leiomyosarcoma with gemcitabine/ Docetaxel (GT), followed by Doxorrubicin (D). 2011 Connective Tissue Oncology Society Meeting. Chicago, IL. (Póster #78).
43. Hensley ML, Blessing JA, Mannel R, et al. Fixed-dose rate gemcitabine plus Docetaxel as first-line therapy for metastatic uterine leiomiosarcoma: A Gynecologic Oncology Group phase II trial. Gynecol Oncol. 2008;109(3):329-34.
44. Look KY, Sandler A, Blessing JA, et al. Phase II trial of gemcitabine as second-line chemotherapy of uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group Study (GOG) Study. Gynecol Oncolol. 2004;92(2):644-7.
45. Homesley HD, Filiaci V, Markman M, et al. Phase III trial os ifosfamide with or without Paclitaxel in advanced uterine carcinosarcoma: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol. 2007;25(5):526-31.
46. Sutton G, Kauderer J, Carson LF, et al. Adjuvant ifosfamide and cisplatin in patients with completely resected stage I or II carcinosarcomas (mixed mesodermal tumors) of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 2005;96(3):630-4.
47. Talbot SM, Keoham ML, Hesdorffer M, et al. A phase II trial of temozolomide in patients with unresectable or metastatic soft tissue sarcoma. Cancer. 2003;98(9):1942-6.
48. Gallup DG, Blessing JA, Andersen W, et al. Evaluation of Paclitaxel in previously treated leiomyosarcoma of the uterus: a gynecologic oncology group study. Gynecol Oncol. 2003;89(1):48-51.
49. Judson I, Radford JA, Harris M, et al. Randomised phase II trial of pegylated liposomal doxorrubicin (DOXIL/CAELYX) versus doxorrubicin in the treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a study by the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Eur J Cancer. 2001;37(7):870-7.
50. O´Cearbhaill R, Zhou Q, Iasonos A, et al. Treatment of advanced uterine leiomyosarcoma with aromatase inhibitors. Gynecol Oncol. 2010;116(3):424-9.
51. Schoffski P, Maki RG, Italiano A, et al. Randomized, open-label, multicenter, phase III study of eribulin versus dacarbazine in patients with leiomiosarcoma and adipocytic sarcoma (abstract). ASCO Meeting. [abstract 2015;33:LBA10502]. Disponible en: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/33/18_suppl/LBA10502
52. Gajdos C, Elias A. Trabectedin: safety and efficacy in the treatment of advanced sarcoma. Clin Med Insights Oncol. 2011;5:35-43.
53. Pautier P, Floquet A, Chevreau C, et al. Trabectedin in combination with doxorubicin for first-line treatment of advanced uterine or soft-tissue leiomiosarcoma: a non-randomized, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2015;16(4):457-64.
54. Demetri GD, von Mehren M, Jones RL, et al. Efficacy and Safety of Trabectedin or Dacarbazine for Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Conventional Chemotherapy. Results of a Phase III Randomized Multicenter Clinical Trial. J Clin Oncol. 2016;34(8):786-93.

CAPÍTULO **34**

Cáncer de vagina y vulva

M. Corres Molina

INTRODUCCIÓN

El tracto genital inferior femenino comprende el cérvix, la vagina y la vulva. Estos sitios anatómicos tienen en común el estar expuestos a la infección del virus del papiloma humano (VPH) y, por tanto, a presentar neoplasias malignas asociadas a este tipo de infección. Por la importancia y alta prevalencia del cáncer cervicouterino, se tratará en un apartado especial de la obra. En el presente capítulo se abordarán la vulva y la vagina. Ambos sitios son poco frecuentes, siendo el de vagina el más raro de los tumores de origen ginecológico.

CÁNCER DE VULVA

La vulva está delimitada anteriormente por el monte de Venus, posteriormente por el ano y lateralmente por los pliegues labiocrurales. Comprende los labios mayores, menores, el clítoris, el vestíbulo vaginal (meato uretral y remanentes himen) y las glándulas asociadas (Bartholine y Skene)[1].

En la mujer adulta los labios mayores tiene vello y contienen numerosas glándulas sebáceas y sudoríparas. Los labios menores se encuentran medial a los mayores y contienen menos tejido graso. Las estructuras mediales (hasta 2 cm) pueden tener drenaje linfático hacia ambas regiones inguinales y el clítoris, en especial de forma directa hacia los ganglios pélvicos. Por norma, el drenaje de las estructuras laterales sólo es hacia los ganglios linfáticos inguinales ipsilaterales.

Recordar la anatomía y el drenaje linfático de estas estructuras nos permite entender mejor la historia natural del cáncer de vulva.

La neoplasia que con mayor frecuencia se presenta es la variante epidermoide, que puede o no estar asociada a lesiones preinvasoras. Sin embargo, no debe olvidarse que existen otras variantes histológicas que, aunque son menos frecuentes, no pierden importancia, sino al contrario, su baja frecuencia conlleva en ocasiones retrasos en el diagnóstico, lo cual repercute negativamente en las pacientes. Dentro de éstas podemos mencionar los adenocarcinomas, el melanoma y los sarcomas. Estas últimas variantes se discutirán en un pequeño apartado más adelante[2].

El cáncer de vulva ocupa el 4% de las neoplasias malignas ginecológicas. La mortalidad, como en otros tumores, está relacionada con el tipo histológico y el estadio clínico en el que se inicia el tratamiento.

La variante epidermoide, la más frecuente, está asociada a infección por VPH en aproximadamente el 40% de los casos de pacientes jóvenes, va precedida casi siempre de lesiones preinvasoras, tiene mejor pronóstico que la no asociada a VPH y suele estar asociada a la variante VPH 16 (Fig. 1).

En mujeres ancianas, la variante epidermoide va precedida de lesiones inflamatorias crónicas (distrofia vulvar), tiende a ser unifocal y conlleva un peor pronóstico que la que se presenta en mujeres jóvenes. Éstos son la mayor parte de los casos de cáncer vulvar de origen epidermoide.

Figura 1. Carcinoma *in situ* en el vestíbulo vaginal en una mujer de 43 años. Lesión multifocal asociada a VPH.

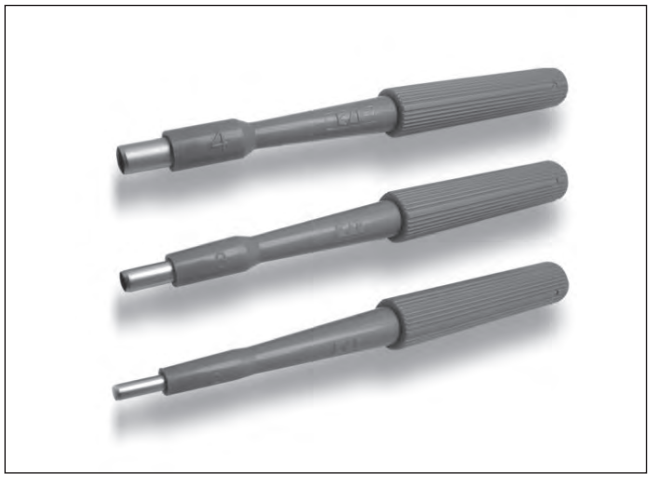


Figura 2. Instrumento para biopsia en sacabocado. Existen diferentes diámetros.

El diagnóstico debe sospecharse clínicamente y confirmarse mediante una biopsia. Las pacientes suelen acudir por sensación de cuerpo extraño, prurito, descarga mal oliente o dolor al tener relaciones sexuales. En casos avanzados, principalmente en mujeres ancianas con negligencia del cuidador, pueden ser llevadas a consulta por un aparente sangrado vaginal. En las pacientes ancianas que acuden por sangrado vaginal anormal es necesario corroborar mediante la exploración física el sitio de sangrado, pues en ocasiones el origen es de la vulva, aunque los familiares lo refieran como vaginal. La exploración física incluye las estructuras de la vulva e ingles, y no hay que olvidar revisar vagina y cérvix, pues en ocasiones hay coexistencia de lesiones en otras partes del tracto genital o las lesiones de vulva pueden tratarse de metástasis y no de lesiones primarias.

No es necesario enviar a la paciente a un especialista en oncología para la toma de biopsia de una lesión sospechosa, pues ello retrasa el inicio del tratamiento y se puede perder la oportunidad de llegar a un diagnóstico oportuno, ya que existen pacientes que no acuden a la cita de referencia hasta tener un empeoramiento de los síntomas, lo cual se traduce en un avance de la enfermedad.

La biopsia se realiza mediante punción con un dispositivo en sacabocado, como se realiza en otros sitios de la piel (Fig. 2). Esto permite retirar tejido que incluye el espesor total de las capas de la piel, y así el patólogo puede valorar la invasión estromal. Las pinzas que se utilizan para toma de biopsia cervical no son las óptimas, pues debido a la anatomía y posición ginecológica pocas veces toman el grosor suficiente para que el patólogo valore la invasión del estroma. Se debe evitar tomar partes de tejido necrótico, y en lo posible incluir tanto lesión como tejido sano adyacente. En los casos de lesiones pequeñas, se debe evitar retirarlas en su totalidad en el momento de realizar la biopsia, pues ello no permitirá al cirujano encargado del manejo definitivo establecer márgenes con certeza.

Una vez confirmado el diagnóstico, la paciente se debe estadificar según la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) (Tabla 1), la cual se realiza quirúrgicamente, pues se debe conocer la profundidad de invasión y el estado ganglionar[3].

En tumores > 2 cm debe realizarse un estudio de tomografía contrastada de pelvis antes de la cirugía, ya que estas lesiones tienen mayor riesgo de tener afección ganglionar. En los casos donde hay afección inguinal, se debe considerar un estudio de tomografía computarizada por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET-CT) para valorar enfermedad a distancia.

El tratamiento en el cáncer de vulva debe personalizarse. Debe tratarse la lesión quirúrgicamente con adecuados márgenes, y si esto conlleva sacrificar estructuras funcionales, como el ano o la uretra, se puede considerar iniciar con radioterapia (ver más adelante).

Manejo quirúrgico

Tradicionalmente se realizaba vulvectomía radical, que incluía retirar en bloque la vulva y la disección ganglionar inguinal bilateral. Se conoce también como incisión en alas de mariposa. El principio de esa cirugía era retirar la piel que comunicaba la vulva y las ingles, pues teóricamente puede haber lesiones en tránsito que, de no ser retiradas, son causa de recurrencia local. La cirugía descrita conlleva morbilidad postoperatoria alta y no ha demostrado beneficio en comparación a procedimientos menos invasivos, por lo que en la actualidad raramente se realiza[4].

Tabla 1.

Estadio FIGO	Descripción
IA	Lesiones < 2 cm con invasión estromal < 1 mm sin afección ganglionar
IB	Lesiones > 2 cm con invasión > 1 mm, pero confinadas a la vulva y ganglios negativos
II	Cualquier tamaño, pero afecta a estructuras perineales, 1/3 inferior de vagina, uretra o ano Ganglios negativos
III A	1-2 ganglios con metástasis < 5 mm o 1 ganglio con metástasis > 5 mm
IIIB	Más de 3 ganglios con metástasis < 5 mm o más de 2 ganglios con metástasis > 5 mm
IIIC	Ganglios con ruptura extracapsular
IVA	Invasión al tercio superior de uretra, vagina, mucosa vesical, rectal, o fijo a huesos pélvicos o ganglios inguinofemorales ulcerados o fijos
IVB	Enfermedad a distancia, incluidos ganglios pélvicos

Las lesiones *in situ* o con microinvasión pueden tratarse con escisión local amplia, que incluye resección de la piel y de una capa delgada de grasa subcutánea que se encuentre debajo del tumor primario, con un margen circunferencial de 1-2 cm.

La escisión local radical, conocida también como hemivulvectomía radical modificada, consiste en realizar un tratamiento por separado a la lesión vulvar y a la disección ganglionar inguinal. Se recomienda para lesiones laterales o posteriores. Este procedimiento consiste en retirar parte o la vulva en su totalidad, llegando hasta el diafragma urogenital y alcanzando al menos 1 cm de margen tridimensional. El cierre debe realizarse en dos planos y dejar un drenaje en el sitio tratado.

Manejo de la ingle

Las lesiones con invasión < 1 mm no requieren disección inguinal, pues la posibilidad de tener afección a estos sitios es prácticamente nula.

Cuando las lesiones son laterales, esto es, al menos a 2 cm de la línea media, se realiza sólo disección inguinal unilateral. Cuando las lesiones están en línea media o hay afección inguinal ipsilateral, también debe realizarse disección contralateral[5].

La técnica de ganglio centinela, tan popularizada en el cáncer de mama, se ha incluido en el manejo de la ingle en los casos de cáncer de vulva. Se espera menor morbilidad al no retirar la totalidad de los ganglios inguinales y reduciendo así el hasta el 40% de riesgo de linfedema asociado a disección tradicional (Fig. 3).

La técnica, al igual que en otros sitios, puede realizarse con azul patente, radiocoloide o ambas, aunque la tasa de falsos negativos disminuye al utilizar ambos trazadores. Se inyecta el trazador en el borde lateral de la lesión que va hacia la ingle más cercana. En el caso de lesiones de línea media, se debe inyectar en ambos bordes de la lesión[6].

Una vez realizado lo anterior se realiza una incisión paralela al ligamento inguinal de al menos 4 cm. Se diseca el tejido graso subcutáneo y se identifica el ganglio que capta el colorante y azul, y con la gamma sonda se confirma que al menos tenga una cuenta 10 veces mayor a la basal. Se envía a examen transoperatorio, y si el reporte es positivo, se completa la disección inguinal bilateral.

En los casos en los que la afección inguinal está presente en el momento del diagnóstico (estadios III) se debe descartar enfermedad a distancia y valorar el *debulking* o cirugía reductora de volumen tumoral, seguido de quimio- o radioterapia.

Los casos que inicialmente no son quirúrgicos pueden recibir quimio- o radioterapia antes de la cirugía (neoadyuvante), así como aquéllos donde la cirugía inicial conlleva la pérdida de alguna función de continencia (ano o uretra).

Figura 3. Mujer de 67 años. Un año después del tratamiento combinado para cáncer de vulva, que incluyó disección inguinal izquierda. Nótese el linfedema unilateral.

El pronóstico de las pacientes con cáncer de vulva es bueno si se detecta de forma temprana y son tratadas con éxito en la cirugía.

La afección ganglionar es el factor más determinante en el pronóstico, pues la sobrevida se reduce más de la mitad en comparación con los casos sin afección ganglionar, independientemente del tratamiento recibido.

Otros factores pronósticos incluyen el estadio, la invasión vascular y la edad.

Asimismo, la recurrencia es fatal en casi todos los casos, llegando a una sobrevida a cinco años inferior al 5%.

Casos especiales

Otras variantes menos frecuentes con mal pronóstico incluyen los sarcomas, melanomas y enfermedad de Paget.

Enfermedad de Paget

La enfermedad de Paget fue descrita inicialmente en las mamas; sin embargo, se reconocen ahora las variantes extramamarias, de las cuales la más frecuente es la que se presenta en la vulva (Fig. 4).

La enfermedad de Paget primaria de vulva se divide en tres entidades: intraepitelial sin componente invasor, con componente invasor y como manifestación de un adenocarcinoma de anexo cutáneo. La enfermedad intraepitelial sin afección invasora (Fig. 5) se presenta como una lesión eccematosa, característica del Paget; una vez que se descarta la invasión subyacente, se trata con escisión local y cierre primario o con colgajos. Es importante recordar que

Figura 4. Mujer de 72 años con lesión eccematosa en vulva derecha. La biopsia reveló enfermedad de Paget.

Figura 5. Sarcoma botrioide en una niña de nueve años.

los márgenes quirúrgicos son positivos con mayor frecuencia que en las variantes epidermoides, por lo que debe considerarse una adecuada distancia desde el principio para evitar segundas cirugías. La recurrencia es frecuente, pero casi nunca fatal.

Los casos que afectan a la uretra o ano pueden tratarse con radioterapia.

La enfermedad de Paget asociada a componente invasor se trata tal como el caso ya descrito para la forma invasora de la vulva, y también puede llegar a requerir disección inguinal.

Sarcoma de vulva

Los sarcomas de vulva son infrecuentes, representan el 1-2% de las neoplasias malignas de la vulva. El más frecuente es el leiomiosarcoma, cuyo diagnóstico radica en la presencia de al menos cinco mitosis en un campo de 10X, tamaño > 5 cm, márgenes infiltrativos y atipia citológica. El manejo es básicamente quirúrgico e incluye escisión amplia con o sin disección ganglionar. Se acompaña de radioterapia adyuvante en los tumores de alto grado o cuando son recurrencia de lesiones de bajo grado[7].

Melanoma de vulva

El melanoma de vulva es una entidad rara que puede originarse de un nevo de la unión (junturales) preexistente. Cualquier lesión pigmentada de la vulva debe ser biopsiada a menos que se tenga conocimiento de que estaba presente con anterioridad y sin cambios en sus características. En el caso del melanoma no se utiliza la estadificación de la FIGO, ya que en este caso el tamaño del tumor no es el determinante, sino la profundidad de invasión. Hay básicamente tres tipos histológicos: el melanoma superficial, el lentigo mucoso y el nodular. El tratamiento sigue los mismos principios que se aplican para el melanoma cutáneo. La disección ganglionar regional debe realizarse cuando se afecta a una profundidad > 1 mm. El pronóstico para lesiones profundas es malo, alcanzando sobrevidas a cinco años de apenas el 20%[8].

CÁNCER DE VAGINA

La vagina es una cavidad que abre caudalmente la vulva y tiene un fondo cerrado al unirse al cérvix cefálicamente. El tercio proximal se forma en conjunto con la unión al útero. Los dos tercios distales terminan en el anillo himenal. La pared anterior es ligeramente más corta que la posterior debido a la unión de la parte anterior de la vagina con el cérvix. Como otras vísceras, la vagina tiene mucosa, submucosa, muscular y adventicia, y a excepción de la porción del fondo de saco, el resto no tiene serosa.

La mayor parte de los tumores que aparecen en la vagina son de origen metastásico, y los sitios más frecuentes son cérvix, endometrio, colon, ovario y vulva. Los tumores primarios de vagina son extremadamente raros, por lo que primero deben descartarse otros sitios de enfermedad. En algunas series los tumores primarios de vagina apenas representan el 16% del total de casos. Las lesiones suelen localizarse en la pared posterior y en el tercio superior de la vagina. La variante epidermoide es la más frecuente, aunque, como en la vulva, también pueden presentarse casos de sarcoma y melanoma primarios en la vagina.

La diseminación del cáncer vaginal se produce por expansión local y linfática. Al no tener una barrera anatómica, en el momento del diagnóstico muchos casos ya se presentan con extensión avanzada del tumor[9].

Cuando una paciente tiene antecedente de cáncer cervicouterino y se presenta posteriormente con una lesión vaginal, deben pasar al menos cinco años del término del tratamiento del cáncer cervical para considerarse como primario de vagina.

Al igual que en la vulva, una vez que se detecta una lesión sospechosa no debe retardarse la toma de biopsia. Una vez confirmada la enfermedad y habiendo descartado que las lesiones sean metastásicas, se etapifica de acuerdo a FIGO (Tabla 2). Se pueden ordenar estudios de imagen, tales como resonancia magnética, tomografía o PET-CT; sin embargo, los hallazgos de estos estudios o los encontrados en los casos que logren ser quirúrgicos no deben cambiar el estadio clínico[10].

Las pacientes con antecedente de histerectomía por NIC III o lesiones asociadas a VPH pueden presentar en el tercio superior de la vagina lesiones vaginales de alto grado, y no es hasta la vaginectomía que se puede encontrar un carcinoma invasor, lo cual es debido a la invaginación que sufren los bordes vaginales en el momento del cierre que se realiza durante la histerectomía; por tanto, debe tenerse especial cuidado en estos casos.

El tratamiento para los estadios iniciales que se encuentran en el ápex vaginal incluyen cirugía o radioterapia, excepto para los casos en los que hay antecedente de radioterapia, ya sea por cáncer cervical o endometrial.

Los casos avanzados, como suele presentarse la mayoría, son tratados con radioterapia. Si el tumor está en el tercio inferior o hay afección de las regiones inguinales, se extienden los campos a estos sitios.

En general, el pronóstico no es tan favorable, con un rango del 74% de sobrevida a cinco años para los estadios I y tan bajo como del 15% para los estadios IV; con una media del 51%.

En la mayor parte de los casos, la recurrencia ocurre de manera local en la pelvis, con una sobrevida muy baja una vez que ocurre.

El rabdomiosarcoma es el tumor de tejido blando más frecuente en niños. El que ocurre en la vagina representa apenas el 4% de todos los rabdomiosarcomas pediátricos y tiene una alta tasa de curación. El término proviene del termino griego *botrys*, que significa uvas. Clínicamente se manifiesta como una masa polipoidea que extruye la vagina (Fig. 5). El tratamiento es con quimioterapia, y la cirugía y la radioterapia se tratan de evitar para conservar la función reproductiva. La sobrevida estimada a cinco años para casos locorregionales es del 85%[11].

Tabla 2.

Estadio FIGO	Descripción
I	Tumor confinado a vagina
II	El tumor invade el tejido paravaginal, pero no la pared
III	El tumor se extiende a la pared vaginal
IVA	El tumor invade la vejiga o el recto
IVB	Existe enfermedad a distancia

BIBLIOGRAFÍA

1. Alkatout I, Schubert M, Garbrecht N, et al. Vulvar cancer: epidemiology, clinical presentation, and management options. Int J Womens Health. 2015;7:305-13.
2. Hill-Daniel J, Roett MA. Genital Cancers in Women: Vulvar Cancer. FP Essent. 2015;438:31-43; quiz 44-8.
3. Hacker NF, Barlow EL. Staging for vulvar cancer. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2015;29(6):802-11.
4. Dellinger TH, Hakim AA, Lee SJ, et al. Surgical Management of Vulvar Cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2017;15(1):121-8.
5. Coleman RL, Ali S, Levenback CF, et al. Is Bilateral Lymphadenectomy For Midline Squamous Carcinoma Of The Vulva Always Necessary? An Analysis From Gynecologic Oncology Group (GOG) 173. Gynecol Oncol. 2013;128(2):155-9.
6. Levenback CF, Ali S, Coleman RL, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in women with squamous cell carcinoma of the vulva: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol. 2012;30(31):3786-91.
7. Jones IS C, Crandon A, Sanday K. Vulvar sarcomas: A 25 plus-year experience from Queensland. Open J Obstet Gynecol. 2013;3:37-40.
8. Heinzelmann-Schwarz VA, Nixdorf S, Valadan M, et al. A clinicopathological review of 33 patients with vulvar melanoma identifies c-KIT as a prognostic marker. Int J Mol Med. 2014;33(4):784-94.
9. Hellman K, Lundell M, Silfvversward C, et al. Primary invasive carcinoma of the vagina: Treatment with interstitial brachytherapy. Cancer. 2001;81:360-5.
10. Rajaram S, Maheshwari A, Srivastava A. Staging for vaginal cancer. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2015;29(6):822-32.
11. Arndt CA, Donaldson SS, Anderson JR, et al. What constitutes optimal therapy for patients with rhabdomyosarcoma of the female genital tract? Cancer. 2001;91(12):2454-68.

CAPÍTULO **35**

Cáncer de ovario epitelial (ovario, tuba uterina y primario peritoneal)

F. Quijano Castro, M.D. Peña Arriaga y M. Escobar Villanueva

EPIDEMIOLOGIA DEL CÁNCER DE OVARIO EPITELIAL

En el presente capítulo consideraremos como cáncer epitelial de ovario (CEO) al conjunto de enfermedades que integran las neoplasias malignas epiteliales de origen en el epitelio ovárico, de la trompa uterina y aquél denominado primario peritoneal o de peritoneo pélvico. La razón de esta integración obedece al hecho de que todas ellas comparten una misma sintomatología, abordaje diagnóstico y terapéutico, e incluso un mismo pronóstico, siendo en la mayoría de los casos indistinguible una de otra debido a que las etapas avanzadas (etapas III y IV) con carcinomatosis peritoneal no permiten en la mayoría de los casos identificar el sitio anatómico de origen. Así, tenemos que el CEO se presenta en edades que van de los 50 a los 70 años; a nivel mundial es la tercera neoplasia ginecológica más frecuente, con 225,500 casos nuevos y 140,200 muertes en 2008, de las cuales el 50% se presentaron en países desarrollados. En México, en 2003, se registraron más de 4,000 casos nuevos, lo que representó la cuarta causa de muerte por cáncer en la población femenina[1-3]. En 2012 hubo un incremento en el número de casos, lo que provocó que esta enfermedad se posicionara como la sexta causa de cáncer en el país, con un total de 3,212 casos y una tasa cruda del 5.6%. En la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social, es la primera causa de atención médica por neoplasias ginecológicas en los últimos 10 años en el servicio de cáncer ginecológico, lo cual probablemente se debe a que esta unidad hospitalaria es considerada de concentración a nivel nacional. El número total de casos reportado es de 1,196, equivalente al 28% de las neoplasias atendidas en el servicio de cáncer ginecológico. Un dato relevante es la predisposición genética en CEO que ha sido asociada al gen *BRCA*, y existen estudios en la población mexicana que identifican clonas celulares en cáncer de mama y ovario relacionadas con mutación de los genes *BRCA1* y *BRCA2* de hasta el 15% o más en comparación a otras poblaciones del mundo, lo que supone mayor respuesta a los esquemas terapéuticos con platino[4].

Los tipos histológicos en CEO son descritos por la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, y por frecuencia quedan representados de la siguiente manera: carcinoma seroso de alto grado (70-80%), endometroide (10%), carcinoma de células claras (10%), mucinoso (3%) y carcinoma seroso de bajo grado (< 5%)[5,6]. El tipo seroso invasor presenta un riesgo relativo (RR) de incidencia de 1.5 por año y el endometroide de 1.12 por año más que los mucinosos. La supervivencia global del CEO se incrementó del 37% (1975-1977) al 46% (1996-2004), debido a la combinación de cirugía y la implementación de nuevos esquemas de quimioterapia (QT) más efectivos, particularmente con la inclusión de los taxanos[7]. En nuestro servicio representa la primera causa de intervención quirúrgica y la segunda causa de cáncer ginecológico.

TAMIZAJE EN CÁNCER DE OVARIO

El tamizaje en esta neoplasia no es universalmente aceptado, ya que la sensibilidad y la especificidad, así como el valor predictivo positivo (VPP), de las pruebas son bajos. Se considera que las mejores pruebas diagnósticas para tamizaje son el ultrasonido (USG) transvaginal y la determinación de CA 125 sérico.

Los métodos de tamizaje para CEO se han investigado por estudios de encuesta clínica o multicéntricos prospectivos, y han sido orientados a la identificación de pacientes con síntomas relacionados a cáncer de ovario, es decir, mujeres de 45-75 años, en diferentes momentos y en un periodo de hasta 1 año, obteniendo que en general en las mujeres se pueden identificar hasta en un 58% síntomas de cáncer de ovario; sin embargo, al mejorar las encuestas con la escala NICE, elaborada en el Reino Unido, se logró depurar a 1 año los síntomas en la población encuestada y realmente relacionados con cáncer de ovario hasta en un 26.6%, un índice de dos síntomas en un 20.3% y un estimado de un nuevo síntoma anual del 11.9%, lo que puede

Tabla 1. Tamizaje: resultados de sensibilidad, especificidad y VPP en el tamizaje para CEO (revisión de la literatura)

Métodos de tamizaje	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)
CA 125 más USG UKTOCS (ROCA)	89.5	99.9 (IC 95%: 99.7-100)	40 (IC 95%: 12.2-73.8)
USG sólo (ROCA)	75	92.8	2.8
CA 125 más USG UKFOCSS (ROCA)	87.5	99.9	35.1
Examen físico, USG y CA 125 (JOCS)	85	96	NR
CA 125 más USG*	Morfología anormal, 100	94	23.7
	Volumen anormal, 89	93	21.3
	Morfología compleja, 84	97	37.2
USG sólo (IOTA)	NR	NR	8.1-24.7
Biomarcadores CA 125, HE4 (ROMA)	0.43-0.93	0.53-0.91	1 (IC 95%: 0.67-3)

*Usha Menon.

identificar a pacientes con neoplasia abdominal o ginecológica[8-10]. Algunos estudios utilizan como pruebas diagnósticas el CA 125 y el USG endovaginal; los resultados obtenidos son reproducibles y muestran una sensibilidad que va de rangos para el USG sólo del 60 al 89%, para el CA 125 sólo del 60% y para el CA 125 más USG del 70 al 99.5%. La especificidad para el USG sólo es del 92.8%, la cual no es reportada para el CA 125 sólo; cuando se combinan ambos métodos, la sensibilidad llega a ser de hasta el 99.7%[11-13]. El VPP para el USG sólo es del 2%, pero llega hasta el 40% cuando se combina con el CA 125. Otras estrategias cuando se agrega el antecedente de *BRCA1* o *BRCA2* no incrementan ni la sensibilidad ni la especificidad (Tabla 1).

Debido al bajo impacto que se muestra en la reducción de la mortalidad, esta no resulta significativa, siendo las cifras de mortalidad reportadas tan sólo de 1.18 (intervalo de confianza [IC] 95%: 0.82-1.171), así como cuando se comparó la población tamizada contra brazo de control, lo que se traduce en un no impacto del tamizaje en la reducción de la mortalidad[14,15].

En consecuencia, las conclusiones que se emiten respecto al tamizaje son las siguientes:

- Recomendaciones para el tamizaje después de analizar varios estudios: recomendaciones en contra: recomendación D sistema GRADE = no ofrece beneficio y el riesgo de daño supera al beneficio, lo que genera desaliento en el uso de este servicio.
- Sustento:
  - Alta mortalidad (quinta causa de muerte en la mujer), pero baja incidencia (EE.UU.: 13/100,000 mujeres con ajuste por edad).
  - El VPP es bajo y depende de la prevalencia de la enfermedad.
  - Existe una alta incidencia de falsos positivos.
  - El uso del USG transvaginal y la determinación sérica del CA 125 no reducen el número de muertes por cáncer de ovario.
  - El tamizaje en cáncer de ovario puede generar daños importantes, incluyendo intervenciones quirúrgicas mayores en mujeres que no tienen cáncer.
  - El riesgo de daño supera al beneficio.
  - El no someter a tamizaje se aplica a mujeres asintomáticas.
  - El tamizaje se aplica a pacientes con mutaciones genéticas de *BRCA*, síndrome de Lynch, riesgo familiar aumentado, descendientes de población askenazi, entre otras. En estas circunstancias se recomienda consejo genético.
  - En el caso de considerarse el tamizaje y de resultar pruebas anormales, se recomienda repetir las pruebas[16,17].

DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE OVARIO

El CEO es una enfermedad que muestra una presentación clínica similar a las de otras neoplasias pélvicas y abdominales, como el cáncer gástrico, colorrectal y endometrial, entre otras. La sintomatología se caracteriza por síntomas generales como ataque al estado general, astenia, adinamia, pérdida de peso sin causa aparente o ganancia de peso, la cual es relativa cuando se asocia a ascitis; también están presentes síntomas digestivos inespecíficos como dispepsia, plenitud gástrica, distensión abdominal o epigastralgia, que comúnmente son tratados como gastritis o colitis. La cronicidad de estos síntomas, la falta de respuesta a tratamientos comúnmente utilizados, como antiácidos, antiespasmódicos y analgésicos, así como la asociación a signos tales como ascitis, tumor palpable, dolor abdominal crónico, tanto somático como visceral o hemorragia genital anormal son el detonante para que la paciente sea estudiada con pruebas diagnósticas. El 70-90% de las pacientes, dependiendo de la zona geográfica, se encuentran en etapas avanzadas de la enfermedad, es decir, en etapas III y IV, y esto obedece no en sí a que la enfermedad sea diferente en cada región, sino al retardo en el diagnóstico. Hablar de enfermedad avanzada

significa que el cuadro clínico de presentación que predomina es el de carcinomatosis peritoneal manifestado por ascitis e implantes tumorales palpables a nivel de pared abdominal y/o pélvica (fondos de saco). Una vez establecida la sospecha de neoplasia maligna y ante datos clínicos orientadores de que corresponde a origen ovárico, como son edad más de 40 años, sexo femenino y síntomas generales y digestivos inespecíficos, el clínico debe sospechar de primario ginecológico, y la conducta a seguir será hacer un diagnóstico por exclusión de otras neoplasias, principalmente de las de origen gastrointestinal. Los estudios para excluir esas otras posibilidades son la panendoscopia, que descarta el cáncer gástrico, colonoscopia, que excluya el cáncer colorrectal, y tomografía axial computarizada de abdomen y pelvis, que elimina posibilidades como cáncer de páncreas, hígado o renal. Las pruebas que pueden apoyar el sitio primario ginecológico están constituidas inicialmente por el USG pélvico, que puede poner en evidencia la presencia de tumor anexial, ascitis o enfermedad metastásica parenquimatosas a vísceras pélvicas o abdominales[18,19]. Una vez establecido el diagnóstico presuntivo de cáncer de ovario, el manejo debe realizarse mediante laparotomía o laparoscopia, realizando lo que se denomina laparotomía diagnóstica, probable etapificadora y citorreductora (en el caso de que se demuestre tumor epitelial maligno del ovario). Durante el evento quirúrgico por sospecha de cáncer de ovario el procedimiento para los casos que no son citorreducibles contempla sólo la toma de la biopsia. En esta situación clínica se confirma el diagnóstico de malignidad y la etapificación está dada por los hallazgos quirúrgico-patológicos (la biopsia asociada a los hallazgos quirúrgicos establece la etapa). Aquí, el intento de citorreducción no se realiza porque quirúrgicamente se prevé que no se logrará dejar a la paciente sin enfermedad tumoral macroscópica. En los casos en los que la enfermedad es citorreducible, es decir, que se logrará dejar a la paciente sin enfermedad residual macroscópica en la cavidad abdominal o pélvica, el procedimiento quirúrgico consiste primeramente en la biopsia de implantes o resección del tumor anexial. Esto generalmente se aplica a los estadios tempranos I y II, aunque algunas etapas III y IV pueden ser citorreducidas de manera óptima, lo cual, como se ha comentado, es poco probable. Una vez establecido el diagnóstico y la factibilidad de citorreducción óptima (detumorizar y dejar cero residual de enfermedad o cero residual macroscópico), se realizan múltiples procedimientos, los cuales incluyen: lavado peritoneal o evacuación de ascitis, histerectomía con salpingooforectomía bilateral, linfadenectomía pélvica y paraaórtica (hasta el nivel de la emergencia de los vasos renales o aquél que se requiera en caso de haber enfermedad macroscópica por arriba de estos), lavado peritoneal, omentectomía infra- o infrasupramesocólica, biopsia de cúpula diafragmática o de sitios de sospecha de enfermedad en las superficie peritoneal; ante enfermedad macroscópica evidente se realiza además peritonectomía pélvica o completa, resecciones de segmentos de estómago, intestino delgado, colon, esplenectomía o metastasectomía hepática en el casos de enfermedad metastásica a estos órganos (estómago, intestino, colon, bazo e hígado). Vale la pena recalcar que en la actualidad existen dos vertientes: una que preconiza la necesidad de un abordaje quirúrgico agresivo que contempla resecciones mayores como las que se han descrito y otra que se inclina por la sola toma de la biopsia seguida de manejo inicial con QT (de ello se hablará más adelante)[20,21]. Algunas escuelas oncológicas se refieren a la cirugía por cáncer de ovario como *rutina de ovario*. Este concepto no es correcto toda vez que, como ya se ha descrito, no existe como tal una rutina y las conductas quirúrgicas dependen de los hallazgos durante el acto operatorio y del grado de avance de la enfermedad en el momento del diagnóstico.

Una vez realizado el diagnóstico y/o la etapificación quirúrgica, todas las muestras obtenidas son enviadas a estudio citológico e histopatológico, y es función del patólogo realizar el examen de este material con el fin de establecer con mayor precisión la extensión de la enfermedad. Para ello existe un protocolo de estudio establecido por el Colegio Americano de Patólogos y que estandariza las bases y la metodología para el reporte de enfermedad y, en consecuencia, la etapificación correcta según la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) y la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (Tabla 2)[22-24].

Escribir sobre el cáncer de ovario implica conocer la historia natural de la enfermedad y el abordaje, porque se imbrica el diagnóstico y el tratamiento, y por ello se ha decidido plantear la laparotomía y la laparoscopia diagnóstica en esta parte del texto reconociendo, como ya se mencionó, que se toca también una parte del tratamiento. Sin embargo, ahora se tratará más detalladamente la parte propiamente dicha del tratamiento[25-27].

TRATAMIENTO EN CÁNCER DE OVARIO

Ya hemos tocado el abordaje quirúrgico del cáncer de ovario en el enfoque de diagnóstico y ahora se tocará ante intento terapéutico; aquí toma sentido lo que se define como evaluación preoperatoria con miras a diferenciar aquellos pacientes que son resecables de los que no lo son, y esto determina quién se beneficia del manejo quirúrgico inicial o primario y quién no. Por ello hablaremos de diferentes parámetros que se deben conocer previos a la cirugía inicial en CEO (recuérdese que la cirugía inicial puede tener un objetivo sólo diagnóstico y etapificador o diagnóstico, etapificador y citorreductor).

Tabla 2. Etapificación para cáncer de ovario según el AJCC
TNM y FIGO. Sistema de estadificación para el cáncer ovárico y peritoneal primario (7.ª ed., 2010)
Tumor primario (T)
TX: el tumor primario no puede ser evaluado
– No hay evidencia de tumor primario
T1 I: tumor limitado a los ovarios (uno o ambos)
– T1a IA: tumor limitado a un ovario; cápsula intacta, sin tumor en la superficie de los ovarios. No hay células malignas en ascitis o lavados peritoneales – T1b IB: tumor limitado a ambos ovarios; cápsulas intactas, sin tumor en la superficie ovárica. No hay células malignas en ascitis o el lavado peritoneal – T1c IC: tumor limitado a uno o ambos ovarios con cualquiera de los siguientes: rotura de la cápsula, tumor en la superficie ovárica, células malignas. Ascitis o lavados peritoneales positivos a células neoplásicas
T2 II: el tumor implica uno o ambos ovarios con extensión pélvica
– T2a IIA: extensión y/o implantes en útero y/o tuba(s). No hay células malignas en ascitis o lavados peritoneales – T2b IIB: extensión y/o implantes en otros tejidos pélvicos. No hay células malignas en ascitis o lavado peritoneal – T2c IIC: extensión pélvica y/o implantes (T2a o T2b) con células malignas en ascitis o lavado peritoneal
T3 III: el tumor involucra uno o ambos ovarios con metástasis peritoneales microscópicas confirmadas fuera de la pelvis
– T3a IIIA: metástasis peritoneal microscópica más allá de la pelvis (no tumor macroscópico) – T3b IIIB: metástasis peritoneal macroscópica más allá de la pelvis ≤ 2 cm en la mayor dimensión – T3c IIIC: metástasis peritoneal más allá de la pelvis > 2 cm en la mayor dimensión y/o ganglio linfático regional con metástasis
Nódulos linfáticos regionales (N)
– NX: los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados – N0: no hay metástasis ganglionares regionales – N1 (IIIC): metástasis ganglionares regionales
Metástasis a distancia (M)
– M0: no hay metástasis a distancia – M1 IV: metástasis a distancia (excluye metástasis peritoneal)
Nota: La metástasis de la cápsula hepática es T3/etapa III; las metástasis parenquimatosas a hígado son M1/ estadio IV, lo mismo que la presencia de citología positiva pleural.

Los criterios de resecabilidad (Tabla 3) (citorredución o detumorización) básicamente se integran en tres: parámetros clínicos, radiológicos y bioquímicos. Los parámetros clínicos a considerar son: edad, estadio del *Eastern Clinical Oncology Group* (ECOG), enfermedad palpable, fija o voluminosa; enfermedad metastásica parenquimatosa, engrosamiento del epiplón mayor, involucramiento del bazo, enfermedad celómica > 2 cm en el mesenterio y/o del intestino delgado, superficie hepática, diafragma o transcavidad de los epiplones; ganglios paraaórticos por arriba de vasos renales; implantes pericárdicos, pleurales o en la porta hepatis, y ascitis masiva[28,29]. El parámetro clínico muestra una sensibilidad, especificidad, VPP y valor predictivo negativo (VPN) bajo no cuantificable con un pobre valor diagnóstico y predictivo. Por otra parte está el parámetro radiológico evaluado principalmente en estudios de tomografía computarizada, que tiene una sensibilidad que va del 52 al 100%, una especificidad del 75-100%, un VPP del 49-100% y un VPN del 50-100%[30]. Si bien el estudio de tomografía es la principal herramienta de diagnóstico, actualmente se consideran estudios como el USG y la tomografía por emisión de positrones, que reportan una sensibilidad y especificidad, VPP, VPN y seguridad del 87, 100, 81, 100 y 95%, respectivamente. En comparación a esto, el USG tiene valores del 90, 61, 78, 80 y 80%, respectivamente[31,32]. Consideramos así el parámetro bioquímico o CA 125, el cual muestra superioridad en cuanto a la predicción de citorreducción porque no tiene el sesgo de la variabilidad interobservador: sensibilidad, 58-79%; especificidad, 64-89%; VPP, 64-84%, y VPN, 37.5-85.4%. Y actualmente la laparoscopia y cirugía con el inconveniente de costo y tiempo perdido (esto último en el caso de la laparotomía) para los casos no citorreducibles: sensibilidad, 46%; especificidad, 89%; VPP, 89%, y VPN, 44%[33,34]. Retomando el parámetro

Tabla 3. Parámetros a evaluar para la citorreducción en CEO

CA 125 Sensibilidad: 58-70% Especificidad: 64-89% VPP: 64-84% VPN: 37.5-85.4%	Al ser una variable cuantitativa, es un mejor predictor	No tiene el inconveniente de la variabilidad interobservador		La fuerza de asociación se puede utilizar al encontrar un punto de corte que dicotomice a la población en grupos
Determinación de CA 125 de cuantitativa a cualitativa: – Variable predictora – RR – Independencia entre las diferentes variables		Asociación entre variables	Citorreducción óptima	Citorreducción no óptima
		Más de 50	¿	¿
		Menos de 50	¿	¿
– Conocer la asociación del marcador con la citorreducción dada la alta variabilidad y los pocos estudios reportados – Divide la población en dos: citorreducidos óptimamente/no citorreducidos (pronóstico)				
El establecimiento del CA 125 como variable cualitativa permitirá, junto con otras variables predictoras, la construcción de escalas y grupos de riesgo tendientes a predecir la posibilidad de citorreducción en las pacientes con cáncer de ovario avanzado				
Conocer el poder pronóstico (futuro): – Decidir manejo quirúrgico – No cirugía y optar por segundas líneas de tratamiento		– Muestran respuesta: interpretación de CA 125 (¿cuánto y con qué otras variables?)		Son elegibles para cirugía:
		– No muestran respuesta: interpretación de CA 125 (¿por qué?, ¿qué hacer?, ¿qué decidir?)		– Se trata de clonas platino resistentes, probablemente el volumen, idiosincrasia de la población, etc. – Investigar nuevas terapias en este subgrupo de pacientes (terapias blanco, nuevos esquemas, combinaciones). Protocolos – No cirugía e intentar segundas líneas de QT (actual)

bioquímico, mencionaremos que el CA 125 es una glucoproteína identificada en las pacientes con CEO a través de inmunoensayo la cual encuentra en niveles de hasta 35 U/ml en el 99% de las pacientes sanas; cuando este marcador alcanza niveles promedio de 450 U/ml, hasta el 82% de las pacientes tendrá CEO, siendo esta elevación frecuente en el 92 y 94% de las pacientes con CEO en estadios III y IV, respectivamente[35,36]. El CA 125 se ha utilizado como factor pronóstico de citorreducción primaria (CP) considerando que valores < 500 U/ml predicen hasta un 73-83% del logro de CP óptima (CPO), con una probabilidad de falso positivo que va del 13 al 72%. Para la condición clínica donde las pacientes no son citorreducibles y, en consecuencia, son tratadas con quimioterapia neoadyuvante (QTNA), el descenso de los niveles de CA 125 posterior a QT no son los mismos en todo el mundo, lo cual se debe a que, a pesar de ser la misma enfermedad, existen múltiples factores que determinan un mosaico de cuadros clínicos de la enfermedad y diferentes grados de carcinomatosis que determinan cuadros severos con grandes volúmenes tumorales, lo cual es proporcional al nivel del marcador (a mayor número de implantes tumorales corresponde teóricamente un nivel de marcador más alto). En conclusión, a diferencia de lo reportado en la literatura mundial, en nuestro medio sólo el 10% de las pacientes con niveles de CA 125 de 450-500 U/ml logran citorreducirse óptimamente de manera inicial con cirugía (CPO)[37]. Para el caso de CA 125 en pacientes con manejo inicial con QT, se harán las consideraciones más adelante.

Si reconocemos que el cáncer de ovario en su manejo terapéutico actual establece dos vertientes, pasaremos a continuación a describirlas argumentando teóricamente bajo qué datos se justifican o apoyan las decisiones de abordaje.

El CEO es una neoplasia en la que aproximadamente el 30-80% de los casos responde al tratamiento primario, el cual consiste en la combinación de cirugía más QT. El abordaje de manejo ideal en CEO es la cirugía denominada citorreducción quirúrgica, que es la CP, es decir, manejo quirúrgico inicial; citorreducción de intervalo (CI), que corresponde al manejo quirúrgico posterior a 3-4 ciclos de QT basada en taxanos-platinos, y la citorreducción secundaria, la cual se realiza como manejo de la recaída. En cualquiera de las modalidades el objetivo consiste, como ya se ha mencionado, en la resección de tumores abdominales o pélvicos y sus implantes, habitualmente localizados en la superficie peritoneal o parenquimatosa de los órganos abdominales y pélvicos. La decisión de iniciar con manejo

Tabla 4. Análisis bivariado y multivariado de las pacientes con cáncer de ovario en etapas III y IV para el logro de citorreducción óptima posterior a QTNA

	CI óptima (n = 87)	RR	OR ajustado* Exp B (IC 95%)
Edad: – menos de 60 años	50 (57.5)	0.856 (0.691-1.06)	0.407 (0.140-1.18)
– más de 60 años	37 (42.5)		
Tipo histológico: – seroso-papilar	73 (83.9)	1.09 (0.791-1.51)	
– otros	14 (16.1)		
Grado histológico: – alto	79 (90.8)	1.50 (0.911-2.48)	
– bajo	8 (9.2)		
ECOG: – 0-2	80 (92)	1.74 (0.989-3.06)	3.86 (1.03-14.5)
– 3-4	7 (8)		
Experiencia del cirujano: – >10 años	45 (51.7)	1.05 (0.636-1.31)	1.14 (0.446-2.92)
– < 10 años	42 (48.3)		
Número de ciclos de QT: – 3-4 ciclos	33 (37.9)	1.10 (0.888-1.38)	1.41 (0.512-3.90)
– 5 o más ciclos	54 (62.1)		
Etapa: – III	61 (70.1)	0.490 (0.161-1.48)	0.381 (0.109-1.33)
– IV	26 (29.9)		
CA 125: – < 50 U/ml	64 (73.6)	1.64 (1.21-2.22)	5.27 (2.02-13.7)
– > 50 U/ml	23 (26.4)		

**Odds ratio* obtenido por modelo de regresión logística múltiple ajustado por edad, etapa, histología, grado histológico, ECOG, experiencia del cirujano y número de ciclos de QT recibidos.

quirúrgico depende de las posibilidades del logro de citorreducción, es decir, óptima referida técnicamente a dejar cero residual tumoral en la cavidad abdominal y/o pélvica contra no óptima, que contrariamente hace referencia a dejar residual macroscópico en dichas cavidades. Si la detumorización quirúrgica de la enfermedad es completa, es decir, CPO[38], se continúa con tratamiento sistémico denominado QT adyuvante o de consolidación, constituida por seis ciclos a base de taxanos y platino, con lo que finaliza el manejo, dejando a la paciente a evolución, que puede ser la curación o la recaída[39,40]. Ahora bien, el 90% de los casos de CEO se presenta en etapas III y IV, y como se ha explicado, sólo en el 10-30% de las pacientes se logra la CPO, lo cual se explica por el hecho de que, si bien la enfermedad se presenta en etapas III y IV, los volúmenes tumorales característicos en población donde la atención primaria es deficiente y por lo tanto la característica es ver índices de carcinomatosis por arriba de 26 (escala de Sugar-Baker). Reiteramos, esto es debido al retardo en el diagnóstico o en la búsqueda de atención médica por parte de la paciente[41]. Entonces podemos afirmar que en nuestro medio sólo el 10-70% de las pacientes (dependiendo de la región), al no ser susceptibles de citorreducción, son tratadas con QT primaria o QTNA, cuyo objetivo es reducir químicamente esos grandes volúmenes tumorales para, posteriormente, intentar citorreducir mediante la CI, que es aquélla que se realiza posterior a 3-4 ciclos de QT y que se basa en esquemas de fármacos citotóxicos (QT) con base en taxanos y platino de manera estándar[42-44]. La evaluación al término de la QTNA es fundamental para identificar, con base en la respuesta, al grupo de pacientes susceptibles de ser citorreducidas de forma óptima (CI óptima). Antes de planear la CI, es decir, posterior a QTNA, se aplican los mismos criterios que para la CP: clínicos y radiológicos. Aquí el CA 125 juega un papel fundamental, ya que ante la condición clínica de las pacientes de no ser citorreducibles y ser tratadas con QTNA se han reportado diferentes valores de CA 125 como predictores de CI, con puntos de corte que van desde las 20 hasta las 100 U/ml. Rodríguez, et al.[45] reportan el logro de citorreducción cero en el 47.5% (n = 47), en donde el 80% (n = 38) tuvo CA 125 < 100 U/ml (p = 0.004); Furokawa, et al.[46] reportan el logro de citorreducción en el 61.3% (n = 46), en donde el 74% (n = 34) tiene niveles de CA 125 < 20 U/ml (p < 0.001), y finalmente Pellisier, et al.[47] encuentran el logro de citorreducción óptima hasta en un 62.8% (n = 93), a un punto de corte de 75 U/ml, con un *odds ratio* (OR) para el grupo de pacientes por abajo del punto de corte de 3.29 (IC 95%: 1.56-7.10). En la UMAE de oncología se ha determinado ya el punto de corte que en nuestra población se ajustaba mejor para diferenciar los grupos que responden a la QTNA y que, en consecuencia, son citorreducibles, siendo éste de 58 U/ml (datos aún no publicados). El CA 125 también ha sido analizado en nuestra población, lo cual nos ha permitido establecer este marcador como una variable clínica y bioquímica que predice el logro de CI óptima en pacientes con CEO

en etapas III y IV probado con un punto de corte de 50 U/ml, con lo que se determinó que las pacientes tratadas con QTNA que reducen los niveles basales de CA 125 (mediana de 1,330 U/ml) a menos de 50 U/ml logran citorreducirse óptimamente. El análisis bivariado para 67 casos mostró un RR de 1.64 (IC 95%: 1.21-2.22), y cuando se ajustó la variable de CA 125 por otras variables predictoras como edad, tipo histológico, ECOG o etapa, el CA 125 continuó siendo la mejor variable predictora de citorreducción, con un 5.27 (IC 95%: 2.02-13.7) (Tabla 4).

ENFERMEDAD RECURRENTE

El CEO presenta una alta frecuencia de recaída (entre un 60 y 70% de las pacientes), debido a que el 70-90% de los casos se diagnostica inicialmente en estadios III y IV. El manejo estándar de la recurrencia es nuevamente la combinación de cirugía citorreductora, ahora llamada secundaria (detumorización quirúrgica), y la QT sistémica de segunda línea (detumorización química)[48-51].

Cuando la enfermedad recurrente se presenta, se establecen dos opciones de decisión: una es la cirugía y otra lo representa el manejo sistémico. Como ya se ha mencionado en la enfermedad recurrente, las consideraciones de manejo se rigen bajo criterios de resecabilidad; sin embargo, aquí habrá que considerar el tipo de recaída. Así, por ejemplo, tenemos que para la recaída bioquímica se recomienda la vigilancia con marcador tumoral y estudios de imagen, y sólo en caso de evidencia clínica y radiológica se ponderaría manejo. Para la recaída clínica y bioquímica, de haber criterios de operabilidad, la citorreducción secundaria es la mejor opción, seguida de QT de acuerdo a la sensibilidad al platino. Para los casos platino-sensibles se considera repetir el manejo con esquema de platino y taxanos; para los casos platino resistentes se encuentran disponibles las segundas líneas como son doxorubicina liposomal pegilada y gemcitabina, entre otras. Cuando la enfermedad recurrente no cumple criterios de operabilidad o resecabilidad, el manejo se convierte en paliativo con citotóxicos y/o sintomático. En la actualidad se están probando nuevos medicamentos para enfermedad platino-resistente o a otras segundas líneas; las terapias blanco moleculares se encuentran en fase de estudio, entre ellas antiangiogénicos como el bebacizumab o inhibidores del PARP como olaparib. Finalmente, conviene dejar claro que el uso racional de las nuevas terapias se enfoca cada vez más a la identificación de los grupos de pacientes que en estudios prospectivos muestren posibilidades de respuesta con base en la expresión de anomalías genómicas principalmente, así como estrategias quirúrgicas de peritonectomía normotérmica o hipertérmica[52-56].

BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2012;62(1):10-29.
2. Gallardo-Rincón D, Cantú-de-León D, Alanís-López P, et al. Tercer Consenso Nacional de Cáncer de Ovario 2011, Grupo de Investigación en Cáncer de Ovario y Tumores Ginecológicos de México "GICOM". Rev Invest Clin. 2011;63(6): 665-702.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015;136(5):E359-86.
4. Villarreal-Garza C, Álvarez-Gómez RM, Pérez Plasencia C, et al. Significante Clinical Impact Of recurrent BRCA 1 and BRCA 2 Mutations in México. Cancer. 2015;121(3):372-8.
5. Lee K, Tavassoli FA, Prat J, et al. Tumors of the ovary and peritoneum. En: World Healt Organization: classification of tumors; Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. IARC Press; 2003. p. 117.
6. Karseladze AI. [WHO histological classification of ovarian tumors. Geneva, 1999 (RE.Scully, L.H.Sobin]. Arkh Patol. 2005;Suppl:1-64.
7. Gates MA, Rosner BA, Hetch JL, Tworoger SS. Risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic subtype. Am J Epidemiol. 2010;171(1):45-53.
8. Adams M, Calvert AH, Carmichael J, et al. Chemotherapy for ovarian cancer–a consensus statement on standard practice. Br J Cancer. 1998;78:1404-6.
9. Lim AW, Mesher D, Sasieni P. Estimating the workload associated with symptoms-based ovarian cancer screening in primary care: an audit of electronic medical records. BMC Fam Pract. 2014;15:200.
10. Lu KH, Skates S, Hernández MA, et al. A 2-Stage Ovarian Cancer Screening Strategy Using the Risk of Ovarian Cancer Algorithm (ROCA) identifies early-stage incident cancers and demonstrates high positive predictive value. Cancer. 2013;119(19):3454-61.
11. Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R, et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKC- TOCS). Lancet Oncol. 2009;10:327-40.
12. Ebell MH, Culp M, Lastinger K, Dasigi T. A systematic review of the bimanual examination as a test for ovarian cancer. Am J Prev Med. 2015;48(3):350-6.
13. Kobayashi H, Yamada Y, Sado T, et al. A randomized study of screening for ovarian cancer: a multicenter study in Japan. Int J Gynecol Cancer. 2008;18(3):414-20.
14. Rosenthal AN, Fraser L, Philpott S, et al. Results of 4-monthly screening in the UK Fa- milial Ovarian Cancer Screening Study (UK FOCSS Phase 2). Presented at American Society of Clinical Oncology. Chicago, IL; 2013.
15. Karlsen MA, Sandhu N, Hogdall C, et al. Evaluation of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) and risk of malignancy index (RMI) as diagnostic tools of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. Gynecol Oncol. 2012;127:379-83.
16. Menon U, Talaat A, Rosenthal AN, et al. Performance of ultrasound as a second line test to serum CA125 in ovarian cancer screening. BJOG. 2000;107(2):165-9.
17. Reade CJ, Riva JJ, Busse JW, Goldsmith CH, Elit L. Risks and benefits of screening asymptomatic women for ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. Gynecol Oncol. 2013;130(3):674-81.
18. Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, Turner J, Frost C, Grudzinskas JG. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. Br J Obstet Gynaecol. 1990;97(10):922-9.
19. Bristow RE, Duska LR, Lambrou NC, et al. A model for predicting surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma using computed tomography. Cancer. 2000;89(7):1532-40.
20. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: A meta-analysis. J Clin Oncol. 2002;20:1248-59.
21. Chi DS, Bristow RE, Armstrong DK, et al. Is the easier way ever the better way? J Clin Oncol. 2011;29(31):4073-5.
22. Kurman RJ, Norris HJ. Malignant mixed germ-cell tumors of the ovary: a clinical and pathologicanalysis of 30 cases. Obstet Gynecol. 1976;48(5):579-89.
23. Silverberg SG. Histopathologic grading of ovarian carcinoma: a review and proposal. Int J Gynecol Pathol. 2000;19(1):7-15.
24. Malpica A, Deavers MT, Lu K, et al. Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system. Am J Surg Pathol. 2004;28(4):496-504.
25. Nezhat FR, Pejovic T, Finger TN, Khalil SS. Role of minimally invasive surgery in ovarian cancer. J Minim Invasive Gynecol. 2013;20(6):754-65.

26. Brun JL, Rouzier R, Uzan S, Daraï E. External validation of a laparoscopic-based score to evaluate resectability of advanced ovarian cancers: clues for a simplified score. Gynecol Oncol. 2008;110(3):354-9.
27. Esquivel J, Lowy AM, Markman M, et al. The American Society of Peritoneal Surface Malignancies (ASPSM) Multiinstitution Evaluation of the Peritoneal Surface Disease Severity Score (PSDSS) in 1,013 Patients with Colorectal Cancer with Peritoneal Carcinomatosis. Ann Surg Oncol. 2014;21(13):4195-201.
28. Chéreau E, Ballester M, Rouzier R, Coutant C, Daraï E. Quels sont les melilleurs critères d'évaluation de la résécabilité dans les cancers de lóvaire de stade avancé? Bulletin du Cancer. 2003;96(12):1189-97.
29. Hoskins PJ. Which is the better surgical strategy for newly diagnosed epithelial ovarian cancer: primary or interval debulking? Curr Opin Oncol. 2011;23(5):501-6.
30. Axtell AE, Lee MH, Bristow RE, et al. Multi-institutional reciprocal validation study of computed tomography predictors of suboptimal primary cytoreduction in patients with advanced ovarian cancer. J Clin Oncol. 2007;25(4):384-9.
31. Yamamoto Y, Oguri H, Yamada R, et al. Preoperative evaluation of pelvic masses with combined 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography. Int J Gynaecol Obstet. 2008;102:124-7.
32. Castellucci P, Perrone AM, Picchio M, et al. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT in characterizing ovarian lesions and staging ovarian cancer: correlation with transvaginal ultrasonography, computed tomography, and histology. Nucl Med Commun. 2007;28(8):589-95.
33. Nezhat FR, Lavie O. The role of minimally invasive surgery in ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer. 2013;23(5):782-3.
34. Menderes G, Black JD, Azodi M. The role of minimally invasive interval debulking surgery in advanced epithelial ovarian cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2016;16(9):899-901.
35. Jacobs I, Bast RC. The CA 125 tumour-associat- ed antigen: a review of the literature. Hum Reprod. 1989;4:1-12. Review.
36. Bast RC Jr., Feeney M, Lazarus H, et al. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. J Clin Invest. 1981;68(5):1331-7.
37. Chi D, Eisenhauer E, Land J, et al. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma (EOC). Gynecol Oncol. 2006;103(2):559-64.
38. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: A meta-analysis. J Clin Oncol. 2002;20(5):1248-59.
39. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. N Engl J Med. 1996;334(1):1-6.
40. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol. 2003;21(17):3194-200.
41. Diaz-Gil D, Fintelmann FJ, Molaei S, Elmi A, Hedgire SS, Harisinghani MG. Prediction of 5-year survival in advanced-stage ovarian cancer patients based on computed tomography peritoneal carcinomatosis index Abdom Radiol (NY). 2016;41(11):2196-202.
42. Vergote I, Trope CG, Amant F, et al. Neoadyuvant Chemotherapy Is the Better treatment Option in Some patients With Stage IIIC to IV Ovarian Cancer. J Clin Oncol. 2011;29(31):4076-8.
43. Shibata K, Kikkawa F, Mika M, et al. Neoadjuvant chemotherapy for FIGO stage III or IV ovarian cancer: Survival benefit and prognostic factors. Int J Gynecol Cancer. 2003;13(5):587-92.
44. EORTC 55971. A randomized phase III study comparing upfront debulking surgery vs neo-adjuvant chemotherapy in patients with stage IIIc or IV epithelial ovarian carcinoma. IGCS 12th Biennial Meeting, 2008. Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group, NCIC Clinical Trials Group. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. N Engl J Med. 2010;363(10):943-53.
45. Rodríguez N, Rauh-Hain JA, Shoni M, et al. Changes in serum CA-125 can predict optimal cytoreduction to no gross residual disease in patients with advanced stage ovarian cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. Gynecol Oncol. 2012;125(2):362-6.
46. Furukawa N, Sasaki Y, Shigemitsu A, et al. CA-125 cut-off value as a predictor for complete interval debulking surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer. J Gynecol Oncol. 2013;24(2):141-5.
47. Pellissier A, Bonneau C, Chéreau E, et al. CA125 kinetic parameters predict optimal cytoreduction in patients with advanced epithelial ovarian cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. Gynecol Oncol. 2014;135(3):542-6.
48. González-Martin AJ, Calvo E, Bover I, et al. Randomized phase II trial of carboplatin versus paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive recurrent advanced ovarian carcinoma: a GEICO (Grupo Espanol de Investigacion en Cancer de Ovario) study. Ann Oncol. 2005;16:749-55.
49. Rose PG, Nerenstone C, Brady MF, et al. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. N Engl J Med. 2004;351(24):2489-97.
50. Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ. Secondary cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer. A prospective study. Cancer. 1995;76(9):1606-14.
51. Chi DS, McCaughty K, Diaz JP, et al. Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. Cancer. 2006;106(9):1933-9.
52. Lauraine EP, Hilpert F, Weber B, et al. AURELIA: a randomized phase III trial evaluating bevacizumab (BEV) plus chemotherapy (CT) for platinum (PT)-resistant recurrent ovarian cancer (OC). J Clin Oncol. 2012;30(suppl) [abstract LBA5002].
53. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye S, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer. J Clin Oncol. 2010;28:3107-14.
54. Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. Lancet. 2010;376:1155Y-63.
55. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, González-Martin A, Colombo N, Sessa C, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013;24(Suppl 6):vi24-vi32.
56. Cowan RA, O'Cearbhaill RE, Zivanovic O, Chi DS. Current status and future prospects of hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) clinical trials in ovarian cancer. Int J Hyperthermia. 2017;33(5):548-53.

CAPÍTULO **36**

Neoplasia trofoblástica gestacional

F. Morales Vásquez, M.I. González Geroniz, J.A. Alegría Baños y N.E. Márquez Benavides

ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

La enfermedad trofoblástica gestacional (ETG) es un grupo de entidades heterogéneas caracterizadas por la proliferación anormal del trofoblasto placentario, productor de la hormona gonadotropina coriónica humana (hGC), un marcador tumoral con utilidad diagnóstica y pronóstica indispensable para valorar la respuesta al tratamiento y mantener la vigilancia de la paciente[1].

La ETG incluye enfermedades benignas, premalignas y malignas, subdivididas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en cuatro categorías (Tabla 1).

La categoría que agrupa a las enfermedades malignas se denomina neoplasia trofoblástica gestacional (NTG). Es importante señalar que, a pesar de ser un tipo de embarazo molar, la mola invasiva tiene un comportamiento maligno, con capacidad de generar metástasis, principalmente a vagina y pulmón[2,3] (Fig. 1).

Antecedentes

En el año 400 a. de C., Hipócrates describió la salida de vellosidades hidrópicas desde el útero. La primera descripción de un embarazo molar fue documentada en *Uterus Hydropii* por Aetius de Amida (483-565 d. de C.). En 1827, A. Velpeau y M.A.V. Boivin describieron que las hidátides son resultado de la dilatación quística por degeneración hidrópica de las vellosidades coriónicas. En cuanto al tratamiento, la NTG se caracteriza por una gran quimiosensibilidad. En 1956, M.C. Li, et al. informaron la regresión completa de coriocarcinoma metastásico en tres mujeres tratadas con metotrexato. En 1961, R. Hertz informó sobre la remisión completa en 28 de 63 pacientes (47%) con enfermedad metastásica utilizando metotrexato. En 1965, G.T. Ross, et al. señalaron al retraso en el diagnóstico, los niveles elevados de hGC y las metástasis hepáticas y cerebrales como factores de alto riesgo para resistencia a metotrexato, lo que abrió la puerta a la quimioterapia con múltiples fármacos (poliquimioterapia) como una opción para este grupo de pacientes[4].

Epidemiología

Es difícil establecer con precisión la incidencia de la ETG debido a su baja frecuencia y amplia variabilidad geográfica (Tabla 2). Se estima que ocurre 1 embarazo molar/1,000 embarazos, y 1 caso de NTG/40,000 embarazos. Las tasas de ETG por 100,000 embarazos para Europa, Norteamérica y Oceanía oscilan entre 66 casos registrados en Italia y 121 en los EE.UU. Una proporción notablemente alta se observa en Alaska y Hawái, con 389 y 460 casos, respectivamente. En América Latina, Paraguay informó la proporción más baja, con 23 casos, y la más alta

Tabla 1. Clasificación de la ETG (OMS, 2014)

Embarazo molar	Mola hidatiforme completa
	Mola hidatiforme parcial
	Mola hidatiforme invasiva
NTG	Coriocarcinoma
	TTSP
	Tumor trofoblástico epitelioide
Lesiones no neoplásicas	Nódulo del sitio placentario
	Exageración del sitio placentario
Lesiones vellosas anormales	Aborto hidrópico
	Concepciones triploides digénicas
	Displasia mesenquimal placentaria

Tabla 2. Incidencia de ETG (número de casos por cada 1,000 embarazos)

Europa y Norteamérica	0.5-1
México	2.4-5
Sudamérica	1.5-6
Asia	12

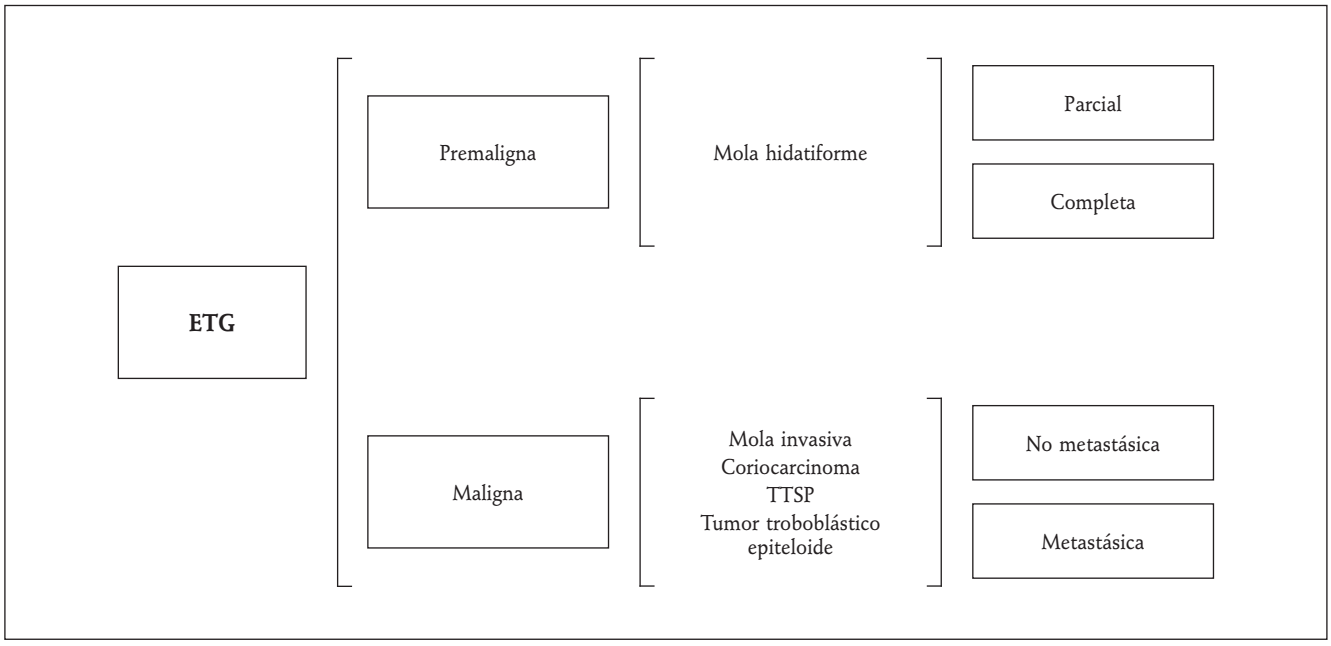


Figura 1. Enfermedad trofoblástica gestacional premaligna y maligna.

correspondió a Brasil, con 465 casos. En Medio Oriente las tasas oscilan entre 320 y 580 casos. Los países asiáticos muestran gran heterogeneidad, con tasas de 81 casos en China y 1,754 en Indonesia[5-10].

En México, la incidencia de ETG es de 2.4-5.0 casos/1,000 embarazos11. En 2008 se estimó 1 caso/274 embarazos[12]. En 2016 se reportó 1 caso/130 embarazos. De acuerdo con los reportes nacionales, se estiman las siguientes incidencias regionales: 1 caso/243 embarazos en Jalisco, 1/144 en Puebla, 1/605 en Coahuila y 1/405 embarazos en Ciudad de México[13].

MOLA HIDATIFORME

Es el tipo más común de ETG, pues representa el 75-80% de los casos. Resulta de anomalías en la fecundación, y su etiología fundamental es la presencia de material genético paterno excesivo (Fig. 2). Con base en su cariotipo, morfología, aspecto histológico y características clínicas, la mola hidatiforme se clasifica en completa y parcial (Tabla 3). Son esencialmente benignas, pero se consideran lesiones premalignas porque conllevan riesgo de desarrollar NTG, el cual se incrementa significativamente después de una mola completa y ligeramente después de una mola parcial. Se denomina mola hidatiforme invasiva a la mola completa o parcial que invade el miometrio y/o los vasos uterinos, pudiendo causar perforación o metástasis[14-16].

Etiopatogenia

Debido a la impronta genética, el desarrollo embrionario normal requiere aportación del genoma materno, imprescindible para la formación de tejidos embrionarios, y aportación del genoma paterno, necesario para la formación de las estructuras extraembrionarias (placenta y anexos).

En la mola completa, el cariotipo más frecuente es 46,XX, siendo todos los cromosomas de origen paterno, generalmente como resultado de la fecundación de un ovocito «vacío» (con los cromosomas maternos ausentes o inactivados), por un espermatozoide haploide que luego se duplica. Un 10% de los casos se debe a polispermia, con fecundación de un ovocito «vacío» por dos espermatozoides. En ambos casos ocurren cambios hidrópicos, en los que las vellosidades degeneran en vesículas semitransparentes de tamaños variables.

La mola parcial, generalmente triploide, se debe a polispermia, con fecundación de un ovocito normal (haploide) por dos espermatozoides. Otra causa menos frecuente es la alteración en la división meiótica, que podría condicionar la fecundación de un ovocito normal por un espermatozoide diploide o la fecundación de un ovocito diploide por un espermatozoide normal; en ambos casos el resultado en un cigoto triploide. Debido a la presencia de material genético materno, puede desarrollar vellosidades coriónicas de aspecto normal y tejido fetal, mezclados con vellosidades hidrópicas focales, menos prominentes, con menos hiperplasia trofoblástica y atipia[17-19].

Figura 2. Etiopatogenia del embarazo molar.

Factores de riesgo

El riesgo de mola completa aumenta en edades maternas extremas, siendo 1.9 veces mayor para mujeres < 21 años y > 35 años, y hasta de 7.5 veces en las mayores de 40 años. El antecedente de un embarazo molar confiere un riesgo de 10-20 veces, en comparación con el estimado para la población general. Después de dos embarazos molares se ha informado de un rango del 11-25% de riesgo. El antecedente de abortos espontáneos e infertilidad confiere un riesgo 2-3 veces mayor. La pobre ingesta de β-carotenos y grasa animal y las mutaciones maternas de *NALP7/NLRP7* en el cromosoma 19q13.4 son otros factores de riesgo que han sido asociados[20].

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos, radiológicos, bioquímicos, histopatológicos y citogenéticos (Tabla 3). Se requiere realizar:

- Historia clínica y examen ginecológico con especuloscopia.
- Ultrasonido transvaginal.
- Fracción β de la hormona gonadotropina coriónica (Fβ-hGC) sérica semanal.
- Radiografía de tórax, valorando la necesidad de tomografía de tórax, ya que hasta el 40% de las pacientes con radiografías negativas muestran lesiones en la tomografía.
- Tomografía abdominopélvica.
- En presencia de datos neurológicos:
  - Resonancia magnética de cráneo.
  - Punción lumbar, de gran valor ante estudio de imagen negativo, y/o sospecha de implantes meníngeos; se considera positiva cuando la relación Fβ-hGC líquido céfalo-raquideo (LCR)/Fβ-hGC plasma > 1/60).

La hGC es una hormona glucoproteica compuesta por una subunidad α compartida con otras hormonas (luteinizante, tirotropina, etc.) y una subunidad β, propia del tejido trofoblástico. Su cuantificación es pilar fundamental del diagnóstico. Los niveles de Fβ-hGC incrementan en una gestación normal hasta 50,000-100,000 mUI/ml a las 12 semanas de gestación. Una elevación > 200,000 mUI/ml sugiere el diagnóstico de ETG. Otro factor a considerar es la fracción libre de Fβ-hGC, que en un embarazo normal es del 0.4%, particularmente útil en el coriocarcinoma, en cuya variedad alcanza hasta el 9.2%[21].

Se pueden observar falsos positivos por la presencia de una reacción cruzada de anticuerpos heterófilos, fenómeno denominado «fracción β fantasma», caracterizado por una meseta con títulos bajos persistentemente positivos de Fβ-hGC, que no se modifican a pesar del tratamiento oncológico con quimioterapia. Para disminuir los falsos positivos es conveniente medirla en suero y orina. Dado su peso molecular, los anticuerpos heterófilos no atraviesan la barrera de filtración glomerular, por lo tanto, no se excretan y

Tabla 3. Características de las molas hidatidiformes parcial y completa

Característica	Mola completa	Mola incompleta
Cariotipo	Diploidia	Triploidia
	Origen paterno	Origen paterno y materno
	(46,XX en el 90% de los casos)	(69,XXX es el más frecuente)
Desarrollo de tejido fetal y saco coriónico	Ausente	Puede estar presente
Inmunohistoquímica	p57 negativo	p57 positivo
Hemorragia transvaginal	97% durante el 2.° trimestre (promedio: 16 semanas de gestación	Aborto completo o incompleto al final del 1.er trimestre o a principios del 2.°
Fondo uterino	50% mayor al esperado por edad gestacional	Pequeño para la edad gestacional
Complicaciones asociadas	25% hiperemesis	Raras
	10% hipertiroidismo	(2.5% preeclampsia si se alcanza el 2.° trimestre)
	2% embolismo pulmonar	
Fβ-hGC	> 100,000 mUI/ml en más del 43% de los casos	< 100,000 mUI/ml en más del 93% de los casos
Ultrasonido	Patrón en tormenta de nieve o panal, sin formación fetal	Cambios quísticos focales, con formación fetal
Quistes tecaluteínicos	En el 25-50% de los casos	Raros
Vellosidades coriónicas	Difusas	Leves
Hiperplasia trofoblástica	Marcada	Leve
Estroma velloso	Con edema marcado	Formación de cisternas
Ausencia de vascularidad fetal	Formación ocasional de cisternas	Presencia de vascularidad fetal
Riesgo de desarrollar NTG	15-20%	1-5%

tienen títulos negativos en orina. Así, un resultado positivo en orina excluye un falso positivo en suero[22].

Un aumento de la Fβ-hGC sérica después de un embarazo molar señala la presencia de NTG, generalmente coriocarcinoma o mola invasiva. Por el contrario, la elevación persistente de Fβ-hGC sérica después de un embarazo no molar puede deberse al desarrollo de coriocarcinoma o tumor trofoblástico del sitio placentario (TTSP).

Tratamiento

La evacuación uterina es diagnóstica y terapéutica, siendo la técnica de elección el legrado por aspiración con posterior curetaje uterino para eliminar cualquier tejido coriónico residual. La histerectomía es una alternativa en pacientes con factores de riesgo alto para NTG, mayores de 40 años y con paridad satisfecha. Se debe instaurar un plan de anticoncepción durante el tiempo de seguimiento, siendo de elección los métodos anticonceptivos hormonales[23].

Seguimiento

Tiene una duración de un año. Se debe determinar semanalmente la Fβ-hGC hasta obtener tres resultados negativos, posteriormente de forma mensual hasta los seis meses y cada dos meses durante seis meses más[24].

NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

La NTG se presenta generalmente como un tumor persistente tras un embarazo molar; sin embargo, puede ocurrir después de cualquier evento obstétrico (aborto, embarazo a término, embarazo ectópico). Dado su potencial invasivo y metastásico, el tratamiento involucra el uso de quimioterapia sistémica y, eventualmente, de control quirúrgico. En la actualidad, la NTG constituye un grupo de neoplasias con alta tasa de curación y tasas de supervivencia cercanas al 100%[1-3].

Factores de riesgo

El principal factor para desarrollar NTG es el antecedente de mola hidatiforme completa de alto riesgo, la cual se define como un embarazo molar completo con alguna de las siguientes condiciones asociadas[25,26]:

- Edad mayor a 40 años.
- Tamaño uterino mayor al estimado para la edad gestacional.
- Niveles de Fβ-hGC > 100,000 mIU/ml.
- Quiste ovárico tecaluteínico > 6 cm.

La mola hidatiforme completa sin ninguna de estas cuatro variables se considera de bajo riesgo y tiene una probabilidad del 15-20% de desarrollar una NTG, en

Tabla 4. Estadificación de la FIGO (2002)	
I	Enfermedad confinada al útero
II	Enfermedad fuera del útero pero confinada al tracto genital
III	Presencia de metástasis pulmonares con o sin afección del tracto genital
IV	Metástasis a otros sitios

comparación con una probabilidad de hasta el 30-50% para las pacientes con mola completa de alto riesgo. En el caso de mola parcial, no se han determinado factores predictores para desarrollar NTG[1,22].

Diagnóstico

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) estableció los criterios actuales para el diagnóstico[3,27]:

- Cuatro valores o más de Fβ-hGC con una meseta ≤ 10%, con mediciones semanales (días 1, 7, 14 y 21), durante un periodo de tres semanas, posterior a la evacuación molar.
- Tres valores o más de Fβ-hGC con un incremento > 10%, con mediciones semanales (días 1, 7 y 14), durante un periodo de dos semanas, posterior a la evacuación molar.
- Persistencia de niveles séricos detectables de Fβ-hGC por ≥ 6 meses después de la evacuación molar, aun cuando los títulos estén en descenso.
- Diagnóstico histopatológico de coriocarcinoma, mola invasora o TTSP.
- Enfermedad metastásica sin sitio primario establecido, con Fβ-hGC elevada, habiéndose excluido embarazo.

Mola invasiva

Se caracteriza por la presencia de vellosidades hidrópicas aumentadas de tamaño con una marcada proliferación trofoblástica con capacidad para invadir el miometrio en espacios vasculares y producción de lesiones metastásicas, particularmente a vagina y pulmones.

Coriocarcinoma

Es el tipo más común de NTG y se comporta como un tumor voluminoso y destructivo. Consiste en una proliferación trimórfica de células trofoblásticas intermedias, sincitiotrofoblasto y citotrofoblasto, en ausencia de vellosidades coriónicas. El 50% se desarrolla después de una mola hidatidiforme corionica (MHC), el 25% después de un aborto y el 25% después de un embarazo a término.

Tumor trofoblástico del sitio placentario

Es una entidad poco frecuente. La Fβ-hGC no tiene utilidad diagnóstica y presenta menor quimiosensibilidad que el coriocarcinoma y la mola invasiva, por lo que el tratamiento incluye abordaje quirúrgico[28].

Estadificación

Además de valorar la función renal, hepática y tiroidea, en la paciente con diagnóstico de NTG, se debe evaluar la realización de estudios de extensión como radiografía de tórax, ecografía hepática, tomografía de cráneo y punción lumbar en caso de signos neurológicos de metástasis a sistema nervioso central (una relación Fβ-hGC LCR: Fβ-hGC sérica > 1:60 es sugestiva de compromiso a este nivel), con el fin de evaluar la extensión del tumor a órganos distantes, estadificarlos y brindar el tratamiento óptimo (Tabla 4).

Los sitios más frecuentes de metástasis son:

- Pulmón: 80-85%.
- Vagina: 5-15%.
- Sistema nervioso central: 7-10%.
- Hígado: 2-5%.
- Tubo digestivo: 3%.
- Riñón: 2%.
- Hueso: 1%.

Riesgo

Es necesario establecer un sistema de clasificación para determinar el pronóstico de cada paciente, así como para individualizar el tratamiento.

El sistema más utilizado es el propuesto por la FIGO, realizado en el año 2000 y publicado en 2002 (Fig. 3). Se incorporó la clasificación anatómica con otros marcadores pronóstico establecidos previamente por Bagshawe. Así, el estadio se identifica con números romanos y el riesgo con números arábigos[29,30]. A continuación dos ejemplos:

- Paciente de 35 años con diagnóstico de NTG no metastásica, diagnosticada seis meses después de la evacuación de un embarazo molar, con tumor de 3.5 cm y nivel de Fβ-hGC de 9,500 UI/ml. Se clasifica como estadio I, FIGO 3.
- Paciente de 40 años con antecedente de embarazo a término hace siete meses, Fβ-hGC de 230,000 IU/ml, dos metástasis a cerebro y ocho lesiones metastásicas pulmonares, con tumor uterino de 7 cm. Se clasifica como estadio IV, FIGO 16.

Esta clasificación permite dividir a las pacientes en dos grupos, según el riesgo de resistencia a la quimioterapia:

- Bajo riesgo ≤ 6 puntos.
- Alto riesgo ≥ 7 puntos y pacientes con estadio IV.

0-6 puntos →	0-6 puntos	versus	Riesgo alto ←	≥ 7 puntos
Factor	**0**	**1**	**2**	**4**
Edad	< 40 años	≥ 40 años		
Antecedente	Mola	Aborto	Término	
Intervalo para inicio de quimioterapia	< 4 meses	4-6 meses	7-12 meses	> 12 meses
Tumor mayor	< 3 cm	3-5 cm	> 5 cm	
Metástasis: Número y sitio	0	1-4	5-8	> 8
	No/pulmón	Bazo/riñón	Gastrointestinal	Cerebro/hígado
Fβ-hGC pretratamiento (IU/l)	< 1,000	1,000-10,000	10,000-100,000	> 100,000
Quimioterapia previa			1 fármaco	≥ 2 fármacos

Figura 3. Clasificación pronóstica de la NTG (OMS/FIGO, 2002).

La supervivencia global a cinco años se acerca al 100% para el grupo de pacientes de bajo riesgo y es del 80-90% para las pacientes de alto riesgo. Una vez clasificadas, permite seleccionar mejor la terapéutica[31,32]:

- Monoquimioterapia para pacientes de bajo riesgo.
- Poliquimioterapia para pacientes de alto riesgo.

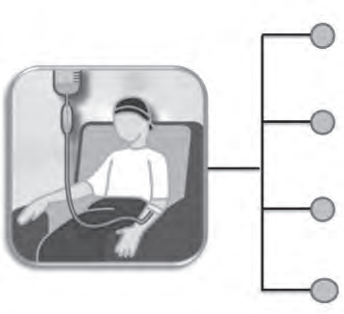
Uno de los puntos más cuestionables de la clasificación es no tomar en cuenta el tipo histológico, donde el coriocarcinoma ha mostrado menores tasas de respuesta al tratamiento sistémico y mayores complicaciones asociadas a hemorragia.

Tratamiento

La NTG es quimiosensible, tiene un pronóstico favorable y su tratamiento está basado en el puntaje de riesgo, obtenido de la clasificación de OMS/FIGO de 2002 (Fig. 4). Las pacientes de bajo riesgo pueden ser tratadas con monoquimioterapia, con supervivencia cercana al 100% a los cinco años. Las pacientes de alto riesgo requieren poliquimioterapia, con una supervivencia del 80-90% a los cinco años.

Aunque las pacientes con un puntaje de 0-4 generalmente se curan con monoquimioterapia, más del 50% de las pacientes que obtienen una puntuación de 5-6 tienen falla al tratamiento con un único agente y requerirán poliquimioterapia. Dado que casi todos los fallos pueden ser rescatados mediante una nueva línea de quimioterapia, la terapia con un solo agente se sigue utilizando inicialmente con el fin de sobretratar a las pacientes y evitar los efectos tóxicos que conlleva el tratamiento con múltiples fármacos[29,33-35].

Se debe recalcar que, además de la quimioterapia, la cirugía tiene un rol sumamente importante en muchas pacientes para brindar control local y alcanzar la mejor respuesta. Por ello, ante falla en la remisión, se debe considerar la posibilidad de brindar un segundo fármaco, un esquema de poliquimioterapia y valorar la intervención quirúrgica oportuna (Fig. 5).



- Factores de riesgo que permitan la individualización del tratamiento
- Neoplasia ginecológica más curable
- Es muy sensible a la quimioterapia
- Marcador tumoral confiable (fb-hCG: respuesta terapéutica y vigilancia).

Figura 4. Factores a considerar al iniciar tratamiento sistémico en NTG.

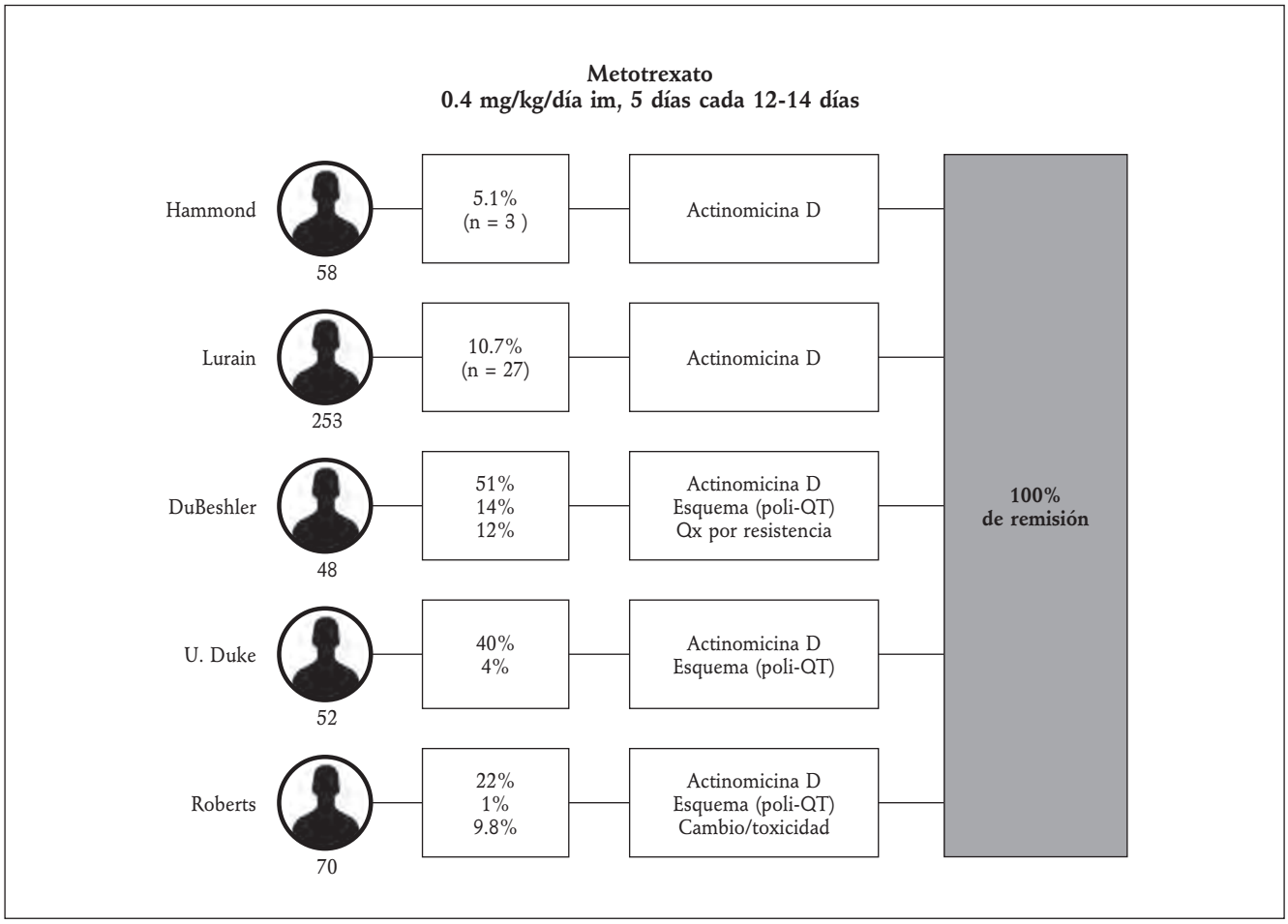


Figura 5. Respuesta en pacientes de bajo riesgo (≤ 6 puntos OMS/FIGO). Los porcentajes indican la fracción de pacientes que requirieron brindar un segundo fármaco, un esquema de poliquimioterapia (poli-QT) o manejo quirúrgico (Qx).

Neoplasia trofoblástica gestacional de bajo riesgo (≤ 6 puntos OMS/FIGO)

Primera línea:

- Monoquimioterapia:
- Metotrexato (Tabla 5):
  - 1 mg/kg vía intramuscular (im.) (días 1, 3, 5, 7).
  - Rescate con ácido folínico 0.1 mg/kg (días 2, 4, 6 y 8). El rescate se realiza a las 30 h de la aplicación de metotrexato.
- Actinomicina D:
  - 10 µg/kg vía intravenosa (iv). (máxima 0.5 mg/día), durante cinco días consecutivos, cada 14 días.

Con base en la revisión sistematizada publicada en Cochrane en 2016, la actinomicina D es probablemente un tratamiento más eficaz que el metotrexato para este grupo de pacientes, con un perfil de toxicidad diferente, por lo que se está en espera del resultado de los ensayos clínicos aleatorizados que los comparan[36]. Estudios adicionales han sugerido la existencia de un subgrupo de pacientes con menor beneficio al usar metotrexato, constituido por pacientes con histología coriocarcinoma o con puntaje de 5-6 en la clasificación de riesgo de la OMS/FIGO, lo cual puede orientar la decisión de no optar por metotrexato en monoterapia a pesar de tratarse de pacientes de bajo riesgo[37,38]. Finalmente, algunos estudios han resaltado el papel del etopósido como monoterapia de primera línea, al documentar alta eficacia, bajo riesgo de complicaciones y un perfil de toxicidad adecuado[11,39].

Durante todo el tratamiento se debe monitorizar la respuesta con determinaciones de Fβ-hGC semanal. La quimioterapia debe continuarse hasta alcanzar la negatividad de la Fβ-hGC y luego se brinda como consolidación. Se considera resistencia a la primera línea de tratamiento cuando la medición de Fβ-hGC se encuentra en meseta a lo largo de tres determinaciones consecutivas o se eleva en dos muestras consecutivas por más del 10% después de haber completado el ciclo.

Segunda línea:

- Poliquimioterapia.

Tabla 5. Esquemas de metotrexato como monoterapia para ETG de bajo riesgo

Esquema	Autores
1 mg/kg/día im. (días 1, 3, 5 y 7). Rescate: leucovorin 0.1 mg/kg/día im. (días 2, 4, 6 y 8). Luego evacuación los días 3 o 4	Kim, 1986
1 mg/kg/día im. (días 1, 3, 5 y 7). Rescate: leucovorin 0.1 mg/kg/día im. (días 2, 4, 6 y 8). En el momento de la evacuación	Park, 1996
10 mg/día (im. o v.o.) por 7 días. Durante 3 semanas después de la evacuación	Koga, 1968 Kashimura, 1986
Infusión iv. de 50 mg en 500 ml de solución glucosada al 5%. Durante la evacuación o histerectomía y hasta 3-4 h después	Sivanesaratnam, 2003
0.4 mg/kg/día (v.o.), máximo 25 mg/día (dividir en 3 dosis). Durante 5 días después de la succión y evacuación. Reevaluar (con base en Fβ-hGC) 2.° ciclo a las 2 semanas	Sharma-Gupta, 2010

- Actinomicina D y etopósido:
  - Actinomicina D 0.5 mg/día, durante tres días consecutivos.
  - Etopósido 100 mg/m^2 por día durante tres días.
  - Ciclos cada siete días.
- Etopósido 100 mg/m^2 días 1-2.
- Actinomicina D 0.5 mg días 1-2 semanalmente.

Neoplasia trofoblástica gestacional de alto riesgo (≥ 7 puntos OMS/FIGO)

Poliquimioterapia

Primera línea: esquema etopósido, metotrexato, actinomicina/ciclofosfamida y vincristina (EMA/CO) (días 1-8/15).

- Día 1:
  - Etopósido 100 mg/ m^2, goteo de 1 h.
  - Metotrexato 100 mg/m^2, goteo rápido.
  - Metotrexato 200 mg/m^2, goteo en 12 h.
  - Actinomicina D 0.5 mg (1 ampolla) en *bolus*.
- Día 2:
  - Leucovorin 15 mg vía oral (v.o.) cada 12 h por 48 h.
  - Cuatro comprimidos en total, después del inicio del goteo con metotrexato.
  - Etopósido 100 mg/m^2, en goteo de 1 h.
  - Actinomicina D 0.5 mg, en *bolus*.
- – Día 8:
  - Vincristina 1 mg/ m2 iv. en *bolus*.
  - Ciclofosfamida 600 mg/m2, en goteo rápido.

Según la sugerencia del consenso 2000, aquellas pacientes con score ≥ 13 pueden ser tratadas de inicio con una modificación del esquema EMA/CO, en el cual se reemplaza ciclofosfamida y vincristina en el octavo día por etopósido y cisplatino (EMA/PE, EMA/CE) y no se realiza la dosis del segundo día. Algunos centros inician el tratamiento con EMA/CO y utilizan el EMA/PE como segunda línea.

Primera línea: esquema EMA/PE: días 1-8/15:

- Día 1:
  - Etopósido 100 mg/m^2, en goteo de 1 h.
  - Metotrexato 300 mg/m^2, en goteo de 12 h.
  - Actinomicina D 0.5 mg, en *bolus*.
- Día 2:
  - Leucovorin v.o. 15 mg (1 comprimido) 24 h después del inicio del goteo de metotrexato y continúa con 1 comprimido cada 12 h (4 tomas totales).
- Día 8:
  - Etopósido 150 mg/m^2, goteo de 1 h.
  - Cisplatino 75 mg/ m^2, goteo de 12 h.

Este esquema debe realizarse en todos los casos con factores estimulantes de colonias granulocíticas desde el inicio los días 4, 5 y 6, 10 y 11 del ciclo.

Seguimiento

Tras la normalización de la Fβ-hGC el seguimiento debe ser:

- Bajo riesgo: mensualmente hasta los 12 meses.
- Alto riesgo: mensualmente hasta los 18 meses.

Para seguir la evolución de los niveles de Fβ-hGC es esencial que estas determinaciones se realicen con la misma técnica y, de ser posible, en el mismo laboratorio. El riesgo de recaída se estima en un 3% y la mayoría ocurre dentro del primer año de seguimiento. Gran parte de las guías internacionales recomiendan:

- Monitoreo del valor de Fβ-hGC semanal durante seis semanas y continuar con determinaciones quincenales hasta los seis meses.
- A partir del año continuar con determinaciones quincenales.
- Monitoreo durante el segundo año control mensual.
- Monitoreo durante el tercer año cada dos meses.
- Monitoreo cada tres meses el cuarto año.
- Monitoreo cada cuatro meses el quinto año.
- Monitoreo continuo durante la vida reproductiva, mediante dos determinaciones anuales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bolze PA, Attia J, Massardier J, et al. Formalised consensus of the European Organisation for Treatment of Trophoblastic Diseases on management of gestational trophoblastic diseases. Eur J Cancer. 2015;51(13):1725-31.

2. Kurman RJ, Shih IeM. Discovery of a cell: reflections on the checkered history of intermediate trophoblast and update on its nature and pathologic manifestations. Int J Gynecol Pathol. 2014;33(4):339-47.
3. Stevens FT, Katzorke N, Tempfer C, et al. Gestational Trophoblastic Disorders: An Update in 2015. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2015;75(10):1043-50.
4. Ko E, et al, Enfermedad trofoblástica gestacional. En: Di Saia P, et al. Oncología Ginecológica Clínica. 8.ª ed. Ed. Amolca; 2015. p. 189-218.
5. Bracken MB. Incidence and etiology of hydatidiform mole: an epidemiologic review. Br J Obstet Gynaecol. 1987;94(12):1123-35.
6. Palmer JR. Advances in the epidemiology of gestational trophoblastic disease. J Reprod Med. 1994;39(3):155-62.
7. Takeuchi S. Incidence of gestational trophoblastic disease by regional registration in Japan. Hum Reprod. 1987;2(8):729-34.
8. Smith HO. Gestational trophoblastic disease. Epidemiology and trends. Clin Obstet Gynecol. 2003;46(3):541-56.
9. Parazzini F, Mangili G, LaVecchia C, et al. Risk factors for gestational trophoblastic disease: a separate analysis of complete and partial hydatidiform moles. Obstet Gynecol. 1991;78(6):1039-45.
10. Sebire NJ, Foskett M, Fisher RA, et al. Risk of partial and complete molar pregnancy in relation to maternal age. Br J Obstet Gynaecol. 2002;109(1):99-102.
11. Lara M, Alvarado MA, Candelaria M, Arce SC. Enfermedad trofoblástica gestacional. Experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología. Ginecol Obstet Mex. 2005;73(06):308-14
12. Suárez RÁE, Santana TRM, Pantoja TCO, Pérez ÁCE, Vázquez MH. Incidencia de enfermedad trofoblástica gestacional detectada por el estudio histopatológico rutinario de los especímenes obtenidos de abortos. Ginecol Obstet Mex. 2008;76(02):81-7.
13. Hernández-Flores SE, Vega-Memije ME, Niebla-Cárdenas D, Audifres-Salomón JR, Hal-Ramírez WB. Incidencia de enfermedad trofoblástica gestacional en un hospital general. Ginecol Obstet Mex. 2016;84(6):377-82.
14. Berkowitz RS, Goldstein DP. Clinical practice. Molar pregnancy. N Engl J Med. 2009;360(16):1639-45.
15. Lurain JR, Brewer JI. Invasive mole. Semin Oncol. 1982;9(2):174-80.
16. Baergen RN, Rutgers JL, Young RH, et al. Placental site trophoblastic tumor: a study of 55 cases and review of the literature emphasizing factors of prognostic significance. Gynecol Oncol. 2006;100(3):511-20.
17. Sebire NJ, Lindsay L. Current issues in the histopathology of gestational trophoblastic tumors. Fetal Pediatr Pathol. 2010;29(1):30-44.
18. Wells M, Bulmer JN. The human placental bed: histology, immunohistochemistry and pathology. Histopathology. 1988;13(5):483-98.
19. Garner EIO, Goldstein DP, Feltmate C, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. Clin Obstet Gynecol. 2007;50(1):112-22.
20. Lurain J. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. Am J Obstet Gynecol. 2010;203(6):531-9.
21. Berkowitz RS, Goldstein DP. Chorionic tumors. N Eng J Med. 1996;335(23):1740-8.
22. Brown J, Naumann RW, Seckl MJ, Schink J. 15 years of progress in gestational trophoblastic disease: Scoring, standardization, and salvage. Gynecol Oncol. 2017;144(1):200-7.
23. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. Lancet. 2010;376(9742):717-29.
24. Goldstein DP, Berkowitz RS. Current management of gestational trophoblastic neoplasia. Hematol Oncol Clin North Am. 2012;26(1):111-31.
25. Agarwal R, Teoh S, Short D, et al. Chemotherapy and human chorionic gonadotropin concentrations 6 months after uterine evacuation of molar pregnancy: a retrospective cohort study. Lancet. 2012;379(9811):130-5.
26. Berkowitz RS, Tuncer ZS, Bernstein MR, Goldstein DP. Management of gestational trophoblastic diseases: subsequent pregnancy experience. Semin Oncol. 2000;27(6):678-85.
27. Mangili G, Lorusso D, Brown J, et al. Trophoblastic disease review for diagnosis and management: a joint report from the International Society for the Study of Trophoblastic Disease, European Organisation for the Treatment of Trophoblastic Disease, and the Gynecologic Cancer InterGroup. Int J Gynecol Cancer. 2014;24(9 Suppl 3):S109-16.
28. Horowitz NS, Goldstein DP, Berkowitz RS. Placental site trophoblastic tumors and epithelioid trophoblastic tumors: Biology, natural history, and treatment modalities. Gynecol Oncol. 2017;144(1):208-14.
29. Seckl MJ, Sebire NJ, Fisher RA, et al. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013;24 Suppl 6:vi39-50.
30. Kohorn EI, Goldstein DP, Hancock BW, et al. Workshop Report: Combining the staging system of the International Federation of Gynecology and Obstetrics with the scoring systemof the World Health Organization for Trophoblastic Neoplasia. Report of the Working Committee of the International Society for the Study of Trophoblastic Disease and the International Gynecologic Cancer Society. Int J Gynecol Cancer. 2000;10(1):84-8.
31. Kohorn EI. The new FIGO 2000 staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic disease: description and critical assessment. Int J Gynecol Cancer. 2001;11(1):73-7.
32. Ngan HY, Bender H, Benedet JL, et al. Gestational trophoblastic neoplasia, FIGO 2000 staging and classification. Int J Gynaecol Obstet. 2003;83 Suppl 1:175-7.
33. Osborne R, Filiaci V, Schink JC, et al. Phase III trial of weekly methotrexate or pulsed dactinomycin for low-risk gestational trophoblastic neoplasia: a gynecologic oncology group study. J Clin Oncol. 2011;29(7):825-31.
34. Sita-Lumsden A, Short D, Lindsay I, et al. Treatment outcomes for 618 women with gestational trophoblastic tumours following a molar pregnancy at the Charing Cross Hospital, 2000-2009. Br J Cancer. 2012;107(11):1810-4.
35. Osborne R. A phase II study to determine the response to second curettage as initial management for persistent "low-risk" non-metastatic gestational trophoblastic neoplasia: a Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol. Oncol. 2011;134:438-9.
36. Lawrie TA, Alazzam M, Tidy J, Hancock BW, Osborne R. First-line chemotherapy in low-risk gestational trophoblastic neoplasia. Cochrane Database Syst Rev. 2016;(6):CD007102.
37. Lee YJ, Park JY, Kim DY, et al. Comparing and evaluating the efficacy of methotrexate and actinomycin D as first-line single chemotherapy agents in low risk gestational trophoblastic disease. J Gynecol Oncol. 2017;28(2):e8.
38. Osborne RJ, Filiaci V, Schink JC, et al. Phase III trial of weekly methotrexate or pulsed dactinomycin for low-risk gestational trophoblastic neoplasia: a gynecologic oncology group study. J Clin Oncol. 2011;29(7):825-31.
39. Baptista A, Belfort P. Comparison of methotrexate, actinomycin D, and etoposide for treating low-risk gestational trophoblastic neoplasia. Int J Gynaecol Obstet. 2012;119(1):35-8.

CAPÍTULO **37**

Cáncer de mama

G. Quintero Beuló, F.U. Lara González, C. Arango Cruz, R. Mociñoz Montes, L.M. Manríquez Mejía, Á. Agüero Sibaja, O. Ortega García, D. Acosta Mendoza, A. Vázquez Tinajero, C. Tania Echeveste Mora, M.A. Uribe Uribe, C. Arango Cruz, E.P. Jiménez Arrollo, M.C. Luna Pastrana y J.R. Juárez Díaz

INTRODUCCIÓN

El cáncer mamario se ha convertido el día de hoy no sólo en un problema médico y de salud pública para todos los países del mundo, sino que tiene un impacto económico, político y social en todas estas entidades. Además, su conocimiento para la detección oportuna y referenciación adecuada no es exclusivo de la especialidad oncológica; por el contrario, debe abarcar a todos los integrantes del sistema de salud, incluyendo al personal médico y paramédico, con el objeto de combatir esta enfermedad de manera más eficiente y eficaz, y alcanzar de este modo las metas deseadas de control de la enfermedad más rápidamente y así mejorar el pronóstico de los pacientes con este problema de salud pública.

Epidemiología

A nivel mundial, el cáncer de mama representa un problema de salud pública. Es la principal causa de diagnóstico de cáncer en la mujer y la primera causa de muerte por esta enfermedad. Son diagnosticadas anualmente 1.6 millones de mujeres, reportando más de 500,000 muertes. Representa el 25% aproximadamente del total de los cánceres diagnosticados en la mujer[1].

Existe una gran variedad en cuanto a la tasa de incidencia dependiendo de la región del mundo en la cual se ubique. La incidencia más alta se presenta en Norteamérica y Europa occidental, con incidencias de más de 80/100,000 habitantes, siendo los EE.UU. y Australia los países de mayor incidencia; en Europa, los principales países corresponden al bloque occidental, con Francia y Dinamarca. En los EE.UU. se diagnostican anualmente 240,000 pacientes, con más de 40,000 muertes, lo que corresponde el 14% del total de los cánceres de la mujer. En América Latina se reporta una incidencia intermedia, con 28/100,000 habitantes, la cual es muy similar a la reportada en nuestro país[2].

En México se reportan anualmente 20,000 casos nuevos de cáncer de mama, de los cuales se registran 4,500 muertes anuales por complicaciones de la enfermedad[3].

FACTORES DE RIESGO

Se acepta que el cáncer de mama tiene un origen a nivel genético que, en combinación con otros múltiples factores, como sexo femenino, edad, antecedentes familiares, medioambientales, estilo de vida, exposición a hormonas reproductivas femeninas, tanto endógenas como exógenas, enfermedad benigna de la mama, historia reproductiva, obesidad y otras variables, provoca la aparición de la enfermedad[4-6]. Se ha estimado que aproximadamente el 50% de las mujeres que desarrollan cáncer de mama no tienen ningún factor de riesgo identificable más allá de la edad y el sexo femenino, siendo estos dos factores de riesgo los más destacados[5,6]. Esta enfermedad es 100 veces más común en mujeres que en hombres y se incrementa sustancialmente con la edad: desde menos de 10 casos/100,000 mujeres por año entre los 20 y 30 años de edad, hasta más de 300 casos/100,000 mujeres por año mayores de 60 años[4]. En las tablas 1 y 2 se muestra la descripción de los factores de riesgo y su peso específico según el riesgo relativo[7].

TAMIZAJE Y DETECCIÓN OPORTUNA

El objetivo primordial del tamizaje de esta enfermedad es la detección oportuna para reducir la mortalidad, lo cual se lleva a cabo desde el interrogatorio para la detección de factores de riesgo y la exploración clínica, apoyándonos posteriormente con la mastografía y otros auxiliares para el diagnóstico, como la ecografía y la resonancia magnética, en casos que requieran complementación para caracterización de lesiones o por sospecha de malignidad.

Las recomendaciones generales que se deben otorgar a cualquier mujer son: realizar autoexploración mamaria de manera mensual a partir de los 18 años de preferencia siete días después del término de la menstruación, examen clínico por un profesional de la salud a partir de los 25 años, mastografía anual en mujer asintomática a partir de los 40 años y realización de una ecografía mamaria en

Tabla 1. Factores de riesgo para el cáncer mamario con relación al riesgo relativo

Factor de riesgo	Riesgo relativo
Biológicos	
– Sexo (mujer vs. hombre)	100
– Envejecimiento: a mayor edad, mayor riesgo (mayor a 50 años)	6.5
– Antecedente personal o familiar de cáncer mamario en madre, hijas o hermanas:	
• Primer grado	1.4-13.6
• Segundo grado	1.5-1.8
– Antecedente de hallazgos de:	
• Hiperplasia atípica	4.0-4.4
• Biopsia previa de mama	1.5-1.8
• Imagen radial o estrellada	
• CLIS por biopsia	
– Vida menstrual mayor a 40 años:	
• Menarca antes de los 12 años	1.2-1.5
• Menopausia después de los 52 años	1.5-2.0
– Densidad mamaria	
– Mutación en *BRCA1/BRCA2*	6.0-14.0
Iatrógenos o ambientales	1.4
– Exposición a radiación ionizante	
Relacionados con antecedentes reproductivos	
– Nuliparidad	2-0
– Edad al primer parto (mayor a 30 años)	1.3-2.2
– Terapia de reemplazo hormonal por más de 5 años	1.0-1.5
Relacionados con el estilo de vida:	
– Consumo de alcohol > 12 g/día (30 ml/día)	1.1-4.0
– Obesidad	
Mujeres premenopáusicas	0.54
Mujeres posmenopáusicas:	1.26-2.52
– Alimentación rica en carbohidratos y baja en fibra	
– Sedentarismo	
– Tabaquismo	

Tabla 2. Peso específico de los factores de riesgo para el cáncer mamario

Factores de riesgo para cáncer de mama		
Riesgo relativo > 2	**Riesgo relativo 2 av 4**	**Riesgo relativo > 4**
Menarca temprana	Un familiar de primer grado con cáncer de mama	Mutación en *BRCA1* o *BRCA2*
Menopausia tardía	Mutación en *CHEK2*	CLIS
Nuliparidad	Edad del primer parto mayor de 35 años	Hiperplasia atípica
Terapia de reemplazo hormonal (estrógenos más progesterona)	Enfermedad mamaria proliferativa	Exposición a radiación antes de los 30 años
Uso de alcohol	Mama densa en mastografía	
Obesidad en la posmenopausia		

mujeres menores de 35 años con enfermedad mamaria. La evaluación de la glándula mamaria mediante los estudios de imagen es fundamental, dado que durante la exploración clínica es difícil efectuar detecciones de lesiones < 1 cm o en mamas densas poder determinar su existencia. Se describen a continuación los estudios más utilizados para realizar el tamizaje de la enfermedad[7-9]:

- Mastografía: es el único estudio que ha disminuido la mortalidad hasta un 30% en la población en la que se efectuó el escrutinio, permitiendo un diagnóstico y un tratamiento temprano. Se realizan dos proyecciones: cefalocaudal y oblicua mediolateral. La indicación es en mujeres asintomáticas a partir de los 40 años, en mujeres que presentan mamas densas, lesión palpable, antecedente de cáncer mamario, secreción por el pezón, cambios en la piel o pezón, sospecha de cáncer mamario, historia de cáncer familiar iniciando a los 30 años o 10 años antes de la edad del familiar con cáncer.
- Ultrasonido mamario: no es una herramienta útil como tamizaje; sin embargo, su uso es en mujeres menores de 35 años con enfermedad mamaria, mama densa, caracterización de lesión visible en mastografía, implantes mamarios, procesos infecciosos y guía para realizar procedimientos (biopsia, drenajes de abscesos y aspiración de quistes).
- Resonancia magnética: método complementario a la mastografía y el ultrasonido. Se usa fundamentalmente en la valoración de la extensión de la enfermedad, así como en el postoperatorio para valorar márgenes, recurrencia local y respuesta a tratamiento, aunque es de alto costo para uso rutinario para estos fines; en búsqueda de primario oculto con metástasis axilares, embarazo, mamas densas, biopsias guiadas de lesiones no visibles por ultrasonido, en implantes mamarios y en algunos casos especiales para la detección oportuna.

Existen otras herramientas para la detección oportuna de esta enfermedad, como la tomosíntesis, la elastografía y la mastografía por emisión de positrones, que son estudios complementarios a los ya mencionados con anterioridad.

El sistema de reporte deberá ser de acuerdo con el *Breast imaging reporting and data systems* (BIRADS), del *American College of Radiology,* el cual se muestra en la tabla 3.

El estudio categorizado como 0 es incompleto y requiere de proyecciones o estudios complementarios; la categoría 1 y 2 requieren de seguimiento anual; la 3 requiere de seguimiento semestral; la 4 y 5 requieren de biopsia, y por último la categoría 6 se corresponde con un cáncer de mama ya confirmado por biopsia[10,11].

ESTUDIO CLÍNICO

El uso generalizado de los exámenes como ultrasonido o mastografía ha aumentado la detección de lesiones

Tabla 3. Reporte de mastografía con el sistema BIRADS	
0	Mamografía técnicamente deficiente, deberá repetirse
1	Estudio normal
2	Mamografía con hallazgos benignos
3	Hallazgos probablemente benignos
4a	Hallazgo con escasa posibilidd de malignidad
4b	Hallazgo con sospecha intermedia de malignidad
4c	Hallazgo con alta sospecha de malignidad
5	Hallazgos francos de lesión maligna
6	Hallazgo con cáncer mamario ya confirmado por biopsia

Figura 1. Exploración física en posición sedente.

malignas antes de que causen algún síntoma. Aun así, algunos cánceres no se detectan mediante éstos, y entonces es necesaria una exploración física minuciosa y un interrogatorio clínico detallado[12-15]. La autoexploración mamaria consiste en la palpación de ambas glándulas mamarias por la propia paciente y se recomienda realizarla durante la ducha en los días 7 y 10 después de la menstruación. Este método tiene una sensibilidad del 26-41% identificando lesiones de 0.5-1 cm de diámetro hasta en el 65% de las mujeres que lo emplean. El examen físico por el personal médico o de enfermería entrenado en el tema se inicia a partir de los 25 años y de forma anual, y tiene una sensibilidad del 40-69% y una especificidad del 88-99%. Comienza con la inspección de la paciente en posición sentada, detectando cambios en el pezón, asimetrías y masas, cambios sutiles en la piel, hoyuelos o piel de naranja, así como eritema o apariencia delgada, que están asociados con enfermedad localmente avanzada o un cáncer inflamatorio[16,17]. En la palpación de la mama la paciente coloca ambos brazos detrás de la cabeza. Se puede realizar de forma circular o siguiendo las manecillas del reloj. En mamas grandes o ptósicas, la mama puede ser levantada facilitando la inspección de la porción inferior de la misma, reportando el aspecto de la lesión encontrada, su tamaño, forma, localización, consistencia y movilidad. Finalmente, se evalúan las cadenas linfáticas axilares, cervicales y claviculares en busca de enfermedad, y se caracteriza el número, tamaño y movilidad de los ganglios afectados, ya que un 55-85% de los casos presenta metástasis palpables a nódulos axilares o supraclaviculares en el momento del diagnóstico[18].

Los signos más habituales que se presentan en la anamnesis y exploración física de una paciente con esta enfermedad es la detección de nódulos mamarios, secreción por el pezón, alteraciones cutáneas como retracción de la piel de la mama y más raramente detección de ganglios axilares o supraclaviculares, así como pérdida ponderal[16-18] (Fig. 1).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de cáncer de mama se establece con la evaluación de los datos clínicos y radiológicos, y con la confirmación histológica de la lesión, que puede ser palpable o detectada por imagen. Las biopsias percutáneas se prefieren a las incisionales o quirúrgicas, ya que tienen mejores resultados estéticos, menores costos, son menos mórbidas y permiten, en caso de cáncer, la planeación del tratamiento, tomando en cuenta que ante la sospecha de malignidad la biopsia debe realizarse en el centro donde la paciente recibirá el tratamiento definitivo para tener una mejor planeación del mismo[19].

Las lesiones palpables pueden realizarse sin ayuda de imagen, y cuando se trata de lesiones no palpables, pueden ser guiadas por ultrasonido, en caso de quistes o nódulos, y en caso de microcalcificaciones el mejor método es la guiada por esterotaxia con mastografía.

Las lesiones pueden ser biopsiadas por aspiración con aguja fina, cuya mayor utilización es en el estudio de ganglios axilares sospechosos, ya que la obtención de tejido pudiera ser no suficiente en lesiones de mama, así como la imposibilidad de diferenciar entre lesiones *in situ* e invasoras, además de la alta tasa de muestras no diagnósticas o falsas positivas. La biopsia con aguja de corte permite la obtención del material adecuado para el diagnóstico de las lesiones mamarias y puede realizarse con asistencia al vacío, lo cual permite la obtención de mayor cantidad de tejido; sin embargo, se requieren equipos especiales para este método y se prefiere en caso de microcalcificaciones. Cuando se realice la extracción completa de la lesión, durante la biopsia deberá colocarse un clip marcando el sito de la toma para futuros tratamientos complementarios. La biopsia incisional quedará indicada cuando no se cuente con las herramientas anteriores o cuando la sospecha

clínica es alta para malignidad y contemos con resultados negativos por otros métodos[20].

Todos los pacientes requieren de una telerradiografía de tórax y, adicionalmente a lo ya mencionado, los pacientes que se consideran localmente avanzados requerirán de estudios de extensión para evaluar la posibilidad de enfermedad metastásica, siendo los más utilizados el gammagrama óseo y el ultrasonido hepático, aunque en algunas ocasiones se necesita la utilización de una tomografía por emisión de positrones para evaluar dicha extensión de manera más eficiente[5].

ETAPIFICACIÓN

La estadificación del cáncer de mama se realiza mediante la clasificación del TNM, propuesta por la *American*

Tabla 4. Estadificación del cáncer de mama

Tumor primario (T)	
Tx	No se puede evaluar el tumor primario
T0	No existe prueba de tumor primario
Tis CDIS	Carcinoma ductal *in situ*
Tis CLIS	CLIS
Tis Paget	Enfermedad de Paget del pezón que no está relacionada con el carcinoma invasor o carcinoma *in situ* (CDIS o CLIS) en el parénquima mamario subyacente. Los carcinomas del parénquima mamario relacionados con la enfermedad de Paget se clasifican sobre la base del tamaño y las características de la enfermedad parenquimatosa, aunque la presencia de la enfermedad de Paget aún se debería señalar
T1	El tumor mide ≤ 20 mm en su mayor dimensión
T1mi	El tumor mide ≤ 1 mm en su mayor dimensión
T1a	El tumor mide > 1 mm, pero ≤ 5 mm en su mayor dimensión
T1b	El tumor mide > 5 mm, pero ≤ 10 mm en su mayor dimensión
T1c	El tumor mide > 10 mm, pero ≤ 20 mm en su mayor dimensión
T2	El tumor mide > 20 mm, pero ≤ 50 mm en su mayor dimensión
T3	El tumor mide > 50 mm en su mayor dimensión
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared pectoral o la piel (ulceración o nódulos cutáneos)
T4a	Extensión a la pared torácica que no sólo incluye adherencia o invasión a los músculos pectorales
T4b	Ulceración de la piel o nódulos satélites ipsilaterales o edema (incluida la piel de naranja), la cual no satisface el criterio de carcinoma inflamatorio
T4c	Ambos, T4a y T4b
T4d	Carcinoma inflamatorio
Ganglios linfáticos regionales (N) (clínica)	
Nx	No se puede evaluar el ganglio linfático regional (p. ej., fue extirpado previamente)
N0	Sin ganglios linfáticos regionales palpables
N1	Metástasis palpables a uno o varios ganglios linfáticos homolaterales axilares móviles
N2	Metástasis a ganglio(s) axilares homolaterales fijos entre sí o a otras estructuras, o detectados clínicamente en la cadena mamaria interna homolateral en ausencia de metástasis axilares palpables
N2a	Metástasis en ganglio(s) axilares fijos entre sí o a otras estructuras
N2b	Metástasis clínicamente aparentes en la cadena mamaria interna sin evidencia clínica de metástasis axilares
N3	Metástasis a ganglio(s) linfáticos infraclaviculares homolaterales o a ganglios clínicamente aparentes de la cadena mamaria interna homolateral y en presencia de ganglio(s) axilares palpables o metástasis a ganglio(s) de la región supraclavicular homolateral con o sin ganglios
N3a	Metástasis a ganglio(s) infraclavicular homolateral y ganglio(s) axilares
N3b	Metástasis a ganglio(s) de la mamaria interna y axilares homolaterales
N3c	Metástasis a ganglio(s) supraclaviculares homolaterales
Metástasis a distancia (M)	
MX	No evaluable
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Con metástasis a distancia

(continúa)

Tabla 4. Estadificación del cáncer de mama *(continuación)*

Grupo por etapas			
Estadio	**T**	**N**	**M**
0	Tis	N0	M0
IA	T1 (incluye T1mi)	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1 (incluye T1mi)	N1mi	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1 (incluye T1mi)	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1 (incluye T1mi)	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Joint Committee on Cancer. Es útil para realizar el protocolo de estudio del paciente, brinda información respecto al pronóstico y sirve para orientar el tratamiento. Los pacientes con EC I y II o tumores < 5 cm tienen baja posibilidad de cursar con enfermedad metastásica, por lo que no se recomienda realizar estudios de extensión de forma rutinaria. Existe una clasificación clínica y otra patológica, y esta última se emplea después de haber enviado la pieza quirúrgica a estudio histopatológico[21] (Tabla 4).

HISTOPATOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN MOLECULAR

Histopatología

La clasificación histológica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) es la más utilizada para los cánceres invasivos de mama[22].

Los carcinomas ductales invasivos representan el grupo más frecuente de cánceres de mama invasivos, con un 70-80%, y tienen varios sinónimos para su identificación, entre ellos carcinoma simple y de células esferoidales[23].

Los carcinomas lobulares invasivos son el segundo tipo más frecuente de cáncer de mama invasivo, con un 5-10%. El aumento de la frecuencia de su presentación se ha relacionado con el uso de la terapia de reemplazo hormonal en la posmenopausia. El carcinoma lobular *in situ* coexiste con el carcinoma lobular invasivo en un 70-80% de los casos[24,25].

Tabla 5. Subgrupos definidos por biología molecular

Subgrupo	Frecuencia	Características
Luminal A	40%	RE+, RP+, *HER2/neu*– Ki 67 < 14%
Luminal B	20%	RE±, RP±, *HER2/neu*± Ki 67 > 14%
HER2	10-15%	RE–, RP–, *HER2/neu*+
Triples negativos	15-20%	RE–, RP–, *HER2/neu*–

Otras histologías menos frecuentes son el tubular (1-4%), mucinoso (4%), papilar (1-2%) y medular (5-7%), los cuales se consideran de buen pronóstico, a excepción del medular, que está dentro del grupo de riesgo intermedio. El carcinoma metaplásico representa menos del 5% de los tumores de mama y tiene un pronóstico desfavorable. La OMS propuso clasificar los carcinomas metaplásicos como epiteliales puros o mixtos epiteliales y mesenquimatosos[25,26].

Clasificación molecular

Las alteraciones de genes asociados con el cáncer de mama se han realizado usando técnicas de bioinformática, biología molecular y genómicas, lo que ha permitido encontrar diversos oncogenes y genes supresores de tumor asociados con esta neoplasia, siendo uno de los más importantes el *HER2/neu*. La expresión de receptores de estrógeno y de progesterona por lo general tienen un mejor pronóstico que los negativos[27,28] (Tabla 5).

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El manejo quirúrgico en estas etapas puede dividirse en:

- Tratamiento conservador: se refiere a una resección tridimensional del tumor primario y del tejido sano circundante, con márgenes libres de tumor. Se puede considerar en pacientes que no cuenten con datos de multicentricidad, que tengan una adecuada relación mama-tumor y que acepten recibir la radioterapia a la mama después de la cirugía.
- Tratamiento radical: hace referencia prácticamente a realizar una mastectomía en sus diferentes modalidades.

Aunado a estos dos tratamientos de la cirugía mamaria es necesario tratar la región axilar bien con un ganglio

centinela usando doble técnica (radiomarcador y colorante), en pacientes que se encuentran clínicamente con ganglios axilares ipsilaterales negativos, o bien realizando una disección ganglionar axilar, en pacientes con ganglios axilares ipsilaterales clínicamente positivos a malignidad, en cuyo caso es necesario tratar tanto la mama como la región axilar ipsilateral.

En etapas localmente avanzadas que engloban las etapas clínicas III, requieren inicio de tratamiento con quimioterapia, después el tratamiento quirúrgico y finalmente el tratamiento con radioterapia al área de la cicatriz de la cirugía mamaria.

Al igual que en las pacientes con etapas clínicas tempranas, existen dos opciones de tratamiento quirúrgico posterior a la neoadyuvancia:

- Cirugía conservadora con disección radical de axila: se refiere a una resección tridimensional del tumor primario y tejido sano circundante. Esta opción es válida en pacientes a las cuales se les colocó un clip intratumoral antes del inicio de la quimioterapia y que además presentaron una buena respuesta a la quimioterapia, manifestada como una reducción importante del tamaño tumoral o desaparición de éste, que permita la resección del mismo con márgenes libres y sin afección de la cosmesis y que además no presente datos de multicentricidad.
- Mastectomía radical modificada: que consiste en la remoción de todo el tejido mamario, así como la disección ganglionar axilar.

Finalmente, el tratamiento del cáncer de mama metastásico es meramente paliativo; sin embargo, se puede evaluar el tratamiento quirúrgico en tres escenarios:

- Resección de enfermedad metastásica, primordialmente pulmonar y/o hepática.
- Resección del tumor primario de la mama en presencia de oligometástasis óseas.
- Resección paliativa del tumor mamario en presencia de ulceración o sangrado[4,5].

TRATAMIENTO MÉDICO

En los últimos años, se ha hecho un gran progreso en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama, y se ha logrado que la terapia citotóxica y la radioterapia consiguieran mejorar el periodo libre de progresión y la supervivencia global como en ninguna otra neoplasia a nivel mundial, conformados por tratamientos adyuvantes, neoadyuvantes y paliativos, así como la administración de hormonoterapia en tumores hormonosensibles y la terapia blanco en los tumores HER2/neu sobreexpresado[29-31].

- Tratamiento citotóxico: en la actualidad, los esquemas estándares de elección, ya sea adyuvante o neoadyuvante, se basan en antraciclinas. Los esquemas más utilizados son a base de adriamicina + ciclofosfamida por cuatro ciclos seguidos de un taxano (paclitaxel/docetaxel) por cuatro ciclos o la administración de 5-fluorouracilo + adriamicina o epirubicina + ciclofosfamida por tres o cuatro ciclos[30].
- Terapia hormonal: el tratamiento estándar en pacientes premenopáusicas es con tamoxifeno 20 mg vía oral diariamente durante cinco años; y en las posmenopáusicas, a base de inhibidores de la aromatasa por cinco años. Actualmente hay estudios que sustentan el empleo de tamoxifeno con o sin anastrozol hasta por 10 años en casos específicos[30,32].
- Terapia anti-HER2/neu: debe formar parte del tratamiento adyuvante de las pacientes con tumores que sobreexpresan la proteína HER2/neu, ya que disminuye la recidiva relativa anual hasta en el 50%. El tratamiento más conocido es el trastuzumab hasta completar un año. No se deben administrar junto con antraciclinas por la cardiotoxicidad de ambos y sí se puede emplear junto con la hormonoterapia y la radioterapia[30,32].
- Radioterapia: su empleo disminuye la probabilidad de recurrencia local del tumor, irradiándose la pared torácica, cicatriz de la mastectomía y orificios de drenaje, recibiendo de forma clásica una dosis de 45-50.4 Gy en 25-28 fracciones. Deberá aplicarse como máximo ocho semanas posterior a la cirugía cuando no se otorgue adyuvancia con quimioterapia y cuando la paciente sea candidata al empleo de ésta. La radioterapia podrá iniciarse como máximo en los primeros seis meses[33,34].

ETAPA METASTÁSICA

De todos los casos de cáncer de mama, una tercera parte eventualmente tendrá enfermedad metastásica. Afortunadamente, sólo el 5% a nivel mundial y el 9.6% en nuestro país son inicialmente diagnosticadas en esta etapa, de los cuales el 75% morirá a los cinco años[3,35-37].

Los factores asociados para el desarrollo de esta etapa es el estado ganglionar, ya que de las pacientes que inicialmente tenían enfermedad localizada a la mama, el número de ganglios es el predictor de recurrencia locorregional y a distancia más importante y de sobrevida, siendo del 83% a cinco años en el caso de ganglios axilares negativos y del 28% en aquéllas con más de 13 ganglios positivos[38,39]. Los tumores con receptores hormonales positivos suelen presentar diseminación a hueso o locorregional, con mejor pronóstico, mientras que las pacientes con tumores triples negativos o con

Tabla 6. Recomendaciones para el seguimiento	
Procedimiento	**Frecuencia**
Instrucción a la paciente sobre los síntomas y signos de recurrencia	Al término del tratamiento radical
Historia clínica y examen físico	1-4 veces por año durante 5 años; después anualmente. (Primeros 2 años, cada 3-4 meses; a los 3-5 años, cada 6 meses, y a partir del quinto año, anual)
Autoexploración mamaria	Mensual
Mamografía	Anual
Marcadores tumorales	No se recomiendan
TC de tórax, abdomen y pelvis, PET-CT, gammagrama óseo, enzimas hepáticas	Sólo si hay sintomatología específica de enfermedad recurrente
Escrutinio de otros tumores (cervicouterino, colorrectal, ovario, endometrio, etc.)	Seguir guías de detección temprana
Instrucciones sobre ejercicio, control de peso (mantener un IMC ideal de 20-25), limitar la ingesta de alcohol	En cada consulta
Revisión periódica de los cambios en la historia familiar y derivar a asesoramiento genético cuando esté indicado	En cada consulta
Educar, monitorear y referir para manejo de linfedema	En cada consulta
Evaluar la adherencia al tratamiento (terapia endocrina)	En cada consulta
Mujeres con tamoxifeno	Evaluación ginecológica anual si el útero está presente
Mujeres con inhibidor de la aromatasa o falla ovárica secundaria al tratamiento deben tener un control de la salud ósea	Determinación de densidad mineral ósea al inicio del tratamiento y periódicamente después

sobreexpresión de *HER2/neu* tienen tasas más altas de metástasis viscerales y cerebrales, respectivamente, con menor sobrevida a cinco años[38]. Los lugares más frecuentes de metástasis a distancia son pulmón (71%), hígado (71%) y hueso (62%)[35].

El manejo dependerá de la edad y el estado funcional de la paciente, así como del subtipo molecular. El manejo no tiene fines curativos, sino paliativos, y la meta es mejorar la calidad de vida[37]. La quimioterapia será utilizada en tumores con receptores negativos; las pacientes con receptores hormonales positivos serán tratadas con esquemas basados en hormonoterapia, y en el caso de sobreexpresión de *HER2/neu*, dependiendo del tratamiento previo, se ofrece incluso el doble bloqueo anti-HER2/neu[40,41]. Específicamente para metástasis óseas, las pacientes son preferentemente tratadas con bisfosfonatos para prevenir fracturas patológicas, aunque en caso de dolor o sospecha de sección medular la radioterapia es la opción válida[40,42]. Para las metástasis viscerales, el manejo es específico para el subtipo molecular y paliativo, con procedimientos como toracocentesis, paracentesis y derivaciones de la vía biliar[39]. En el caso de metástasis al sistema nervioso central, algunas son candidatas a radiocirugía o radioterapia a holocráneo, con una sobrevida promedio de 4-6 meses y secuelas importantes. La cirugía del tumor primario es un tema controversial que aún no demuestra mejorar la sobrevida; sin embargo, está indicada en casos de ulceración o sangrado[37,41].

SEGUIMIENTO

Al concluir el tratamiento primario para el cáncer de mama, empieza la etapa de vigilancia y control denominada seguimiento. A continuación se describen las recomendaciones aceptadas internacionalmente para el seguimiento de estas pacientes. Es importante puntualizar que tratar de anticipar el diagnóstico de actividad metastásica no aumenta la supervivencia ni la calidad de vida, por lo que no está indicado realizar exámenes de rutina[7,43-47] (Tabla 6).

TERAPIAS DE REDUCCIÓN DE RIESGO

Los factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama son ya bien conocidos, y por lo tanto, se han identificado estrategias efectivas de reducción del riesgo de cáncer de mama, como el uso de agentes de reducción de riesgo y cirugía de reducción de riesgo, sobre todo en pacientes con mutaciones genéticas conocidas. Las estrategias de reducción del riesgo quirúrgico pueden tener consecuencias psicosociales y/o físicas para la mujer, y los agentes de reducción del riesgo utilizados en la reducción del riesgo no quirúrgico están asociados con ciertos efectos adversos.

- Modificaciones del estilo de vida: dieta, ejercicio, control del peso corporal y disminución del consumo de alcohol no han demostrado evidencia científica que garantice disminución del cáncer de mama.

- Cirugía de reducción de riesgo:
  - Mastectomía total bilateral: el riesgo para cáncer de mama en portadores de mutación *BRCA1* o *BRCA2* se ha estimado en un 56-84%. Los análisis retrospectivos con periodos de seguimiento de 13-14 años han indicado que la mastectomía reductora de riesgo bilateral disminuyó el riesgo de desarrollar esta enfermedad en al menos el 90% en mujeres de riesgo moderado y alto y en portadores conocidos de mutación del BRCA, así como en otras mutaciones, entre ellas del *TP53, PTEN, CDH1* o *STK11*.
- Agentes reductores de riesgo: tamoxifeno, raloxifeno, anastrozol y exemestano sólo para mujeres mayores de 35 años; se desconoce la utilidad de estos agentes en mujeres menores de 35 años[43].

GENÉTICA Y CÁNCER DE MAMA

La historia familiar de cáncer de mama se considera un factor de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad; sin embargo, sólo un 5-10% de la población que se diagnostica con esta enfermedad tiene un verdadero componente genético.

El antecedente de cáncer de mama en la madre o una hermana aumenta el riesgo de cáncer de mama en 1.5-3 veces por encima de la población general y se considera un factor de riesgo con implicaciones heterogéneas, ya que se verá modificado por circunstancias como la relación exacta del familiar afectado, el número de familiares con cáncer de mama en una familia y la edad en el momento del diagnóstico de los afectados[5,48].

Hay ciertas condiciones que pueden orientar a pensar que nos encontramos ante un caso de cáncer de mama hereditario:

- Al menos dos familiares de primer grado con cáncer de mama, uno de ellos diagnosticado antes de los 50 años.
- Tres o más familiares de primer o segundo grado con cáncer de mama, a cualquier edad.
- Antecedente de cáncer de mama o cáncer de ovario entre familiares de primer y segundo grado.
- –Familiar de primer grado con cáncer de mama bilateral.
- Cáncer de mama en hombre.
- Dos o más familiares de primer o segundo grado con cáncer de ovario[5,49].

Existen diversos genes que se ven implicados en la patogénesis del cáncer de mama hereditario, entre los cuales los más importantes son *BRCA1* y *BRCA2*, seguidos por *PTEN, TP53* y *ATM*, y que son responsables de diversos síndromes genéticos, como se explica a continuación[5]:

- *BRCA1* y *BRCA2*: las mutaciones en estos genes se heredan de forma autosómica dominante y se localizan en los cromosomas 17q21 y 13q12-13, respectivamente. El riesgo de desarrollar cáncer de mama a lo largo de la vida en la población afectada con estas mutaciones varía entre el 50 y 85% para *BRCA1*, y entre el 10 y 40% para *BRCA250*[51].
- *PTEN*: la enfermedad de Cowden causada por la mutación en *PTEN* se hereda de forma autosómica dominante y se caracteriza por diversas lesiones, como hamartomas del tracto gastrointestinal, triquilemomas, papilomatosis de labios y mucosa oral, cáncer de tiroides, fibromas uterinos, y quistes y cáncer ováricos. Se calcula que el 25-50% de las mujeres afectadas por el síndrome de Cowden desarrollarán cáncer de mama a lo largo de la vida, siendo la neoplasia maligna asociada con mayor frecuencia con este síndrome[3,5].
- *TP53*: *p53* es un gen supresor de tumores localizado en el cromosoma 17p13.1[5]. Esta mutación está involucrada en el síndrome de Li-Fraumeni, que constituye alto riesgo para presentar cáncer de mama, osteosarcoma, sarcoma de partes blandas, tumores cerebrales, leucemia y carcinomas adrenocorticales[3]. Se calcula que el 1% de los casos de cáncer de mama están relacionados con esta mutación, y es el cáncer relacionado con mayor frecuencia con la misma, con un riesgo de cáncer de mama del 56% para los 45 años y mayor del 90% para los 60 años de edad[51].
- *ATM*: ataxia-telangiectasia es un desorden genético caracterizado por telangiectasias oculocutáneas, ataxia cerebelar, inmunodeficiencias y predisposición a linfoma y leucemia. Se hereda de forma autosómica recesiva. ATM es un conjunto de proteínas cinasas que regulan la respuesta al daño del ADN. Con el tiempo y diversos estudios, se concluyó que esta mutación también predispone para la aparición de cáncer de mama[48,51].
- Existen genes de menor penetrancia que también se ven relacionados con el cáncer de mama hereditario, aunque en menor proporción, como *CHEK2, CDH1, PALB2, BRIP1* y *RAD51D*, entre otros[51].

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015;136(5):E359-86.
2. National Cancer Institute Survillence, Epidemiology, and End Results Program, September 2012. 2016 update.
3. National Cancer Institute Survillence, Epidemiology, and End Results Program, September 2012, México. 2016 update.
4. Sánchez Basurto C, Sánchez Forgach ER, Gerson R. Tratado de las enfermedades de la glándula mamaria. Vol. 1. 2.ª ed. 2010. p. 248-53.

5. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. DeVita, Hellman, and Rosenberg´s Cancer: Principles and Practice of Oncology. 10th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2015. Chapter 79. p. 1117-20.
6. Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK Disease of the Breast. Fifth edition. Wolters Kluwer. Chapter 18.
7. Cárdenas-Sánchez J, Bargalló-Rocha E, Erazo Valle A, et. al. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Sexta revisión. Gac Mex Oncol. 2015;14(Suppl 2):9-11.
8. Shapiro S, et al. Current results of the breast cancer screening randomized trial: the health insurance plan (HIP) of greater New York Study, 1988.
9. Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, et al. Abeloff´s Clinical Oncology. 4.ª ed. Cap. 95. Churchill Livingstone; 2008.
10. Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2011, para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama.
11. American College of Radiology Breast Imaging Reporting and Data System BI-RADS, American College of Radiology. 5th ed. Reston, VA: American Colege of Radiology; 2013.
12. Casciato DA, Territo MC. Manual de oncología clínica. Ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
13. Feig BW, Berger DH, Fuhrman GM, et al. The MD Anderson Surgical Oncology Handbook. Ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
14. Dawood S, Merajver SD, Vermeulen PB, et al. International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. Ann Oncol. 2011;22(3):515-23.
15. US Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2009;151(10):716-26.
16. Berek JS, Hacker NF. Gynecologic Oncology. 5th ed. Ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
17. Torres-Arreola LP, Vladislavovna DS. Cáncer de mama. Detección oportuna en el primer nivel de atención. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2007;45(2):157-66.
18. McDonald S, Saslow D, Alciati MH. Performance and reporting of clinical breast examination: a review of the literature. CA Cancer J Clin. 2004;54(6):345-61.
19. Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, et al. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. Radiology. 1995;196(1):123-34.
20. Gutwein LG, Ang DN, Liu H, et al. Utilization of minimally invasive breast biopsy for the evaluation of suspicious breast lesions. Am J Surg. 2011;202(2):127-32.
21. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York, NY: Springer; 2010. p. 347-76.
22. Tavassoli FA, Devilee P, editores. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Tumours of the Breast: Invasive ductal carcinoma,not otherwise specified (NOS). Lyon: IARC Press; 2003. p. 10-9.
23. Fisher ER, Gregorio RM, Fisher B, et al. The pathology of invasive breast cancer. A syllabus derived from findings of the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol no. 4). Cancer. 1975;36(1):1-85.
24. Azzopardi JG. Problems in breast pathology. Filadelfia: WB Saunders; 1979.
25. Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. Diseases of the breast. 5th ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. Cap. 25. p. 690-3.
26. Kaufman MW, Marti JR, Gallager HS, et al. Carcinoma of the breast with pseudosarcomatous metaplasia. Cancer. 1984;53(9):1908-17.
27. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. Science. 1987;235(4785):177-82.
28. Bezwoda WR, Esser JD, Dansey R, et al. The value of estrogen and progesterone receptor determinations in advanced breast cancer. Estrogen receptor level but not progesterone receptor level correlates with response to tamoxifen. Cancer. 1991;68(4):867-72.
29. Bromham N, Schmidt-Hansen M, Astin M, Hasler E, Reed MW. Axillary treatment for operable primary breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2017; 1:CD004561.
30. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15 year survival: an overview of the randomised trials. Lancet. 2005; 365(9472):1687-717.
31. Huang EH, Tucker SL, Strom EA, et al. Predictors of locoregional recurrence in patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy, mastectomy and radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;62(2):351-7
32. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-POSITIVE breast cancer. N Engl J Med. 2005;353(16):1673-84.
33. Donker M, Slaets L, Van Tienhoven G, Rutgers EJ. [Axillary lymph node dissection versus axilary radiotherapy in patients with a positive sentinel node: the AMAROS trial]. Ned Tijdschr Geneeskd. 2015;159:A9302.
34. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. Lancet. 1999;353(9165):1641-8.
35. Burness G, Van PC. Metastatic Breast Cancer: Clinical Considerations. Breast Pathology Michigan Comprehensive Cancer Center; 2014.
36. Sundquist M, Brudin L, Tejler G. Improved survival in metastatic breast cancer 1985-2016. Breast. 2017;31:46-50.
37. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Sexta revisión. Colima; 2015.
38. Langley RL, Isaiah JF. The Seed and Soil Hypothesis revisited, the role of tumor stroma interactions in metastasis to diferent organs. Int J Cancer. 2011;128(11):2527-35.
39. Tai P, Yu E, Vincent VH, Garbor C, Georges V. Survival of patients with metastatic breast cancer: twenty year data from two SEER registers. BMC Cancer. 2004;4:60.
40. Vanacker L. PR86 retrospective study of everolimus with fulvestrant in postmenopausal women with hormone receptor-positive metastativ breast cancer pretreated with aromatase inhibitors (AI's) and selective estrogen modifiers. Breast. 2015;24(Suppl 3):S51.
41. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 2. 2016.
42. Van Acker HH, Anguille S, Willemen Y, Smits EL, Van Tendeloo VF. Bifosphonates for cancer treatment: mechanisms of action and lessons from clinical trials. Pharmacol Ther. 2016;158:24-40.
43. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 2. 2016.
44. Li CI, Daling JR, Porter PL, et al. Relationship between potentially modifiable lifestyle factors and risk of second primary contralateral breast cancer among women diagnosed with estrogen receptor-positive invasive breast cancer. J Clin Oncol. 2009;27(32):5312-8.
45. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. N Engl J Med. 2005;353(5): 487-97.
46. ACOG Committee opinión. No. 336: Tamoxifen and uterine cancer. Obstet Gynecol. 2006;107:1475-8.
47. Smith IE, Dowsett M, Yap Y-S, et al. Adyuvant aromatase inhibitors for early breast cancer after chemotherapy-induced amenorrhoea: caution and suggested guidelines. J Clin Oncol. 2006;24(16):2444-7.
48. Harris J, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. Diseases of the Breast. Chap. 18 Inherited Genetic Factors and Breast Cancer. 4th ed. Lippincott Williams and Wilkins; 2010.
49. Meaney-Delman D, Bellcross C. Hereditary breast/ovarian cancer syndrome: a primer for obstetricians/gynecologists. Obstet Gynecol Clin North Am. 2013;40(3):475-512.
50. Alemar B, Herzog J, Brinckmann C, et al. Prevalence of Hispanic BRCA1 and BRCA2 mutations among hereditary breast and ovarian cancer patients from Brazil reveals differences among Latin American populations. Cancer Genet. 2016;209(9):417-22.
51. Economopoulou P, Dimitriadis G, Psyrri A. Beyond BRCA: new hereditary breast cancer susceptibility genes. Cancer Treat Rev. 2015;41(1):1-8.

CAPÍTULO **38**

Tumores neuroendocrinos

S.A. Cortés Cárdenas

INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos (TNE) son un grupo de neoplasias poco frecuentes que se pueden originar en cualquier parte del cuerpo, aunque la mayoría (55%) se originan en el tracto gastrointestinal y en el sistema broncopulmonar (30%). Tienen un componente endocrinológico relacionado con la producción de hormonas e interrelacionado con el sistema neurológico, son de difícil diagnóstico y muchas veces son lesiones pequeñas o tumores no funcionales, lo que retarda su diagnóstico, tienen características variables en presentación y sus manifestaciones clínicas están relacionadas con el órgano en el cual se originan. En el páncreas, uno de los sitios de mayor frecuencia de estos tumores, suman hasta el 10% de las neoplasias malignas[1].

Las células neuroendocrinas derivan de la cresta neural y endodermo, comparten características comunes con células neuronales y se caracterizan porque producen neuropéptidos, neuromoduladores y neurotransmisores, presentan gránulos de secreción y carecen de axones o sinapsis. Dichas células se organizan y forman glándulas (hipófisis, paratiroides, médula adrenal y paraganglios) o permanecen de forma difusa en el páncreas, tracto intestinal y respiratorio, vía biliar, tracto urogenital, timo, tiroides (células C) y piel. A pesar de que el porcentaje de células neuroendocrinas del tracto gastrointestinal representa el 1% del epitelio, en conjunto constituyen el mayor órgano endocrino del organismo. Existen al menos 15 péptidos secretados por los distintos tipos de células neuroendocrinas del páncreas y del tracto gastrointestinal: insulina, glucagón, somatostatina, polipéptido pancreático, grelina, péptido gastrointestinal, gastrina, secretina, péptido YY, glucagón péptido *like* tipo 1 y 2, neurotensina, serotonina, histamina, motilina, sustancia P y colecistocinina. Regulan la homeostasis de la glucosa, la secreción pancreática exocrina, la motilidad y el vaciamiento gástrico, el crecimiento y la proliferación intestinal, entre otras funciones[2].

El término *carcinoide* se aplica a un grupo de TNE bien diferenciados originados en el tracto digestivo, pulmón o raramente otro sitio, como riñones y ovarios. Los TNE gastroenteropancreáticos se han denominado de diversas formas: tumores carcinoides, apudomas (por su capacidad de captar y decarboxilar aminas endógenas) y tumores del sistema endocrino difuso. Actualmente se denominan TNE gastroenteropancreáticos[3].

En términos generales, estos tumores se consideran un crecimiento neoplásico del tejido endocrino, con funciones endocrinas y neuronales, que frecuentemente pueden causar síndromes y síntomas secundarios a la secreción hormonal excesiva.

Hay diferentes formas de clasificarlos, una de las cuales se basa en la producción o no de hormonas y en si éstas pasan o no al torrente sanguíneo, lo que puede traducirse en un síndrome clínico o no. Esto nos lleva a la clasificación más frecuente y utilizada, que es la de dos grupos: tumores funcionales y no funcionales. Puede haber niveles hormonales (PP, grelina, somatostatina, cromogranina) que no necesariamente provocan trastornos funcionales y sí pueden considerarse marcadores de estas neoplasias. De los tumores funcionales, los más comunes son el gastrinoma y el insulinoma.

Los no funcionales secretan varios péptidos, sobre todo la cromogranina A, que sirve en el momento del manejo clínico y para el seguimiento[4].

También se pueden clasificar, independientemente de si son funcionales o no, desde el punto de vista histopatológico y según su agresividad de acuerdo con el grado de diferenciación: bien o pobremente diferenciados. Y también según el grado de reproducción celular alto, bajo o intermedio, que se corresponde con el grado de diferenciación (en relación con las cuentas mitóticas altas o bajas). O en relación con el índice de Ki-67, un índice de reproducción celular, en: aquéllos con índices bajos, llamados anteriormente de forma usual tumores carcinoides, tumores pancreáticos neuroendocrinos. Una clasificación más reciente de la Organización Mundial de la Salud los clasifica como TNE de grado I o II –con bajo grado de diferenciación, un índice mitótico y de Ki-67 bajo–, y, quizás el que

más nos preocupa, de grado III, con una tasa mitótica y un Ki-67 elevados. Éstos suelen denominarse carcinomas de células pequeñas o grandes, o carcinomas grado III de células pequeñas o grandes[5].

En cuanto a la demografía de los TNE, la distribución de género es similar, pues no hay una predilección en general; sin embargo, al revisar por variedad se encuentra que: los insulinomas se observan más frecuentemente en mujeres, los gastrinomas son más frecuentes en hombres, con una relación hombre:mujer de 3:2, y los glucagonomas son más frecuentes en mujeres, con una relación de 2:1.

La edad a la que suelen encontrarse estos tumores es la sexta década de la vida, de media 52 años (40-60 años). Siempre es bueno recordar en la clínica que los gastrinomas suelen asociarse frecuentemente a un grupo de enfermedades, denominadas en conjunto neoplasias endocrinas múltiples (NEM), que suceden frecuentemente entre los 20 y 40 años[6].

Hay muchos factores de riesgo para estos tumores, y esto nos permite clasificarlos en:

- Esporádicos: aquéllos que no están asociados a ningún síndrome genético y suelen cursar con alteraciones en el cromosoma 3p252.
- Tumores que se asocian a trastornos hereditarios, como el NEM1, que suelen ocurrir en pacientes jóvenes, con alteraciones en el cromosoma 11q13, en pacientes con neurofibromatosis, enfermedad de Von Hippen-Lindau (hasta el 15% de estos tumores son múltiples y en la mayoría de veces no funcionantes), esclerosis tuberosa y en pacientes frecuentemente entre los 20 y 30 años[7].

La prevalencia varía según la bibliografía consultada. Hasta hace 10 años, la prevalencia estimada era de 1 TNE/100,000 personas, aunque información más reciente reporta hasta menos del 2% de los tumores del páncreas.

La incidencia total es reportada en hasta 2 casos/1,000,000 de habitantes al año, y en autopsias es reportada entre el 0.1 y 1.6%. La variabilidad de los resultados es dada por las técnicas y métodos de autenticación en las autopsias. Muchos casos son hallazgos incidentales y tumores no funcionales, mientras que muchos otros son adenomas.

La frecuencia de las estirpes histológicas varía y depende del tipo de células que predomine; los más frecuentes y predominantes son los insulinomas, seguidos por los gastrinomas y en mucha menos proporción por los glucagonomas, somatostinomas y vipomas. Los TNE no funcionales alcanzan frecuencias casi similares a las del insulinoma. Esto quizá se modifique en un futuro con los nuevos métodos diagnósticos y aumente su frecuencia.

Los más agresivos son el glucagonoma y el vipoma, en virtud de que en el momento del diagnóstico tienen muchas metástasis.

Tabla 1. Síndromes genéticos asociados con el desarrollo de TNE

Síndrome	Gen	Ubicación del tumor	
NEM1	*MININ*	Páncreas, pulmón y timo	MENIN como parte de un complejo histona metiltransferasa regula un gen de transcripción
Esclerosis tuberosa 2	*TSC2* (16p13.3)	Páncreas	Su pérdida conlleva la activación del mTOR
Neurofibromatosis	*NF-1* (17q11.2)	Ámpula de Vater, duodeno y mediastino	Su pérdida conlleva la activación del mTOR
Von Hippel-Lindau	*VHL* (3p26-p25)	Páncreas	Su pérdida conlleva un incremento de la actividad HIF

Por tener una relación con la aparición de estos tumores, se revisarán los síndromes asociados[8].

SÍNDROMES ASOCIADOS A TUMORES NEUROENDOCRINOS (Tabla 1)

Neoplasia endocrina múltiple de tipo 1

La NEM1 se asocia a una mutación emergente que codifica la menina (proteína nuclear que suprime la proliferación celular). Está asociada a múltiples tumores a nivel de la pituitaria, paratiroides, páncreas e incluso algunos al síndrome de Zollinger-Ellison (SZE), motivo por el cual siempre que veamos un tumor en el páncreas es bueno revisar las paratiroides.

Síndrome de Von Hippen-Lindau

Es un trastorno autosómico dominante, con una alta penetrancia, que nos ayuda en la historia clínica familiar, por lo que si hay alguien afectado en la familia, el 50% de la descendencia estará afectada. Se caracteriza por compromiso a nivel del sistema nervioso central, puede haber alteraciones oculares como angiomas, neoplasias renales, y a nivel del páncreas, puede cursar con feocromocitomas y cistadenomas papilares. Se asocia a la mutación del gen supresor tumoral *VHL*.

Neurofibromatosis

Pacientes que se presentan con lesiones múltiples en toda la superficie corporal muy características de los neurofibromas (placas hiperpigmentadas en la piel), pero también pueden ser una o dos lesiones, y se necesitaría una alta sospecha diagnóstica. Cursan con feocromocitomas, afecta a 1/4,000 individuos, es herencia autosómica dominante, con penetrancia variable, y el gen supresor es el *NF1*, que codifica neurofibromina.

Tumores neuroendocrinos esporádicos

Son los que estamos viendo ahora más frecuentemente –llegan a representar el 50% (25-50%) de los casos– y tienen alteraciones en el cromosoma 11q, incluyendo mutaciones en el gen *NEM1*, a excepción del insulinoma[9].

COMPORTAMIENTO BIOLÓGICO

Los TNE funcionales, o sea, aquéllos que secretan hormonas, tienen menos riesgo de enfermedad metastásica, quizás porque la producción de hormonas alienta y orienta al diagnóstico en etapas más tempranas, incluso antes de que se produzca enfermedad metastásica, a diferencia de los no funcionales, que se diagnostican con lesiones de mayor tamaño, avanzadas y con una mayor probabilidad de metástasis hepáticas. En los tumores avanzados la probabilidad de enfermedad metastásica al hígado alcanza el 80%.

Los más agresivos son los glucagonomas y los gastrinomas, mientras que los insulinomas son menos agresivos.

Otros factores de agresividad de los TNE son: tamaño, órganos afectados, infiltración linfática e infiltración vascular. Si el índice de Ki-67 está por encima del 20%, se considera un tumor de alto riesgo. La topoisomerasa II-a también ayuda a detectar malignidad.

Hay tumores bien diferenciados, que afectan a un solo órgano, o benignos, sin invasión vascular ni linfática, < 2 cm, con índice de Ki-67 menor del 2% y menos de 2 mitosis hpf, en 10 campos.

De comportamiento incierto: invasión vascular, > 2 cm y Ki-67 menor del 2%.

Malignos de bajo grado: invasión local evidente o metástasis, a menudo con invasión vascular y/o neural.

Mal diferenciados: alto grado de malignidad, atipia y enfermedad metastásica.

Insulinoma

Los pacientes cursan con un cuadro de neuroglucopenia: diaforesis, estado de confusión, mareos y pérdida súbita del estado de conciencia, síntomas que mejoran al comer.

El diagnóstico se hace con la evidencia de la secreción inapropiada de insulina durante los periodos de hipoglucemia, durante ayuno de 72 h.

Tiene una mortalidad del 10%, y el 10% de estos pacientes desarrollan metástasis.

La sobrevida es normal después de la resección quirúrgica, que es curativa. La resección de las metástasis está indicada, con buen pronóstico, para el enfermo en caso de resección completa.

La prueba de ayuno se realiza con el paciente internado, se documenta la hora de toma del último alimento, 72 h tomando solamente líquidos no calóricos, sin cafeína, y conviene que el enfermo esté activo. Se inicia con las determinaciones de glucosa, insulina y péptido C cada 6 h hasta que la glucosa baje a 60 mg/dl. Y después cada hora, insulina y péptido C sólo se miden cuando la glucemia < 33 mg/dl. El diagnóstico se realiza con la disminución de la glucosa y aumento de la insulina y el péptido C. La conocida tríada de Whipple: hipoglicemia, hiperinsulinemia y péptido C elevado.

Gastrinomas

Ocurren frecuentemente en el triángulo del gastrinoma hasta en el 90% de los casos. El 20% pueden tener historia familiar y el 25% pueden estar asociados con síndrome de NEM1. Pueden desarrollar el SZE, caracterizado por: a) dolor; b) diarrea, que puede ser multifactorial, tanto por el exceso de secreción ácida como por mala digestión, ya que el exceso de ácido inactiva las enzimas pancreáticas y hay una mala absorción, y c) múltiples úlceras.

El diagnóstico se realiza demostrando una elevación inapropiada de gastrina en ayuno.

Se requiere demostrar hipergastrinemia en presencia de hiperclorhidria o pH ≤ 2.

La determinación elevada de gastrina no es suficiente para el diagnóstico. Aunque a día de hoy es frecuente que los pacientes se automediquen con inhibidores de la bomba de protones, un nivel de 1,000 pmol/ml resulta diagnóstico.

Otras causas y muchos SZE tienen elevaciones moderadas entre 100 y 1,000 pmol/ml.

Otra alternativa diagnóstica es la realización de la prueba de estimulación con secretina, un estimulador potente de la liberación de gastrina por un gastrinoma, y no por otras causas.

Siempre que se haga el diagnóstico de gastrinoma se deberán solicitar niveles séricos en ayuno de paratohormona (molécula intacta preferentemente) y calcio sérico.

Glucagonoma

Este tumor es frecuentemente diagnosticado por los dermatólogos por la aparición del eritema necrolítico migratorio, y suele cursar con pérdida de peso, diabetes *mellitus*, estomatitis y diarrea. El glucagón sérico se encuentra

Tabla 2. Síntomas y evaluación de los TNE

	Insulinoma	Vipoma	Gastrinoma	Glucagonoma	Carcinoide
Síntomas	Hipoglisemia	Diarrea profusa	Ulceración en el tracto digestivo alto, diarrea	*Rash*, glocitis, queilosis, constipación e íleo	Enrojecimiento
				Trombosis venosa	Diarrea
				Hiperglicemia	Calambres
					Obstrucción intestinal
					Broncoespasmo
					Valvulopatías cardíacas
Marcadores tumorales	Péptido C	Cromogranina A	Cromogranina A	Glucosa en sangre	5-HIAA (orina 24 h)
	Cromogranina A	Electrólitos	Gastrina (ayuno < 7 h no inhibidores de bomba de protones durante una semana)	Cromogranina A	Cromogranina A
	Relación insulina/ glucosa	Péptido intestinal vasoactivo		Glucagón	
	Proinsulina	(ayuno de 8 h)			
Imagen	TC o IRM	TC o IRM	TC o IRM	TC o IRM	TC o IRM
	Ultrasonido endoscópico alto	OctreoScan	OctreoScan	OctreoScan	OctreoScan
					Ultrasonido endoscópico alto y bajo ± cápsula endoscópica

siempre elevado. Más del 90% de estos tumores son malignos, y se presentan metástasis en más del 60% de estos enfermos.

El tratamiento que puede ofrecer una vida favorable es la resección quirúrgica; la recesión de la enfermedad metastásica está indicada.

Vipoma

Estos pacientes son diagnosticados por los gastroenterólogos, y generalmente los pacientes presentan diarreas profusas asociadas a desequilibrio hidroelectrolítico, con hipocalemia marcada. El 90% de estos tumores se ubican en el páncreas.

El diagnóstico se establece con la presencia de hipercalcemia, hipocalemia y VIP sérico elevado.

El 60% de estos tumores son malignos, y la enfermedad metastásica se presenta hasta en el 70% de los casos.

La supervivencia a cinco años es del 95% posterior a la recesión y del 60% con metástasis hepáticas.

Somatostatinomas

Estos tumores se localizan principalmente en el páncreas (55%), aunque también pueden originarse en el duodeno (45%), y elevan los niveles séricos de somatostatina, con lo cual se confirma el diagnóstico. Frecuentemente los pacientes presentan cuadro clínico de colelitiasis sintomática, pérdida de peso, diarrea y esteatorrea. Más del 80% de estos tumores son malignos, y el 50% de los casos presenta metástasis. La sobrevida reportada a cinco años es del 95% en aquellos pacientes en los que se puede realizar resección quirúrgica completa, y del 60% cuando hay enfermedad metastásica.

TUMORES NEUROENDOCRINOS NO FUNCIONALES

Este grupo de neoplasias es cada día más frecuente debido a la disponibilidad de medios para su detección. Reportados con una incidencia actual de 1-2 casos/1,000,000 de personas al año, corresponden al 60% de los TNE pancreáticos. Secretan muchas enzimas (SBH-CG, PP, cromogranina A, precursores inactivos), no dan síntomas hasta que alcanzan un tamaño considerable, con síntomas de compresión a otras estructuras, o con enfermedad metastásica, generalmente son únicos y se localizan principalmente en la cabeza del páncreas.

El 20-40% se asocian a NEM1, con la característica de que son multifocales[10].

Estudios de imagen para el diagnóstico y la ubicación de la enfermedad

Dependiendo de la presentación clínica, se realizarán las determinaciones de marcadores séricos, pruebas

bioquímicas; y dependiendo de la orientación de la clínica, se incluyen la realización de tomografía computarizada (TC) de fase simple y contrastada, resonancia magnética, ultrasonografía transendoscópica, estudios que pueden permitir la ubicación y toma de biopsias dirigidas para obtener tejido, y revisión histológica y de inmunohistoquímica. Hoy en día se cuenta con la posibilidad de realizar estudios de mayor complejidad, como la tomografía por emisión de positrones, y el uso específico de radiomarcadores, como los análogos de la somatostatina (OctreoScan), que nos permiten un barrido desde el cráneo hasta las rodillas, la ubicación del sitio de enfermedad a distancia no convencional y la evaluación de probables metástasis. En algunos incluso la evaluación de estudios de localización especializada, con estimulación arterial con secretagogos y muestreo venoso[11].

La cromogranina A es un marcador de diferenciación neuroendocrina utilizado para establecer el diagnóstico de TNE. Una vez identificado y resecado el tumor, sirve como marcador histológico y sérico de actividad neuroendocrina.

Consideraciones terapéuticas (Tabla 2)

- La cirugía es el único tratamiento definitivo y curativo.
- El tratamiento con octreótido 50-500 µg 2-3/día mejora los síntomas y los parámetros bioquímicos en el 30-75% de los casos.
- Las preparaciones de octreótido tipo LAR se aplican por vía subcutánea una vez al mes (sondastatina).
- Quimioembolización: la utilización de agentes de quimioterapia colocados directamente en la arterias nutricias cercanas al tumor, se accede por vía arterial y son guiados por tomografía, es una buena alternativa de manejo de la enfermedad hepática no resecable quirúrgicamente[12].

BIBLIOGRAFÍA

1. Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid tumors. N Engl J Med. 1999;340(11):858-68.
2. Habbe N, Fendrich V, Heverhagen A, Ramaswamy A, Bartsch DK. Outcome of surgery for ileojejunal neuroendocrine tumors. Surg Today. 2013;43(10):1168-74.
3. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, et al. Placebo-controlled, dou- ble-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. J Clin Oncol. 2009;27(28):4656-63.
4. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tu- mors. Cancer. 2003;97(4):934-59.
5. Norlén O, Stalberg P, Öberg K, et al. Long-term results of surgery for small intestinal neuroendocrine tumors at a tertiary referral center. World J Surg. 2012;36(6):1419-31.
6. Hallet J, Law CH, Cukier M, Saskin R, Liu N, Singh S. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. Cancer. 2015;121(4):589-97.
7. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV, Suster S. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. Pancreas. 2010;39(6):707-12.
8. Washington MK, Tang LH, Berlin J, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with neuroendocrine tumors (carcinoid tumors) of the small intestine and ampulla. Arch Pathol Lab Med. 2010;134(2):181-6.
9. Zerbi A, Falconi M, Rindi G, et al. Clinicopathological features of pancreatic endocrine tumors: a prospective multicenter study in Italy of 297 sporadic cases. Am J Gastroenterol. 2010;105(6):1421-9.
10. Li J, Luo G, Fu D, et al. Preoperative diagnosis of nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. Med Oncol. 2011;28(4):1027-31.
11. Sadowski SM, Neychev V, Millo C, et al. Prospective Study of 68Ga-DOTATATE Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Detecting Gastro-Entero-Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Unknown Primary Sites. J Clin Oncol. 2016;34(6):588-96.
12. Pavel M, Baudin E, Couvelard A, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. Neuroendocrinology. 2012;95(2):157-76.

CAPÍTULO **39**

Sarcomas de tejidos blandos

R.M. Quintero Solis, B. Sánchez Llamas, R. Quintero Solis, A. Torres Rojo, R.F. García Millán, C.E. López Zavala, C. Rodríguez Acosta y E.M. Gómez García

INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Los sarcomas son un grupo heterogéneo de neoplasias mesenquimatosas y neurales que pueden surgir en tejidos blandos y huesos. Los sarcomas de partes blandas son los más frecuentes; sin embargo, son raros y representan menos del 1% de todas las neoplasias. Se reporta una incidencia de 1.8-5 casos/100,000 personas/año y son responsables del 2% de las muertes asociadas a cáncer. Son más frecuentes en hombres y su pico de mayor incidencia es entre los 40 y 60 años[1].

El 50% están localizados en extremidades y tronco, el 40% en retroperitoneo y el 10% en cabeza y cuello[2].

FACTORES DE RIESGO Y GENÉTICOS

La mayoría de los sarcomas tienen una etiología desconocida, aunque existen algunos factores predisponentes:

- Síndromes hereditarios: síndrome de Gorlin-Goltz (mutación de *PTC*), síndrome de Gardner (mutación de *APC*), síndrome de Li-Fraumeni (mutación de *p53*), esclerosis tuberosa (mutación de *TSC1* o *TSC2*) y síndrome de Werner (mutación de *WRN*)[3,4].
- Radioterapia: con un riesgo relativo de 3.1 a 10 (periodo de latencia de 3 a 15 años). El riesgo depende de la dosis y es mayor cuando se reciben dosis > 40 Gy (Tabla 1).
- Quimioterapia.
- Carcinógenos químicos.
- Linfedema crónico, el cual se asocia al desarrollo de linfangiosarcoma.
- Virus del herpes humano 8.
- Sarcoma de Kaposi[3,5].

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Debido a que son tumores heterogéneos y con múltiples localizaciones, las manifestaciones clínicas son muy diversas, aunque existen algunas características comunes, como aumento de volumen, tamaño > 5 cm, invasión de la fascia y dolor. Clásicamente son tumores indoloros con crecimiento progresivo.

Tabla 1. Criterios para tumores radioinducidos (Beck)

Criterios para tumores radioinducidos (Beck)
Historia de irradiación
Periodo de latencia superior a cinco años
Tumor maligno dentro del campo de radioterapia previa
Distinta histología

En el caso de los tumores de retroperitoneo, se presentan como una tumoración abdominal en el 80% de los casos, con o sin dolor concomitante (60%), pérdida de peso (35%), náuseas y vómitos (20%), y edema de miembros pélvicos (MPS) (17%)[6].

DIAGNÓSTICO Y ETAPIFICACIÓN

El abordaje diagnóstico de los sarcomas requiere de la colaboración de un equipo multidisciplinar e integral que incluya patólogos, radiólogos, radioterapeutas, oncólogos médicos y cirujanos con experiencia en sarcomas[7].

Existe evidencia de que al menos algunos resultados clínicos favorables pueden estar asociados con la derivación a un centro especializado de tratamiento de sarcomas. En una serie retrospectiva de 375 pacientes con sarcomas de tejidos blandos en Suecia, las tasas de recurrencia locales fueron mayores en pacientes que no fueron remitidos a centros especializados: hubo 35 recurrencias en 78 pacientes que no fueron referidos (45%) versus 24 de 102 pacientes remitidos después de la cirugía inicial o biopsia incisional (24%) y 36 de 195 de los pacientes referidos antes de cualquier procedimiento quirúrgico (18%). Las recurrencias locales fueron menores en aquellos pacientes que fueron referidos a un centro especializado ($p = 0.0001$); sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en mortalidad entre ambos grupos de pacientes.

Tabla 2. Sistema de estratificación de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC)

AJCC	Tumor primario	
Tx	El tumor primario no puede ser evaluado	
T0	Sin evidencia de tumor primario	
T1	Tumor < 5 cm	
T1a	Superficial	
T1b	Profundo	
T2	Tumor > 5 cm	
T2a	Superficial	
T2b	Profundo	
Nx	Los ganglios no pueden ser evaluados	
N0	Sin ganglios regionales	
N1	Metástasis en ganglios regionales	
M0	No hay metástasis a distancia	
M1	Metástasis a distancia	
Estadio	**Grado**	**Sitio**
IA	Bajo I	Intracompartimental
IB	Bajo I	Extracompartimental
IIA	Alto II	Intracompartimental
IIB	Alto II	Extracompartimental
III	Cualquiera con metástasis	Cualquiera
	N0	Metástasis a distancia

El protocolo de estudio recomendado incluye historia clínica y examen físico completos, exámenes de laboratorio convencionales y pruebas de funcionamiento hepático. La estadificación tiene un papel importante en la determinación del tratamiento más eficaz, y para ello se requiere la realización de resonancia magnética (RM) o tomografía computarizada (TC) del tumor primario, además de una TC de tórax para buscar metástasis pulmonares (el sitio más común de diseminación a distancia), sobre todo en tumores > 5 cm (T2) y/o con un grado de diferenciación intermedio o alto (grado II-IV). En sarcomas retroperitoneales se debe realizar TC de abdomen para descartar metástasis hepáticas[8,9].

La etapa clínica está determinada por factores como el tamaño del tumor, grado histológico, afectación ganglionar y/o afectación a distancia (Tabla 2).

La afectación ganglionar es rara; se presenta en menos del 3% de los pacientes y los subtipos con mayor asociación son: rabdomiosarcoma, sarcomas vasculares, sarcomas de células claras y sarcomas epitelioides.

La extensión intracompartimental o extracompartimental de los sarcomas de extremidades es un factor importante para la toma de decisiones quirúrgicas[10].

El diagnóstico definitivo de los sarcomas de tejidos blandos requiere de la obtención de tejido por medio de una biopsia. Las biopsias pueden ser con aguja fina (mayor utilidad en recaídas) o biopsia incisional. El estudio de microscopía ayuda a determinar el tipo y grado histológico. Como la familia de los sarcomas está constituida por más de 50 subtipos histológicos diferentes[1,3], se requiere de la revisión por un patólogo experto en sarcomas[11].

La clasificación histológica se realiza de acuerdo al tipo de célula que le dio origen. Adicionalmente se debe realizar microscopía electrónica, inmunohistoquímica especializada, citometría de flujo, citogenética y estudios de cultivo de tejidos para tratar de identificar algún subtipo en particular[12].

Por ejemplo, el antígeno S100 sugiere el origen de la envoltura neural; la citoqueratina, un origen epitelioide o sinovial, y el antígeno relacionado con el factor VIII, un origen endotelial. De manera similar, algunos subtipos de sarcomas tienen marcadores genéticos característicos, pero estos marcadores no se usan en el contexto clínico rutinario (p. ej., t [X; 18] [p11; q11] en sarcomas sinoviales y t[12; P11] en los sarcomas mixoide y de células redondas)[12,13].

El reporte de patología debe incluir: tamaño, tipo, grado histológico y márgenes. Según el tipo histológico, los sarcomas de tejidos blandos más frecuentes son: histiocitoma fibroso maligno (28%), liposarcoma (15%), leiomiosarcoma (12%), sarcoma sinovial (10%), tumor maligno de la vaina nerviosa periférica (6%) y rabdomiosarcoma (5%)[14-16].

FACTORES PRONÓSTICOS

El pronóstico de los pacientes con sarcomas de tejidos blandos depende de diversos factores, incluidos: edad del paciente, tamaño, tipo se sarcoma, grado histológico, índice mitótico y estadio del tumor.

Los factores asociados con pobre pronóstico incluyen: edad mayor a 60 años, tumor > 5 cm en su diámetro mayor, alto grado histológico, alto índice mitótico y márgenes de resección positivos[17,18].

Las recurrencias se presentan entre el quinto y décimo año en el 90-98% de los casos. La tasa de supervivencia global (SG) a cinco años suele ser del 60-80%[19].

PATRONES DE DISEMINACIÓN

Los sarcomas se diseminan localmente siguiendo el trayecto de las fibras musculares de las fascias y vasos sanguíneos; esto es lo que explica la alta frecuencia de recaída local[5]. La diseminación linfática es rara, pero su presencia se asocia a pobre pronóstico. La vía hematógena es la forma más común de diseminación a distancia, y el pulmón es el sitio más afectado (35%), seguido por hígado (25%), hueso (22%) y cerebro (5%)[20].

TRATAMIENTO

El tratamiento de los sarcomas depende de la localización, estadio, grado y tipo histológico[21]:

- Tumores de bajo grado, estadio I: cirugía o radioterapia definitiva (si el paciente no es candidato a cirugía).
- Tumores de alto grado, estadio II/III:
  - Resecable: cirugía, seguida de radioterapia con o sin quimioterapia adyuvante.
  - Irresecable: radioterapia preoperatoria, quimioterapia o quimiorradioterapia basada en adriamicina.
- Tumor metastásico, estadio IV: deberá tratarse según las características del tumor y el paciente (metástasis limitadas o diseminadas, histología, tasa de crecimiento, quimiosensibilidad, edad del paciente, estado funcional y función orgánica).

Los sarcomas de tronco y extremidades de bajo grado deben ser manejados con cirugía y en algunos casos con radioterapia.

Para considerar un margen quirúrgico negativo se debe dejar un margen de resección de 2-3 cm. La tasa de recurrencia local con margen negativo es del 20%[19].

La resección quirúrgica completa es potencialmente curativa en sarcomas intraabdominales y retroperitoneales.

RADIOTERAPIA

La cirugía conservadora asociada a radioterapia es parte del tratamiento estándar en los sarcomas de grado intermedio y alto.

La radioterapia ofrece un excelente control local en algunos casos, con buenos resultados funcionales en aquellos pacientes que deseen preservar la extremidad[22]. Se administra en forma de teleterapia, braquiterapia o una combinación de ambas.

Tiempo de la radioterapia: preoperatoria versus postoperatoria

La aplicación de la radioterapia pre o postoperatoria tiene una eficacia similar, pero diferente toxicidad[23]. La tasa de control local con ambas modalidades es del 80-85% y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) del 60-70%[24].

La modalidad preoperatoria suele emplearse en tumores de dudosa resecabilidad y en un intento por conservar la extremidad funcional[23]. La modalidad postoperatoria está indicada para eliminar enfermedad subclínica en tumores de alto grado, profundos, > 5 cm y con resecabilidad no completa. La dosis recomendada con márgenes negativos es de 60 Gy.

Una de las principales diferencias es el porcentaje de complicaciones, el cual es más frecuente con la radioterapia preoperatoria[25]. Algunos ejemplos de las complicaciones que pueden aparecer, sobre todo en extremidades y asociadas con dosis > 60 Gy, son: edema, fibrosis y limitación para la movilidad. En el caso de los pacientes que reciben radioterapia en el retroperitoneo, pueden presentar deterioro en la cicatrización, enteritis y obstrucción intestinal[9,26].

Radioterapia en sarcomas de retroperitoneo

El papel de la radioterapia en sarcomas abdominales y retroperitoneales no está bien definido; los estudios que avalan la eficacia y seguridad de la radioterapia adyuvante en sarcomas de retroperitoneo son escasos. Las tasas de recurrencia van del 40 al 80%[27].

QUIMIOTERAPIA

Pese a que en los últimos años se han producido avances en el conocimiento de la enfermedad en el terreno molecular; el tratamiento clínico ha evolucionado de forma muy discreta.

Quimioterapia neoadyuvante

La quimioterapia neoadyuvante ha sido evaluada en estudios multicéntricos en sarcomas de tejidos blandos; sin embargo, los resultados son inconsistentes, por lo que la terapia neoadyuvante no es universalmente aceptada[28,29].

Las controversias surgen por diversas circunstancias: los estudios se realizaron utilizando diferentes esquemas y dosis de quimioterapia (mesna, adriamicina, ifosfamida, dacarbazina [MAID], adriamicina, ifosfamida, mesna [AIM] vincristina, adriamicina, ciclofosfamida, ifosfamida, etoposido [IMAP]), perfusión aislada de la extremidad (factor de necrosis tumoral α, melfalán)[30], quimioterapia ± hipertermia concomitante[31] versus quimiorradioterapia secuencial, así como criterios de inclusión heterogéneos (distintos grados, tamaño > 5/8/10 cm y múltiples subtipos). Uno de los problemas más importantes es que no existen estudios en fase III aleatorizados que comparen quimioterapia versus no quimioterapia con tratamientos a dosis estándar[32].

¿Qué esquema de quimioterapia elegir?

La elección del esquema de quimioterapia varía de acuerdo al tipo de sarcoma (histología/sitio) y las características de cada paciente (comorbilidades), y los porcentajes de respuesta van en asociación con lo anterior; como podemos observar en la tabla 3[33].

Recomendación: quimioterapia neoadyuvante con ifosfamida/doxorubicina por tres ciclos, en los pacientes

Tabla 3. Adriamicina-dacarbazina en el estudio SWOG 445 por histología

	Número de evaluados	RP/CR	% All R/Eval
Angiosarcoma	9	1/2	33
Condrosarcoma	12	–	–
Sarcoma de Ewing	2	0/1	50
Fibrosarcoma	25	3/9	48
Leiomiosarcoma	38	7/12	50
Liposarcoma	18	3/4	39
Neurofibrosarcoma	24	3/8	46
Osteogénico	33	3/10	39
Rabdomiosarcoma	18	3/4	39
Sarcoma sinovial	9	0/5	55
Sarcoma indiferenciado	21	2/8	48
Total	218	25/67	42

RP: respuesta parcial. CR: respuesta completa. % All R/Eval: porcentaje de todas las respuestas evaluadas.

jóvenes (< 65 años), con tumores grandes (> 10 cm) y con histología favorable a la quimioterapia[34-35].

Quimioterapia adyuvante

El papel de la quimioterapia adyuvante no está completamente claro. La decisión de dar o no quimioterapia adyuvante debe tener en consideración los potenciales beneficios y efectos tóxicos a corto y largo plazo de la quimioterapia. En el metaanálisis SMAC de 2008 se evaluaron pacientes que recibieron adriamicina monofármaco versus doblete de adriamicina (50-75 mg/m^2)/ifosfamida (5-9 mg/m^2), encontrando que la SLE fue mayor en aquellos pacientes que recibieron quimioterapia. La SG se incrementó sólo en aquellos pacientes que recibieron la quimioterapia combinada (Tabla 4).

A diferencia de los resultados del SMAC, en el estudio en fase III EORTC 62931, que incluyó a 351 pacientes aleatorizados a recibir adriamicina 75 mg/m^2/ifosfamida 5 mg/m^2 por cinco ciclos versus observación, no existieron diferencias en la SLE (*hazard ratio* [HR]: 0.91; intervalo de confianza [IC] 95%: 0.67-1.22; p = 0.51) ni en la SG (HR: 0.94; IC 95%: 0.68-1.31; p = 0.72)[36]. Otra consideración importante es el tipo histológico y la sensibilidad de éste a la quimioterapia[37]. Según estos datos, se ha consensuado que la quimioterapia adyuvante debe administrarse utilizando adriamicina 60-75 mg/m^2 e ifosfamida 6-10 mg/m^2 por seis ciclos preferentemente. Dicha combinación ofrece un beneficio en la SG del 7%.

La siguiente pregunta es: ¿quién debe recibirla?

Se deben tomar en cuenta características asociadas al tumor (tamaño > 5 cm, alto grado, alto índice mitótico y márgenes positivos posresección)[3,38,39] y factores asociados al paciente (edad > 60 años, comorbilidades), lo cual confiere un riesgo de metástasis del 50%[17,18]. Para apoyarnos en la toma de decisión existen nomogramas electrónicos que nos ayudan a predecir el porcentaje de SLE y SG a 3, 5 o hasta 12 años de acuerdo al subtipo histológico[40,41].

Enfermedad metastásica

La SG a cinco años en enfermedad metastásica es aproximadamente del 17%[42].

El tratamiento con quimioterapia a base de doxorubicina es considerado el estándar y generalmente es la primera línea de quimioterapia. Existe controversia sobre si utilizar monofármaco o dar tratamientos combinados, ya que hay estudios en los que las combinaciones han logrado una mayor tasa de respuesta, pero en la SG no tienen impacto[43].

Se realizó un estudio aleatorizado, EORTC 62012, que evaluó la combinación de doxorubicina con ifosfamida versus doxorubicina sola. La SG fue de 12.8 meses (10.5-14.3) versus 14.3 (12.5-16.5) meses a favor de la combinación (HR: 0.83; IC 95.5%: 0.67-1.03; p = 0.076) y la supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 7.4 versus 4.6 meses (p = 0.003). En relación a las respuestas globales, fueron del 26% para la combinación frente al 14% con monofármaco (p < 0.0006). Del mismo modo, se presentó un mayor porcentaje de neutropenias grado III y IV con la combinación (43 vs. 18%)[44].

Tabla 4. Estudio SMAC comparativo entre adriamicina monofármaco y doblete con adriamicina/ifosfamida

	Recurrencia local (HR)	Recurrencia a distancia (HR)	Recurrencia global (HR)	SG (HR)
Cualquier quimioterapia	0.73 (p = 0.02)	0.67 (p = 0.0001)	0.67 (p = 0.0001)	0.77 (p = 0.01)
Sólo adriamicina	0.75 (p = 0.55)	0.69 (p = 0.001)	0.69 (p = 0.0008)	0.84 (p = 0.09)
Adriamicina/ifosfamida	0.66 (p = 0.12)	0.61 (p = 0.02)	0.61 (p = 0.02)	0.56 (p = 0.01)

Odds ratio (Total 0.67); p = 0.001.

Con respecto a las segundas y terceras líneas de quimioterapia a la progresión con doxorubicina, se puede utilizar ifosfamida a dosis de 8-14 g/m^2 [45], docetaxel/gemcitabina principalmente en leiomiosarcoma[46], dacarbazina/gemcitabina, pazopanib, eribulina y trabectedina[47].

Terapias blanco en sarcomas

Pazopanib fue aprobado por la *Food and Drug Administration* para pacientes con sarcomas de tejidos blandos tratados previamente con quimioterapia basada en antraciclinas. Con esto mejoró la SLP según lo observado en el estudio en fase III PALETTE[48]. Otros inhibidores de tirosina cinasa que se encuentran en investigación son sorafenib, sunitinib y cabozantinib.

Olaratumab ha sido aprobado en combinación con dexametasona en pacientes con sarcomas de tejidos blandos en estadio avanzado que no son candidatos a cirugía o radioterapia. Un estudio en fase II (NCT01185964) demostró un incremento en la supervivencia frente a la adriamicina sola[43].

Inmunoterapia

El desarrollo de nuevas estrategias de inmunoterapia se encuentra en proceso.

Los puntos de bloqueo a nivel de *Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4* (CTLA -4) y *Programmed Dead* (PD- 1) resultan prometedores[49].

SEGUIMIENTO

Las recaídas en pacientes con sarcomas de extremidades ocurren frecuentemente en los primeros 24 meses (80-90%). Para el seguimiento se recomienda: examen físico cada tres meses, radiografía de tórax cada seis meses y tomografía o RM del lecho quirúrgico cada seis meses (en caso de evaluación clínica difícil). A partir del tercer año hasta el quinto se practica examen físico cada seis meses, con radiografía de tórax y TC o RM del lecho quirúrgico en caso de sospecha de actividad tumoral. A partir del quinto año se recomienda examen físico anual y radiografía de tórax[50].

BIBLIOGRAFÍA

1. Guías Clínicas en Sarcoma de Partes Blandas. Consenso del Grupo Español de Investigación en Sarcomas (GEIS). Oncología. 2006;29(6):238-44.
2. Wibmer C, Leithner A, Zielonke N, Sperl M, Windhager R. Increasing incidence rates of soft tissue sarcomas? A population-based epidemiologic study and literature review. Ann Oncol. 2010;21(5):1106-11.
3. Singer S, Nielsen T, Antonescu Cr. Molecular biology of soft tissue sarcoma. En: De Via, Lavrence TS, Rosenberg SA. Cancer Principies and Practice of Oncology. 9.ª ed. Filadelfia: Lippicott Williams Wilkins; 2011. p. 1522-32.
4. Singer S, Maki RG, O Sullivan B. Sot tissue sarcoma. En: De Vita Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA. Cancer Principles and Practice of Oncology. 9.ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams Wilkins; 2011. p.1533-77.
5. Cornier JN, Pollock RE. Soft Tissue Sarcomas. CA Cancer J Clin. 2004;54(2):94-109.
6. Wibmer C, Leithner A, Zielonke N, Sperl M. Increasing Incidence rates of soft tissue sarcomas? A population-based epidemiological study and literal review. Ann Oncol. 2010;21(5):1106-11.
7. Castel P, Blay JY, Meeus P, et al. Organization and impact of the multidisciplinary committee in oncology. Bull Cancer. 2004;91(10):799-804.
8. Bickels J, Jelinek J, Shmookier B, Malajer M. Biopsy of musculoskeletal tumors from musculoskeletal cancer surgery. Ed. Malawi M Sugarbaker; 2001. p. 212-9.
9. Gilbeau L, Kantor G, Stoeckle E, et al. Surgical resection and radiotherapy from primary retroperitoneal soft tissue sarcoma. Radiother Oncol. 2002;65:137-43.
10. DeLaney TF, Spiro IJ, Suit HD, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for large extremity soft- tissue sarcomas. Int J Radiot Oncol Biol Phys. 2003;56:1117-27.
11. Toro JR, Travis LB, Wu HJ, Zhu K, Fletcher CD, Devesa SS. Incidence patterns of soft tissue sarcomas, regardless of primary site, in the surveillance, epidemiology and end results program, 1978 - 2001: An analysis of 26,758 cases. Int J Cancer. 2006;119(12):2922-30.
12. Clark MA, Fisher C, Judson I, Thomas JM. Soft- tissue sarcomas in adults. N Engl J Med. 2005;353(7):701-11.
13. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoom P, Mertens F. WHO Classification of Tumours, Volume 5. IARC WHO Classification of Tumours, N.º 5. 4.ª ed. 2013.
14. Fong Y, Coir DG, Woodruff JM. Lymph node metastasis from soft tissue sarcoma in adults, Analysis of date from a prospective database of 1772 sarcomas patients. Ann Surg. 1993;217(1):72-7.
15. Mazaron JJ, Suir HD. Lymph nodes as sites of metastases from sarcomas of soft tissue. Cancer. 1987;60(8):1800-8.
16. Soft tissue sarcoma. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al, editores. AJCC Cancer Staging Manual. Nueva York: Springer; 2010. p. 291-6.
17. Vara S, Keller J, Nielsen OS, et al. Prognostic factors in soft tissue sarcomas: The Aarhus experience. Eur J Cancer. 1998;34(12):1876-82.
18. Trovik LH, Ovrebo K, Almguist M, et al. Adjuvant radiotherapy in retroperitoneal sarcomas. A Scandinavian Sarcoma Group study 97 patient. Acta Oncol. 2014;53(9):1165-72.
19. Mendenhall DJ, Scarborough MT, Slotecki RA, Gibbs CP, Mendenhall CM, Enneking WF. The management of adult soft tissue sarcomas. AM J Clin Oncol. 2009;32(4):436-42.
20. Demetrio GD, Baker LH, Benjamin RS, et al. Soft tissue sarcoma. J Natl Compr Canc Netw. 2007;5(4):364-99.
21. Pisters PW, Ballo MT, Patel SR. Preopetative chemoradiation treatment strategies for localized sarcoma. Ann Surg Oncol. 2002;9(6):535-42.
22. Fein DA, Lee WR, Lanciano RM, et al. Management of extremity soft tissue sarcomas with limb - sparing surgery and postoperative irradiation: do total dose, overall treatment time, and surgery - radiotherapy interval impact on local control. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995;32(4):969-76.
23. 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(1):197-203.
24. Rodríguez-Bigas MA, Mahoney MC, Karakousi C, Petrelli N. Desmoid tumors in patients with familial adenomatous poliposas. Cancer. 1994;74(4):1270-4.
25. O'Sullivan B, Davis AM, Turcote R, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft- tissue sarcoma of the limbs a randomized trial. Lancet. 2002;359(9325):2235-41.
26. Alekiar KM, Velasco J, Zelefsky MJ, Woodruf JM, Lewis JJ, Brennan MF. Adjuvant radiotherapy for margin positive high- grade soft tissue sarcoma of the extremity. Int Radiot Oncol Biol Phys. 2001;48(4):1051-105.
27. Pawlik TM, Pisters PW, Mikula L, Feig BW, Hunt KK, Cornier JN. Long-term results of two prospective trials of preoperative external beam radiotherapy for localized intermediate or high grade retroperitoneal soft tissue sarcoma. Ann Surg Oncol. 2006;13(4):508-17.
28. Gortzak E, Azzarelli A, Buesa J, et al. A randomised phase II study on neo- adjuvant chemotherapy for 'high-risk' adult soft-tissue sarcoma. Eur J Cancer. 2001;37(9):1096-103.
29. Presentado en ASCO Annual Meeting 16.
30. Eggermont AM, Schraffordt Koops H, Klausner JM, et al. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for limb salvage in 186 patients with locally advanced soft tissue extremity sarcomas. The cumulative multicenter European experience. Ann Surg. 1996;224(6):756-65.
31. Issels RD, Lindner LH, Verweij J, et al. Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. Lancet Oncol. 2010;11(6):561-70.

32. Gronchi A, Bui BN, Bonvalot S, et al. Phase II clinical trial of neoadjuvant trabectedin in patients with advanced localized myxoid liposarcoma. Ann Oncol. 2012;23(3):771-6.
33. Eiber, et al. JCO. 2001.
34. Pezzi CM, Pollock RE, Evans HL, Lorigan JG, et al. Preoperative chemotherapy for soft-tissue sarcomas of the extremities. Ann Surg. 1990;211(4):476-81.
35. Lucas DR, Kshirsagar MP, Biermann JS, et al. Histologic alterations from neoadjuvant chemotherapy in high-grade extremity soft tissue sarcoma: clinicopathological correlation. Oncologist. 2008;13(4):451-8.
36. Andreou D, Werner M, Pink D, et al. Prognostic relevance of the mitotic count and the amount of viable tumour after neoadjuvant chemotherapy for primary, localised, high-grade soft tissue sarcoma. Br J Cancer. 2015;112(3):455-60.
37. Le Cesne A, Antoine E, Spielmann M, et al. High-dose ifosfamide: circumvention of resistance to standard-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. J Clin Oncol. 1995;13(7):1600-8.
38. Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, Tozer R, Figueredo A, Ghert M. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. Cancer. 2008;113 (3):573-81.
39. Woll PJ, Reichardt P, Le Cesne A, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2012;13(10):1045-54.
40. https://www.mskcc.org/cancer-care/...sarcoma/prediction-tool
41. Coindre JM, Terrier P, Guillou L, et al. Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas: a study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. Cancer. 2001;91(10):1914-26.
42. http://seer.cancer.gov/statfacts/html/soft.html. Acceso el 25 de octubre de 2016.
43. Tap WD, Jones RL, van Tine BA, et al. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. Lancet. 2016;388:488-97.
44. Judson I, Verweij J, Gelderblom H, et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014;15(4):415-23.
45. Van Oosterom AT, Mouridsen HT, Nielsen OS, et al. Results of randomised studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) with two different ifosfamide regimens in first- and second-line chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma patients. Eur J Cancer. 2002;38(18):2397-406.
46. Hensley ML. Update on gemcitabine and docetaxel combination therapy for primary and metastatic sarcomas. Curr Opin Oncol. 2010;22(4):356-61.
47. Demetri GD, von Mehren M, Jones RL, et al. Efficacy and Safety of Trabectedin or Dacarbazine for Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Conventional Chemotherapy: Results of a Phase III Randomized Multicenter Clinical Trial. J Clin Oncol. 2016;34(8):786-93.
48. Van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2012;379(9829):1879-86.
49. D'Angelo SP, Tap WD, SchwartzGK, Carvajal RD. Sarcoma inmunotherapy; past approaches and future directions. Sarcoma. 2014;2014:391967.
50. Lewis JJ, Leung D, Woodruff JM, Brenan MF. Retroperitoneal soft-tissue sarcomas: analysis of 500 patients treated at a single institution. Ann Surg. 1998;228:355-65.

CAPÍTULO **40**

Sarcomas óseos

M. Cuéllar Hubbe

Los sarcomas son el grupo más importante de enfermedades neoplásicas malignas primarias del hueso. Incluyen el osteosarcoma, la familia del sarcoma de Ewing y el condrosarcoma. Sin embargo, los huesos alojan una variedad de lesiones, incluyendo las neoplásicas, benignas y malignas, primarias o metastásicas, con las que se hace el diagnóstico diferencial. El osteosarcoma y el sarcoma de Ewing ocurren con más frecuencia en menores de 20 años y primordialmente en la rodilla. El tratamiento de cualquiera es multidisciplinario. La cirugía juega un papel importante en el control local, mientras que la quimioterapia contribuye al control local y al manejo de la enfermedad a distancia. El condrosarcoma es mucho menos sensible a la quimioterapia, por lo que la cirugía con o sin radioterapia es la base del tratamiento.

EPIDEMIOLOGÍA

Los sarcomas constituyen el grupo más importante de tumores malignos primarios del hueso: representan hasta el 77% de éstos. En proporción, el osteosarcoma representa el 35.1%, el condrosarcoma el 25.8%, el sarcoma de Ewing el 16%, el cordoma el 8.4% y el histiocitoma fibroso maligno más el fibrosarcoma el 5.6% (Tabla 1)[1]. En México, en el año 2003 se registraron 714 casos de sarcomas óseos, dos tercios ocurrieron en las extremidades y los restantes en sitios no especificados. Los sarcomas en las extremidades explicaron el 0.11% de las muertes por causas malignas y los primarios óseos en otros sitios agregaron el 0.69% a este rubro[2]. De acuerdo a la misma fuente, ocurrieron dos casos en varones por cada caso en mujer.

FACTORES DE RIESGO Y ETIOLOGÍA

Los conocimientos en relación con sus causas y mecanismos de génesis son muy escasos, pero han sido identificados ciertos factores. Aunque la mayoría se origina *de novo* y no tienen una causa predisponente reconocible, algunos resultan de condiciones benignas que sufren degeneración. La enfermedad de Paget es un desorden osteoclástico que resulta en una reabsorción y remodelación ósea anormal que conduce a un hueso débil[3]. Es una entidad propia de adultos mayores asociada con malignidades óseas. El osteosarcoma es la neoplasia más asociada, pero pueden ocurrir fibrosarcoma, condrosarcoma y tumor de células gigantes maligno[4]. El riesgo de degeneración aumenta con la edad y alcanza el 10%, aunque guarda relación con la extensión y gravedad de la enfermedad. Los sitios más afectados son la pelvis, húmero y fémur, pero todos los huesos afectados pueden desarrollar sarcoma. El pronóstico es pobre, muy inferior al observado en los osteosarcomas que surgen *de novo*. Para el diagnóstico oportuno es importante el seguimiento radiográfico. En el síndrome de Li-Fraumeni, los tumores más frecuentes entre las familias afectadas son el carcinoma de mama y los sarcomas de tejidos blandos; sin embargo, también ocurren osteosarcomas. De hecho, se ha encontrado este síndrome en el 3% de los niños con osteosarcoma[5] (véase capítulo «Sarcomas de tejidos blandos»). La exposición a radioterapia para tratamiento de tumores como cáncer de mama, linfoma y cáncer de cabeza y cuello predispone al desarrollo de osteosarcoma y condrosarcoma, que por demás son indistinguibles de los surgidos *de novo*[6]. El riesgo aumenta con la dosis total de radiación. La dosis media de radioterapia administrada es de 50 cGy y la mediana de tiempo de

Tabla 1. Clasificación de Enneking

IA	Bajo grado de malignidad Intracompartimental	G1	T1	M0
IB	Bajo grado de malignidad Extracompartimental	G1	T2	M0
IIA	Alto grado de malignidad Intracompartimental	G2	T1	M0
IIB	Alto grado de malignidad Extracompartimental	G2	T2	M0
III	Alto o bajo grado de malignidad con metástasis	Cualquier G	Cualquier T	M1

latencia es de unos 17. Los sitios más afectados son cráneo, pelvis, tórax y huesos cortos. Es muy frecuente entre los portadores de mutaciones del gen supresor *RB*[7]. La enfermedad de Ollier es rara y no hereditaria, caracterizada por proliferación multifocal de cartílago hipercelular displásico. Predomina en extremidades y las manifestaciones aparecen desde la niñez. Puede degenerar en condrosarcomas de bajo grado[8]. En el síndrome de Maffucci la encondromatosis es idéntica pero asociada a hemangiomas cavernosos en los tejidos blandos y piel, que se desarrollan tarde en la vida. Los portadores suelen desarrollar condrosarcomas de bajo grado en la base del cráneo[9]. La transformación maligna se manifiesta con crecimiento rápido de uno o más sitios afectados. En el retinoblastoma existe mutación del gen homónimo (*RB1*) en el cromosoma 13q14. Los supervivientes de la afección ocular tienen mayor riesgo de desarrollar sarcomas dentro y fuera del campo de radiación, incluyendo osteosarcomas[10]. La transformación maligna de la displasia fibrosa es rara. Ésta es una enfermedad poco común, no hereditaria y caracterizada por cambios quísticos localizados o dispersos en el esqueleto. Con más frecuencia se ha descrito en el fémur, tibia, maxila y mandíbula (0.4%). El osteosarcoma es la neoplasia más asociada, pero también ocurre fibrosarcoma y condrosarcoma[11]. El síndrome de Rothmund-Thomson es un desorden autosómico recesivo con un perfil clínico heterogéneo. Los pacientes pueden tener pocos o múltiples rasgos, como: rash cutáneo, estatura baja, displasia esquelética, cabello, cejas y pestañas escasas o ausentes, cataratas juveniles, desórdenes gastrointestinales, incluyendo emesis crónica y diarrea, y su base molecular es la mutación en el gen *RECQL4* en una fracción de los casos. Se asocia con osteosarcoma[12]. Otras entidades asociadas con osteosarcoma son el síndrome de exostosis hereditaria múltiple, osteomielitis crónica, infartos óseos, sitios de fijación interna previa o prótesis metálicas y exposición a agentes alquilantes.

PATOGÉNESIS

Pocos tumores muestran alteraciones citogenéticas tan consistentes como la familia de tumores del sarcoma de Ewing. Esta familia también se conoce como Ewing/TNPP (tumor neuroectodérmico primitivo periférico). La translocación (11; 22) (q24; q12) se reconoce en el 90% de los casos de sarcomas de Ewing y TNPP. Los análisis moleculares muestran que el punto de quiebra en el cromosoma 22 se localiza en el gen *EWS*, mientras que en el cromosoma 11 el punto está en el gen *FLI-1*. La translocación da origen a factores de transcripción aberrantes EWS-ETS (EWS-FLI-1) con actividad oncogénica debido a su capacidad de alterar la expresión en genes blanco en un ambiente celular permisivo[13,14]. Otras translocaciones en esta enfermedad son 21; 22 y q22; q12, presentes en el 10% de los sarcomas de Ewing[15,16].

Mutaciones de *RB1, RECQL4, TP53* y *WRN* pueden jugar un papel en la patogénesis del osteosarcoma; sin embargo, la gran mayoría de los osteosarcomas surgen en pacientes sin anormalidades genéticas conocidas[17].

LOCALIZACIÓN

Los sarcomas óseos pueden afectar a cualquier hueso, pero se localizan preferentemente en la metáfisis de los huesos largos; menos del 10% se desarrollan en las diáfisis. Los sitios más frecuentes de aparición son la metáfisis proximal del fémur (40%), la metáfisis proximal de la tibia (15%) y el húmero proximal (14%), áreas que corresponden a los segmentos óseos de máximo crecimiento de todo el esqueleto.

Los huesos planos y los cortos son localizaciones menos frecuentes. El cráneo y la cara se encuentran afectados en menos del 10% de los casos, y cuando lo hacen, sobre todo en la bóveda y la base del cráneo, así como la mandíbula, suelen aparecer a una edad más avanzada. En el 10% de los pacientes se localiza en la pelvis, en cuyo caso alcanza gran tamaño y suele diagnosticarse de forma tardía.

HISTOPATOLOGÍA

El osteosarcoma es un tumor de células mesenquimatosas malignas productoras de osteoide o hueso. Sin embargo, no es una sola entidad, sino que se trata de una familia de enfermedades. Un 75% de los casos son de tipo convencional: típicamente se origina en la porción metafisaria del canal modular de los huesos largos. Es un sarcoma de alto grado. Es subclasificado en función del tipo de matriz predominante en: osteoblástico, condroblástico y fibroblástico, que reflejan la matriz predominante. No existen implicaciones pronósticas importantes. El 25% restante corresponde a alguna variante con características únicas y biológicamente diferentes del tipo convencional. Las variantes son definidas en función de tres parámetros: factores clínicos, hallazgos histológicos y origen dentro o por fuera de la cortical[18].

El osteosarcoma telangiectásico es una variante que representa el 4% de los osteosarcomas. Es una lesión lítica pura, sin borde esclerótico y crecimiento rápido, que expande el hueso y rompe la cortical con reacción perióstica y mínima formación de hueso. Es un tumor de alto grado con áreas sarcomatosas pleomorfas con escasa producción de osteoide. El diagnóstico diferencial se hace con quiste óseo aneurismático, osteosarcoma convencional y tumor de células gigantes[19].

El osteosarcoma paraosteal es otra variante que representa el 3% de los osteosarcomas. Suele ocurrir en la tercera y cuarta décadas de la vida. Se presenta más en el sexo femenino. La localización es característica: más del 80% de los casos ocurre en la cara posterior del fémur distal y el segundo sitio es la tibia proximal. Es un tumor de bajo grado, crecimiento lento y ocurre en la superficie de huesos largos. Muestra un patrón exofítico y produce una masa firme, sin elevar el periostio; la masa suele ser asintomática, pero podría limitar el movimiento. Las radiografías muestran un tumor en la superficie del hueso, con base amplia, sin elevación del periostio ni formación de hueso. La falta de invasión al canal medular se demuestra con tomografía o resonancia. La extensión principal ocurre en el tejido blando, con componente intramedular menor[20].

El osteosarcoma periosteal es una variante que representa el 2% de los osteosarcomas. Por norma, suele ocurrir en mujeres en la segunda década de la vida y en los huesos largos de la extremidad inferior. La imagen radiográfica muestra elevación del periostio con formación de hueso, erosión superficial de la cortical y sin invadir el canal medular. El osteosarcoma periosteal es un tumor de alto grado o grado intermedio[21].

El osteosarcoma de células pequeñas es otra rara variante caracterizada por la presencia de células pequeñas con escasa producción de osteoide o hueso[22,23]. La Organización Mundial de la Salud ahora reconoce otra variante: el osteosarcoma de superficie de alto grado, que se comporta y trata como el osteosarcoma convencional[24].

La familia de tumores del sarcoma de Ewing se caracteriza por ser una neoplasia de células pequeñas, redondas y azules con citoplasma ligeramente eosinófilo, cromatina dispersa y nucléolo inconspicuo, con diferentes grados de diferenciación neural y que pertenece a una familia que incluye al sarcoma de Ewing óseo, el sarcoma de Ewing extraesquelético, el TNPP y el tumor de Askin. Todos estos tumores fueron descritos por separado sobre bases clinicopatológicas y se supuso eran entidades distintas. Hoy se reconoce que podrían compartir más semejanzas que diferencias. Todos comparten la translocación característica y la expresión de CD99[25]. Si la biopsia y el análisis patológico inicial muestran una neoplasia de células pequeñas y redondas, el diagnóstico diferencial incluye al sarcoma de Ewing, pero también al mieloma, linfoma, osteosarcoma de células pequeñas, carcinoma metastásico de células pequeñas y condrosarcoma mesenquimal. El cuadro clínico, la imagen radiológica, los estudios de inmunohistoquímica y los estudios moleculares suelen aclarar el diagnóstico[26].

Los condrosarcomas son tumores cuyas células malignas producen matriz cartilaginosa. Constituyen un grupo heterogéneo que incluye tumores de bajo grado con comportamiento indolente hasta tumores de alto grado con comportamiento agresivo. Hasta el 90% son lesiones de bajo grado y el 5-10% corresponde a grados II-III, con mayor potencial metastático. La mayoría surgen en huesos sanos y son clasificados como primarios. Los condrosarcomas secundarios resultan de la transformación de una lesión cartilaginosa benigna, con menor frecuencia encondromas y más comúnmente exostosis osteocartilaginosas u osteocondromas. Variantes poco comunes incluyen al condrosarcoma desdiferenciado, el mesenquimal y el de células claras[27]. El condrosarcoma intramedular o convencional representa hasta el 80% de las lesiones y surge del canal medular de huesos largos, pero también se han descrito condrosarcomas periféricos y periosteales[28], mientras que el condrosarcoma desdiferenciado resulta de la transformación de un condrosarcoma de bajo grado a uno de alto grado con áreas de histiocitoma fibroso maligno u osteosarcoma. Representa menos del 10% de los casos. El diagnóstico requiere un patrón dimorfo: el sarcoma de alto grado, con o sin componentes heterólogos, y la lesión de bajo grado con una demarcación clara entre ellos. La distribución anatómica es similar al convencional. La respuesta a la quimioterapia y radioterapia es pobre, por lo que el pronóstico es ominoso[29].

El condrosarcoma de células claras es un tumor de bajo grado que representa menos del 5% de los condrosarcomas. Se presenta preferentemente en las epífisis de los huesos largos. El fémur proximal está afectado en el 45% de los casos. Su crecimiento es lento, expande el hueso y rara vez rompe la cortical. El diagnóstico diferencial se hace con el condroblastoma, condrosarcomas convencionales y metástasis de carcinomas de células claras[30].

PATRONES Y VÍAS DE DISEMINACIÓN

Los sarcomas de alto grado suelen originarse en el canal medular de los huesos largos, desde ahí se diseminan localmente, a través de la cortical, penetrándola o rompiéndola, hacia los tejidos blandos adyacentes. Muy rara vez se diseminan localmente por vía pericapsular o por el cartílago articular. En los huesos planos la cortical suele ser delgada, por lo que rápidamente desarrollan un componente importante en los tejidos blandos.

El sarcoma de Ewing no es en esencia distinto, aunque suele generar un gran componente de tejidos blandos. Los osteosarcomas de superficie, que pueden ser de alto o bajo grado, se originan en la cortical o el periostio, por lo que la afección del canal medular es limitada y la afectación de los tejidos blandos es temprana.

La diseminación linfática en cualquiera de los sarcomas es muy rara, ya que ocurre en menos del 3% de los casos, pero se asocia a un pronóstico adverso[31].

La diseminación hematógena, muy frecuente en los sarcomas de alto grado, afecta sobre todo al pulmón y otros

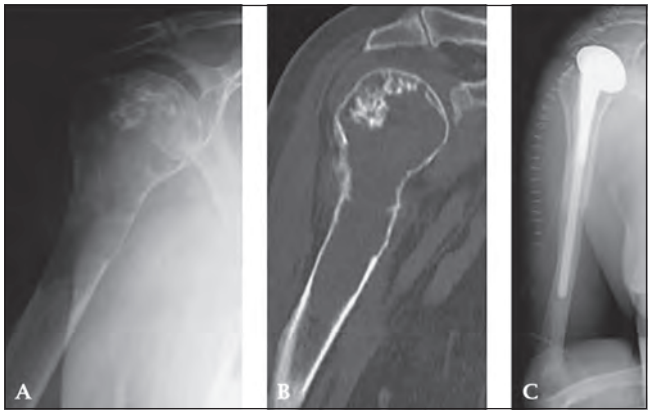


Figura 1. Radiografía A-P (A) y TC (B) de un condrosarcoma de grado II en el húmero proximal derecho. Se realizó resección intraarticular con preservación del músculo deltoides y del nervio axilar, con un margen amplio. Se reconstruyó con homoinjerto-prótesis cementando la prótesis en el homoinjerto y, después, en el hueso huésped (C).

huesos, como vértebras y pelvis[32]. Hasta un 26% de los sarcomas de Ewing tienen metástasis a distancia. Una variante de la diseminación hematógena propia del osteosarcoma de alto grado es el embolismo tumoral en los sinusoides del canal medular, que resultan en metástasis saltonas (Fig. 1).

DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN

El osteosarcoma clásico, convencional o intramedular, representa el 75% de los casos de osteosarcoma. Tiene gran predilección por las metáfisis del fémur distal y la tibia proximal; la metáfisis del húmero proximal es el tercer sitio más frecuente. Es inusual en antebrazo, manos y pies. La afección apendicular es menos prominente en mayores de 50 años; sólo el 15% ocurre en los huesos de la rodilla, pero aumenta la proporción de osteosarcomas craneofaciales y pélvicos. En el esqueleto craneofacial afecta con más frecuencia a la mandíbula y la maxila.

El condrosarcoma afecta en el 25% de los casos a la pelvis (el ilion es el hueso más dañado, con un 20% de los casos), en el 20% a las costillas, seguido del fémur (15%) y húmero (10%). De otra forma, hasta el 45% surgen en las extremidades. En la columna vertebral y sacro ocurren el 5% de los condrosarcomas. Se originan en el cuerpo vertebral y tienen predilección por las vértebras torácicas bajas y sacro. Los condrosarcomas craneofaciales representan el 2% de los condrosarcomas y repercuten más a menudo en la base del cráneo, pero pueden afectar a la órbita y los senos paranasales. En la base del cráneo deben distinguirse de cordomas.

El dolor óseo persistente, de predominio nocturno, y una masa fija a estructuras profundas son manifestaciones casi invariables de cualquier sarcoma de alto grado, especialmente en las extremidades. Aunque existen localizaciones típicas para ciertos sarcomas, como los huesos largos en el osteosarcoma y sarcoma de Ewing, la pelvis y pared torácica en el condrosarcoma, el sacro o el clivus en el cordoma y la tibia en el adamantinoma, ningún hueso es inmune al desarrollo de neoplasias, inclusive la columna vertebral o el esqueleto craneofacial[33]. Además, los pacientes con sarcoma de Ewing pueden tener síntomas sistémicos que sugieren osteomielitis, ya que puede existir fiebre, fatiga y pérdida de peso[34].

La sospecha de malignidad indica la realización de placas simples de la región afectada en al menos dos proyecciones, incluyendo las articulaciones adyacentes. Aunque los sarcomas son las malignidades primarias más frecuentes del hueso, los huesos pueden alojar lesiones neoplásicas, benignas y malignas, y primarias o metastásicas, con las que se hace el diagnóstico diferencial. Por ello, ante un tumor óseo, de aspecto maligno, solitario o múltiple, especialmente en mayores de 40 años, debe considerarse la metástasis. Cuando se encuentran varios huesos afectados, de forma asimétrica y sin relación con las articulaciones, se debe considerar enfermedad metastásica, mieloma múltiple, enfermedad de Paget o hiperparatiroidismo primario. Los primarios más frecuentes son el cáncer de pulmón, mama y genitourinarios (riñón, vejiga, próstata). El tumor primario no siempre es obvio o ha sido diagnosticado.

En contraste, los sarcomas suelen presentarse como lesiones solitarias, aunque también es posible la afección poliostótica.

La imagen radiográfica es muy útil. Existen localizaciones típicas dentro de los huesos largos: el osteosarcoma suele ser metafisario y el sarcoma de Ewing metadiafisario35. Además, la imagen sugiere malignidad. Las lesiones malignas de alto grado suelen ser líticas con una zona de transición amplia. Esto define al patrón permeativo. Aunque las lesiones malignas pueden formar hueso, éste no está bien organizado. Un tumor maligno puede destruir la cortical y producir reacción perióstica, produciendo el triángulo de Codman, la imagen en sol naciente o en piel de cebolla. La producción de matriz ósea es típica del osteosarcoma y se extiende a los tejidos blandos, pero su ausencia no excluye el osteosarcoma.

En el sarcoma de Ewing, la imagen radiográfica consiste en una lesión destructiva, liticaesclerótica o puramente lítica, intramedular en la diáfisis (33%) o metadiáfisis (44%) de los huesos largos, con gran componente de tejidos blandos (67%). La reacción perióstica en piel de cebolla es común, pero el patrón en «rayos de sol» o espiculada ocurre hasta en el 50% de las ocasiones. La cortical permeada o destruida es vista en el 31 y 42% de los casos, respectivamente, aunque puede mostrar esclerosis difusa y engrosamiento (20%). Sin embargo, la imagen puede ser distinta

en huesos planos. Metástasis saltonas, por definición metástasis en la médula ósea sin continuidad con el tumor principal, se han observado hasta en el 14% de las ocasiones[36]. Otros tumores de esta familia, con la translocación característica, son vistos en la corredera toracovertebral o región toracopulmonar (tumor de Askin)[37] y en los tejidos blandos y óseos fuera de las extremidades (PNET)[38].

Por otra parte, el condrosarcoma puede producir lesiones radioopacas debidas a la matriz condroide, que produce las típicas imágenes «en palomita de maíz». En ocasiones, los sarcomas se diseminan a través de los conductos de Havers, formando una masa de tejidos blandos, con la cortical íntegra en apariencia; esto es común en el sarcoma de Ewing. Fracturas patológicas están presentes en el momento del diagnóstico hasta en el 10% de los casos de sarcoma de Ewing.

Las lesiones benignas a menudo son líticas con un borde esclerótico bien definido; si la cortical está rota, esto ocurre tarde, después de expandir la cortical y adelgazarla.

La fosfatasa alcalina puede estar elevada en el osteosarcoma e indica pronóstico menos favorable. La velocidad de sedimentación globular puede estar incrementada en el sarcoma de Ewing, pero es inespecífica. Las globulinas elevadas sugieren fuertemente mieloma. La hipercalcemia significa enfermedad metastásica, síndrome paraneoplásico o hiperparatiroidismo primario. La DHL elevada sugiere sarcoma de Ewing metastásico o linfoma[39]. La tele de tórax documenta eventuales lesiones metastásicas, aunque su sensibilidad ronda el 70%.

La tomografía computarizada (TC) de la extremidad documenta las características de la lesión y valora la extensión local. Se realiza con técnica helicoidal y reconstrucción tridimensional. Los cortes pequeños evalúan los grupos musculares adyacentes y el paquete neurovascular. Debe incluir el hueso entero y las articulaciones adyacentes. La TC de tórax está indicada en los tumores de alto grado. Complementa la evaluación y contribuye a evaluar la resecabilidad de las eventuales lesiones metastásicas.

La imagen por resonancia magnética (IRM) es un estudio complementario muy valioso. Es mejor que la tomografía evaluando la extensión intramedular, los tejidos blandos adyacentes y las eventuales metástasis saltonas, así como el paquete neurovascular. También es útil para evaluar la respuesta a la quimioterapia.

La gammagrafía ósea descarta enfermedad poliostótica o metastásica al hueso[12]. También contribuye a evaluar la respuesta a la quimioterapia. Un patrón de lesiones múltiples, asimétricas, sin relación con articulaciones sugiere metástasis. La afección axial que compromete la columna lumbar y huesos ilíacos es compatible con un carcinoma prostático.

La angiografía se ha usado para evaluar involucramiento vascular y respuesta a la quimioterapia, pero ha caído en desuso debido a la angiorresonancia.

La tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET-CT) se usa con frecuencia creciente en los sarcomas óseos para guiar las biopsias y evaluar la extensión de la enfermedad, sobre todo para descartar enfermedad metastásica y evaluar la respuesta al tratamiento[40].

Después de los estudios de imagen pertinentes, en especial ante imágenes malignas e indeterminadas, se practica la biopsia. Es importante completar los estudios radiológicos antes de tomar la biopsia, porque ésta altera la morfología tumoral.

La biopsia debe ser tomada por un cirujano con experiencia. Una biopsia mal ejecutada empeora el pronóstico y dificulta la conservación de la extremidad. La biopsia se toma de los tejidos blandos del tumor, pero podría requerirse una ventana en la cortical. Se debe obtener suficiente tejido para el diagnóstico sin alterar el manejo posterior. Si el análisis ha sido apropiado, el diagnóstico clinicohistopatológico debe confirmar la impresión clinicorradiológica. Es decir, el diagnóstico definitivo debe atender a las características clínicas, radiológicas e histológicas.

Es preferible el abordaje menos traumático. La biopsia con aguja *tru-cut* idealmente se lleva a cabo con control radiológico y se dirige al componente de tejidos blandos. Requiere un radiólogo y un patólogo experimentados. Produce menor contaminación que una biopsia abierta y puede realizarse en sitios de difícil acceso[41]. Si se opta por una biopsia abierta, la incisión se ubica donde pueda ser incluida con facilidad en la resección definitiva. Las incisiones transversas a una extremidad están contraindicadas, ya que dificultan la resección definitiva. Se evita la disección y la contaminación de planos tisulares y compartimentos no involucrados. Se evita disecar cerca de vasos y nervios importantes. La hemostasia debe ser rigurosa. Si el tumor está dentro de la cortical, se minimiza el riesgo de fractura realizando en la cortical un agujero oval, no cuadrado, en el sitio de mayor destrucción, dejando el hueso menos dañado intacto. Se confirma que la muestra tisular es adecuada mediante estudio histopatológico transoperatorio. Si es necesario un drenaje, debe exteriorizarse a través de la incisión principal para evitar contaminar más tejidos.

ESTADIFICACIÓN

Después del diagnóstico y de evaluar la extensión de la enfermedad es posible asignar una etapa, lo que permite emitir un pronóstico, comparar resultados y guiar el tratamiento. A continuación, se describen los sistemas para estadificación más utilizados.

Tabla 2. Clasificación de la AJCC.		
IA	T1 es un tumor de 8 cm o menos en su mayor dimensión. Bajo grado	Grados I/II, T1, N0, M0
IB	T2 es un tumor > 8 cm en su mayor dimensión. Bajo grado	Grados I/II, T2, N0, M0
IIA	T1 es un tumor de ≤ 8 cm en su mayor dimensión. Alto grado	Grados III/IV, T1, N0, M0
IIB	T2 es un tumor > 8 cm en su mayor dimensión. Alto grado	Grados III/IV T2, N0, M0
III	T3 es un tumor sin continuidad con el sitio del tumor primario. Cualquier grado	Cualquier grado, T3, N0, M0
IV A	Cualquier T, N0, M1a se refiere a metástasis localizadas en el pulmón. Cualquier grado	
	Cualquier grado, cualquier T, N0, M1a	
IV B	Cualquier T, N1, cualquier M, cualquier grado. Cualquier T, cualquier N, M1b se refiere a presencia de metástasis en otro sitio diferente a los pulmones. Cualquier grado	Cualquier T, N1, cualquier M y cualquier grado Cualquier T, N0, M1b y cualquier grado

Sistema de estadificación de Enneking

En 1985 Enneking desarrolló un sistema de estadificación para sarcomas que posteriormente fue modificado por la Sociedad de Tumores Musculoesqueléticos. Es importante considerar en esta clasificación los siguientes parámetros:

- Grado del tumor (G).
- Extensión del tumor principal (primario) (T).
- Presencia o ausencia de metástasis a los ganglios linfáticos cercanos o de otros órganos (M).

Los osteosarcomas pueden ser de bajo grado (G1) o alto grado (G2). La extensión del tumor primario se clasifica como intracompartimental (T1), lo que significa que se ha mantenido básicamente dentro del hueso, o extracompartimental (T2), lo que significa que se ha extendido más allá del hueso en otras estructuras cercanas.

Los osteosarcomas que no se han diseminado a los ganglios linfáticos u otros órganos se consideran M0, mientras que los que se han extendido son M1. Estos factores se combinan para dar una etapa general y usando los números romanos del I al III. Las etapas I y II se dividen en: A para tumores intracompartimentales y B para tumores extracompartimentales.

Sistema de estadificación de la *American Joint Committee on Cancer*

El sistema que más se utiliza para estadificar los osteosarcomas es el de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). El sistema de la AJCC se aplica a los sarcomas óseos primarios, pero no a linfomas, mieloma múltiple, osteosarcoma yuxtacortical ni condrosarcoma yuxtacortical[42]. El sistema de estadificación de la AJCC para los cánceres óseos se basa en cuatro piezas clave de información:

- T: describe el tamaño del tumor principal (primario) y si aparece en diferentes áreas del hueso.
- N: describe la extensión de la diseminación a los ganglios linfáticos adyacentes. Los tumores óseos rara vez se diseminan a los ganglios linfáticos.
- M: indica si el cáncer ha hecho metástasis a otros órganos del cuerpo. Los sitios más comunes de metástasis son los pulmones u otros huesos.
- G: significa el grado del tumor.

Los números después de la T, N, M y G proporcionan más detalles sobre cada uno de estos factores.

Categorías T de los sarcomas óseos:

- T0: no hay evidencia de un tumor principal (primario).
- T1: el tumor es de 8 cm (aproximadamente 3") de ancho o menos.
- T2: el tumor mide más de 8 cm de diámetro.
- T3: el tumor ha «saltado» a otro sitio o sitios en el mismo hueso.

Categorías N de los sarcomas óseos:

- N0: el cáncer no se ha diseminado a los ganglios linfáticos regionales (cercanos).
- N1: el cáncer se ha diseminado a los ganglios linfáticos cercanos.

Categorías M de los sarcomas óseos:

- M0: no hay metástasis a distancia.
- M1: hay metástasis a distancia.

Categoría G de los sarcomas óseos:

- Grados I/II: de bajo grado.
- Grados III/IV: de alto grado.

Agrupación de las etapas

Una vez que las de T, N y M y el grado del cáncer de hueso se han determinado, la información se combina en un escenario global. Los estadios se describen en la tabla 2.

FACTORES DEL PRONÓSTICO

Los factores del pronóstico son variables relacionadas con el pronóstico que ayudan a predecir cierto desenlace,

como la recaída local o supervivencia, entre otros. Pueden ser inherentes al tumor, al paciente o al tratamiento. Aunque los factores pronósticos han sido analizados por separado para los diferentes sarcomas, suelen coincidir.

El tamaño del primario, especialmente si es > 5 cm, se correlaciona con peor control local y supervivencia. La localización axial se correlaciona con mayor recaída local y mayor mortalidad. Los sitios del tumor primario con peor pronóstico son los huesos de sacro, pelvis y vértebras cervicales. En los condrosarcomas de la pelvis, la localización periacetabular y los márgenes positivos se correlacionan con recaída local y menor supervivencia[43]. A mayor grado, mayor capacidad metastásica y menor supervivencia. En el condrosarcoma, el grado tumoral y la localización axial son los factores del pronóstico de mayor peso específico en relación con la supervivencia[44].

La presencia de metástasis a distancia y metástasis saltonas ensombrecen la supervivencia[45]. Las metástasis óseas se asocian a peor desenlace respecto a las pulmonares[46]. Las metástasis ganglionares también son un factor pronóstico independiente de desenlace adverso (supervivencia a cinco años de 10.9 vs. 54.3%)[47]. La presencia de fractura incrementa el riesgo de recaída y mortalidad, pero no contraindica cirugía conservadora en casos seleccionados[48,49].

Los niños tienen mejor pronóstico que los adolescentes, y éstos mejor pronóstico que los mayores de 40 años. Los mayores de 40 años suelen tener mayor proporción de tumores axiales, más metástasis y menor respuesta a la quimioterapia[50].

La necrosis superior al 90% ha sido validada como un factor pronóstico favorable entre los pacientes con osteosarcoma y sarcoma de Ewing[51] sometidos a quimioterapia preoperatoria[52]. En el osteosarcoma la supervivencia a cinco años alcanza el 90%, mientras que con necrosis menor es del 14%. Existe correlación entre la respuesta a la quimioterapia y el tipo histológico: los osteosarcomas telangiectásicos responden mejor[53], no así los condroblásticos. Los niveles altos de fosfatasa alcalina en osteosarcoma, y los niveles altos de velocidad de sedimentación globular y deshidrogenasa láctica se correlacionan con peor pronóstico en el sarcoma de Ewing[54].

Los márgenes positivos tras la resección se asocian a recaída y muerte. La ausencia de tratamiento quirúrgico, es decir, la falta de un control local eficaz en el sarcoma de Ewing también se correlaciona con peor pronóstico[55].

En el osteosarcoma se ha propuesto la asociación de *CXCR4* con metástasis pulmonares y resistencia a la adriamicina. La presencia de la glicoproteína P se ha asociado con una menor supervivencia[56]. La sobreexpresión de p53 indica peor supervivencia libre de enfermedad y peor supervivencia global (SG) entre los pacientes con osteosarcoma y sarcoma de Ewing. Los genes *MDM2 (mouse doublé minute 2)* y *CDK4 (cyclin-dependent kinase 4)* se han reportado amplificados y sobreexpresados en pacientes con osteosarcoma. El gen *MDM2* inactiva a p53, mientras que *CDK4* inactiva la función del gen *Rb*[57].

PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO

El tratamiento de los sarcomas óseos tiene carácter multidisciplinario, lo que permite obtener la mejor supervivencia con la mejor calidad de vida.

En el osteosarcoma y el sarcoma de Ewing de las extremidades y no metastásico la cirugía juega un papel primordial en el control local de la enfermedad localizada, mientras que la quimioterapia adyuvante moderna, con múltiples agentes, junto con cirugía obtienen una supervivencia libre de eventos a cinco años que alcanza el 60-80%[58]. Sin embargo, aún es un problema no resuelto el pobre pronóstico asociado con la enfermedad metastásica, tanto a la presentación como a la recaída, y el manejo de los pacientes con enfermedad axial[59-61].

En el condrosarcoma, la contribución de la quimioterapia al tratamiento es menor debido a una menor sensibilidad, por lo que la cirugía y la radioterapia postoperatoria son fundamentales en el manejo de la enfermedad localizada, mientras que la radioterapia es usada en la paliación de la enfermedad irresecable.

Quimioterapia neoadyuvante

En el osteosarcoma y el sarcoma de Ewing/TNPP resecables la quimioterapia neoadyuvante, por definición, contribuye al control de la enfermedad sistémica subclínica[62], pero también al control local y la conservación de la extremidad[63]. Se administra cuando la conservación de la extremidad es un objetivo realista. Por el contrario, la quimioterapia adyuvante postamputación se usa cuando la cirugía conservadora no es factible, por ejemplo, ante gran compromiso de tejidos blandos que impide obtener una extremidad funcional. No existen diferencias en términos de supervivencia entre los pacientes sometidos a quimioterapia neoadyuvante versus adyuvante[64]. Sin embargo, la quimioterapia neoadyuvante es el estándar de tratamiento, ya que permite ganar tiempo para preparar la cirugía conservadora, facilita la cirugía al delimitar el tumor y permite evaluar la respuesta a la quimioterapia, lo que proporciona muy valiosa información pronóstica.

En el osteosarcoma el tratamiento generalmente incluye altas dosis de metotrexato, doxorubicina y cisplatino, pero algunos tratamientos también incorporan ifosfamida. Un metaanálisis mostró que ≥ 3 fármacos, incluyendo metotrexato, adriamicina y cisplatino (± ifosfamida) (MAP[Ifo]) se asoció a mejor desenlace (supervivencia libre de eventos: *hazard ratio* [HR] = 0.701; intervalo de confianza [IC]

95%: 0.615-0.799) y mejor SG a cinco años: HR = 0.792 (IC 95%: 0.677-0.926) que los tratamientos de dos fármacos, pero no hubo una diferencia significativa entre MAP y MAPIfo (o más etopósido). El rescate en los malos respondedores cambiando o intensificando los fármacos no probó ser útil[65].

En el sarcoma de Ewing/TNPP los agentes activos incluyen vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida, ifosfamida, etopósido y actinomicina D. Un estudio mostró que la adición de IE a vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida y actinomicina mejoraba los resultados de pacientes con enfermedad no metastásica respecto a aquéllos tratados con vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida y actinomicina D[66].

En contraste, el tratamiento de los osteosarcomas centrales de bajo grado y el osteosarcoma paraosteal consiste en cirugía exclusivamente. Estas variantes se asocian a mucho menos riesgo de metástasis y la quimioterapia generalmente no se usa.

Toxicidad de la quimioterapia

Las complicaciones más frecuentes asociadas con la quimioterapia son mielosupresión e infecciones, mucositis, nefropatía (por ifosfamida y cisplatino), hipomagnesemia, ototoxicidad, disfunción gonadal y cardiopatía por antracíclicos. Se requiere estrecha monitorización durante el tratamiento y un seguimiento a largo plazo. Estrategias para reducir la cardiotoxicidad incluyen la infusión continua de doxorubicina y el uso de agentes cardioprotectores.

Evaluación de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante

Debido a que el grado de respuesta guarda relación con una probabilidad de conservación exitosa de la extremidad, la evaluación prequirúrgica de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante es muy importante. La necrosis tumoral > 90% se correlaciona con un buen control local y supervivencia a largo plazo. Una necrosis > 90% se asocia a una SG del 68 versus 51% con respuestas menores.

Mediante la clínica es posible presumir la respuesta si el dolor disminuye, la fosfatasa alcalina baja y el componente de tejidos blandos se reduce; sin embargo, el tamaño tumoral no es un buen indicador de respuesta, especialmente en el osteosarcoma.

En las placas radiográficas la respuesta se caracteriza por la osificación del osteoide tumoral, el engrosamiento y formación de hueso en el periostio y la disminución de la masa de tejidos blandos. En general, existe buena correlación entre la respuesta radiológica y la cantidad de necrosis. La angiografía permite evaluar la vasculatura tumoral y se correlaciona con la respuesta patológica (necrosis). La ausencia de vasos suele asociarse a necrosis > 90%. Tratándose de gammagrama óseo, la menor actividad indica una respuesta favorable; no obstante, la reparación del hueso puede aumentar la actividad, por lo que la gammagrafía dinámica permite evaluaciones más fidedignas. En la IRM el aumento en el volumen o edema peritumoral indican pobre respuesta, mientras que mejor demarcación del tumor o aumento en el volumen del área con baja intensidad de señal son indicadores de respuesta tumoral. La PET-CT aún se encuentra en investigación, pero se espera que sea capaz de evaluar con precisión la necrosis tumoral posquimioterapia[67,68].

CIRUGÍA

Introducción

En los tumores confinados, la resección completa es requisito para la curación, pero debe optimizar el resultado funcional. El tamaño de los márgenes quirúrgicos y la respuesta a la quimioterapia se correlacionan con el control local y el pronóstico. Dicho de otra forma, los márgenes quirúrgicos inadecuados y una pobre respuesta histológica son factores de riesgo para recaída local. La recaída local es tres veces mayor en pacientes con pobre respuesta, pero cinco veces mayor con márgenes inadecuados. Si ambos son inadecuados, el riesgo de recaída local se incrementa al 50%. En vista de un pobre pronóstico después de recaída local y la resistencia a practicar una cirugía conservadora si no se puede obtener un margen amplio, esto justifica la amputación en los pacientes con pobre respuesta[69] (Fig. 2). Por el contrario, la presencia de enfermedad metastásica no excluye una cirugía conservadora, si es posible un margen amplio y produce una extremidad funcional.

La cirugía conservadora es factible en los sarcomas óseos, al margen de la histología. Hasta el 80-90% de ellos podrían tratarse de esta forma. La proporción creciente se atribuye a un diagnóstico temprano, la mejor comprensión de la biología tumoral, la disponibilidad de quimioterapia neoadyuvante efectiva, los mejores estudios de imagen, la mejor técnica quirúrgica, el mejor conocimiento de la biomecánica del esqueleto y las mejores prótesis. Es un procedimiento seguro en casos seleccionados, pero si el examen patológico definitivo muestra márgenes inadecuados, el paciente debe someterse a amputación, especialmente si la necrosis es insatisfactoria[70].

La escisión debe incluir los sitios de biopsia previa. El margen óseo debe ser de 3-5 cm más allá de la extensión determinada por resonancia. En las lesiones metafisarias, la escisión debe incluir la articulación adyacente con su cápsula articular. Es importante tener la capacidad de una reconstrucción articular y muscular adecuada que permita el adecuado recubrimiento protésico con tejidos blandos.

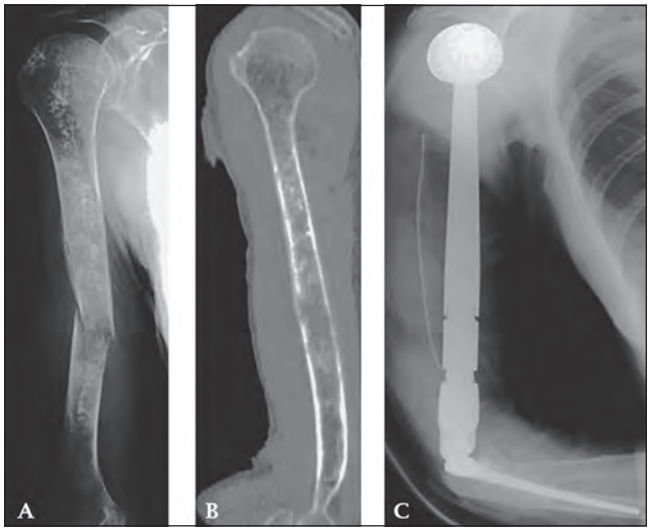


Figura 2. Radiografía (A) de una fractura patológica de la diáfisis humeral derecha, causada por un condrosarcoma de grado I después de haber realizado una TC preoperatoria (B). Tras la resección humeral (C) se reconstruyó con una prótesis humeral total, junto con un manguito de injerto aórtico sintético que permitiera la reparación de las partes blandas para estabilizar la articulación del hombro.

Contraindicaciones para cirugía conservadora incluyen el involucramiento neurovascular (> 50% de la circunferencia) y una biopsia mal practicada, ya que aumenta el riesgo de recaída local y dificulta la reconstrucción funcional segura. Además, infección asociada e inmadurez esquelética cuando la discrepancia esperada entre la extremidad normal y la resecada sea > 8 cm (aunque las prótesis modulares expandibles pueden solucionar el problema)[71]. El pronóstico funcional está directamente relacionado con los músculos preservados. Poco sentido tiene conservar una extremidad no funcional.

En la reconstrucción, la mayoría de los defectos incluyen la articulación, por lo que suele usarse una prótesis. En los defectos intercalar, los injertos óseos no suelen mantenerse viables a largo plazo[72]. Cuando está disponible, se ha usado el colgajo de peroné microvascularizado para reparar defectos intercalares con buenos resultados[73,74].

En los condrosarcomas localizados la cirugía es el tratamiento primario de elección. La quimioterapia es ineficaz, pero podría justificarse en el condrosarcoma mesenquimal y desdiferenciado, aunque la calidad de la evidencia es mala. La radioterapia postoperatoria es apropiada en el caso de márgenes positivos o en la paliación de las manifestaciones relacionadas con el tumor[75].

En el condrosarcoma de alto grado los principios de resección son análogos a los descritos en osteosarcoma y sarcoma de Ewing, pero el control local es más difícil. La radioterapia se utiliza cuando no es posible obtener márgenes amplios y en tumores irresecables.

Sin embargo, el curetaje intralesional o la resección amplia producen un buen control local en pacientes seleccionados con condrosarcomas de bajo grado[76]. El curetaje intralesional se asocia a excelente control local y menor morbilidad que la escisión amplia. La resección amplia puede reservarse para aquéllos con signos radiológicos que sugieran agresividad[77].

El control local en los pacientes con sarcoma de Ewing puede ser con cirugía, radioterapia o ambas. No existen estudios controlados que evalúen los meritos de cada una, pero la evidencia sugiere que es más eficaz el control quirúrgico. En el estudio INT-0091 se observó una notable recaída local de sólo el 9% después de radioterapia, del 5% después de cirugía y del 2% después de cirugía y radioterapia (p = NS). Sin embargo, se evita la radioterapia debido a los riesgos de segunda neoplasia y toxicidad a largo plazo. La radioterapia se reserva para márgenes limitados y negativa del paciente a una amputación. La evaluación del volumen blanco requiere atención al componente intraóseo y la extensión a tejidos blandos. El margen recomendado es de 3-5 cm y debe incluir la cavidad medular completa. Existe mayor recaída local cuando no contiene la epífisis opuesta. La dosis de radioterapia es de 45 Gy en enfermedad microscópica y de 55.8 Gy en macroscópica[78].

Cirugía conservadora en tumores óseos localizados en las extremidades superiores

Escápula

La escapulectomía puede ser parcial o total y ésta, a su vez, intra- o extraarticular, según la extensión del tumor. Las necesidades reconstructivas varían según el tipo de resección. Así, en la resección escapular inferior en la que se conserva la articulación glenohumeral no sería necesaria la reconstrucción ósea, puesto que una reconstrucción muscular apropiada bastaría para eliminar los espacios muertos. Incluso cuando se resecan músculos del manguito rotador, la escapulectomía parcial inferior ofrece excelentes resultados si los músculos deltoides y trapecio se reinsertan a la escápula restante[79].

En la escapulectomía parcial con resección de la cavidad glenoidea, la reconstrucción de ésta puede hacerse mediante homoinjerto osteoarticular (HOA) o con prótesis. También se puede dejar que la cabeza humeral se articule directamente con el cuerpo restante de la escápula, con o sin interposición de tejidos blandos. Los resultados funcionales en todos estos casos no están bien documentados.

La escapulectomía total se puede seguir de un hombro caído o de una reconstrucción con prótesis escapular[79]. En el primer caso la cabeza humeral se suspende de la clavícula o de la costilla mediante Dacron®, cinta de Mersilene® o un equivalente[80]. La prótesis escapular permite la

lateralización de la cabeza humeral, lo que ofrece un mejor eje de movimiento y una función más adecuada[81]. De cualquier forma, siempre que se estabilice el húmero proximal con otra estructura anatómica tras una reconstrucción con o sin prótesis, el resto de las articulaciones de la extremidad superior presentarán una función casi normal[82].

Húmero proximal

La resección del húmero proximal puede ser intra- o extraarticular, con o sin la conservación del nervio axilar. El mejor resultado funcional se logra cuando se mantiene la unidad funcional neuromuscular con resección intraarticular. Si se conserva el nervio, cabe esperar un funcionamiento adecuado del hombro tras la resección extraarticular[83].

Cuando se realiza una resección intraarticular del húmero proximal manteniendo el sistema neuromuscular, las opciones de reconstrucción incluyen el HOA, el compuesto de homoinjerto-prótesis (CHP) o la megaprótesis. El HOA se fija con placas a la diáfisis del húmero restante y permite la reparación y reinserción de los tendones del manguito de los rotadores, aunque tiene el inconveniente de la posibilidad de que se colapse la cabeza humeral, lo que ha hecho preferir como método de reconstrucción el CHP[83]. Una posible solución a esta complicación, que también podría disminuir la incidencia de infecciones, sería emplear cemento con antibiótico en el homoinjerto.

La reconstrucción con CHP es una solución a las fracturas de los homoinjertos en las reconstrucciones con HOA (Fig. 1). Además, como ya se ha comentado, evita la posibilidad del colapso de la cabeza humeral de los homoinjertos al ser sustituida por la de la prótesis. Al igual que en los HOA, el CHP también permite reinsertar los tendones de los músculos restantes. Por otra parte, la prótesis se puede cementar o no en el hominjerto, con o sin placa de osteosíntesis adicional[83].

La reconstrucción del húmero proximal con megaprótesis también es posible, aunque la reparación musculotendinosa es menos fiable y más problemática, si bien Malawer y Chou[84] han obtenido un mejor funcionamiento y menos complicaciones con prótesis que con otros métodos de tratamiento. Las prótesis, de cualquier forma, actúan como auténticos espaciadores, ofreciendo un punto de apoyo para una función estable de las articulaciones distales[81]. Las consideraciones técnicas referidas a las megaprótesis incluyen el uso de una cabeza de 40 mm que permita el cierre de las partes blandas y un vástago de, al menos, 9 x 75 mm para evitar el fallo por fatiga. La cabeza de la prótesis puede suspenderse con Dacron® o Mersilene®, e incluso se puede considerar una malla para reparar la cápsula y mejorar la estabilidad. Las megaprótesis del húmero proximal presentan una incidencia baja de aflojamientos, aunque se han descrito luxaciones e inestabilidades[83].

Los resultados funcionales comparados de las distintas alternativas en la reconstrucción del extremo proximal del húmero se han basado en la evolución clínica y el análisis mecánico. En el laboratorio de biomecánica, el HOA demostró una buena integración precoz con un buen arco de movilidad y disminución de la función con el tiempo en caso de deformación de la cabeza[81,83]. En otro estudio clínico se ha observado que el HOA presentaba un funcionamiento superior comparado con versiones anteriores de megaprótesis cuando se mantenía la función de la musculatura abductora.

En los pacientes con resección del sistema neuromuscular, casi todos los cirujanos restringen sus alternativas a un procedimiento de suspensión, aceptando una función limitada del hombro con un húmero distal estable[81]. Cuando pueda realizarse una resección intraarticular, la artrodesis es otra posibilidad, pues ofrece al paciente una mínima disfunción a largo plazo y una extremidad más fuerte[83]. En este supuesto, el posicionamiento correcto de la abducción es fundamental, habiéndose descrito como ideal 20º desde la posición neutra, lo que se consigue colocando la extremidad a 50º de abducción con respecto al borde lateral de la escápula[83]. De cualquier forma, obtener una artrodesis satisfactoria tras la resección humeral proximal exige el uso de un homoinjerto intercalar, de peroné vascularizado o ambos, y es una intervención técnicamente exigente y prolongada que plantea muchas complicaciones potenciales, incluida una alta incidencia de fracturas[83].

A partir de una evaluación funcional en el laboratorio, se ha demostrado que las artrodesis satisfactorias del hombro con peroné vascularizado, que no se suelen practicar cuando están conservados el manguito rotador y los nervios deltoides y axilar, ofrecen un arco de movilidad tan bueno como el que se obtiene con la reconstrucción con HOM, excepto en el movimiento de rotación. Aun así, la fuerza del hombro tras una artrodesis ha sido notablemente menor que tras un HOA[81].

La alternativa para los pacientes sin nervios es un espaciador funcional o una megaprótesis, aunque no se han publicado datos funcionales que demuestren sus ventajas frente a un dispositivo de suspensión de perfil bajo anclado al hueso existente. Los espaciadores protésicos también se pueden subluxar, lo que suele ser más frecuente cuando no hay glenoides a la que sujetar la prótesis[81,83]. En la mayoría de los casos, la subluxación permanece asintomática con un mal funcionamiento del hombro. Otra opción de reconstrucción es la de la clavícula prohúmero, en la que la porción medial de la clavícula se libera y gira hacia abajo para fijarla al húmero restante.

Cuando se realiza una resección extraarticular, no queda suficiente hueso para articular un homoinjerto o una prótesis, funcione o no el sistema nervioso. Por ello, las

alternativas más comunes son la artrodesis o la colocación de un espaciador.

Diáfisis humeral

Las opciones reconstructivas tras la resección de la diáfisis humeral incluyen injertos intercalares autólogos u homólogos, o prótesis. Si se consigue una fijación estable mediante osteointegración de los injertos y la prótesis no se moviliza, la función del hombro y del codo se mantienen excelentes.

El injerto autólogo más utilizado para sustituir segmentos diafisarios del húmero es el peroné, que puede ser vascularizado o no[85]. Los injertos vascularizados se usarían en defectos de ≥ 8 cm de longitud, sin necesidad de fijación adicional cuando sean duales. Los autoinjertos de peroné simples precisarían fijación interna adicional.

Las reconstrucciones con un homoinjerto intercalar en el húmero precisan mayor tiempo de incorporación que los injertos autólogos y deben estabilizarse mediante osteosíntesis. Si fueran placas, ocuparían toda la extensión del homoinjerto, limpio de partes blandas y de su contenido medular para reducir su capacidad antigénica, y se procuraría limitar el número de orificios en el injerto para reducir el riesgo de fractura. En ocasiones se podría utilizar cemento intramedular con antibiótico para prevenir fracturas y el riesgo de infección.

Una tercera alternativa a la reconstrucción del húmero es la prótesis espaciadora intercalar metálica con vástagos intramedulares cementados, que suele reservarse para pacientes con esperanzas de vida cortas[86].

Húmero distal

Las opciones de reconstrucción para el húmero distal también incluyen HOA, CHP y megaprótesis del húmero distal. Sin embargo, debido a que este segmento óseo carece de inserciones musculares y tendinosas, se considera que los homoinjertos aumentan el riesgo de infección, fractura y desajustes de la unión, sin que añadan un funcionamiento notable[87]. Por este motivo se suelen preferir las megaprótesis (Fig. 2), entre cuyas complicaciones se han señalado la osteólisis periprotésica y los aflojamientos[9]. La resección humeral completa exigiría una megaprótesis humeral total, con un 70% de resultados funcionales satisfactorios.

Antebrazo, muñeca y mano

Los sarcomas óseos son raros en la porción distal de la extremidad superior. Después de la resección del radio proximal, las alternativas para la reconstrucción incluyen el antebrazo de un hueso, el autoinjerto de peroné y los homoinjertos[86]. La función tras la reconstrucción con la técnica del antebrazo de un hueso es excelente porque los pacientes se adaptan bien a la ausencia de pronosupinación, posicionando la mano en el espacio con el hombro y el codo. Sería el método de reconstrucción de elección, salvo que existiera suficiente hueso proximal y distal para permitir la fijación de un segmento óseo intercalar.

Tras la resección del radio distal, las reconstrucciones de la muñeca pueden conseguirse mediante un HOA o un autoinjerto de peroné proximal. El peroné proximal debe implantarse con la inserción del tendón del músculo bíceps femoral o una porción del ligamento colateral lateral para permitir la reconstrucción de los tejidos blandos de la articulación de la muñeca. Salvo que el segmento del radio distal resecado supere los 8 cm de longitud, el injerto de peroné no sería vascularizado. La artrodesis de muñeca es otra alternativa a la resección del radio distal, reconstruyendo el defecto óseo con homoinjerto intercalar o con un autoinjerto de peroné proximal. La resección del cúbito proximal suele precisar de una prótesis, mientras que si el tumor ocupa la porción distal no sería necesaria la reconstrucción.

Los sarcomas óseos en la mano son poco frecuentes, y cuando se producen, obligan a una resección amplia que no siempre es posible en técnicas de conservación del miembro. En los tumores de los metacarpianos se realizan amputaciones de los diferentes radios sin necesidad de reconstrucción. Tras la amputación del pulgar, el funcionamiento y las opciones de reconstrucción dependen del nivel de amputación. En la resección en o próxima a la articulación metacarpofalángica puede realizarse una elongación o transferencias microvasculares del primer o segundo dedo del pie. En los tumores falángicos, el grado de amputación lo determina la localización del tumor. Cuando afecta a las falanges distales, se efectuaría a nivel de la segunda falange; mientras que en los de la falange media o proximal se recomienda la resección completa del radio[87].

Cirugía conservadora en tumores óseos localizados en las extremidades inferiores

La mayoría de los tumores óseos malignos se localizan en las extremidades inferiores, siendo el fémur distal la localización más común. Con los avances quimioterápicos y las nuevas técnicas de imagen, en el 90% de los casos se pueden plantear intervenciones de salvamento del miembro con mejores resultados funcionales y de calidad de vida y sin comprometer la supervivencia de los pacientes en comparación con los sometidos a amputaciones[88]. Otras cuestiones de interés son las relativas a la definición del margen quirúrgico y a la elección de la mejor reconstrucción, biológica o protésica, adaptada a la mayor esperanza

de vida de los pacientes en la actualidad. Las posibilidades al respecto incluyen los homoinjertos, las megaprótesis y los injertos óseos vascularizados.

Aloinjertos

Los homoinjertos, popularizados por Mankin, et al.[89], permiten la reconstrucción biológica con restauración de la masa ósea tras la resección del tumor en pacientes jóvenes[12]. Nos referiremos a los HOA, a los CHP y a los homoinjertos intercalares.

Aloinjerto osteoarticular

El aloinjerto osteoarticular (AOA) se emplea más frecuentemente en la reconstrucción de la tibia proximal y el fémur distal. En la del fémur proximal se ha abandonado por la dificultad para conseguir injertos de la misma morfología a la del hueso original con el fin de conseguir una adaptación perfecta al acetábulo huésped. En todos los casos los ligamentos del homoinjerto se acoplarían meticulosamente a los ligamentos restantes del huésped para asegurar la estabilidad articular. Las desventajas de la reconstrucción con AOA incluyen la reabsorción del injerto, el colapso, la inestabilidad con cambios degenerativos subsiguientes y un tiempo prolongado de integración. Teóricamente, los pacientes sometidos a quimioterapia presentan un mayor riesgo de retardos de consolidación o pseudoartrosis, que ocurriría en el 17-30% de las ocasiones. Otras complicaciones son las fracturas (15-20%) y las infecciones (8 18%)[13]. Pese a que muchos centros oncológicos de referencia siguen usando la reconstrucción con HOA en sarcomas óseos de alto grado de malignidad, la técnica es más habitual en la reconstrucción de lesiones óseas benignas agresivas.

Compuestos de aloinjerto-prótesis

El compuesto de aloinjerto-prótesis (CAP) presenta las ventajas de los homoinjertos sin las desventajas articulares de los mismos[90]. Comparado con las megaprótesis, la capacidad del CAP para facilitar la adherencia de las partes blandas del homoinjerto a las del hueso receptor permite una mejor función. Por este motivo, al favorecer la reinserción del tendón rotuliano y del mecanismo abductor de la cadera, el método suele usarse en la reconstrucción de la tibia proximal y el fémur proximal[91] (Fig. 3). En el postoperatorio se recomienda la carga parcial y la movilidad restringida para permitir la integración y unión tendinosa. Las prótesis serían de vástago largo y se enfundarían en el homoinjerto, fijándose a él con cemento y ajustándose perfectamente en el hueso receptor. En la unión del aloinjerto con el huésped se podría colocar autoinjerto esponjoso para facilitar la osteointegración.

Reconstrucción protésica

Los avances en el campo de los biomateriales, de la metalurgia y en los diseños articulares han convertido a la reconstrucción protésica en el pilar principal del tratamiento quirúrgico de los tumores óseos malignos periarticulares. Las ventajas de esta reconstrucción incluyen la carga inmediata en los vástagos cementados, movilidad articular adecuada, duración y pocas complicaciones iniciales, lo que permite reanudar la quimioterapia sin demora. La rápida recuperación funcional es importante, sobre todo en los pacientes con metástasis y mal pronóstico. Las desventajas incluyen, además de la infección, que puede presentarse hasta en el 13% de los casos, osteólisis y movilizaciones a largo plazo. La reconstrucción del tendón rotuliano o de los músculos abductores de la cadera directamente a la prótesis no es tan sólida como la fijación directa tendinotendinosa.

Por ello, el paciente puede presentar dificultad en la recuperación, con una limitación residual y debilidad muscular. Las megaprótesis suelen utilizarse en el fémur distal, la tibia proximal y el fémur proximal, con supervivencias del implante a los 10 años del 70-80%[92,93] (Fig. 4), generalmente mayor en el reemplazo femoral proximal y menor en el tibial proximal. Un estudio con 251 pacientes sometidos a reconstrucción con megaprótesis no cementada demostró una supervivencia del implante a 10 años del 96% en el fémur proximal, del 76% en el fémur distal y del 85% en la tibia proximal[94]. Por otra parte, las megaprótesis también se emplean con resultados satisfactorios en revisiones de fracasos de homoinjertos; del mismo modo que la revisión de una megaprótesis femoral distal presenta índices de fracaso y funcionalidad similar a los de las artroplastias primarias.

Injertos óseos vascularizados

La búsqueda de alternativas biológicas para mejorar la reconstrucción de las extremidades es de gran interés, y el uso de autoinjertos vascularizados, principalmente del peroné, cuenta con una larga experiencia. Están indicados asociados a los homoinjertos para acelerar su curación o en pseudoartrosis facilitadas por la radioterapia[94]. En los niños pequeños, los injertos vascularizados se pueden utilizar como segmento intercalar tras la resección de la diáfisis tibial o femoral, lo que exige un periodo más prolongado de descarga del miembro. La posibilidad de emplear homoinjertos vascularizados en el futuro es un enigma que exigirá más investigaciones para aumentar la seguridad de los agentes inmunosupresores y permitir su uso en

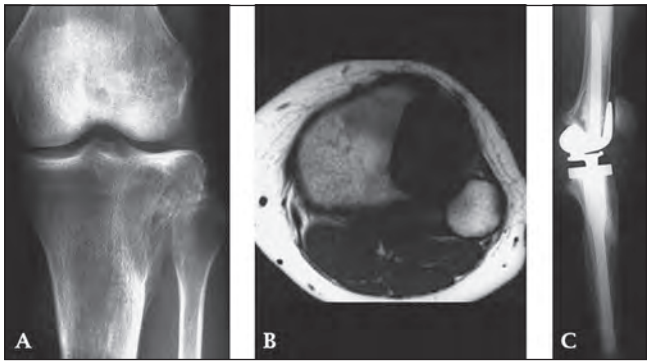


Figura 3. Radiografía AP (A) de la rodilla izquierda en una chica de quince años de edad con lesión osteolítica de la tibia proximal por un HFM. La resonancia magnética axial (B) definió mejor la extensión del tumor. Se realizó una resección amplia (C) tras quimioterapia preoperatoria y reconstrucción mediante CHP con un buen resultado funcional.

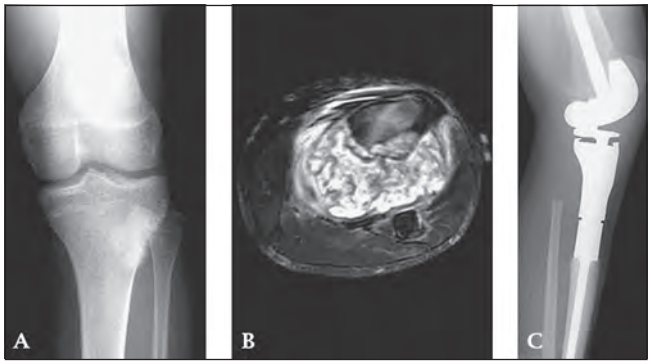


Figura 4. Radiografía AP (A) de la rodilla en un paciente de quince años con lesión osteoblástica correspondiente a un osteosarcoma de alto grado en la tibia proximal. La resonancia magnética axial (B) muestra una masa grande de partes blandas adyacente al peroné. Tras la quimioterapia neoadyuvante se realizó resección amplia (C) y reconstrucción con megaprótesis de rodilla de bisagra rotatoria.

combinación con agentes quimioterapéuticos en los pacientes adecuados[95].

Artrodesis

Históricamente, la artrodesis fue la técnica principal en la reconstrucción de extremidades tras la resección de tumores óseos. Desde la generalización de las artroplastias se prefiere esta opción, puesto que permite conservar el movimiento articular. En la artrodesis de la rodilla el defecto se puede reconstruir con una sección deslizada de la tibia o el fémur restante del paciente. Más comúnmente, sin embargo, se emplea un homoinjerto intercalar, con o sin autoinjerto de peroné vascularizado. La reconstrucción se estabiliza mediante clavo intramedular o placas[95].

Actualmente, la zona anatómica más común para artrodesar es el tobillo, en casos de tumores del extremo distal de la tibia. La artrodesis con homoinjerto depara un 20% de infecciones, un 25% de fracturas y un 44% de no uniones.

Manejo de las partes blandas

La reconstrucción de las partes blandas después de la resección de un tumor óseo es fundamental, entre otras cosas, para reducir las frecuentes infecciones que ocurren debido a la deficiente vascularización local, a la pérdida de masa muscular protectora y a la leucopenia en los pacientes tratados con quimioterapia. En la cobertura se emplea músculo local o colgajos miocutáneos y transferencias de tejido libre[96], además de, recientemente, trasplantes de músculo libre reinervado. De hecho, un colgajo libre del músculo dorsal ancho reinervado empleado en la reconstrucción del músculo cuádriceps mejora la extensión activa de la rodilla.

Cirugía conservadora en tumores de la pelvis y el sacro

Aproximadamente el 25% de los condrosarcomas, el 20% de los sarcomas de Ewing y el 10% de los osteosarcomas se localizan en la pelvis y el sacro[97], donde la dificultad de su manejo es máxima por una compleja anatomía regional. El diagnóstico, por otra parte, también suele demorarse porque el dolor suele ser de comienzo insidioso y los síntomas iniciales a menudo se atribuyen a traumatismos menores, inflamación o afecciones degenerativas. Hasta hace relativamente pocas décadas casi todos los pacientes con sarcoma pélvico se trataban mediante hemipelvectomía externa, con malos índices de supervivencia; pero desde principios de la década de 1970 la hemipelvectomía interna conservadora de las extremidades se ha convertido en el tratamiento de la mayoría de los casos. Efectivamente, como en otras localizaciones, el desarrollo del diagnóstico por la imagen para delimitar la extensión del tumor, la quimioterapia neoadyuvante efectiva y las técnicas de resección y reconstrucción han permitido la cirugía de salvamento de extremidades sin comprometer el control local también en estos lugares[97].

Consideraciones quirúrgicas

Una valoración preoperatoria sistemática y la planificación multidisciplinar del tratamiento son fundamentales en el manejo de los pacientes con sarcomas pélvicos. Lo primero es determinar si la lesión puede resecarse con seguridad salvando la extremidad o si se requiere una amputación (hemipelvectomía externa). La decisión dependerá, entre otros factores, de que el tumor contacte con estructuras neurovasculares críticas y de las opciones reconstructivas disponibles. También hay que evaluar la relación del

Figura 5. Esquema de la clasificación de los tumores pélvicos y los tipos de resección. El tipo I consiste en la resección del ala ilíaca. El tipo IS implica la resección del ala ilíaca y una porción del sacro. El tipo IA consiste en resecar el ala ilíaca y la musculatura glútea. El tipo II es la resección de la región periacetabular y el tipo IIA la resección de la región periacetabular y la cabeza femoral (A negra). El tipo II implica la resección de la región isquiopúbica y el tipo IIIA de la región isquiopúbica con el paquete neurovascular femoral y los músculos adyacentes. El tipo IV consiste en la resección de parte del sacro[97].

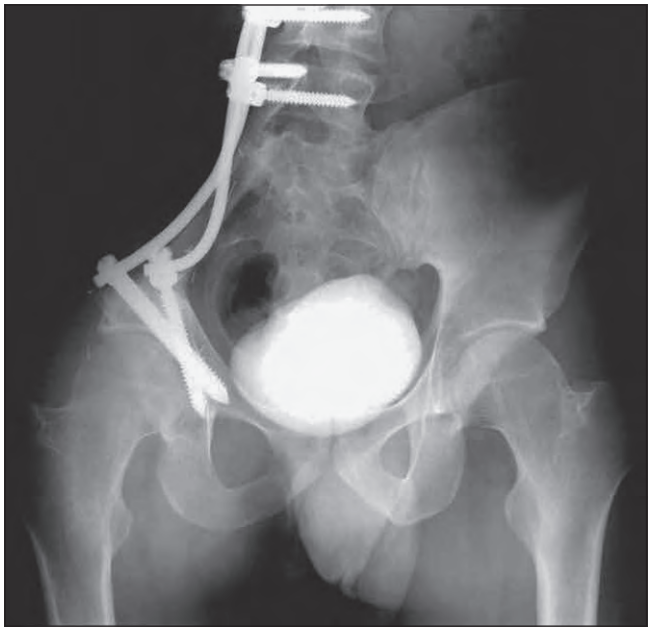


Figura 6. Ejemplo de reconstrucción de un defecto en la pelvis derecha después de una resección de tipo I mediante autoinjerto de peroné vascularizado y fijación vertebropélvica.

tumor con el plexo lumbosacro, con el paquete neurovascular femoral y con la articulación de la cadera. Como norma general, si cualquiera de esas estructuras puede conservarse a la vez que se extirpa el tumor, el salvamento de la extremidad está garantizado. De lo contrario, las consecuencias funcionales se anteponen a la morbilidad añadida de los intentos de conservación de la extremidad y debe tenerse muy en cuenta la amputación.

La hemipelvectomía interna implica la extracción de una parte de la hemipelvis conservando la extremidad ipsilateral. Los tipos de resección se clasifican según el área ósea extirpada: resección de tipo I cuando se extirpa el ala ilíaca, de tipo II cuando se extirpa la región periacetabular y de tipo III cuando se extirpa la región isquiopúbica (Fig. 5).

Reconstrucción pélvica

La reconstrucción pélvica tras una hemipelvectomía interna está indicada cuando hay pérdida de continuidad entre el acetábulo y el sacro, de manera que las cargas no pueden transmitirse de forma natural, o cuando se ha extirpado el acetábulo (en resecciones tipo II). O'Connor y Sim97 recomiendan que se individualice atendiendo a las necesidades del paciente, a su edad y exigencias funcionales, y a la localización y extensión de la resección. Las resecciones parciales de tipo I y las completas de tipo III no suelen necesitar reconstrucción.

En las resecciones completas de tipo I se intenta reconstruir la continuidad mecánica entre el acetábulo y el sacro[97]. Cuando la distancia entre los dos segmentos es pequeña, puede practicarse una artrodesis iliosacra directa. En defectos mayores se utilizaría un homoinjerto, autoinjerto de peroné (Fig. 6) o autoinjerto de ala ilíaca vascularizada.

La resección de tipo II suele exigir la reconstrucción, dada la pérdida intrínseca de estabilidad mecánica y de la articulación de la cadera. Las opciones son varias. Una de ellas es la prótesis en silla de montar, que permite la deambulación con un bastón tras una resección larga y exigente (Fig. 7), si bien se asocia con muchas complicaciones, como serían fracturas del ilíaco, luxaciones e infecciones. Los homoinjertos masivos de pelvis como opción reconstructiva mantienen la longitud del miembro y restauran la función a expensas de frecuentes complicaciones, aunque cada vez son más frecuentes por las mejoras en la fijación interna y los avances en la reconstrucción de la cadera[98].

Las prótesis pélvicas personalizadas han gozado de cierta popularidad en algunos centros, pero también presentan un alto índice de complicaciones[99]. La artrodesis iliofemoral es un método efectivo de reconstrucción porque ofrece una función estable y duradera, aunque se asocia a dismetría y alteración de la marcha. Habitualmente se reserva para pacientes jóvenes con altas exigencias de actividad[100]. La pseudoartrosis ileofemoral es otro procedimiento, menos exigente en términos quirúrgicos y con menos complicaciones, que suele utilizarse en pacientes mayores y sedentarios. Fuchs, et al. analizaron el resultado funcional de 32 pacientes sometidos a artrodesis iliofemoral o pseudoartrosis primaria, y observaron que los que

Figura 7.

alcanzaron una fusión sólida presentaron una mejor función. No obstante, los pacientes con pseudoartrosis se mostraron satisfechos con el resultado, lo que denotaba la importancia de individualizar la técnica según la situación de cada paciente[101].

METÁSTASIS PULMONARES

Aunque el pronóstico de supervivencia se deteriora con enfermedad pulmonar por osteosarcoma, esto no excluye la posibilidad de tratamiento curativo. No existe un esquema de quimioterapia estándar de rescate entre aquéllos que han fallado al tratamiento multimodal; sin embargo, la resección quirúrgica, incluso repetida, es una opción. Se asocia a mejor pronóstico el bajo número de lesiones y la resección completa[102]. También son importantes la necrosis del tumor superior al 98% y la supervivencia libre de enfermedad mayor a un año[103]. La resección completa se asocia a una supervivencia a cinco años que alcanza el 34%[104]. En consonancia, los pacientes con metástasis irresecables deben recibir quimioterapia y se espera una respuesta suficiente para permitir la resección. Hay quien requiere procedimientos paliativos en el tumor primario, a pesar de metástasis pulmonares irresecables.

PRONÓSTICO

La supervivencia a cinco años para el osteosarcoma es del 41%, para el condrosarcoma del 72.7%, para el sarcoma de Ewing del 41.2%, para el cordoma del 63.8% y para el histiocitoma fibroso maligno del 42.9%.

En el osteosarcoma y sarcoma de Ewing/TNPP las metástasis a distancia ocurren hasta en el 30% de los casos, casi siempre antes de los dos años; se ubican en los pulmones la mayoría de las veces. Los pacientes deben tener seguimiento cada tres meses hasta los tres años, luego cada seis meses hasta los cinco años y cada año hasta los 10 años; los niños deben seguirse por más tiempo debido a la toxicidad a largo plazo. Los exámenes deben incluir fosfatasa alcalina y tele de tórax.

En el condrosarcoma la recaída local con más frecuencia ocurre entre los 5 y 10 años de la cirugía primaria y puede asociarse con un incremento en el grado y un comportamiento más agresivo que el tumor primario. Aunque los condrosarcomas de grado I no tienen diseminación sistémica, en el 10% de los casos es fatal debido a problemas de control local. Los condrosarcomas de grado III se diseminan a los pulmones hasta en el 66% de las ocasiones y se realiza la resección de las metástasis cuando es factible. La supervivencia a cinco años guarda relación con el grado. Es del 90% para lesiones de grado I, del 81% en lesiones de grado II y del 29% para las de grado III. La SG es del 48-60% a cinco años.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dorfman HD, Czerniak B. Bone cancers. Cancer. 1995;75(1 Suppl):203-10.
2. Dirección General de Epidemiología. Compendio de cáncer: mortalidad/morbilidad. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en México 2003.
3. Gruener G, Camacho P. Paget's disease of bone. Handb Clin Neurol. 2014; 119:529-40.
4. Hadjipavlou A, Lander P, Srolovitz H, et al. Malignant transformation in Paget's disease of bone. Cancer. 1992;70(12)2802-08.
5. Ottaviani G, Jaffe N. The etiology of osteosarcoma. Cancer Treat Res. 2009; 152:15-32.
6. Sheppard DG, Libshitz HI. Post-radiation sarcomas: a review of the clinical and imaging features in 63 cases. Clin Radiol. 2001;56(1):22-9.
7. Kalra S, Grimer RJ, Spooner D, Carter SR, Tillman RM, Abudu A. Radiation-induced sarcomas of bone: factors that affect outcome. J Bone Joint Surg Br. 2007;89(6):808-13.
8. Zhou J, Jiang ZM, Zhang HZ, Huang J. Clinicopathologic study of Ollier's disease and its chondrosarcomatous transformation. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. 2009;38(10):673-7.
9. Dini LI, Isolan GR, Saraiva GA, Dini SA, Gallo P. Maffucci's syndrome complicated by intracranial chondrosarcoma: two new illustrative cases. Arq Neuropsiquiatr. 2007;65(3B):816-21.
10. Kleinerman RA, Schonfeld SJ, Tucker MA. Sarcomas in hereditary retinoblastoma. Clin Sarcoma Res. 2012;2(1):15.
11. Van Rossem C, Pauwels P, Somville J, Camerlinck M, Bogaerts P, Van Schil PE. Sarcomatous degeneration in fibrous dysplasia of the rib cage. Ann Thorac Surg. 2013;96(4):e89-90.
12. Larizza L, Roversi G, Volpi L. Rothmund-Thomson syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2010;5:2.
13. Riggi N, Stamenkovic I. The Biology of Ewing sarcoma. Cancer Lett. 2007; 254(1):1-10.
14. Mackintosh C, Madoz-Gúrpide J, Ordóñez JL, Osuna D, Herrero-Martín D. The molecular pathogenesis of Ewing's sarcoma. Cancer Biol Ther. 2010;9(9):655-67.
15. Toomey EC, Schiffman JD, Lessnick SL. Recent advances in the molecular pathogenesis of Ewing's sarcoma. Oncogene. 2010;29(32):4504-16.
16. Khoury JD. Ewing sarcoma family of tumors. Adv Anat Pathol. 2005;12(4):212-20.
17. Gorlick R. Current concepts on the molecular biology of osteosarcoma. Cancer Treat Res. 2009;152:467-78.
18. Raymond AK, Jaffe N. Osteosarcoma multidisciplinary approach to the management from the pathologist's perspective. Cancer Treat Res. 2009;152:63-84.
19. Gao ZH, Yin JQ, Liu DW, Meng QF, Li JP. Preoperative easily misdiagnosed telangiectatic osteosarcoma: clinical-radiologic-pathologic correlations. Cancer Imaging. 2013;13(4):520-6.
20. Ding Y, Cai YB, Zhang Q. Parosteal osteosarcoma: a clinical study of 48 cases. Zhonghua Wai Ke Za Zhi. 2003;41(11):832-6.

21. Delling G, Amling M, Pösl M, et al. Periosteal osteosarcoma. Histologic characteristics, preparation technique, growth pattern and differential diagnosis. Pathologe. 1996;17(1):86-91.
22. Bishop JA, Shum CH, Sheth S, Wakely PE Jr, Ali SZ. Small cell osteosarcoma: cytopathologic characteristics and differential diagnosis. Am J Clin Pathol. 2010;133(5):756-61.
23. Nakajima H, Sim FH, Bond JR, Unni KK. Small cell osteosarcoma of bone. Review of 72 cases. Cancer. 1997;79(11):2095-106.
24. Okada K, Unni KK, Swee RG, Sim FH. High grade surface osteosarcoma: a clinicopathologic study of 46 cases. Cancer. 1999;85(5):1044-54.
25. Murphey MD, Senchak LT, Mambalam PK, Logie CI, Klassen-Fischer MK, Kransdorf MJ. From the radiologic pathology archives: Ewing sarcoma family of tumors: radiologic-pathologic correlation. Radiographics. 2013;33(3):803-31.
26. Ding Y, Xi Y, Sun XQ, Meng SQ, Liu WF, Huang XY. Small cell malignant tumors of bone: comparison between diagnosis using core needle biopsies and surgical specimens]. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. 2013;42(3):163-7.
27. Bertoni F, Bacchini P. Classification of bone tumors. Eur J Radiol. 1998;27 Suppl 1:S74-6.
28. Douis H, Saifuddin A. The imaging of cartilaginous bone tumours. II. Chondrosarcoma. Skeletal Radiol. 2013;42(5):611-26.
29. Welkerling H, Dreyer T, Delling G. Morphological typing of chondrosarcoma: a study of 94 cases. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol. 1991;418(5):419-25.
30. Jiang XS, Pantanowitz L, Bui MM, Esther R, Budwit D, Dodd LG. Clear cell chondrosarcoma: Cytologic findings in six cases. Diagn Cytopathol. 2014;42(9):784-91.
31. Thampi S, Matthay KK, Goldsby R, DuBois SG. Adverse impact of regional lymph node involvement in osteosarcoma. Eur J Cancer. 2013;49(16):3471-6.
32. Jeffree GM, Price CH, Sissons HA. The metastatic patterns of osteosarcoma. Br J Cancer. 1975;32(1):87-107.
33. Shibasaki M, Iwai T, Maegawa J, et al. Mandibular Ewing sarcoma with chromosomal translocation t(21;22)(q22;q12). J Craniofac Surg. 2013;24(4):1469-72.
34. Durbin M, Randall RL, James M, et al. Ewing's sarcoma masquerading as osteomyelitis. Clin Orthop. 1998;(357):176-80.
35. Morris P, Dickman PS, Seidel MJ. Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of the proximal humeral epiphysis. Orthopedics. 2013;36(1):e113-6.
36. Peersman B, Vanhoenacker FM, Heyman S, et al. Ewing's sarcoma: imaging features. JBR-BTR. 2007;90(5):368-76.
37. Dou X, Yan H, Wang R. Treatment of an Askin tumor: A case report and review of the literature. Oncol Lett. 2013;6(4):985-9.
38. Kim KJ, Jang BW, Lee SK, Kim BK, Nam SL. A case of peripheral primitive neuroectodermal tumor of the ovary. Int J Gynecol Cancer. 2004;14(2):370-2.
39. Bacci G, Ferrari S, Longhi A, et al. Prognostic significance of serum LDH in Ewing's sarcoma of bone. Oncol Rep. 1999;6(4):807-11.
40. Gámez Cenzano C, Sabaté Llobera A, Narváez García JA, Rodríguez Bel L, García del Muro FJ. Positron emission tomography-computed tomography in tumors of the locomotor apparatus. Radiologia. 2012;54 Suppl 1:3-13.
41. Mitsuyoshi G, Naito N, Kawai A, et al. Accurate diagnosis of musculoskeletal lesions by core needle biopsy. J Surg Oncol. 2006;94(1):21-7.
42. AJCC. AJCC Cancer Staging Manual. Bone sarcomas. 7.ª ed. Nueva York: Springer; 2010. p. 281-7.
43. Mavrogenis AF, Angelini A, Drago G, Merlino B, Ruggieri P. Survival analysis of patients with chondrosarcomas of the pelvis. J Surg Oncol. 2013;108(1):19-27.
44. Andreou D, Ruppin S, Fehlberg S, Pink D, Werner M, Tunn PU. Survival and prognostic factors in chondrosarcoma: results in 115 patients with long-term follow-up. Acta Orthop. 2011;82(6):749-55.
45. Pakos EE, Nearchou AD, Grimer RJ, et al. Prognostic factors and outcomes for osteosarcoma: an international collaboration. Eur J Cancer. 2009;45(13):2367-75.
46. Bacci G, Longhi A, Bertoni F, et al. Bone metastases in osteosarcoma patients treated with neoadjuvant or adjuvant chemotherapy: the Rizzoli experience in 52 patients. Acta Orthop. 2006;77(6):938-43.
47. Thampi S, Matthay KK, Goldsby R, DuBois SG. Adverse impact of regional lymph node involvement in osteosarcoma. Eur J Cancer. 2013;49(16):3471-6.
48. Scully SP, Ghert MA, Zurakowski D, Thompson RC, Gebhardt MC. Pathologic fracture in osteosarcoma: prognostic importance and treatment implications. J Bone Joint Surg Am. 2002;84-A(1):49-57.
49. Bramer JA, Abudu AA, Grimer RJ, Carter SR, Tillman RM. Do pathological fractures influence survival and local recurrence rate in bony sarcomas? Eur J Cancer. 2007;43(13):1944-51.
50. Iwata S, Ishii T, Kawai A, et al. Prognostic Factors in Elderly Osteosarcoma Patients: A Multi-institutional Retrospective Study of 86 Cases. Ann Surg Oncol. 2014;21(1):263-8.
51. Lin PP, Jaffe N, Herzog CE, et al. Chemotherapy response is an important predictor of local recurrence in Ewing sarcoma. Cancer. 2007;109(3):603-11.
52. Maldegem AM, Hogendoorn PC, Hassan AB. The clinical use of biomarkers as prognostic factors in Ewing sarcoma. van. Clin Sarcoma Res. 2012;2(1):7.
53. Bacci G, Ferrari S, Ruggieri P, et al. Telangiectatic osteosarcoma of the extremity: neoadjuvant chemotherapy in 24 cases. Acta Orthop Scand. 2001;72(2):167-72.
54. Durnali A, Alkis N, Cangur S, et al. Prognostic factors for teenage and adult patients with high-grade osteosarcoma: an analysis of 240 patients. Med Oncol. 2013;30(3):624.
55. Lee J, Hoang BH, Ziogas A, Zell JA. Analysis of prognostic factors in Ewing sarcoma using a population-based cancer registry. Cancer. 2010;116(8):1964-73.
56. Clark JC, Dass CR, Choong PF. A review of clinical and molecular prognostic factors in osteosarcoma. J Cancer Res Clin Oncol. 2008;134(3):281-97.
57. Jiang L, Tao C, He A. Prognostic significance of p53 expression in malignant bone tumors: a meta-analysis. Tumour Biol. 2013;34(2):1037-43.
58. Mora J, de Torres C, Parareda A, et al. Treatment of Ewing sarcoma family of tumors with a modified P6 protocol in children and adolescents. Pediatr Blood Cancer. 2011;57(1):69-75.
59. Luetke A, Meyers PA, Lewis I, Juergens H. Osteosarcoma treatment - Where do we stand? A state of the art review. Cancer Treat Rev. 2014;40(4):523-32.
60. Dirksen U, Jürgens H. Approaching Ewing sarcoma. Future Oncol. 2010;6(7):1155-62.
61. Bacci G, Briccoli A, Rocca M, et al. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities with metastases at presentation: recent experience at the Rizzoli Institute in 57 patients treated with cisplatin, doxorubicin, and a high dose of methotrexate and ifosfamide. Ann Oncol. 2003;14(7):1126-34.
62. 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(25):1600-6.
63. Picci P, Sangiorgi L, Rougraff BT, Neff JR, Casadei R, Campanacci M. Relationship of chemotherapy-induced necrosis and surgical margins to local recurrence in osteosarcoma. J Clin Oncol. 1994;12(12):2699-705.
64. Goorin AM, Schwartzentruber DJ, Devidas M, et al. Presurgical chemotherapy compared with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG-8651. J Clin Oncol. 2003;21(8):1574-80.
65. Anninga JK, Gelderblom H, Fiocco M, et al. Chemotherapeutic adjuvant treatment for osteosarcoma: where do we stand? Eur J Cancer. 2011;47(16):2431-45.
66. Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. N Engl J Med. 2003;348(8):694-701.
67. Byun BH, Kong CB, Lim I, et al. Combination of 18F-FDG PET/CT and diffusion-weighted MR imaging as a predictor of histologic response to neoadjuvant chemotherapy: preliminary results in osteosarcoma. J Nucl Med. 2013;54(7):1053-9.
68. Hamada K, Tomita Y, Inoue A, et al. Evaluation of chemotherapy response in osteosarcoma with FDG-PET. Ann Nucl Med. 2009;23(1):89-95.
69. Picci P, Sangiorgi L, Rougraff BT, Neff JR, Casadei R, Campanacci M. Relationship of chemotherapy-induced necrosis and surgical margins to local recurrence in osteosarcoma. J Clin Oncol. 1994;12(12):2699-705.
70. Schovanec J, Mrácek J, Havlas V, Trc T. Ewing's sarcoma in children--current surgical treatment options, evaluation of our patients. Acta Chir Orthop Traumatol Cech. 2004;71(4):220-7.
71. Baumgart R, Lenze U. Expandable endoprostheses in malignant bone tumors in children: indications and limitations. Recent Results Cancer Res. 2009;179:59-73.
72. Squire G, Grundy TJ, Ferran NA, Harper WM, Ashford RU. Long-term survival of proximal humerus allografts for reconstruction following resection of malignant bone tumours. Acta Orthop Belg. 2013;79(3):260-5.
73. Campanacci DA, Puccini S, Caff G, et al. Vascularised fibular grafts as a salvage procedure in failed intercalary reconstructions after bone tumour resection of the femur. Injury. 2014;45(2):399-404.
74. Niethard M, Tiedke C, Andreou D, et al. Bilateral fibular graft: biological reconstruction after resection of primary malignant bone tumors of the lower limb. Sarcoma. 2013;2013:205832.
75. Riedel RF, Larrier N, Dodd L, Kirsch D, Martínez S, Brigman BE. The clinical management of chondrosarcoma. Curr Treat Options Oncol. 2009;10(1-2):94-106.
76. Gunay C, Atalar H, Hapa O, Basarir K, Yildiz Y, Saglik Y. Surgical management of grade I chondrosarcoma of the long bones. Acta Orthop Belg. 2013;79(3):331-7.
77. Campanacci DA, Scoccianti G, Franchi A, et al. Surgical treatment of central grade 1 chondrosarcoma of the appendicular skeleton. J Orthop Traumatol. 2013;14(2):101-7.
78. Yock TI, Krailo M, Fryer CJ, et al. Local control in pelvic Ewing sarcoma: analysis from INT-0091--a report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol. 2006;24(24):3838-43.
79. Frassica FJ, Sim FH, Chao EY. Primary malignant bone tumors of the shoulder girdle: Surgical technique of resection and reconstruction. Am Surg. 1987;53(5):264-9.

80. Gebhart M, Schlammes H, Colignon A, Lejeune F. Upper extremity function after conservative interscapulothoracic tumor resection. Eur J Surg Oncol. 1989;15(6):504-9.
81. Wittig JC, Bickels J, Wodajo F, Kellar-Graney KL, Malawer MM. Constrained total scapula reconstruction after resection of a high-grade sarcoma. Clin Orthop Relat Res. 2002;(397):143-55.
82. Damron TA, Rock MG, O'Connor MI, et al. Functional laboratory assessment after oncologic shoulder joint resections. Clin Orthop Relat Res. 1998;(348):124-34.
83. O'Connor MI, Sim FH, Chao EY. Limb salvage for neoplasms of the shoulder girdle: Intermediate reconstructive and functional results. J Bone Joint Surg Am. 1996;78(12):1872-88.
84. Malawer MM, Chou LB. Prosthetic survival and clinical results with use of large-segment replacements in the treatment of high-grade bone sarcomas. J Bone Joint Surg Am. 1995;77(8):1154-65.
85. Gao YH, Ketch LL, Eladoumikdachi F, Netscher DT. Upper limb salvage with microvascular bone transfer for major long-bone segmental tumor resections. Ann Plast Surg. 2001;47(3):240-6.
86. Damron TA, Sim FH, Shives TC, An KN, Rock MG, Pritchard DJ. Intercalary spacers in the treatment of segmentally destructive diaphyseal humeral lesions in disseminated malignancies. Clin Orthop Relat Res. 1996;(324):233-43.
87. Weber KL, Lin PP, Yasko AW. Complex segmental elbow reconstruction after tumor resection. Clin Orthop Relat Res. 2003;(415):31-44.
88. Harris IE, Leff AR, Gitelis S, Simon MA. Function after amputation, arthrodesis, or arthroplasty for tumors about the knee. J Bone Joint Surg Am. 1990;72(10):1477-85.
89. Mankin HJ, Gebhardt MC, Jennings LC, Springfield DS, Tomford WW. Long-term results of allograft replacement in the management of bone tumors. Clin Orthop Relat Res. 1996;(324):86-97.
90. Ortiz-Cruz E, Gebhardt MC, Jennings LC, Springfield DS, Mankin HJ. The results transplantation of intercalary allografts after resection of tumors: A longterm follow-up study. J Bone Joint Surg Am. 1997;79(1):97-106.
91. Brien EW, Terek RM, Healey JH, Lane JM. Allograft reconstruction after proximal tibial reconstruction for bone tumors: An analysis of function and outcome comparing allograft prosthetic reconstruction. Clin Orthop Relat Res. 1994;(303):116-27.
92. Zehr RJ, Enneking WF, Scarborough MT. Allograft-prosthesis composite versus megaprosthesis in proximal femoral reconstruction. Clin Orthop Relat Res. 1996;(322):207-23.
93. Eckardt JJ, Eilber FR, Rosen G, et al. Endoprosthetic replacement or stage IIB osteosarcoma. Clin Orthop Relat Res. 1991;(270):202-13.
94. Sharma S, Turcotte RE, Isler MH, Wong C. Cemented rotating hinge endoprosthesis for limb salvage of distal femur tumors. Clin Orthop Relat Res. 2006; 450:28-32.
95. Mittermayer F, Windhager R, Dominkus M, et al. Revision of the Kotz type of tumour endoprosthesis for the lower limb. J Bone Joint Surg Br. 2002;84(3):401-6.
96. Neel MD, Wilkins RM, Rao BN, Kelly CM. Early multicenter experience with a noninvasive expandable prosthesis. Clin Orthop Relat Res. 2003;(415):72-81.
97. Doi K, Kuwata N, Kawakami F, Hattori Y, Otsuka K, Ihara K. Limb sparing surgery with reinnervated free muscle transfer following radical excision of soft tissue sarcoma in the extremity. Plast Reconstr Surg. 1999;104(6):1679-87.
98. O'Connor MI, Sim FH. Salvage of the limb in the treatment of malignant pelvic tumors. J Bone Joint Surg Am. 1989;71(4):481-94.
99. Bell RS, Davis AM, Wunder JS, Buconjic T, McGoveran B, Gross AE. Allograft reconstruction of the acetabulum after resection of stage II-B sarcoma: Intermediate-term results. J Bone Joint Surg Am. 1997;79(11):1663-9.
100. Abudu A, Grimer RJ, Cannon SR, Carter SR, Sneath RS. Reconstruction of the hemipelvis after the excision of malignant tumors: Complications and functional outcome of prostheses. J Bone Joint Surg Br. 1997;79(5):773-9.
101. Fuchs B, O'Connor MI, Kaufman KR, Padgett DJ, Sim FH. Iliofemoral arthrodesis and pseudarthrosis: A longterm functional outcome. Clin Orthop Relat Res. 2002;(397):29-35.
102. Ferrari S, Briccoli A, Mercuri M, et al. Postrelapse survival in osteosarcoma of the extremities: prognostic factors for long-term survival. J Clin Oncol. 2003;21(4):710-5.
103. Harting MT, Blakely ML, Jaffe N, et al. J Long-term survival after aggressive resection of pulmonary metastases among children and adolescents with osteosarcoma. Pediatr Surg. 2006;41(1):194-9.
104. Pfannschmidt J, Klode J, Muley T, Hoffmann H, Dienemann H. Pulmonary resection for metastatic osteosarcomas: a retrospective analysis of 21 patients. Thorac Cardiovasc Surg. 2006;54(2):120-3.

CAPÍTULO 41

Cáncer de piel no melanoma

M.T. Vega-González, A.M. Gama-Méndez y J.F. González-Gutiérrez

CARCINOMA BASOCELULAR

Introducción

El carcinoma basocelular (CBC) se engloba dentro de los cánceres de piel no melanoma o queratinocíticos, junto con el carcinoma espinocelular (CEC)[1]. El cáncer de piel es el más frecuente de todos los cánceres en el mundo; el CBC ocupa alrededor del 70-80%, seguido del CEC (20%) y el melanoma (7.5%). Actualmente también se presenta en gente joven, lo cual lo convierte en un problema de salud pública. Según la Organización Mundial de la Salud, en las últimas dos décadas se ha triplicado la incidencia, y el riesgo general calculado para cada persona es del 30% a lo largo de la vida[2,3]. Es una neoplasia cutánea originada en las células basales de la epidermis o vaina radicular externa del pelo. Es localmente infiltrante y si evoluciona es destructivo; excepcionalmente produce metástasis. Hasta un 25% tiene un tumor cutáneo sincrónico en el momento del diagnóstico[3,4].

Etiopatogenia

La célula de origen es una célula pluripotencial que se localiza en la capa basal o en la vaina radicular externa del pelo; tiene tres etapas: la primera es la de transformación maligna de la célula basal, la segunda de crecimiento e invasión y la tercera de metástasis. Se han descrito múltiples mutaciones: PTCH1 (la más frecuente), TP53, PTEN, CDKN2a, LOH, RAS, y en CBC agresivos se ha reportado mutación en P53 hasta en el 56%, así como en c-fos y c-ras. El crecimiento tumoral depende tanto de la multiplicación como de la muerte celular; crece entre 1 y 6 mm por año según la agresividad del CBC[3,5,6]. Los factores causales se dividen en extrínsecos e intrínsecos: de los primeros, el más importante es la radiación ultravioleta (UV), sobre todo UVB, así como la exposición solar intermitente, PUVA terapia, radiación ionizante, exposición a hidrocarburos aromáticos, arsénico, clorofenoles, mostaza nitrogenada y traumatismos crónicos como úlceras, quemaduras y cicatrices. Dentro de los segundos destacan el fenotipo y fototipo, los hamartomas, tumores benignos como el nevo sebáceo de Jadassohn, genodermatosis, inmunosupresión y algunos síndromes[4,7].

Clínica

La topografía predominante es en cabeza y cuello (84-90%), seguido de tronco (7%), extremidades superiores (6%), inferiores (3%) y áreas no fotoexpuestas; de la cabeza, la zona más afectada es la nariz a nivel del ala nasal. Las variantes clínicas se dividen de la siguiente manera:

- Carcinoma basocelular plano: superficial, cicatrizal o escleroatrófico y morfeiforme o esclerodermiforme.
- Carcinoma basocelular exofítico: tumoral, pseudoquístico y vegetante.
- Formas especiales: multicéntrico, fibroepitelioma de Pinkus y *ulcus rodens*[7,8].

Cualquiera de estas variantes puede presentar ulceración y/o pigmento. La morfología depende de la variedad clínica:

- Plano superficial: neoformaciones de aspecto en placa, eritematosas o eritematoescamosas, poco infiltradas, con crecimiento radial y alta tasa de recurrencia (Fig. 1).
- Plano cicatrizal o escleroatrófico: neoformaciones de aspecto cicatrizal, atróficas o esclerosas, con borde brillante, infiltrantes y recidivantes (Fig. 2).
- Morfeiforme o esclerodermiforme: semejan placas de morfea, son planas y esclerosas de color blanco-amarillento, sin un borde típico e invaden a gran profundidad.
- Tumoral: es la variedad clínica más frecuente; se caracteriza por neoformaciones de aspecto papulonodular, con superficie lisa, brillante y perlada, telangiectasias, de crecimiento lento, cursa con episodios de ulceración y hemorragia.
- Pseudoquístico: neoformación hemiesférica traslúcida, con telangiectasias.

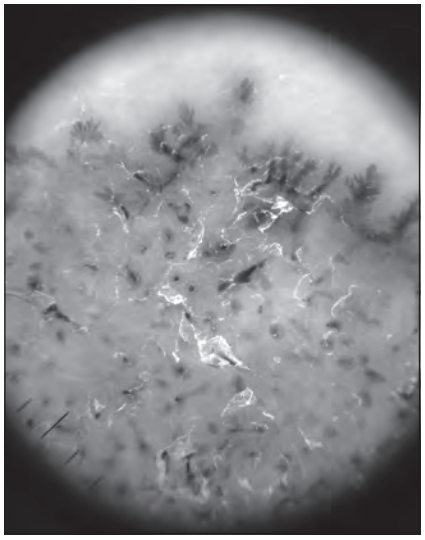


Figura 1.

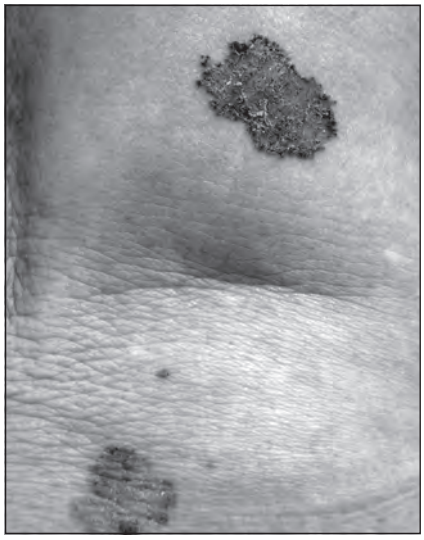


Figura 2.

Figura 3.

- Vegetante: es la forma papilomatosa; poco frecuente.
- Multicéntrico: clínicamente varias zonas tumorales separadas por piel sana; son focos germinativos diversos.
- Fibroepitelioma de Pinkus: predomina en tórax posterior y semeja a un fibroma blando. Se ha relacionado hasta en el 18% con tumores gastrointestinales[9].
- *Ulcus rodens*: desde su inicio es ulcerado, tiene crecimiento rápido, infiltración y destrucción a tejidos profundos.

Se considera un CBC gigante cuando es ≥ 5 cm, tiene una incidencia menor al 1% de todos los CBC y a partir de los 10 cm tienen mayor riesgo de metástasis[10].

Dermatoscopía

La dermatoscopía es un soporte para el diagnóstico, así como para la delimitación de los bordes quirúrgicos. Debe estar presente un criterio negativo, que es la ausencia de retículo pigmentado, así como uno o más positivos de los siguientes: nidos o puntos ovoides azul-gris (< 0.1 mm), glóbulos azul-gris (> 0.1 mm), áreas en hojas de arce/maple (específicas), estructuras en rueda de carro/radiadas (específicas), vasos arborescentes y ulceración. Hasta en el 2.8% se ha descrito la presencia de retículo pigmentado en CBC. Tiene una sensibilidad del 96% y especificidad del 89% cuando es realizada por un dermatólogo entrenado en dermatoscopía. Otros datos que pueden o no estar presente son las áreas brillantes blanco-rosado, crisálidas y rosetas[7,11] (Fig. 3).

Histopatología

Típicamente se caracteriza por cordones tumorales que se desprenden de la epidermis, constituidos por células de aspecto basaloide, pequeñas, con núcleos ovalados, basofílicas y con citoplasma escaso, que tienden a formar una empalizada periférica y con disposición aleatoria en el centro. Existe un grado variable de mitosis, así como lagunas o zonas de retracción peritumorales.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de los exofíticos se debe realizar con CEC, melanoma, hidrocistoma, queratoacantoma, tumores anexiales y nevos; del plano superficial debe realizarse con enfermedad de Bowen, eccema, psoriasis, enfermedad de Paget, melanoma; del plano cicatrizal con cicatrices y esclerodermia, y del ulcerado con cualquier tipo de úlcera crónica[3].

Tratamiento

Se divide en quirúrgico y no quirúrgico. Dentro del primero se encuentra la cirugía convencional, cirugía con estudio histopatológico trans- y postoperatorio y cirugía micrográfica de Mohs. Dentro de los segundos se encuentran el 5-fluorouracilo, imiquimod, criocirugía, curetaje, electrocoagulación, terapia fotodinámica, inhibidores de la vía Hedgehog, entre otros[12].

Pronóstico

Los factores que indican mal pronóstico son: los subtipos histológicos agresivos, espesor tumoral > 1 cm, radioterapia previa, primariamente ulcerado, invasión vascular, linfática o perineural, > 6 mm en zona de alto riesgo o H, tumor recidivante, edad < 30 años y tiempo de evolución.

Las recidivas locales son más frecuentes en los primeros cinco años; la posibilidad de presentar un nuevo CBC va del 35 al 50%. Tener un cáncer de piel queratinocítico aumenta el riesgo en un 17% de tener otro en el primer año, un 35% a los tres años y un 50% a los cinco años. Aproximadamente el 36% de los pacientes tiene un segundo CBC en los primeros cinco años de seguimiento[3,4,7,11,13,14].

Existen criterios de CBC metastásico, descritos por Latter y Kessler en 1951, y son los siguientes: a) tumor primario originado en la epidermis o epitelio folicular (no en las membranas mucosas); b) tumor que se disemina a un sitio distante, no debe ser resultado de una extensión directa, y c) tumor primario y las metástasis deben tener una histología idéntica[13,15].

Las metástasis se presentan en el 0.0028-0.55% de los casos, el 60% son a linfáticos regionales, seguidos de pulmón (42%), hueso (20%), piel (10%) e hígado. La sobrevida con metástasis es de 8 meses a 3.6 años[15].

CARCINOMA ESPINOCELULAR

Introducción

También conocido como carcinoma epidermoide o epitelioma espinocelular. Es una neoplasia cutánea maligna que deriva de los queratinocitos suprabasales y que presenta crecimiento variable. Puede ser primario o surgir de alguna dermatosis previa. Es capaz de metastatizar hacia ganglios regionales y raramente hacia otros órganos. Presenta un 95% de curación si es detectado y tratado de manera adecuada[16,17].

Epidemiología

El CEC representa el segundo lugar de cáncer de piel no melanoma. En México se ha reportado una prevalencia del 17-23%, observándose en 1 de cada 1,000 pacientes dermatológicos. Su incidencia aumenta con la latitud, siendo más frecuente en zonas cercanas al Ecuador (1/100). Se ha observado que aumenta en un 2% la frecuencia del CEC por cada 1% de disminución de la capa de ozono.

Predomina en individuos de sexo masculino, con una relación 2:1, pero en México la frecuencia es similar entre hombres y mujeres[17], adultos de 50 a 60 años y fototipos claros. En pacientes jóvenes se encuentra relacionado a padecimientos genéticos como el xeroderma pigmentoso o albinismo oculocutáneo.

El factor predisponente más importante es la exposición solar. Pero la neoplasia también se observa con mayor frecuencia en pacientes postransplantados e inmunosuprimidos[18].

Fisiopatogenia

Están involucrados en su fisiopatogenia la radiación UV, especies reactivas de oxígeno, alteraciones en la regulación de P53, anomalías en la función de RAS, inmunosupresión, carcinógenos físicos y químicos, trastornos inflamatorios reparativos crónicos, angiogénesis tumoral y expresión alterada del receptor de crecimiento epidérmico.

La radiación UV, UVB (290-320 nm), es el factor de riesgo más importante, especialmente aquélla que se obtiene a través de la exposición diaria y de las quemaduras solares durante la infancia[19]. Utilizar camas de bronceado involucra un riesgo relativo de 2.5 para presentar un futuro CEC.

La radiación ionizante aumenta tres veces el riesgo de contraer cáncer de piel no melanoma, guardando proporción con la dosis administrada y con un gran periodo de latencia de hasta 20 años.

La exposición a químicos como pesticidas, asfalto, alquitrán de hulla, hidrocarburos aromáticos policíclicos y arsénico orgánico trivalente de aguas contaminadas también aumenta el riesgo de contraer CEC, presentando periodos de latencia de 20 a 40 años[20].

Existe un riesgo ocupacional con trabajos al aire libre como los pilotos, individuos que participan en la industria textil, marineros, agricultores y radiólogos.

La infección por el virus del papiloma humano, con las cepas oncogénicas 6, 11, 16 y 18, predispone a carcinomas epidermoides que se desarrollan en la región anogenital y periungueal. Si el paciente presenta coinfección con el VIH, hay un incremento en la recurrencia de la neoplasia y con el riesgo de metástasis[21].

Hay predisposición genética en pacientes con fototipos claros, pelo rojo, pecas e imposibilidad para broncearse. Asimismo, en aquellos pacientes con distintas genodermatosis, como el xeroderma pigmentoso, trastorno autosómico recesivo que se caracteriza por presentar defectos en la reparación del ADN, fotosensibilidad y cáncer de piel no melanoma en edades tempranas < 20 años, y albinismo oculocutáneo, epidermodisplasia verruciforme y epidermólisis ampollosa distrófica.

Clasificación

Superficial, nodular queratósico, ulceroso y vegetante o verrugoso[17].

Cuadro clínico

Puede presentarse en cualquier superficie cutánea, cabeza, tórax, mucosa oral, uña y región anogenital. Se observa con mayor frecuencia en zonas con exposición a la luz solar. Cara (68.9%), labio inferior, mejillas (23.8%) y

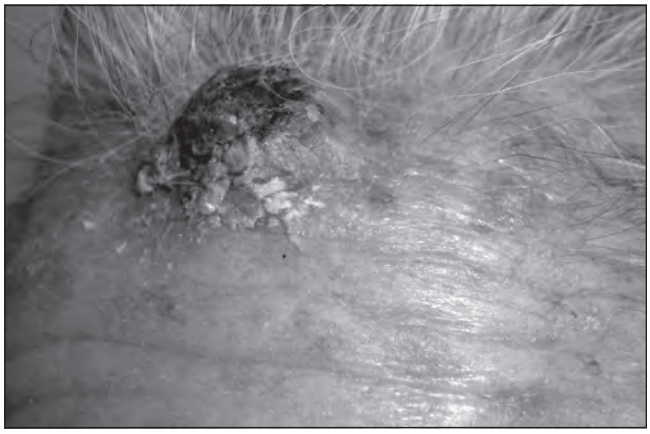


Figura 4.

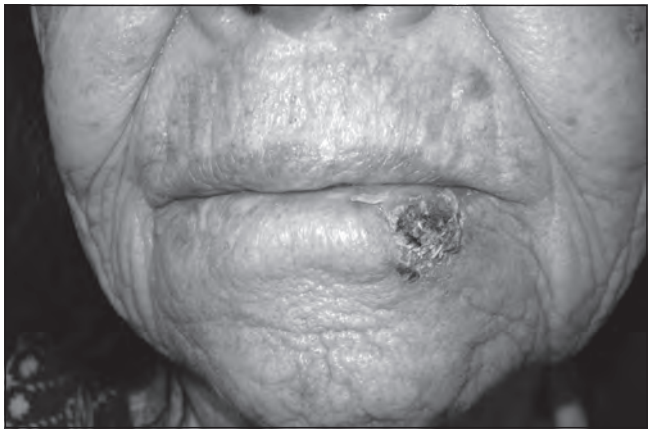


Figura 5.

pabellones auriculares. Extremidades (20-37%), tronco (9%) y piel cabelluda (5%)[17] (Fig. 4).

La forma característica es la ulcerosa, que se observa como una neoformación que inicia con una exulceración, la cual no cura con exceso de tejido de granulación, aumento progresivo de tamaño, escama en la superficie y sangrado espontáneo (Fig. 5).

La forma superficial tiene evolución lenta y se conoce como enfermedad de Bowen, la cual se caracteriza por no invadir más allá de la epidermis. Cuando esta forma clínica se observa en el pene, se conoce con el nombre de eritroplasia de Queyrat. La forma nodular queratósica se presenta como una lesión exofítica con queratina en la superficie y de manera común ulceración central (Fig. 6).

La forma verrugosa por lo general aparece sobre dermatosis crónicamente inflamadas; cuando se observa sobre una úlcera o cicatriz de larga evolución, se conoce con el nombre de úlcera de Marjolin. Finalmente, el carcinoma verrugoso se presenta como una neoformación exofítica que, dependiendo de su topografía, se divide en: papilomatosis oral florida (de la mucosa oral), condiloma acuminado de Buschke-Lowenstein (en pene, escroto o región perianal) y epitelioma *cuniculatum* (en la planta del pie)[22] (Fig. 7).

Datos histopatológicos

Se presentan masas de células de diferenciación escamosa con diferentes grados de atipia. Con grados de diferenciación celular que tienen implicaciones desde el punto de vista pronóstico: bien o mal diferenciado[23].

Dermatoscopía

El dermatoscopio aumenta la certeza diagnóstica. Las estructuras que de manera intencionada se buscan en el

Figura 6.

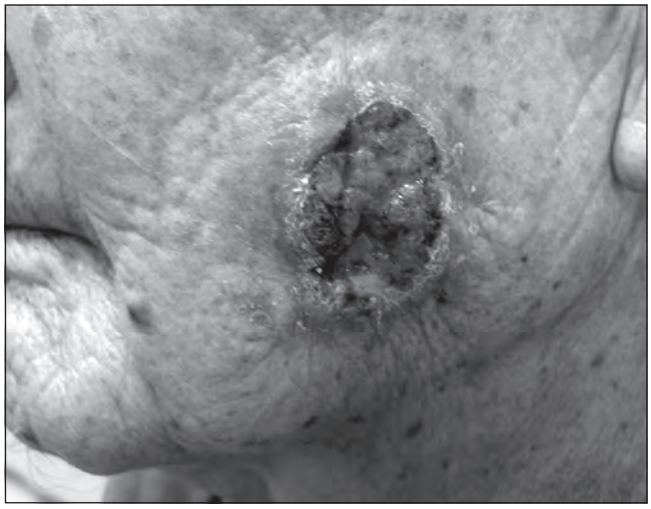


Figura 7.

Figura 8.

CEC *in situ* son la presencia de vasos puntiformes y/o glomerulares más escama. En el CEC invasor, se observan vasos en horquilla, vasos lineales-irregulares, aperturas foliculares con doble halo, áreas blancas desestructuradas y costras de queratina[24,25].

Diagnóstico diferencial

Queratosis actínica, eccema numular, psoriasis, queratosis seborreica inflamada, verruga viral, melanoma amelánico y enfermedad de Paget.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento son: la curación del tumor, preservación de la máxima función con la máxima cosmesis posible. Las características que se toman en cuenta son la topografía y el tamaño de la lesión, si los bordes se encuentran bien o mal definidos, si la lesión es primaria o recurrente, si el paciente presenta o no inmunosupresión, si el cáncer se encuentra sobre una zona previamente radiada o surge de manera secundaria a un proceso inflamatorio, si el crecimiento es rápido, la presencia de síntomas neurológicos, la profundidad o nivel de Clark y si existe involucramiento perineural, linfático o vascular.

Es necesario realizar estudios de extensión como resonancia magnética y tomografía axial computarizada cuando existe la sospecha de involucramiento perineural o para buscar metástasis ganglionares (Fig. 8).

El tratamiento quirúrgico es el tratamiento de primera elección. Consiste en quitar la lesión con un margen de seguridad de 4 mm a 1 cm dependiendo de si la neoformación reúne o no características de alto riesgo. La cirugía micrográfica de Mohs es el estándar de oro para el CEC de alto grado, con tasas de curación reportadas del 97% para CEC primario y del 94% para CEC recurrente.

También existen técnicas no quirúrgicas para tratar la neoplasia, las cuales tienen indicaciones específicas, como la radioterapia, la cual se reserva para pacientes mayores de 60 años y como terapia adyuvante en pacientes de alto riesgo cuando se presentan márgenes quirúrgicos positivos o infiltración perineural importante[26-28].

También existe tratamiento tópico aprobado por la *Food Drug Administration* reservado para pacientes que no son candidatos para cirugía o radioterapia, como 5-fluorouracilo, imiquimod e ingenol mebutato[29].

El 30-50% de los pacientes que presentaron un CEC desarrollará otro cáncer de piel no melanoma en menos de cinco años. Por eso, es necesario realizar seguimiento médico a largo plazo y fomentar la protección solar estricta.

BIBLIOGRAFÍA

1. Karimkhani C, Boyers LN, Dellavalle RP, Weinstock MA. It's time for "keratinocyte carcinoma" to replace the term "nonmelanoma skin cancer". J Am Acad Dermatol. 2015;72(1):186-7.
2. Alfaro-Sánchez A, García-Hidalgo L, Casados-Vergara R, Rodríguez-Cabral R, Piña-Osuna AK, Sánchez-Ramos A. Cáncer de piel. Epidemiología y variedades histológicas, estudio de cinco años en el noreste de México. Dermatol Rev Mex. 2016;60(2):106-13.
3. Rueda-Cadena X, Ramírez AF, Acosta-de Hart A. En: Dermatología Práctica Ibero-Latinoamericana. 2.ª ed. Tomo II. México; 2012. p. 132.1-132.132.20.
4. Vega-González MT, Granados-García M, Lara-Cruz G, Martínez-Juárez A. En: Atlas de Dermatooncología. 1.ª ed. México; 2015. p. 13-8.
5. Longo C, Pellacani G, Tomasi A, Mandel VD, Ponti G. Fibroepithelioma of Pinkus: Solitary tumor or sign of a complex gastrointestinal syndrome. Mol Clin Oncol. 2016;4(5):797-800.
6. Walling HW, Fosko SW, Geraminejad PA, Whitaker DC, Arpey CJ. Aggressive basall cell carcinoma: presentation, pathogenesis, and management. Cancer Metastasis Rev. 2004;23(3-4):389-402.
7. Alcalá-Pérez D, Medina-Bojórquez A, Torres-González S, et al. Correlación clínica, histológica y dermatoscópica del carcinoma basocelular. Rev Cent Dermatol Pascua. 2013;22(1):5-14.
8. Hernández-Zárate SI, Medina-Bojórquez A, López-Tello-Santillán AL, Alcalá-Pérez D. Epidemiología del cáncer de piel en pacientes de la Clínica de Dermato-oncología del Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua. Estudio retrospectivo de los últimos ocho años. Dermatol Rev Mex. 2012;56(1).
9. Longo C, Pellacani G, Tomasi A, Desmond V, Ponti G. Fibroepithelioma of pinkus: Solitary tumor or sign of a complex gastrointestinal syndrome. Molecular and Clinical Oncology. 2016;4(5):797-800.
10. Celíc D, Lipozencic J, Ljubojevic-Hadzavdic S, Kanizaj-Rojkovic J, Loncaric D, Borlinic T. A Giant Basal Cell Carcinoma Misdiagnosed and Mistreated as a Chronic Venous Ulcer. Acta Dermatovenereol Croat. 2016;24(4):296-8.
11. Roldán-Marín R, Carlos-Ortega B. Utilidad de la dermatoscopía en el carcinoma basocelular. Dermatología CMQ. 2014;12(4):282-7.

12. Divine J, Stefaniwksy L, Reddy R, et al. A comprehensive guide to the Surgical management of non melanoma skin cancer. Curr Probl Cancer. 2015;39(4):216-25.
13. González AR, Londoño AM, Mejía ME, Gaitan M, Pistone M, Etchichury D. Carcinoma basocelular metastásico. Experiencia de tres casos tratados con cirugía de Mohs. Dermatol Rev Mex. 2016;60(4):348-53.
14. Cesinaro AM. "Neutrophilic" Basal Cell Carcinoma. Int J Surg Pathol. 2017. [Epub ahead of print]
15. Navarrete-Isidoro O, Abad-Fernández A, López-Vime R, Jara-Chinarro B, Juretschke-Moragues MA. Pulmonary Metastasis of Basal Cell Carcinoma of the Skin. Arch Bronconeumol. 2005;41(3):169-71.
16. Alfaro-Sánchez A, García-Hidalgo L, Casados-Vergara R, Rodríguez-Cabral R, Piña-Osuna AK, Sánchez-Ramos A. Cáncer de piel. Epidemiología y variedades histológicas, estudio de cinco años en el noreste de México. Dermatol Rev Mex. 2016;60(2):106-13.
17. Barrón-Tapia T, Peniche-Rosado J, Peniche-Castellanos A, Arellano-Mendoza I, León-Drantes G, Mercadillo-Pérez P. Carcinoma epidermoide de piel en la población mexicana. Estudio epidemiológico y clínico de 508 tumores. Rev Med Hosp Gen Mex. 2004;67(2):71-7.
18. Manyam BV, Gastman B, Zhang AY, et al. Inferior outcomes in immunosuppressed patients with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck treated with surgery and radiation therapy. J Am Acad Dermatol. 2015;73(2):221-7.
19. Gallagher R, Hill G, Bajdik CD, Coldman AJ, Fincham S, McLean D. Sunlight exposure, pigmentation factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer. II. Squamous cell carcinoma. Arch Dermatol. 1995;131(2):164-9.
20. Everall J, Dowd P. Influence of environmental factors excluding ultraviolet radiation on the incidence of the skin cancer. Bull Cancer. 1978;65:241-8.
21. Gross G, Hagedorn M, Ikenberg H, et al. Bowenoid papulosis. Presence of human papillomavirus (HPV) structural antigens and of HPV 16-related DNA sequences. Arch Dermatol. 1985;121(7):858-63.
22. Peniche J. Tumores de la piel. En: Saúl A (editor). Lecciones de dermatología. 14.ª ed. México: Méndez Editores; 2001. p. 611-88.
23. Boyd A. Tumors of the Epidermis. En: Barnhill R. Dermatopathology. 3.ª ed. McGraw-Hill; 2010. p. 573.
24. Zalaudek I, Giacomel J, Bondino S, et al. Dermatoscopy of facial actinic keratosis, intraepidermal carcinoma, and invasive squamous cell carcinoma: A progression model. J Am Acad Dermatol. 2012;66(4):589-97.
25. Zalaudek I, Kreusch J, Giacomel J, Ferrara G, Catricalà C, Argenziano G. How to diagnose nonpigmented skin tumors: A review of vascular structures seen with dermoscopy: part II. Nonmelanocytic skin tumors. J Am Acad Dermatol. 2010:63(3):377-86.
26. Fu T, Aasi S, Hollmig S. Management of High-Risk Squamous Cell Carcinoma of the Skin. Curr. Treat. Options in Oncol. 2016;17(7):34.
27. National Comprehensive Cancer Network. Sqamous Cell Skin Cancer (Versión 1.2017). Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/squamous.pdf.
28. Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. N Engl J Med. 2001;344(13):975-83.
29. Morton CA, Birnie AJ, Eedy DJ. British Association of Dermatologists´guidelines for the management of squamous cell carcinoma in situ (Bowen´s disease) 2014. Br Jour Dermatol. 2014;170(2):245-60.

CAPÍTULO **42**

Melanoma maligno

H. Martínez Saíd, M.Á. Álvarez Avitia y C.M. Balch

EPIDEMIOLOGÍA

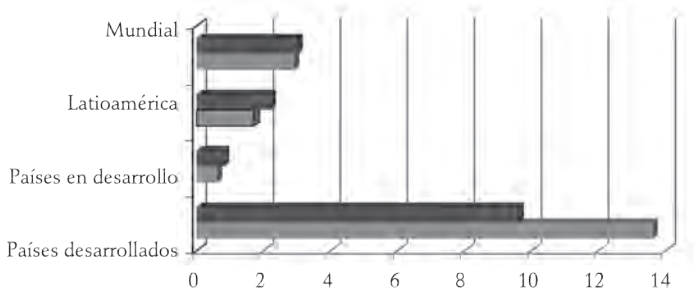
El cáncer de piel es la neoplasia más frecuente en el mundo, siendo el carcinoma de células basales (basocelular) y el carcinoma de células espinosas (epidermoide) los más frecuentes, con casi dos terceras partes de los casos, seguidos del melanoma maligno, con un 15%.

Epidemiología mundial

El melanoma es una enfermedad predominante de países desarrollados, con una estimación del 82% de los casos nuevos y un 66% de la mortalidad. La tasa de incidencia estimada es de 13.06/100,000 habitantes para los países desarrollados, 0.6/100,000 habitantes para los no desarrollados y de 1.7/100,000 para América Latina (Fig. 1). El país con mayor afección corresponde a Australia, seguido de Nueva Zelanda, Escandinavia, Alemania y los EE.UU. En América Latina, el país con mayor incidencia es Brasil, donde alcanza una tasa de 6.5 en regiones como Sao Paulo, seguido de Argentina (3.2), Chile (2.6) y México (1.2) (Fig. 2)[1].

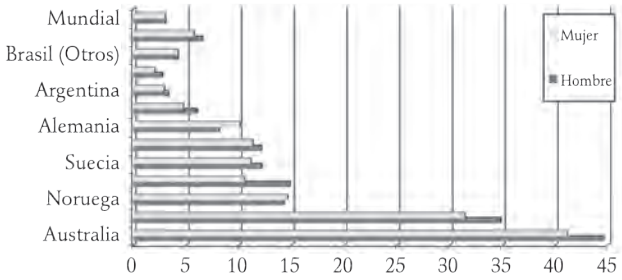
Epidemiología nacional

Según el Registro Histopatológico de las Neoplasias, en México se reportaron en 2003 un total de 14,317 casos, de los cuales el 9.34%, (1,338 casos) correspondían a melanoma. La mortalidad por esta neoplasia fue de 218 casos para el periodo descrito, con una tasa de 0.4/100,000 habitantes[2]. En 2012, según datos de la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer a través del proyecto GLOBOCAN 2012, se reportaron un total de 2,031 casos, con una distribución genérica ligeramente superior en hombres (hombres: 1,147 casos; mujeres: 884 casos). La mortalidad reportada fue de 514 casos para una tasa de 0.5/100,000 habitantes1. En nuestro país, como en el resto del mundo,



		Países desarrollados	Países en desarrollo	Latinoamérica	Mundial
ASR ASR (W) and proportions per 100.000	2008	13.6	0.6	1.7	2.9
	2012	9.6	0.8	2.2	3.0

Figura 1. Tasa por 100,000 habitantes según el grado de desarrollo económico.



	Australia	Nueva Zelanda	Noruega	Estados Unidos	Suecia	Francia	Alemania	Sud-África	Argentina	México	Brasil (otros)	Brasil (Sao Paulo)	Mundial
Mujer	41.1	31.4	14.6	10.5	12.1	11.3	10.1	4.7	2.9	2	4.2	5.7	3
Hombre	44.5	34.8	14.2	14.8	11.1	12.1	8.1	6	3.3	2.7	4.2	6.5	3

Figura 2. Tasa por 100,000 habitantes por países.

existe un incremento en la incidencia de esta neoplasia, lo cual se ve reflejado en experiencias en el Hospital General de México y la Clínica de Melanoma del Instituto Nacional de Cancerología[3,4]. La localización más frecuente correspondió a las extremidades (68.8%), y de estas las inferiores fueron las mayormente afectadas (Fig. 3).

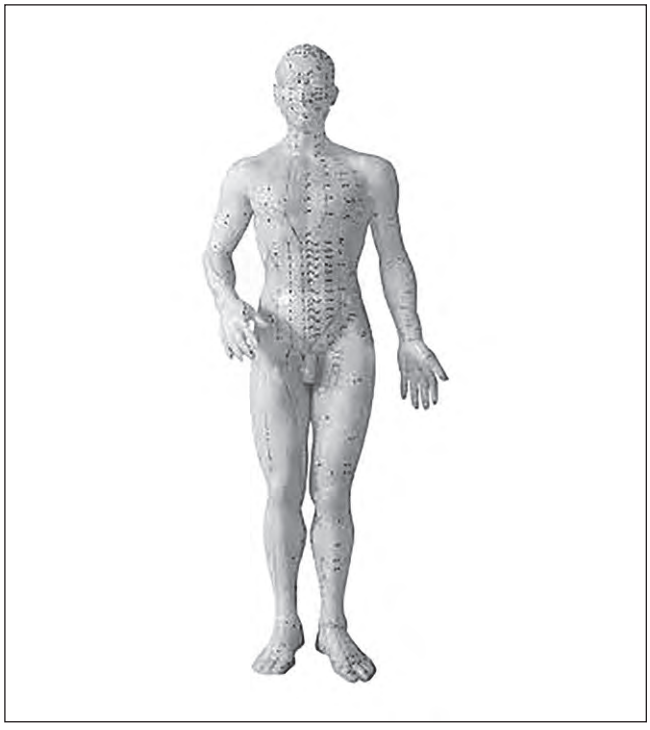


Figura 3. Localización de la lesión primaria en melanoma en México.

Asociación de características fenotípicas y demográficas con el riesgo de desarrollo de melanoma

Los siguientes factores han sido asociados con el desarrollo de melanoma cutáneo (Tablas 1-3):

- Edad y género. En el mundo ocurre más frecuentemente en adultos jóvenes y de mediana edad, y su distribución genérica es generalmente equitativa. En México, la distribución es de predominio en mujeres (60.1%) y la edad media de aparición es de 55.8 años (mediana de 57 años). Como grupo de edad, los menores de 60 años ocupan el 56.3% de la población. No existen diferencias poblacionales respecto a grupos etarios y género[4].
- Hábito constitucional. La piel blanca, en especial cabello rubio o rojo, ojos azules, presencia de pecas e incapacidad de broncearse son los factores constitucionales más frecuentemente reportados. El riesgo relativo en personas con cabello claro es de 1.6, y de 3.32 para los pelirrojos. El riesgo relativo por piel clara es de 2.29 a 2.67. En los pacientes con nevos comunes y displásico, el riesgo de melanoma también se encuentra elevado. La presencia de 100 o más nevos comunes conlleva hasta 6.89 veces mayor y de hasta 6.36 veces en los pacientes con cinco o más nevos displásicos. Los nevos congénitos son colecciones melanocíticas benignas dentro de la dermis, epidermis o ambos y, por definición, están presentes en el momento del nacimiento. La clasificación más comúnmente utilizada los divide en pequeños (< 1.5 cm y que pueden ser sujetos de escisión simple),

Tabla 1. Factores de riesgo para el desarrollo de melanoma		
Factores de riesgo y categorías de clasificación	**Riesgo relativo ajustado (IC 95%)**	**Rango**
Color de cabello (45 estudios)		
Oscuro	1.0	1.0
Rojo o rubio-rojo	3.32	(2.52-4.37)
Rojo		(2.56-5.37)
Rubio	1.96	(1.41-2.74)
Castaño claro	1.62	(1.11-2.34)
Color de ojos (37 estudios)		
Oscuro	1.0	1.0
Azul	1.47	(1.28-1.69)
Verde	1.61	(1.06-2.45)
Avellana (café claro)	1.52	(1.26-1.83)
Pecas (32 estudios)		
Densidad baja	1.0	1.0
Densidad alta	2.10	(1.80-2.45)

Tabla 2. Factores de riesgo para el desarrollo de melanoma		
Factores de riesgo y categorías de clasificación	**Riesgo relativo ajustado (IC 95%)**	**Rango**
Fototipo de piel (29 estudios)		
Oscuro (IV a VI)	1.0	1.0
Claro	2.67	(1.88-2.45)
Color de piel (30 estudios)		
Oscuro	1.0	1.0
Claro	2.29	(1.61-3.27)

Tabla 3. Factores de riesgo para el desarrollo de melanoma		
Factores de riesgo y categorías de clasificación	**Riesgo relativo ajustado (IC 95%)**	**Rango**
Nevos comunes (26 estudios)		
0-15	1.0	1.0
16-40	1.47	(1.36-1.59)
41-60	2.24	(1.90-2.64)
61-80	3.26	(2.55-4.15)
81-100	4.74	(3.44-6.53)
101-120	6.89	(4.63-10.25)
Nevos displásicos (13 estudios de casos y controles)		
0	1.0	1.0
1	1.45	(1.31-1.60)
2	2.10	(1.71-2.54)
3	3.03	(2.23-4.06)
4	4.39	(2.91-6.47)
5	6.36	(3.80-10.33)

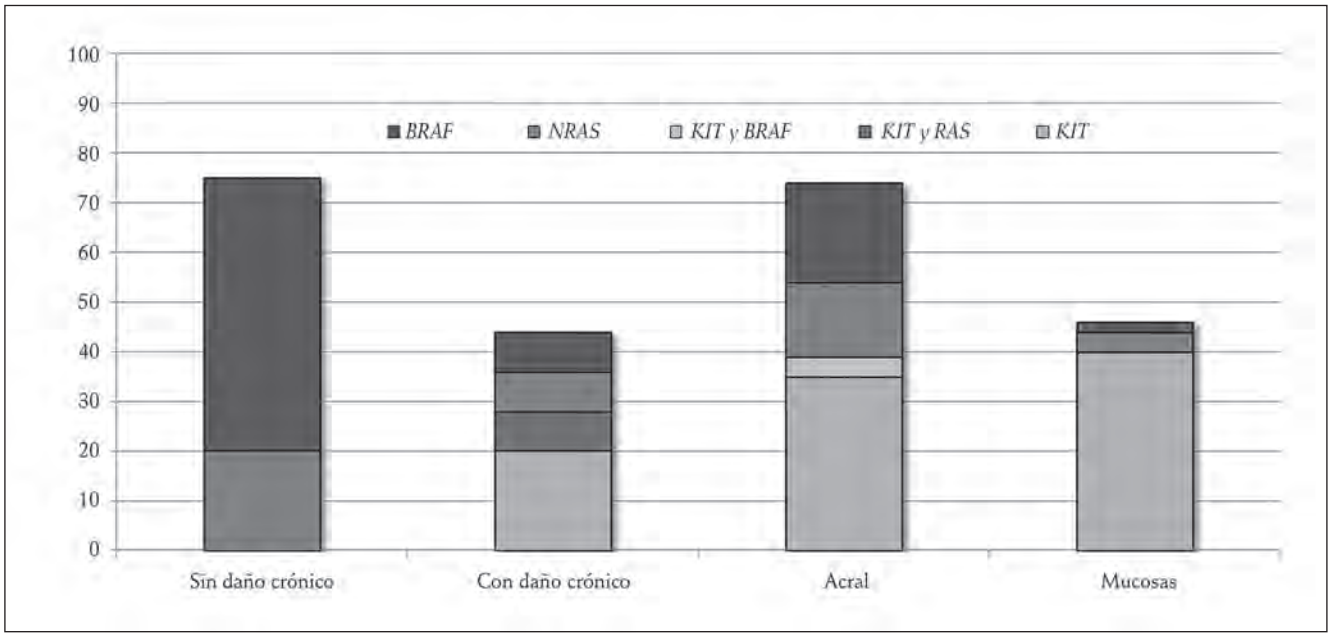


Figura 4. Mutaciones de acuerdo a los diferentes tipos de melanoma.

intermedios (entre 1.5 y 20 cm o que requieren de colgajos cutáneos o injerto) y gigantes (> 20 cm o que ameritan resección y reconstrucción en etapas). Los nevos congénitos están presentes en alrededor del 1% de los neonatos. Todas estas lesiones deben ser consideradas como precursores de melanoma independientemente de su tamaño, ya que tienen un riesgo de degeneración neoplásica proporcional a su dimensión. El nevo pequeño conlleva un riesgo del 1-2% global, aunque se han descrito reportes de hasta el 8%. El nevo melanocítico congénito gigante se asocia a un riesgo de transformación neoplásica mayor, que oscila entre el 3 y 15%, con una media de 4.5%.

- Exposición al sol y radiación ultravioleta (UV). La evidencia que basa la exposición solar como causa de melanoma se encuentra en la frecuencia elevada de casos en locaciones de población blanca con alto índice de radiación UV, el aumento del riesgo de acuerdo al tiempo de habitación en áreas de exposición solar intensa y también en personas que cambian su domicilio a áreas expuestas. Además, el riesgo de melanoma es mayor en personas con sensibilidad mayor a exposición solar, como las de los tipos de piel Fitzpatrick I a III, y ocurre más frecuentemente en áreas expuestas de la piel.
- Historia familiar. Entre un 8 y 12% de los pacientes tienen una historia familiar de la enfermedad. El riesgo relativo reportado es de 2.3 en pacientes que tienen un familiar afectado, y de 5 entre aquéllos con dos familiares afectados. La historia de melanomas en familiares, y en especial en el contexto de «nevos atípicos», antes llamados «síndrome de nevo displásico», incrementa el riesgo; otras afecciones relacionadas son el antecedente de malignidad previa y el xeroderma pigmentoso.
- Xeroderma pigmentoso. Si bien esta condición se asocia principalmente a carcinomas basocelulares y epidermoides, existe también un riesgo mayor de desarrollar melanoma.

BIOLOGÍA DEL MELANOMA

El melanoma es una neoplasia que varía considerablemente en su presentación clínica, comportamiento y pronóstico. Tomando en cuenta las características de su fase de crecimiento radial, localización y edad, se propusieron cuatro tipos predominantes: lentigo maligno melanoma, diseminación superficial, acral lentiginoso y nodular, además de los tipos raros como el desmoplásico, nevo azul maligno y melanoma originado en un nevo congénito.

Recientemente se ha propuesto una clasificación basada en los patrones de exposición a luz UV cuantificando el grado de elastosis solar en la piel circundante, para separar aquellos melanomas originados en piel con un daño crónico solar de aquéllos que se originan en la piel sin este daño. La justificación para separar estos dos melanomas se cimenta en las alteraciones genéticas de cada una de ellas.

Tabla 4. Sistema de estadificación TNM de la AJCC para el melanoma. Versión 2010

T	Grosor (mm)	Ulceración - Mitosis
Tis	NA	NA
T1	< 1.00	a: Sin ulceración y mitosis < 1 mm^2
		b: Con ulceración o mitosis > 1 mm^2
T2	1.01-2.00	a: Sin ulceración
		b: Con ulceración
T3	2.01-4.00	a: Sin ulceración
		b: Con ulceración
T4	> 4.00	a: Sin ulceración
N	**Número de ganglios metastásicos**	**Volumen metastásico**
N0	0	NA
N1	1	a: Micrometástasis
		b: Macrometástasis
N2	2 - 3	a: Micrometástasis
		b: Macrometástasis
		c: Lesiones en tránsito/satélites sin ganglios metastásicos
N3	4 o más ganglios, conglomerados, o lesiones en tránsito-satélites con ganglios positivos	
M	**Sitio**	**DHL**
M0	Sin metástasis a distancia	Normal
M1a	Piel, subcutáneo o ganglios a distancia	Normal
M1b	Pulmón	Normal
M1c	Todos los demás sitios	Normal
	Cualquier sitio	Elevada

Tabla 5. Etapas clínicas basadas en el TNM de la AJCC para el melanoma. Versión 2010

	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b/T2a	N0	M0
IIA	T2b/T3a	N0	M0
IIB	T3b/T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-4a	N1a/N2a	M0
IIIB	T1-4b	N1a/N2a	M0
	T1-4a	N1b/N2b	M0
	T1-4a	N2c	M0
IIIC	T1-4b	N1b/N2b/N2c	M0
	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

La mutación en BRAF en sumamente frecuente (70%) en los melanomas en piel sin daño solar crónico comparada con la expresión en el 15% de los melanomas originados en pieles con daño. Otro hallazgo importante es el aumento en el número de copias o mutaciones en KIT, siendo encontradas hasta en el 30% de los melanomas con daño solar crónico. Estas expresiones genéticas también se han documentado en los melanomas acrales y de mucosas[5] (Fig. 4). Las mutaciones activas en BRAF fueron descritas por el Instituto Sanger en 2002, donde se demostró que las mutaciones más frecuentes en BRAF y de mayor relevancia son E600V y V600E[6-8].

Los melanocitos son células altamente especializadas cuya función es la producción y distribución de las melaninas (biopolímeros de alto peso molecular responsables de la pigmentación de la piel, cabello y ojos). A día de hoy, más de 125 genes han sido vinculados de manera directa o indirecta con la pigmentación en los seres humanos. A pesar de que el proceso de desarrollo de los melanocitos es un continuo, éste se puede dividir en cuatro fases: especificación, migración, supervivencia y proliferación. El principal regulador de los melanocitos es MITF-M, y su función se encuentra en las cuatro fases mencionadas[9].

FACTORES PRONÓSTICOS Y ESTADIFICACIÓN

Un sistema de estadificación uniforme y estandarizado es esencial para poder establecer el pronóstico de la enfermedad, diseñar la estrategia terapéutica y comparar resultados de los mismos. En los melanomas, el sistema de TNM de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) es la herramienta más utilizada[11]. En ésta se toman en cuenta el estado del tumor primario, y la presencia o ausencia de metástasis ganglionares y a distancia. La edición más reciente de esta clasificación es del año 2017 (Tablas 4 y 5).

Pacientes sin afección linfática (estadios I-II)

Para las lesiones sin evidencia de enfermedad linfática (estadios clínicos I y II), existen diversos factores pronósticos, siendo los más importantes el nivel de profundidad de invasión (Breslow), la ulceración y el índice mitótico (Fig. 5).

Otros factores pronósticos

La edad de los pacientes con melanoma es un factor pronóstico importante, ya que se ha postulado que los pacientes mayores viven menos que los de menor edad. Además de la edad, la localización anatómica del tumor primario tiene un peso pronóstico en la supervivencia, aunque

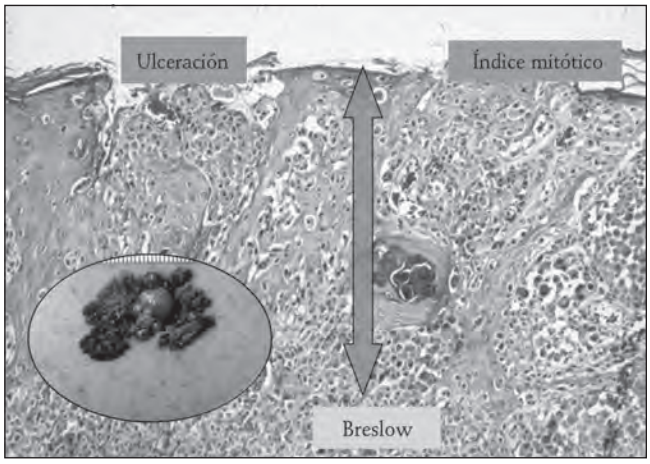


Figura 5. Principales factores pronósticos en melanoma cutáneo: Presencia de ulceración, nivel de profundidad de Breslow e índice mitótico medido en mitosis por milímetro cuadrado.

de menor valía. De hecho, cuando se pondera en el análisis la presencia de ulceración de la lesión primaria, la localización no encuentra un peso significativo[11,12]. Sin embargo, los reportes iniciales asignaban un pronóstico mejor a las lesiones localizadas en extremidades, seguidas de aquéllas en tronco y finalmente a las localizadas en la piel de la cabeza y el cuello. El género juega un papel importante, ya que las mujeres muestran una tendencia a una supervivencia más larga que los hombres. Recientemente se ha atribuido una menor incidencia de metástasis a distancia[13,14]. Se cree que la presencia de infiltrado linfocitario representa una reacción importante del cuerpo al tumor, y se ha considerado como un factor de mejor pronóstico. Los datos de regresión y vascularidad del tumor han sido reportados en algunas series, confiriéndoles diversos efectos en el pronóstico, pero a día de hoy no se ha podido determinar su impacto real.

Pacientes con afección linfática (estadio III). Metástasis ganglionares regionales o enfermedad satélite o en tránsito

La afección ganglionar en melanoma es el factor pronóstico más importante, aunque en los pacientes con depósitos secundarios en el relevo ganglionar las supervivencias encontradas son diversas. Para los pacientes con metástasis ganglionares los principales factores pronósticos son:

- Número de ganglios metastásicos.
- Volumen de depósito secundario.
- Ulceración e índice mitótico del tumor primario.
- Presencia de lesiones satélites y en tránsito.

Pacientes con afección a distancia (estadio IV)

Para los pacientes con enfermedad metastásica, los factores pronósticos identificados incluyen:

- Sitio, número de sitios metastásicos y número de metástasis.
- Género.
- Nivel elevado de deshidrogenasa láctica.
- Estado general.

EXAMEN PATOLÓGICO DE LA LESIÓN PRIMARIA

Una vez con la biopsia de la lesión, debemos esperar el reporte de patología para poder tomar una decisión en el manejo. Este capítulo escapa al detalle del análisis patológico que nos lleva al diagnóstico y lo diferencia de otras lesiones pigmentadas. Baste saber los elementos básicos que deben ser emitidos dentro del reporte para poder establecer el pronóstico y tratamiento del melanoma.

Las características que nos deben ser reportadas son:

- Patrón de crecimiento (tipo clínico-patológico).
- Nivel de Breslow (profundidad en milímetros).
- Índice mitótico (mitosis por mm^2).
- Presencia de ulceración y su extensión.
- Localización anatómica.
- Datos de regresión.
- Lesiones satélites o en tránsito.
- Márgenes y lecho de resección.
- Infiltrado linfocitario.
- Resultados de inmunohistoquímica.

Tipos clínico-patológicos

De acuerdo a sus características clínicas e histológicas, el melanoma se ha caracterizado en cuatro patrones de crecimiento:

- Melanoma de diseminación superficial (Fig. 6). Es el tipo más común en población anglosajona, representando el 70% de las lesiones. En las mujeres se caracteriza por presentarse en las piernas y espalda, mientras que en el sexo masculino es más común en la parte alta de la espalda. Tiene un pico de incidencia en la cuarta y quinta décadas de vida. La fase de crecimiento radial generalmente es de meses a años. En México ocupa el tercer lugar, con un 20%.
- Melanoma lentigo maligno (Fig. 7). Representa el 4-15% de todos los melanomas y se desarrolla a partir de la lesión conocida como lentigo maligno. Ocurre más frecuentemente en las áreas de mayor exposición solar y en pacientes en la séptima década de la vida. En la cabeza y cuello es la variedad más común a nivel mundial, aunque en nuestro medio representa sólo el 6.7%.

Figura 6. Melanoma de diseminación superficial.

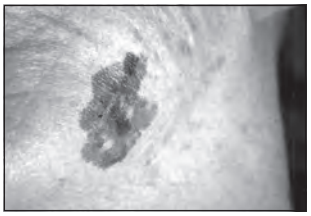


Figura 7. Melanoma lentigo maligno.

Figura 8. Melanoma acral lentiginoso.

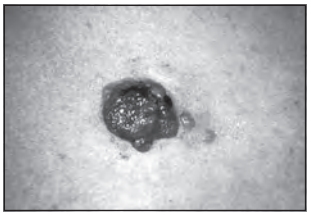


Figura 9. Melanoma nodular.

- Melanoma acral lentiginoso (Fig. 8). Característicamente ocurre en las palmas de las manos y plantas de los pies o debajo de los lechos ungueales, aunque en regiones de cabeza y cuello es el tipo asociado más frecuentemente con lesiones mucosas. En individuos de piel blanca son poco frecuentes (2-8%); sin embargo, en México es el tipo más frecuente, con más de la mitad de los casos[4].
- Melanoma nodular (Fig. 9). Es el segundo tipo más común de melanoma, tanto en México como en el resto del mundo, con una frecuencia del 15 al 30%. La diferencia con los otros subtipos es su rápida presentación, con una fase radial prácticamente inexistente. La localización más común de esta variedad es en el tronco, cabeza y cuello. Puede presentarse como una pápula, nódulo o lesión pediculada. En nuestro país es el tipo más común, con más del 50% de los casos.

Hasta el momento se desconoce el impacto real de cada uno de los tipos, ya que los otros factores pronósticos, como el nivel de invasión de Breslow o la ulceración, tienen un peso mayor.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS GENERALES

Las características a considerar para el diagnóstico de presunción de una lesión pigmentada maligna superficial se resumen con la mnemotecnia ABCD (asimetría, borde irregular, color variado y diámetro > 6 mm). Las lesiones pigmentadas benignas suelen ser simétricas y con borde regular, en contraste a las lesiones malignas. Las lesiones benignas muestran un color más o menos homogéneo, mientras que las lesiones malignas pueden mostrar cambios abruptos de coloración dentro de la lesión. Una lesión > 6 mm o que crece es sospechosa. Las lesiones tempranas generalmente son asintomáticas, y en estadios avanzados pueden ser pruriginosas, ulceradas, friables y fácilmente sangrantes. Cualquier lesión pigmentada que cambia es sospechosa y debe realizarse una biopsia. Conviene hacer una cuidadosa inspección de la totalidad de la piel y palpar al menos el trayecto entre la lesión primaria y la zona linfoportadora. En esta última se buscarán adenopatías. La dermatoscopia y la biomicroscopia con epiluminiscencia son los métodos que permiten diferenciar las lesiones tempranas y en muchos casos suponer el grosor de invasión.

Otras formas de presentación incluyen las variantes amelánicas, metástasis ganglionares y a distancia con primario no identificables.

PROTOCOLO DIAGNÓSTICO

Una vez establecido el diagnóstico de melanoma con los requerimientos mínimos de patología, se procede a la estadificación de los pacientes. Para las lesiones < 1 mm de Breslow, sin ulceración, sin datos de regresión, en fase de crecimiento horizontal y las cuales han sido llevadas a una biopsia adecuada, no serán necesarios mayores estudios de extensión, ya que la frecuencia de enfermedad metastásica regional y a distancia es del 1%. Para las lesiones entre 1 y 4 mm o aquéllas < 1 mm con datos de alto riesgo (ulceración, regresión, índice mitótico < 1 mitosis por mm2) están indicados como estudios de extensión las pruebas de función hepática y la telerradiografía de tórax. Para aquellas lesiones > 4 mm o con evidencia clínica de enfermedad metastásica regional o a distancia, se solicitará tomografía computarizada o por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET-CT). La TC deberá ser de tórax y abdomen-pelvis, y la PET-CT, de cuerpo entero, incluyendo las extremidades. Para las lesiones en cabeza, cuello y tórax superior, se incluirá la parótida, el cuello y el mediastino. Se solicitarán tomografías o resonancia magnética de cráneo, gammagrama óseo u otros estudios especiales sólo en el caso de sospecha clínica de afección neoplásica.

TRATAMIENTO

Tratamiento de la enfermedad local

La mortalidad del melanoma está inicialmente determinada por el grosor de la lesión, presencia de ulceración, metástasis linfáticas, sitio de afección y sexo del paciente[10]. En las décadas de 1970 y 1980 se enfatizó el uso de resecciones amplias con una gran morbilidad, alto costo

Tabla 6. Recomendación de extensión de márgenes de lesión primaria en melanoma

Recomendaciones actuales en los márgenes de resección de la lesión primaria (cm)					
Breslow	**Reino Unido (MSG)**	**OMS**	**Sydney Melanoma Unit**	**Dutch (MSG)**	**INCAN CoNEM**
In situ	0.2-0.5	0.5	0.5	0.2	0.5
< 1 mm	1	1		1	1
1-2 mm	1-2		1		
2-4 mm	2-3	2		2	2
> 4 mm			2		

cosmético y económico, y sin un impacto real en el control local ni la supervivencia de los enfermos; en sentido inverso, una resección marginal aumentará la recurrencia local, las lesiones en tránsito y satélites, con un impacto negativo en la supervivencia de los enfermos. Hasta la fecha los márgenes de resección de la lesión primaria continúan siendo materia de debate.

La información existente se deriva de cinco estudios prospectivos aleatorizados comparativos, un metaanálisis y una revisión sistemática: el estudio sueco de Ringborg[15], el del Intergrupo de Melanoma de Karakousis y Balch[16], el de Veronesi (Organización Mundial de la Salud [OMS])[17], el del Grupo de Estudio de Melanoma del Reino Unido conducido por Thomas[18] y el estudio francés de Khayat[19]; la revisión sistemática fue realizada por Sladden[20], y el metaanálisis, por Lens[21]. En todos ellos se compara el efecto de los márgenes de resección sobre el control local y la supervivencia. Los márgenes de resección estudiados son de 1 versus 3, 2 versus 4 y 2 versus 5 cm. Una limitante para la emisión de recomendaciones finales de estos estudios es que se analizan, además de márgenes de resección diferentes, grupos diversos de riesgo. El estudio del Intergrupo de Melanoma analiza los pacientes con grosor intermedio (1-4 mm); los estudios de la OMS, a los pacientes con < 2 mm; el inglés, a los pacientes con Breslow > 2 mm, y el estudio sueco, a los pacientes con niveles entre 0.8 y 2 mm. Hasta la fecha no hay un estudio que compare exclusivamente a los pacientes < 1 mm de Breslow y aquéllos > 4 mm, o que lo hagan de acuerdo a la estadificación final de 2010 de la AJCC.

En los cinco estudios el principal indicador del margen quirúrgico fue el grosor de la lesión o nivel de Breslow; otros factores pronósticos no fueron considerados claves para esta decisión, aunque en ellos se han excluido a los melanomas de cabeza y cuello, en los cuales las recomendaciones se encuentran con la limitante de la amplitud de tejido resecado.

Los resultados de los cuatro estudios no encuentran una diferencia en los eventos de supervivencia ni control local de la enfermedad entre los márgenes de resección reducidos y los amplios. Es de destacar que los estudios inglés y sueco encuentran una mayor incidencia de recurrencias locorregionales sin impacto en la supervivencia.

Una vez conocida la profundidad de la lesión (Breslow), se planteará la resección con márgenes establecidos a sugerencia de los estudios previos: para las lesiones *in situ*, un margen de resección de 5 mm será considerado suficiente; para las lesiones con Breslow < 2 mm, un margen de 1 cm será considerado adecuado, y las lesiones > 2 mm de Breslow requerirán ser tratadas con al menos 2 cm de resección. Estas recomendaciones se emiten de acuerdo a la OMS, el grupo de estudio holandés, el grupo de estudio del Reino Unido, y el Grupo de Consenso Nacional en Melanoma de México (CoNEM)[22]. Sólo difieren en el margen de resección recomendado por la Unidad de Melanoma de Sydney, en la cual se sugiere un margen de resección menor para las lesiones < 4 mm (1 cm) (Tabla 6).

Las lesiones en la región facial deberán seguir en términos generales las mismas recomendaciones emitidas anteriormente, aunque en aquellos casos en los que la resección o reconstrucción sea limitada por las estructuras adyacentes, se podrían reducir los márgenes al mínimo recomendado. Aunque la limitante estética no es de primer orden en los melanomas, deberá ser tomada en cuenta en los casos limítrofes.

Tratamiento de la enfermedad regional

El principal factor pronóstico en los pacientes con melanoma es la presencia de metástasis ganglionares, disminuyendo en el 40% la supervivencia global. En el manejo de los pacientes con melanoma, una vez resuelto el manejo de la lesión primaria, se deberá resolver el estado ganglionar del paciente. De esta forma podemos dividir a los pacientes en dos grandes rubros en su evaluación inicial: aquéllos que se presentan con ganglios clínicamente negativos y aquéllos que se presentan con ganglios clínicamente positivos.

Pacientes con metástasis regionales (metástasis ganglionares)

Los pacientes con metástasis ganglionares en el momento del diagnóstico alcanzan el 25% de la totalidad vista en la Clínica de Melanoma del Instituto Nacional de Cancerología[4], y el 3.8% de la base de datos de la AJCC[23]. Estos pacientes representan un grupo heterogéneo de pobre pronóstico, en el que la supervivencia depende del número de ganglios linfáticos afectados, el volumen metastásico (macro vs. micrometástasis) y la presencia o ausencia de otro tipo de diseminación linfática, como las lesiones en tránsito o satélites.

El manejo inicial de estos pacientes estará dirigido a establecer la extensión de la enfermedad y la confirmación histológica de la metástasis ganglionar[24]. Los pacientes con metástasis ganglionares deberán ser estudiados extensamente en busca de otros sitios de afección. El análisis básico debe incluir pruebas de función hepática completa con determinación de DHL, biometría hemática completa, TC o PET-CT. Se reservará el análisis encefálico con resonancia magnética sólo para aquellos casos en los cuales se sospeche clínicamente.

La biopsia por aspiración con aguja fina revela el diagnóstico en un 80% de los casos de manera sencilla[25]. En los casos en los cuales no se ha podido establecer un diagnóstico histológico adecuado en el preoperatorio, se sugiere el análisis transoperatorio antes de decidir la disección formal del área linfoportadora. Si la sospecha es alta y la confirmación pudiera retrasar el manejo del paciente, se sugiere proceder al tratamiento.

El tratamiento de los pacientes con metástasis ganglionares por melanoma es quirúrgico y se basa en la remoción del relevo ganglionar afectado (disección linfática). El tipo de disección continúa siendo materia de debate, y dependerá del sitio afectado, extensión y volumen de la enfermedad, así como del estado del paciente[26].

Pacientes sin metástasis regionales (ganglio centinela)

La mayoría de los pacientes con diagnóstico de melanoma son vistos sin afección ganglionar en el momento del diagnóstico[4,11]. El patrón de diseminación del melanoma cutáneo es altamente predecible, siendo los relevos ganglionares el principal sitio de metástasis.

Hace dos décadas, en la década de 1980 e inicios de la de 1990, los pacientes sin evidencia de afección ganglionar eran llevados a disecciones electivas con el beneficio supuesto de eliminación de depósitos secundarios microscópicos y mejoría en la supervivencia. Así se establecía que el riesgo de metástasis ganglionar era directamente proporcional a la profundidad de invasión, y de esta forma se seleccionaba a los enfermos que eran candidatos a realizarse una disección electiva. Después de los estudios de la Clínica Mayo[27], el Intergrupo de Melanoma[28] y la OMS[29], se logró concluir que los pacientes no obtenían el beneficio esperado en términos de supervivencia ni de control de la enfermedad, por lo que, aunado a la introducción del ganglio centinela, estas prácticas médicas fueron abandonadas. En 1990, durante el cuadragésimo tercer simposio anual de la *Society of Surgical Oncology* en Washington D.C., Morton introduce el concepto de *ganglio centinela en melanoma*, y a partir de esa fecha se ha consolidado como una herramienta diagnóstica y de estadificación invaluable[30].

Se define nominalmente como ganglio centinela al «primer ganglio o grupos de ganglios que reciben el drenaje aferente de un tumor primario», y operativamente se precisó como «aquel o aquellos ganglios azules, calientes y/o con una radioactividad > 10% del ganglio más caliente». Estas definiciones se basaron en la técnica descrita por los grupos europeos, americanos y australianos, la cual concuerda con el desarrollo de la técnica en la Clínica de Melanoma del Instituto Nacional de Cancerología, así como del CoNEM[31,32].

Los pacientes candidatos a ganglio centinela deben cumplir con dos objetivos básicos: a) ganglios clínicamente negativos y b) un índice de Breslow > 1 mm de profundidad. En los pacientes con un Breslow < 1 mm pero con datos de ulceración, índice mitótico > 1 mm^2 y aquéllos en los que el Breslow fue obtenido en una biopsia por rasurado, o el cual sea incongruente con la imagen clínica, se sugiere determinar el estado ganglionar mediante esta técnica. Todos los ganglios considerados como centinelas deben ser analizados bajo hematoxilina-eosina y al menos un marcador de inmunohistoquímica (HMB-45, melan A y/o proteína S-100).

A la fecha los beneficios de la determinación de ganglio centinela se resumen en una mejor etapificación y la selección de grupos de riesgo para tratamiento adyuvante, además del beneficio teórico de detección y remoción de depósitos tempranos de enfermedad metastásica.

El manejo convencional de los pacientes con ganglio centinela negativo es la observación. En cambio, los pacientes con ganglio centinela positivo deberán ser incluidos en protocolos de terapias adyuvantes sistémicas y a una disección complementaria del área afectada.

Radioterapia

La radioterapia adyuvante a las áreas ganglionares disecadas por melanoma ha sido incorporada sistemáticamente en un esfuerzo de control regional, pues ésta

parece disminuir a la mitad la tasa de recurrencia local posdisección terapéutica, la cual ha sido reportada con una media del 20%. Actualmente se recomienda únicamente ofertar adyuvancia a base de radioterapia sólo cuando hay enfermedad extracapsular, conglomerado ganglionar (fenómeno de extensión extracapsular) y a todos los primarios de cabeza y cuello. Con mayor discusión, el número de ganglios afectados podría ser una indicación si se encuentran más de cuatro ganglios afectados[33,34].

Tratamiento del melanoma metastásico

El tratamiento del melanoma metastásico es difícil, ya que ningún tratamiento hasta la fecha conduce a una supervivencia a largo plazo. La cirugía y algunas veces la radiación son los medios más útiles para alcanzar el control local en pacientes seleccionados.

Las metástasis cerebrales de melanoma son el tercer sitio en frecuencia de metástasis a distancia después de tejido subcutáneo y ganglios linfáticos. En el 75% de los casos las lesiones metastásicas son múltiples. Sin tratamiento, la supervivencia media es de apenas 3-4 semanas, pero en pacientes seleccionados con enfermedad accesible, la cirugía puede ser una buena opción terapéutica. La mejor opción en pacientes con metástasis cerebrales está por definirse, ya que el estado general y el nivel de afección cerebral es lo más importante. Las opciones variarían de radioterapia a cráneo total con o sin radiocirugía y con o sin temozolomida.

En las metástasis al tracto digestivo, pulmonares y de tejidos blandos, cuando son únicas, la cirugía puede ofrecer una alternativa, mientras que en los casos de afección múltiple la quimioterapia será la mejor elección.

Diferentes protocolos de quimioterapia se han utilizado con diversos resultados, aunque casi todos malos, con una tasa de respuesta que no supera el 20% y una duración de respuesta de menos de 6 meses. El agente más utilizado es la dacarbazina y la combinación carboplatino-taxol.

El tratamiento actual del melanoma metastásico de basa en la utilización de inhibidores BRAF-MEK o de PD-L1 (inmunoterapia). La decisión se basará en la determinación inicial de la mutación somática BRAF V600E, que se encuentra hasta en el 70% de los melanomas inducidos por el sol y en el 30% de los melanomas acrales.

El tratamiento con inhibidores BRAF-MEK (dabrafenib-trametinib) conlleva una tasa de respuesta de hasta el 70% a 36 meses[35], mientras que el tratamiento con inmunoterapia (pembrolizumab o nivolumab), alrededor del 65% a 48 meses[36].

BIBLIOGRAFÍA

1. Globocan 2012. International Agency for Research on Cancer. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx?country=900#
2. Registro Histopatológico de las Neoplasias en México. Ed. 2003. Dirección General Adjunta de Epidemiología. Secretaria de Salud. México.
3. Parada RJ, Corona PB, Dorantes GL. Melanoma maligno cutáneo. Perfil epidemiológico en México. GAMO. 2003;17-22.
4. Martínez-Saíd H, Cuellar-Hubbe M, Barrón Velásquez E, et al. ["Epidemiology of cutaneous melanoma in México (1980-2002)"]. Eur J Surg Oncol. 2004;30(2):163.
5. Curtin JA, Busam K, Pinkel D, et al. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. J Clin Oncol. 2006;24(26):4340-6.
6. Wellbrock C, Hurlstone A. BRAF as therapeutic target in melanoma. Biochem Pharmacol. 2010;80(5):561-7.
7. Flaherty K, McArthur G. BRAF, a Target in Melanoma. Implications of Solid Tumor Drug Development. Cancer. 2010;116(21):4902-13.
8. Fecher M, Cummings S, Keefe M, et al. Toward a molecular classification of melanoma. J Clin Oncol. 2007;25(12):1606-20.
9. Merlino G, Hearing VJ. En: Cutaneous Melanoma. 5.ª ed. QMP, Inc; 2009.
10. Gershenwald J, Scolyer R, Hees K, et al. Melanoma of Skin in AJCC Staging Manual. 8.ª ed.; 2017. p. 563-85.
11. Martínez-Saíd H, Cuellar-Hubbe M, Barrón Velásquez E, et al. [Prognostic evaluation based in the 2002 AJCC staging system in Mexico (Analysis of 572 patients)]. Eur J Surg Oncol. 2004;30(2):163 [abstract].
12. McMasters KM, Edwards MJ, Ross MI, et al. Ulceration as a predictive marker for response to adjuvant interferon therapy in melanoma. Ann Surg. 2010;252(3):460-5.
13. Gershenwald JE, Balch CM, Soong SJ, Thompson JF. Prognostic Factors and natural history of Melanoma. En: Cutaneous Melanoma. 5.ª ed. QMP; 2009.
14. Joosse A, de Vries E, Eckel R, et al. Gender Differences in Melanoma Survival: Female Patients Have a Decreased Risk of Metastasis. J Invest Dermatol. 2011;131(3):719-26.
15. Cohn-Cedermark G, Rutqvist LE, Andersson R, et al. Long term results of a randomized study by the Swedish Melanoma Study Group on 2-cm versus 5-cm resection margins for patients with cutaneous melanoma with a tumor thickness of 0.8-2.0 mm. Cancer. 2000;89:1495-501.
16. Balch CM, Soong SJ, Smith T, et al. Long-term results of a prospective surgical trial comparing 2 cm vs. 4 cm excision margins for 740 patients with 1-4 mm melanomas. Ann Surg Oncol. 2001;8(2):101-8.
17. Veronesi U, Cascinelli N, Adamus J, et al. Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma: comparison of excision with margins of 1 or 3 cm. N Engl J Med. 1988;318:1159-62. [Erratum, N Engl J Med. 1991;325:292].
18. Thomas MJ, Newton-Bishop J, A'Hern R, et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma. N Engl J Med. 2004;350(8):757-66.
19. Kahyat D, Rixe O, Martin G, et al. Surgical margins in cutaneous melanoma (2 cm vs 5 cm for lessions measuring less than 2.1 mm thick). Cancer. 2003;97(8):1941-6.
20. Sladden MJ, Balch C, Barzilai DA, et al. Surgical excision margins for primary cutaneous melanoma. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(4):CD004835. Review.
21. Lens MB, Nathan P, Bataille V. Excision margins for primary cutaneous melanoma: updated pooled analysis of randomized controlled trials. Arch Surg. 2007;142(9):885-91.
22. Martínez-Saíd H, Toussaint S, Gutiérrez-Vidrio R, et al. Manejo de la lesión primaria. Consenso Nacional de Expertos en melanoma. GAMO. 2005;4(Suppl 2):18-9.
23. Balch CM, Soong SW, Gershenwald J, et al. Prognostic Factors Analysis of 17,600 Melanoma Patients: Validation of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging System. J Clin Oncol. 2001;19(16):3622-34.
24. Tsao H, Atkins M, Sober J. Management of Cutaneous Melanoma. N Engl J Med. 2004;351(10):998-1012.
25. Perry MD, Gore M, Seigler HF, Johnston WW. Fine Needle Aspiration Biopsy of Metastatic Melanoma: A Morphologic Analysis of 174 Cases. Acta Cytol. 1986;30(4):385-96.
26. Warga J, Tanabe K. Surgical management of melanoma. Hematol Oncol Clin N Am. 2009;23:565-81.
27. Sim FH, Taylor WF, Pritchard DL, Soule EH. Lymphadenectomy in the management of stage I melanoma: A prospective randomized study. Mayo Clin Proc. 1986;61(9):697-705.
28. Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC, et al. Delayed regional lymph node dissection in stage I melanoma of the skin in lower extremities. Cancer. 1982;49(11):2420-30.

29. Morton DL, Duan-Ren W, Wong J, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch Surg. 1992;127:392-9.
30. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch Surg. 1992;127(4):392-9.
31. Martínez-Saíd H, Kon-Jara X, Altamirano LJ, et al. [The use of technecium-99 rhenium colloid in Sentinel Node Biopsy for Melanoma]. Eur J Surg Oncol. 2004;30(2):211.
32. Padilla Longoria R, Alfeiran RA, Martínez-Saíd H, et al. Manejo de los relevos ganglionares y ganglio centinela en melanoma. Consenso Nacional de Expertos en Melanoma 2004. GAMO. 2005;4(supl 2):20-3.
33. Shuff JH, Siker ML, Daly MD, Schultz CJ. Role of radiation therapy in cutaneous melanoma. Clin Plast Surg. 2010;37(1):147-60. Review.
34. Testori A, Rutkowski P, Marsden J, et al. Surgery and radiotherapy in the treatment of cutaneous melanoma. Ann Oncol. 2009;20 Suppl 6:vi22-9. Review.
35. Yushak M, Chapman P, Robert C, Kudchadkar R. Systemic Therapy options for patients with unresectable melanoma. ASCO Educational Book; 2017.
36. O'reilly A, Larkin J. Checkpoint inhibitors in advanced melanoma: effect on the field of immunotherapy. Expert Rev Anticancer Ther. 2017;17(7):647-55.

CAPÍTULO 43

Tumores primarios malignos del sistema nervioso central

A. Juárez Ramiro y D.E. Lee Cervantes

INTRODUCCIÓN

Los tumores primarios del sistema nervioso central (SNC) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias que se originan a partir de los distintos subtipos celulares presentes en el tejido cerebral, con un comportamiento biológico heterogéneo.

A diferencia de otro tipo de neoplasias, como el cáncer de mama o de pulmón, su incidencia es relativamente baja; sin embargo, se ha incrementado en los últimos 50 años según los registros del *Central Brain Tumor Registry of the United States,* sin haber logrado identificar de manera precisa su etiología.

Son tumores poco frecuentes, ya que corresponden sólo el 2% de todos los tipos de cáncer; sin embargo, están asociados con una alta tasa de morbilidad y mortalidad.

Este tipo de neoplasias se caracteriza por tener un curso recidivante y en la mayoría de los casos potencialmente fatal.

Los subtipos histológicos más comunes son el glioblastoma multiforme (GBM), que ocupa el 70% de estos tumores, y el astrocitoma anaplásico (15%).

No existen factores de riesgo bien establecidos; sin embargo, se ha identificado la exposición a radiación ionizante como un posible factor etiológico.

Las manifestaciones clínicas dependerán del área del cerebro directamente involucrada, y pueden ser diversas: cefalea, síntomas de hipertensión intracraneana, vértigo, alteraciones motrices, sensitivas, entre otras. El diagnóstico se realiza mediante distintos estudios de imagen, principalmente con resonancia magnética (RM), aunque pueden emplearse estudios adicionales como la tomografía computarizada (TC) y la tomografía por emisión de positrones (PET). El manejo mediante una intervención quirúrgica completa, siempre que sea posible, será el primer paso a realizar. El tratamiento estará dirigido a prolongar la supervivencia, disminuir la recurrencia y buscar la mínima comorbilidad asociada.

EPIDEMIOLOGÍA

La tasa de incidencia para los tumores malignos del SNC es de 7.18 casos/100,000 habitantes, con un total de 117,906 tumores incidentes[1]. Se estima que 26,070 casos nuevos serán diagnosticados en los EE.UU. en 2017.

Desde el nacimiento una persona tiene un riesgo aproximado del 0.6% de ser diagnosticada con un tumor del SNC en algún momento de su vida, según los reportes del *Surveillance Epidemiology and End Results* (SEER) 2011-2013[4].

La tasa de incidencia mundial ajustada para la edad en 2012 fue de 3.4/100,000. Se ha observado un pico de incidencia de los tumores malignos cerebrales a los 50 años de edad, aunque la incidencia continúa elevándose conforme se incrementa la edad. La mayoría de estos tumores se presentan a partir de los 45 años.

La tasa de incidencia por género en hombres fue de 3.9/100,000 y en mujeres de 3.0/100,000. Esto representa un estimado de 139,608 casos en hombres y de 116,605 en mujeres de tumores malignos primarios del SNC a nivel mundial durante el año 2012[2].

Se presentan con mayor incidencia en países desarrollados (5.1/100,000) en comparación con países menos desarrollados (3.0/100,000).

Existe una mayor incidencia de tumores malignos cerebrales en pacientes de raza negra y menor incidencia en la población asiática y nativos americanos/de Alaska, siendo intermedia en hispanos.

La tasa de mortalidad anual en los EE.UU. entre 2009 y 2013 fue de 4.32/100,000, con 73,450 muertes atribuidas a estos tumores. Un estimado de 16,947 muertes serán atribuidas a tumores cerebrales malignos en los EE.UU. en 2017[3].

La tasa de supervivencia a los cinco años en los EE.UU. después del diagnóstico de un tumor maligno del SNC es del 34.7%: 33.5% para hombres y 36.1% para mujeres, según los registros del SEER 1995-2013[5].

La supervivencia en este tipo de tumores también va a estar determinada por la edad, histología y comportamiento tumoral.

La supervivencia a cinco años por edad en el momento del diagnóstico es del 73.8% para edades comprendidas entre 0 y 9 años; del 61.5% entre 20 y 44 años; del 33.5% entre 45 y 54 años; del 18.5% entre 55 y 64 años; del 11.2% entre 65 y 74 años, y del 6.3% para personas con 75 años o más[5].

La tasa de prevalencia para tumores malignos cerebrales fue del 61.9/100,000 en 2010. Se estimó que más de 138,054 personas se encontraban vivas con diagnóstico de cáncer primario del SNC en los EE.UU. en 2010[6].

En México, según el Registro Histopatológico de Neoplasias, la proporción de casos nuevos fue del 1.3%: 56% en hombres y 44% en mujeres[7]. El Globocan en 2012 reportó en México 4,446 casos nuevos (3%) y una mortalidad de 2,237 casos (2.8%), así como una prevalencia de 6,527 casos[8].

En una revisión de 10 años en derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social, se identificó una mayor mortalidad a los 41 años de edad (56.4%) durante el primer año después de la resección quirúrgica y en mayores de 61 años de edad[9].

Un estudio sobre la incidencia de tumores intracraneales realizado en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Occidente Guadalajara mostró una tasa de tumores intracraneales de 16/100 ingresos y una mortalidad de 3/1,000 ingresos[10].

PATOGÉNESIS MOLECULAR

En los últimos años se ha realizado un importante avance en la comprensión de los mecanismos fisiopatogénicos de los tumores cerebrales.

El proceso mediante el cual se lleva a cabo la transformación maligna requiere de la acumulación de múltiples mutaciones genéticas y la desregulación de las diferentes vías de señalización. Particularmente en el caso del glioblastoma existen distintas alteraciones genéticas y mutaciones dependiendo de si se trata de un glioblastoma primario, es decir, aquél que se origina de *novo*, o de un glioblastoma secundario, esto es, aquél que progresa a partir de un glioma de bajo grado. El glioblastoma primario se caracteriza por tener amplificación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), pérdida de la heterocigosidad (LOH) del cromosoma 10q, deleción del homólogo de fosfatasa y tensina en el cromosoma 10 (*PTEN*) y deleción de p16[11]. Los glioblastomas secundarios, en cambio, presentan mutaciones del gen supresor de tumor *p53*, sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas, anormalidades en p16 y en la vía del retinoblastoma, así como LOH del cromosoma 10q. Se han identificado mutaciones activadoras en el dominio extracelular del EGFR. Mediante la activación de las vías del factor de crecimiento, se ponen en funcionamiento distintos mecanismos transcripcionales de supervivencia, proliferación, invasión y angiogénesis[11]. *PTEN*, un gen supresor de tumor, se encuentra inactivado en el 40-50% de los pacientes con glioblastoma. Existe también un incremento en las vías que regulan la angiogénesis, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), y disregulación de la vía de Sonic Hedgehog, con activación aberrante de la autorrenovación celular de los precursores e inducción del protooncogén *N-myc,* que perpetúa el mantenimiento tumoral.

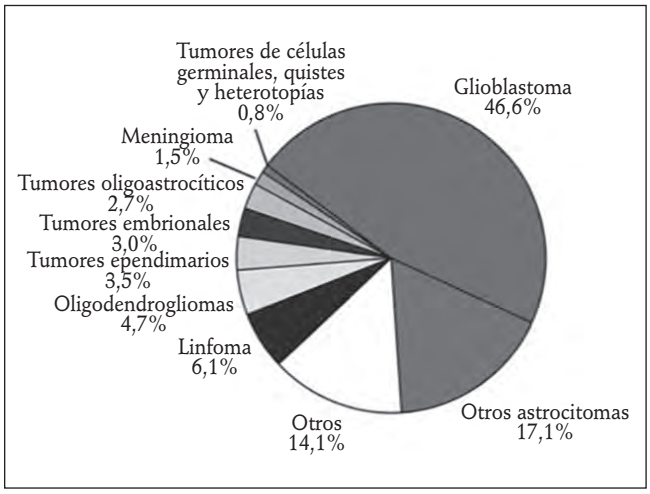


Figura 1. Histologías más comunes de gliomas malignos.

El origen celular de estos tumores es un área activa de investigación, siendo las células madre neurales un posible factor crucial. Estas células madre pueden sufrir una transformación maligna, proliferar y dar origen a un glioma maligno. Las células madre del glioma producen VEGF para promover la angiogénesis tumoral. Las células madre también están implicadas en la resistencia al tratamiento de quimioterapia y radioterapia (RT)[12].

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA Y MOLECULAR

Los gliomas son los tumores malignos cerebrales más comunes en el adulto. La Organización Mundial de la Salud creó una clasificación de los astrocitomas de acuerdo a sus características histológicas, y los dividió en cuatro grados: grado I, astrocitoma pilocítico; grado II, astrocitoma difuso; grado III, astrocitoma anaplásico, y grado IV, GBM[13].

La histología más común es el GBM, que ocupa el 46.6-60% de los tumores cerebrales malignos, y el astrocitoma anaplásico, que ocupa el 10-17.1% (Fig. 1)

Aspectos macroscópicos

En general, los GBM son tumores grandes, de más de 5 cm, con bordes regularmente definidos, confinados a un solo hemisferio cerebral, excepto cuando infiltran el cuerpo calloso y se extienden al hemisferio contralateral, lo cual forma la característica imagen en «alas de mariposa»[14,15].

Los tumores multifocales son muy poco frecuentes. Antes de considerar su presencia se debe descartar otro tipo de lesiones múltiples, como metástasis o abscesos.

Macroscópicamente, son de consistencia blanda, de color gris claro homogéneo, con zonas amarillentas y café oscuro, que corresponden a necrosis y hemorragia. Es frecuente que la necrosis tenga una distribución central y, en algunas ocasiones, derive en degeneración quística[14].

Aspectos microscópicos

El glioblastoma es un tumor altamente infiltrativo, el cual involucra la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales y ocasionalmente la sustancia gris. Está compuesto por células elongadas o irregulares, núcleos hipercromáticos y citoplasma eosinofílico. El astrocitoma anaplásico es un tumor con alta celularidad, atipia nuclear marcada e hipercromasia y mitosis sin proliferación endotelial o necrosis. Puede contener células gemistocíticas o fibrilares.

Inmunohistoquímica

El diagnóstico de esta neoplasia básicamente es morfológico; sin embargo, en algunas ocasiones se requieren tinciones de inmunohistoquímica para caracterizarlas. El anticuerpo más utilizado es la proteína glial fibrilar, que en la mayoría de los casos resulta positiva, aunque en algunas series se ha descrito su negatividad hasta en una quinta parte de los casos.

Marcadores moleculares

Promotor de la metilación de la O6 metilguanina ADN metiltransferasa (MGMT)

El gen *MGMT* está localizado en el cromosoma 10q26. Codifica la proteína reparadora del ADN que remueve los grupos alquilos de la posición O6 de la guanina. El silenciamiento epigenético de la MGMT por hipermetilación de su región promotora está asociado con pérdida de la expresión de la MGMT y disminución en la reparación del ADN[16]. La frecuencia de la MGMT metilada en el GBM es del 45% aproximadamente. En pacientes con MGMT metilado existe una diferencia en la SLP, comparados con los no metilados, al recibir tratamiento con quimioterapia alquilante y RT.

Pérdida de heterocigosidad de los cromosomas 1p y 19q

La pérdida concomitante de los cromosomas 1p y 19q resulta de la traslocación centromérica desbalanceada t(1;19)(q10;p10)[17]. Ésta se detecta en el 80% de los oligodendrogliomas, en el 60% de los oligodendrogliomas anaplásicos, en el 40% de los oligoastrocitomas y en el 10% de los astrocitomas difusos de todos los grados. La codeleción 1p/19q en oligodendrogliomas anaplásicos y oligoastrocitomas anaplásicos tiene mayor supervivencia que en los pacientes que no tienen deleción. La presencia de la codeleción 1p/19q se asocia a aumento de SLP (8.4 vs. 1.2 años) y supervivencia global (SG)(14.7 vs. 2.6 años) en los pacientes tratados con procarbazina, lomustina y vincristina (PVC) seguido de RT. La LOH 1p/19q es un marcador predictivo y pronóstico; sin embargo, está determinado en un grupo histológicamente heterogéneo.

Gen isocitrato deshidrogenasa (*IDH*)

La familia de IDH comprende tres enzimas distintas que están involucradas en la decarboxilación oxidativa de isocitrato a α-cetoglutarato, e induce factor inducible por hipoxia 1α (HIF-1α), el cual dispara el proceso angiogénico. Alrededor del 90% de las mutaciones del *IDH* involucra al gen *IDH1* y el resto al *IDH2*. La mutación más común en el 90% de los casos es la forma R132H[18]. El 70-80% de los gliomas de grado II-III y de los glioblastomas secundarios presentan mutaciones de los genes *IDH1* o *IDH2*, siendo muy rara o ausente en glioblastomas primarios. La presencia de la IDH1 mutada se asocia con un aumento en la SLP en RT y quimioterapia (PVC o temozolomida (TMZ).

FACTORES DE RIESGO

En los últimos años se ha observado un incremento en el número de casos diagnosticados, y probablemente esto se encuentra relacionado con distintos factores ambientales.

Se ha establecido una relación causal con distintos riesgos ocupacionales: en trabajadores de la industria eléctrica la exposición a campos electromagnéticos tiene un riesgo relativo del 1.5-2.5, aunque también presentan exposición a microondas, radiación por radiofrecuencia, humo de soldaduras, solventes, etc. Se ha observado un riesgo incrementado con el uso de pesticidas, bifenilospoliclorados y compuestos N-nitrosos[19].

Existe asociación con dosis altas de radiaciones ionizantes, después de tres o más dosis acumulativas, con la formación de gliomas malignos.

Un consenso de expertos concluyó que la dosis aguda baja de radiación γ incrementa el riesgo con 10-50 mSv.

El uso de aparatos celulares, equipo de radar y microondas puede incrementar el riesgo; sin embargo, hasta el día de hoy los datos de estudios no son concluyentes.

Estudios epidemiológicos de grandes y diversos grupos de casos y controles sugieren que el asma, eccema y alergias a alimentos reducen el riesgo de gliomas en el 40%. Asimismo, numerosos análisis demostraron un incremento en glioma grado III de la Organización Mundial de la Salud (OMS) con el uso de antihistamínicos. Algunos estudios reportan que los pacientes con glioma tienen niveles bajos de biomarcadores de alergia e inmunoglobulina E.

DIAGNÓSTICO

Manifestaciones clínicas

Los signos y síntomas van a estar directamente relacionados con la localización del tumor y las alteraciones en la función de las áreas implicadas. La cefalea es la manifestación más común. Se caracteriza por ser constante, de mayor intensidad en la mañana, llegando incluso a despertar al paciente, se incrementa con los cambios de posición, se localiza en la región bifrontal y en ocasiones puede aparecer junto con otros síntomas de la tríada de hipertensión intracraneal (cefalea, náusea y papiledema)[20]. El segundo síntoma más común son las crisis convulsivas, que generalmente se presentan con mayor frecuencia en lesiones de bajo grado. En ocasiones son el síntoma con el que debuta el paciente y pueden ser focales o generalizadas. Otras manifestaciones clínicas observadas en pacientes con estos tumores son: síncope secundario al aumento súbito de la presión intracraneal y disminución de la perfusión cerebral; problemas de memoria, alteraciones del estado de ánimo, cambios en la personalidad, aumento en la somnolencia, fatiga, pérdida de interés, abulia, alteraciones en la fuerza y sensibilidad, afasia, etc.

Durante la exploración física pueden encontrarse alteraciones como papiledema, hemianopsia bitemporal secundaria a compresión del quiasma óptico, déficit sensitivo y/o motor, alteraciones de la propiocepción y sensibilidad, entre otras.

Estudios de imagen

Los estudios de imagen indicados para la evaluación y respuestas de los tumores cerebrales son los siguientes[21-23].

La RM (con o sin gadolinio) es el estándar de oro en la evaluación de los tumores malignos cerebrales. Proporciona información sobre el tipo específico de tumor. En T1 se define la anatomía y debería obtenerse pre- y poscontraste. Las imágenes en T2 y FLAIR ayudan a detectar edema e infiltración del parénquima cerebral, incluida la infiltración a través del cuerpo calloso, lo cual no es infrecuente en este tipo de tumores. El patrón de reforzamiento es útil en el diagnóstico diferencial de la lesión. La RM con espectroscopia puede ayudar en la diferenciación entre el tumor y la radionecrosis, así como a evaluar respuesta y seguimiento. Es auxiliar en la selección del mejor sitio de toma de biopsia. Determina el grado de diferenciación en tumores quirúrgicamente inaccesibles. Sus limitaciones son tumores cerca de vasos sanguíneos y hueso, así como requerir mayor tiempo en su realización. La RM con perfusión (figura 2) se utiliza en la evaluación del volumen sanguíneo, velocidad y oxigenación en los tumores cerebrales.

La TC es útil para detectar involucramiento óseo, vascular y calcificaciones, para identificar metástasis de la base del cráneo, clivus o regiones cerca del *foramen magnum,* en situaciones de emergencia, cuando se requiere de un método diagnóstico más rápido que una RM, y en pacientes en quienes la RM está contraindicada debido a claustrofobia o portadores de implantes metálicos.

La PET-FDG sirve para evaluar el metabolismo dentro del tumor y en el tejido normal, ayuda en la diferenciación del tumor y la radionecrosis, pero tiene sus limitaciones. Muestra la correlación con el grado del tumor y provee el área óptima de la biopsia. Permite el mapeo de las áreas funcionales del cerebro, previo a la cirugía o RT, en conjunto con una RM funcional, con la finalidad de minimizar el daño en áreas elocuentes.

La PET-FDG tiene una sensibilidad del 71% y una especificidad del 80%, por lo que no se encuentra aprobada para evaluar malignidades en el SNC[24-25].

MANEJO ONCOLÓGICO

Cirugía

La cirugía citorreductora es un pilar fundamental en el tratamiento del paciente con un tumor maligno del SNC[26-28]. La cirugía, además de proveer muestras de tejido suficiente para el diagnóstico histopatológico preciso y su posterior caracterización mediante técnicas de genética

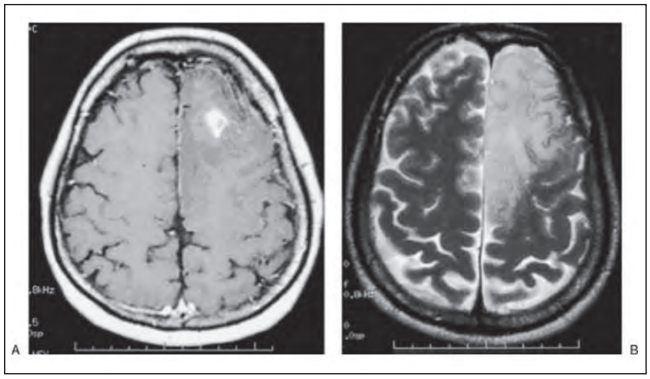


Figura 2. Resonancia magnética con perfusión de un glioblastoma multiforme.

molecular, proporciona beneficio clínico de la descompresión de las lesiones ocupantes de espacio[26-28]. La resección quirúrgica es, habitualmente, la modalidad terapéutica inicial en estos pacientes; además, es un factor pronóstico de supervivencia al lograr una resección completa del tumor[29-31]. Asimismo, una resección extensa potencia la eficacia de las terapias adyuvantes y facilita el manejo clínico de dichos pacientes. La extensión de la resección deberá ser calculada con un análisis volumétrico, del pre- y postoperatorio (24-48 h), con imágenes por RM con secuencia FLAIR.

La definición de «resección total» más aceptada es > 90%. La resección subtotal adecuada deberá considerarse cuando se logra una resección > 70% y < 90%. La craneotomía del paciente despierto, aunado al mapeo corticosubcortical y el monitoreo intraoperatorio, actualmente es el estándar de oro.

Una herramienta intraoperatoria simple y rentable para lograr una resección más extensa y segura es el empleo de fluorescencia con Acido 5-aminolevulínico (5-ALA)[32]. La fluorescencia mediante 5-ALA tiene un valor predictivo alto para detectar realce del tejido afectado por astrocitoma de alto grado, así como para evidenciar focos anaplásicos en gliomas de bajo grado. El principio subyacente es la acumulación de porfirinas fluorescentes en astrocitomas de alto grado, glioma maligno dirigido por el precursor metabólico 5-ALA.

Los pacientes no candidatos a cirugía resectiva por edad avanzada, comorbilidad en el momento del diagnóstico, estado funcional bajo en la escala de Karnosfky (< 70) o aquéllos cuya localización de la lesión imposibilita una resección amplia o subtotal serán sometidos a una biopsia estereotáxica para poder obtener un diagnóstico histopatológico adecuado.

Radioterapia

Es la base del tratamiento adyuvante, pues elimina la enfermedad microscópica residual. Agregar RT a la resección quirúrgica aumenta la SG de 3-4 a 7-12 meses, mejora el control local y retrasa la recurrencia de la enfermedad.

Para determinar el tratamiento adyuvante con RT en gliomas de alto grado, se recomienda utilizar el índice *recursive partitioning analysis* (RPA). Los pacientes quedan clasificados en seis grupos o clases conocidas como RTOG RPA clases I-VI (Tabla 1). Para ello, se toman en cuenta ocho variables: edad, histología, estado de Karnofsky, estatus mental, función neurológica, duración de los síntomas, extensión de la resección y dosis de RT.

Para los gliomas de alto grado, la RT se administra a dosis de 60 Gy en fracciones de 2 Gy[33-34]. Las principales complicaciones de la RT a holocráneo son: necrosis progresiva e irreversible, enfermedad de pequeños vasos, oclusiones vasculares, desmielinización, leucoencefalopatía, neoplasias 2º, déficit neurocognitivo, etc.

Tabla 1.

Clase	Características	SV
I-II	Astrocitoma anaplásico: edad > 50 años y estado mental normal o edad > 50 años y KPS > 70 y duración de síntomas > 3 meses	40-60 meses
III-IV	Astrocitoma anaplásico < 50 años y estado mental anormal o edad > 50 años con un KPS > 70, resección quirúrgica y buen estado neurológico funcional	11-18 meses
V-VI	Gioblastoma con edad > 50 años, KPS < 70 o gliobastoma con edad > 50 años, KPS > 70, resección quirúrgica, pero un pobre estado neurológico funcional o glioblastoma > 50 años, KPS > 70, sólo biopsia	4-6 meses

Quimioterapia

La quimioterapia juega un papel importante en la adyuvancia de los gliomas de alto grado en combinación con la RT. Sin embargo, el beneficio de la quimioterapia es modesto debido a la alta tasa de recurrencia adquirida causada por el papel de la barrera hematoencefálica, que dificulta la capacidad adecuada de penetración del fármaco, el endotelio, que es rico en bombas de eflujo, como la glicoproteína P, la microvasculatura anormal en el tumor y dosis subletales de quimioterapia, por lo que su eficacia como monoterapia es reducida.

La terapia local con láminas de carmustina (implante Oblea Gliadel, Arbor Pharmaceuticals, LLC, Atlanta, GA) fue aprobada para el tratamiento de glioma de alto grado de recién diagnóstico como un complemento a la cirugía y a la radiación, así como para el tratamiento de las recurrencias[35-37]. La quimioterapia local con las obleas de carmustina ha demostrado aumentar significativamente la supervivencia, en comparación con el placebo, en gliomas de alto grado de reciente diagnóstico[38-40] y en el GBM recurrente[40]. Los riesgos asociados con su uso incluyen edema cerebral, anomalías en la cicatrización local, infecciones intracraneales, convulsiones, aumento de la presión intracraneal, riesgo de fuga de líquido cefalorraquídeo y formación de quistes en el sitio de la resección.

La quimioterapia con temozolomida, un agente alquilante, es el estándar de tratamiento en el glioblastoma con RT en jóvenes con buen estado funcional. En combinación con RT ha demostrado mejorar la SLP y la SG de los pacientes. La dosis es de 75 mg/m^2 al día junto con la RT, y posteriormente la dosis de mantenimiento es de 150-200 mg/m^2 al día por cinco días cada 28 días por seis ciclos. Sus

principales efectos secundarios son: toxicidad hematológica, con trombocitopenia hasta en el 10-20%, linfopenia (CD4), neutropenia en el 5-15%, náuseas, anorexia, fatiga, pneumonitis, reacciones alérgicas, anemia aplásica, mielodisplasia, 2ª primarios, etc. Se recomienda profilaxis con trimetoprim/sulfametoxazol en pacientes con temozolomida + RT y esteroides.

ENFERMEDAD RECURRENTE

Las recurrencias son comunes en este tipo de tumores; a pesar de resecciones completas, el 90% van a recurrir en el sitio original. La decisión de volver a operar a un paciente debe realizarse según criterios específicos como recurrencia focal, buen estado funcional (estado de Karnofsky > 70) y que han sido seleccionados mediante un comité multidisciplinario, siendo los que más podrían beneficiarse de dicha Intervención. Tras la recaída, las alternativas de tratamiento ofrecen, en general, beneficios modestos en respuestas y un beneficio marginal en SLP y SG.

Los agentes más empleados en el tratamiento de los astrocitomas recurrentes de alto grado incluyen bevacizumab, nitrosoureas y retratamiento con temozolomida.

Bevacizumab

Bevacizumab ha demostrado su actividad clínica en estudios en fase II como agente único o en combinación con quimioterapia (irinotecan o lomustina) en pacientes con astrocitomas de grado III o IV. Asimismo, tiene un papel en la reducción de la dosis de esteroides. Se llevó a cabo un estudio en fase II, abierto, multicéntrico, aleatorizado y no comparativo (AVF3708g, estudio BRAIN) para evaluar la eficacia y seguridad de bevacizumab sólo o en combinación con irinotecan. El porcentaje de respuestas obtenidas fue del 28.2%, con una duración media de la respuesta de 5.6 meses. La supervivencia libre de progresión (SLP) a seis meses fue del 42.6%, con una SG de 9.3 meses. En el grupo con bevacizumab + irinotecan, la respuesta fue del 37.8%, con una duración media de la misma de 4.3 meses. La SLP fue del 50.3% y la SG de 8.9 meses[41-42].

Los efectos adversos grado III o más incluyeron hipertensión (8.3 y 1.3% en bevacizumab y bevacizumab más irinotecan, respectivamente), eventos tromboembólicos venosos (3.6 y 8.9%) y arteriales, hemorragia intracraneal, dehiscencia de herida quirúrgica y perforación gastrointestinal, aunque estos últimos en bajo porcentaje (< 3%)[41]. La dosis es de de 10 mg/kg bisemanal o 15 mg cada tres semanas. Existen al menos 30 estudios sobre reirradiación en gliomas malignos. La mayoría son retrospectivos y usan gran variedad de modalidades en técnicas, incluida la RT conformal, la RT estereotáctica fraccionada, la radiocirugía y la braquiterapia, con o sin quimioterapia. En pacientes altamente seleccionados, la radiocirugía y la RT estereotáctica fraccionada pueden ser una opción de tratamiento, sobre todo en tumores de pequeño volumen, de 3-3.5 cm.

PRONÓSTICO

El pronóstico en este tipo de tumores va a estar determinado por una serie de factores como la histología y el grado tumoral, siendo el glioblastoma el tumor de comportamiento más agresivo y peor pronóstico. Otros factores son: la edad del paciente en el momento del diagnóstico, ya que se observan peores desenlaces conforme se incrementa la edad; la extensión de la resección lograda, ya que la presencia de tumor residual disminuye significativamente la supervivencia del paciente; el estado funcional del paciente, y la ausencia de síntomas neurológicos, la cual se asocia a mejor pronóstico.

Los marcadores moleculares también tienen un papel en el pronóstico, siendo mejor en aquéllos con codeleción de 1p y 19q en oligodendrogliomas anaplásicos, la metilación de MGMT en aquéllos que reciben tratamiento con temozolomida y RT, y la presencia de mutación de IDH1, principalmente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ostrom QT, Gittleman H, Xu J, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2009-2013. Neuro Oncol. 2016;18(s5):iv1-76.
2. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. International Agency for Research on Cancer; 2013.
3. Centers for Disease Control and Prevention National Center for Health Statistics. Underlying Cause of Death 1999-2014 on CDC Wonder Online Database, released 2016. Data are from the Multiple Cause of Death Files, 1999-2014, as compiled from data provided by the 57 vital statistics jurisdictions through the Vital Statistics Cooperative Program.
4. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Program. DevCan database: "SEER 18 Incidence and Mortality, 2000-2013, with Kaposi Sarcoma and Mesothelioma". National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Surveillance Systems Branch, released September 2015, based on the November 2014 submission. Underlying mortality data provided by NCHS.
5. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Program. SEER*Stat Database: Incidence—SEER 18 Regs Research Data + Hurricane Katrina Impacted Louisiana Cases, Nov 2015 Sub (1973-2013 varying)—Linked To County Attributes—Total U.S., 1969-2014 Counties, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Surveillance Systems Branch, released April 2016, based on the November 2015 submission.
6. Porter KR, McCarthy BJ, Freels S, Kim Y, Davis FG. Prevalence estimates for primary brain tumors in the United States by age, gender, behavior, and histology. Neuro Oncol. 2010;12(6):520-7.
7. Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México. Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiologia. 2011.
8. GLOBOCAN 2012 (IARC). 7.7.2015.
9. Guevara Donde JE. Incidencias de gliomas malignos en derechohabientes del IMSS residentes en el estado de Veracruz. Arch Neurociencia México. 2004;9(2):80-4.
10. Corona Jiménez F. Tumores intracraneales. Incidencia en la Unidad de Cuidados Intensivos en 30 meses. Asociación de Medicina Crítica y Terapia Intensiva. 2005;19:5-6.
11. Sanai N, Álvarez-Buylla A, Berger M. Neural stem cells and the origin of gliomas. N Engl J Med. 2005;353(8):811-22.

12. Singh SK, Hawkins C, Clarke ID, et al. Identification of human brain tumour initiating cells. Nature. 2004;432(7015):396-401.
13. Reifenberger G, Kros JM, Louis DN, Collins VP. Oligodendroglioma; Anaplastic oligodendroglioma. En: Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, editores. World Health Organization Histological Classification of Tumours of the Central Nervous System, Lyon: IARC Press; 2007.
14. Conroy S, Kruyt FA, Joseph JV, et al. Subclassification of newly diagnosed glioblastomas through an immunohistochemical approach. PLoS One. 2014;9(12):e115687.
15. Kim YH, Nobusawa, Mittelbronn M, et al. Molecular classification of low grade diffuse gliomas. Am J Pathol. 2010;177(6):2708-14.
16. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefitfromtemozolomide in glioblastoma. N Engl J Med. 2005;352(10):997-1003.
17. Van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long- term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. J Clin Oncol. 2013;31(3):344-50.
18. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, Wefel JS, Blumenthal DT, Vogelbaum MA. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. N Engl J Med. 2014;370(8):699-708.
19. Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, et al. The epidemiology of glioma in adults: a "estate of the sciencie" review. Neuro Oncol. 2014;16(7):896-913.
20. Gutin PH, Posner JB. Neuro-oncology: diagnosis and management of cerebral gliomas--past, present, and future. Neurosurgery. 2000;47(1):1-8.
21. Rees JH. Diagnosis and treatment in neuro-oncology: an oncological perspective. Br J Radiol. 2011;84 Spec No 2:s82-9.
22. Scott JN, Brasher PM, Sevick RJ, Rewcastle NB, Forsyth PA. How often are non-enhancing supratentorial gliomas malignant? A population study. Neurology. 2002;59(6):947-9.
23. Cao Y, Sundgren PC, Tsien CI, Chenevert TT, Junck L. Physiologic and metabolic magnetic resonance imaging in gliomas. J Clinic Oncology. 2006;24(8):1228-35.
24. Hanson MW, Glantz MJ, Hoffman JM, et al. FDG-PET in the selection of brain lesions for biopsy. J Comput Assist Tomogr. 1991;15(5):796-801.
25. Herholz K, Pietrzyk U, Voges J, et al. Correlation of glucose consumption and tumor cell density in astrocytomas. A stereotactic PET study. J Neurosurg. 1993;79(6):853-8.
26. Stupp R, Weber DC. The role of radio- and chemotherapy in glioblastoma. Onkologie. 2005;28(6-7):315-7.
27. Smith AA, Huang YT, Eliot M, et al. A novel approach to the discovery of survival biomarkers in glioblastoma using a joint analysis of DNA methylation and gene expression. Epigenetics. 2014;9(6):873-83.
28. Prados MD, Seiferheld W, Sandler HM, et al. Phase III randomized study of radiotherapy plus procarbazine, lomustine, and vincristine with or without BUdR for treatment of anaplastic astrocytoma: final report of RTOG 9404. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;58(4):1147-52.
29. Bloch O, Han SJ, Cha S, et al. Impact of extent of resection for recurrent glioblastoma on overall survival: clinical article. J Neurosurg. 2012;117(6):1032-8.
30. Pang BC, Wan WH, Lee CK, Khu KJ, Ng WH. The role of surgery in high-grade glioma--is surgical resection justified? A review of the current knowledge. Ann Acad Med Singapore. 2007;36(5):358-63.
31. Stummer W, Tonn JC, Mehdorn HM, et al. Counterbalancing risks and gains from extended resections in malignant glioma surgery: a supplemental analysis from the randomized 5-aminolevulinic acid glioma resection study. Clinical article. J Neurosurg. 2011;114(3):613-23.
32. Feigl GC, Ritz R, Moraes M, et al. Resection of malignant brain tumors in eloquent cortical areas: a new multimodal approach combining 5-aminolevulinic acid and intraoperative monitoring. J Neurosurg. 2010;113(4):352-7.
33. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med. 2005;352(10):987-96.
34. 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. Neuro Oncol. 2003;5(4):79-88.
35. Eisai Inc. Gliadel wafer (polifeprosan 20 with carmustine implant) [prescribing information]. Woodcliff Lake, New Jersey: Eisai Inc.; 2010.
36. Valtonen S, Timonen U, Toivanen P, et al. Interstitial chemotherapy with carmustine-loaded polymers for high-grade gliomas: a randomized double-blind study. Neurosurgery. 1997;41(1):44-8.
37. Westphal M, Hilt DC, Bortey E, et al. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadelwafers) in patients with primary malignant glioma. Neuro Oncol. 2003;5(2):79-88.
38. Brem H, Piantadosi 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(8956):1008-12.
39. Sabel M, Giese A. Safety profile of carmustine wafers in malignant glioma: a review of controlled trials and a decade of clinical experience. Curr Med Res Opin. 2008;24(11):3239-57.
40. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines_): central nervous system cancers, versión 2.2013. Fort Washington, Pa: National Comprehensive Cancer Network; 2013.
41. Friedman H, Prados M, Wen P, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. J Clin Oncol. 2009;27(28):4733-40.
42. Kreisl T, Kim L, Moore K, et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. J Clin Oncol. 2009;27(5):740-5.

CAPÍTULO **44**

VIH y cáncer

J.A. Toriz Hernández

INTRODUCCIÓN

El cáncer, al igual que la infección por el VIH, constituyen dos de los más grandes desafíos a los que se enfrenta la comunidad médica y científica mundial; sin embargo, el primero es tan viejo como la historia de la humanidad y aún no se conoce del todo su etiología, por lo que carece de tratamiento etiológico; el segundo, que tiene un poco más de 30 años de existencia, con etiología conocida, tampoco posee una cura definitiva[1-4].

Relación entre la infección del VIH y la incidencia de cáncer

El cáncer y el VIH se encuentran relacionados desde muchos puntos de vista, pero entre ambos existe un puente ineludible, el sistema inmune (SI). En comparación con las décadas previas, en la actualidad el enfoque del cáncer es más integral, pues se sabe que el tumor crece en un fino balance de señales entre las células neoplásicas y su microambiente, donde se encuentran otras células como las endoteliales, fibroblastos, leucocitos, linfocitos, etc.[5,6].

Evolución del pensamiento en la relación del cáncer y el sistema inmune

Las primeras evidencias de la relación entre el cáncer y el SI datan de 1863, cuando R. Virchow planteó que el infiltrado linforreticular reflejaba el origen del cáncer en los sitios de inflamación crónica, por lo que fue el primero que involucró la inflamación dentro de esta enfermedad. Posteriormente, en la última década de ese mismo siglo, W. Coley publicó en 1893 una serie de casos en los que trató tumores malignos infiltrándolos con erisipelas y demostró que la activación del sistema inmunológico podría curar los tumores[7].

En 1900, P. Erlich enunció que en el organismo existían sustancias que protegían contra el desarrollo de los tumores, iniciando un camino cuyo postulado central era que el sistema inmunológico brindaba protección contra el desarrollo del cáncer. En la década de 1950 se obtuvieron las primeras evidencias de la inmunogenicidad de los tumores con los trabajos de Prehn y Main con el uso del metilcolantreno como carcinógeno y trasplantando los tumores; incluso propusieron la primera clasificación de los antígenos tumorales.

En la segunda mitad del siglo pasado se inició la llamada «era de oro de la inmunología», y surgieron varias teorías que explicaban, entre otros axiomas, un paradigma central en la inmunología como ciencia: la discriminación entre lo propio y lo extraño. A inicios de este siglo se amplió la teoría de la vigilancia inmunológica adaptativa con los elementos del SI innato, que también participan en la defensa contra los tumores. Paralelamente, Hanahan y su equipo publican en el año 2000 las características distintivas del cáncer; describieron seis[8]:

- Autosuficiencia en señales de crecimiento.
- Insensibilidad a la inhibición del crecimiento.
- Evasión de la apoptosis.
- Potencial replicativo ilimitado.
- Angiogénesis sostenida.
- Invasión y metástasis.

De esta forma se definen con claridad las invariantes que se observan en todas las células neoplásicas. En 2011, el mismo autor incluyó dos más[8]:

- La reprogramación metabólica.
- La evasión del SI.

Además de estas dos últimas características, estableció dos capacidades habilitantes indispensables para la iniciación y promoción del cáncer[8]:

- Inestabilidad genética.
- Inflamación como promotora del tumor.

De esta manera surgió la teoría de la inmunoedición tumoral, que resume en tres etapas evolutivas las relaciones entre el cáncer y el SI: eliminación, equilibrio y escape[9].

Agentes biológicos oncogénicos: los virus

En la relación virus-cáncer, la evolución de las teorías comenzó, precisamente, por la etiología viral, propuesta

por P. Rous en 1911, la cual no fue aceptada por la comunidad científica debido a que como los tumores no eran contagiosos no podían ser de origen infeccioso. Sucesivamente surgieron nuevas teorías como la del oncogén, la del gen supresor, la genética, la inflamación y recientemente los investigadores están enfocados en las células madres cancerosas[10].

Existen varios efectos producidos por los virus a nivel celular que son compartidos por el proceso de carcinogénesis:

- Incremento de la supervivencia celular.
- Aumento de la proliferación celular.
- Evasión del SI.

Cuando dos agentes, procesos o fenómenos utilizan para su desarrollo los mismos sustratos materiales de la célula, es posible que aparezca una relación sinérgica como resultado; sin embargo, como poseen un comportamiento de sistemas complejos (tanto la infección por el VIH como la carcinogénesis), también existen puntos críticos de regulación que perjudican este beneficio mutuo, y son susceptibles de ser identificados y utilizados como blancos terapéuticos que afecten al progreso de ambas patogenias.

Esto sugiere que pueden coexistir eventos sinérgicos en las células infectadas por virus que potencian la transformación maligna; tanto los virus como el cáncer utilizan mecanismos moleculares para evadir la defensa intracelular, por ejemplo, inducen la activad proteosomal para degradar sustancias con actividad antiviral y antineoplásica por ubiquitinación, es decir, modifican en su beneficio los mecanismos de homeostasis intracelular[11].

VIH como activación del sistema inmune y favorecedor del desarrollo del cáncer

El VIH, a pesar de ser un retrovirus, no es oncogénico per se. Estos virus, en virtud de la enzima transcriptasa inversa llevan su ARN a ADN en contra del dogma central de la biología celular y molecular, e integran dicho ADN al genoma de la célula infectada. Varios de ellos sí son oncogénicos, como el HTLV-1. No obstante, recientemente se está estudiando en profundidad el potencial oncogénico del VIH, ya que existen evidencias de que su inserción en el genoma no es al azar, sino que es dirigida a sitios donde existen genes transcripcionalmente activos. Esto pudiera conducir a desregulaciones en zonas donde existan oncogenes y genes supresores de tumores, sobre todo por la cantidad de copias de provirus insertadas.

La respuesta inmune contra el VIH también exhibe un rol dual debido a que, defendiéndose de la infección, colabora con la colonización del virus. A su vez, el VIH aprovecha la respuesta inmune para la diseminación por el organismo[12].

Este virus utiliza para su tropismo un receptor celular específico, el CD4, y dos correceptores, las moléculas CCR-5 y CXCR-4. Estas moléculas garantizan la entrada y el progreso del ciclo vital e incluyen su integración en el genoma.

Además, puede entrar a las células mediante otros receptores conocidos como receptores reconocedores de patrones (RRP), que, como su propio nombre indica, son receptores que reconocen estructuras moleculares altamente conservadas, asociadas a patógenos, a daño celular y a moléculas propiamente desnaturalizadas[13-16].

Una vez que el virus penetra en el organismo puede infectar cualquier célula que posea estas moléculas, como es el caso de las células dendríticas, monocitos, macrófagos y linfocitos T CD4+. La estimulación de los RRP induce la activación de la célula e inducción de señales intracelulares proinflamatorias. Esto, por un lado, es requerido para que el provirus integrado sea traducido y produzca nuevos virones y, por otro, libera un conjunto de sustancias que se han involucrado en la inflamación relacionada con el cáncer, como la interleucina 6, la interleucina 1 y el factor de necrosis tumoral α.

Evidencia clinicoepidemiológica

En el paciente con infección por VIH se incrementa la incidencia de neoplasias malignas definitorias de SIDA (NDS) y de neoplasias no definitorias de SIDA (NNDS).

Existen diferencias en cuanto al predominio de uno u otro tipo de neoplasias debido al uso de la terapia antirretroviral de alta actividad (TARAA). Las NDS predominan en los pacientes sin TARAA, mientras que las NNDS lo hacen en los pacientes en tratamiento con TARAA. Todo esto está condicionado por varios factores, entre los que se encuentran las infecciones oportunistas en los seropositivos sin TARAA, que se relacionan con dichos NDS, y en los que reciben TARAA, en los que no se favorecen las infecciones oportunistas y aumenta la expectativa de vida, provocando la aparición del tipo NNDS[17-19].

En estos pacientes VIH+ el incremento de la incidencia de algún tipo de cáncer no sólo está condicionado por la inflamación, la activación inmune crónica, la inmunodeficiencia y la infección por agentes biológicos, sino que también se añaden otros factores de riesgo tradicionales, como el hábito de fumar, el alcoholismo y el estrés mantenido.

Dentro de las neoplasias malignas definitorias de SIDA se encuentran[17-19]:

- Sarcoma de Kaposi (SK).
- Linfoma no Hodgkin (LNH).
- Linfoma de Burkitt.
- Cáncer de cérvix.
- Linfoma primario del sistema nervioso central.

En la actualidad están emergiendo algunos cánceres en los pacientes VIH+ como el de riñón y carcinoma seroso conjuntival. En un estudio del Instituto Nacional del Cáncer de los EE.UU. se calculó el riesgo relativo para un grupo de neoplasias malignas de aparición frecuente en las personas VIH+ (Tabla 1 y Figs. 1-4)[20].

Clínicamente, la manifestación del cáncer en el curso de la infección por VIH adquiere características particulares: favorece la progresión a SIDA, acelera la progresión de los tumores, provoca gran número de complicaciones relacionadas con el cáncer, hay mayor incidencia de un segundo tumor y mayor frecuencia de resistencia al tratamiento anticanceroso. Con respecto a la mortalidad, ésta es mayor en estas personas que en la población general, con una predilección desproporcionada por ciertos tumores, como, por ejemplo, los linfomas cerebrales y el cáncer de hígado y pulmón.

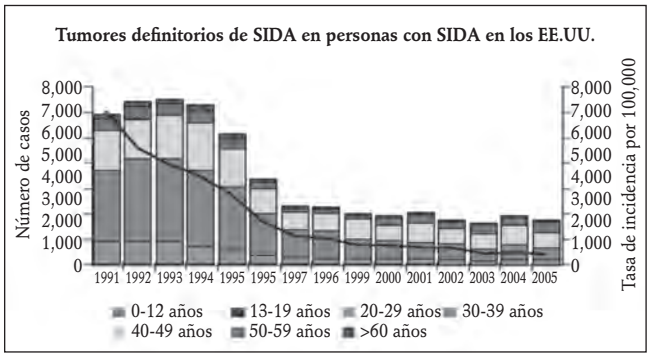
NEOPLASIAS MALIGNAS DEFINITORIAS DE SIDA

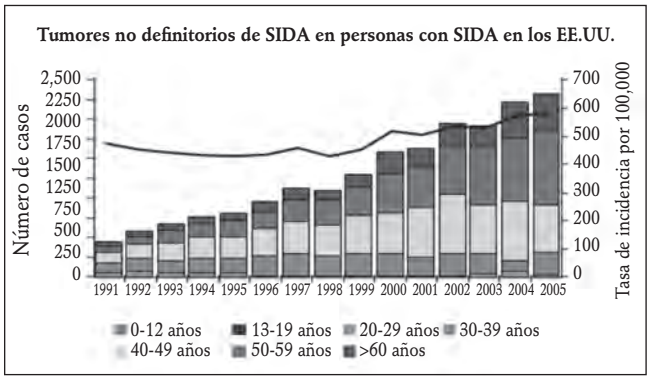
Sarcoma de Kaposi

Desde que disminuyó dramáticamente la incidencia con el uso de la terapia combinada antirretroviral, el SK permanece como el segundo tumor más frecuente observado en pacientes infectados con VIH. El riesgo de SK visceral ha disminuido más que el riesgo de SK cutáneo (> 50 y < 30%, respectivamente). Actualmente, en los países occidentales los hombres que tienen sexo con hombres y los pacientes de origen subsahariano representan los dos grupos de población de mayor riesgo para SK. Los individuos infectados con VIH tienen una alta prevalencia de coinfección con el herpes virus humano 8. Aunado a esto, la inmunosupresión y la replicación viral del VIH son fuertes predictores de SK22 (Fig. 5).

Tabla 1. Riesgo relativo de algunas neoplasias malignas en los pacientes VIH+

Tumor	RR
SK	> 1,000
LNH	23
Linfoma primario del SNC	1,020
Cáncer de cérvix	5
Cáncer de canal anal	20
Cáncer de pene	8
Cáncer de hígado	3
Cáncer de laringe	3
Cáncer de pulmón	3
Cáncer bucal y faríngeo	2
Otros cánceres que no definen SIDA	2





Figuras 1 y 2. Cáncer entre personas infectadas por VIH en la población estadounidense[21]:
– Incidencia de cáncer: se calcularon cruzando registros de cáncer y de VIH/SIDA.
– Datos de personas con SIDA de 15 regiones entre 1991 y 2005 (aproximadamente 500,000 personas).
– Datos de personas con VIH de 5 regiones entre 2004 y 2007 (aproximadamente 90,000).

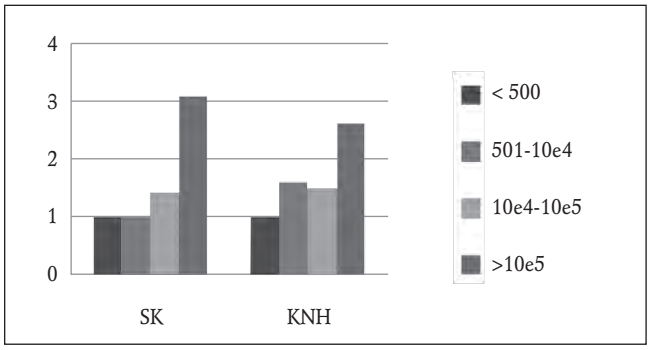


Figura 3. Riesgo de padecer cáncer en función del conteo de CD4.

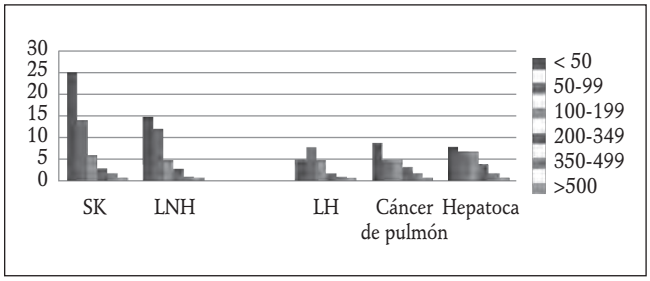


Figura 4. Riesgo de padecer cáncer en función del conteo de carga viral.

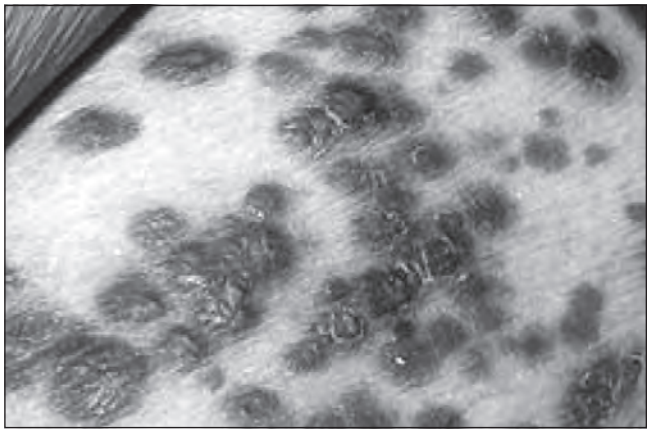


Figura 5.

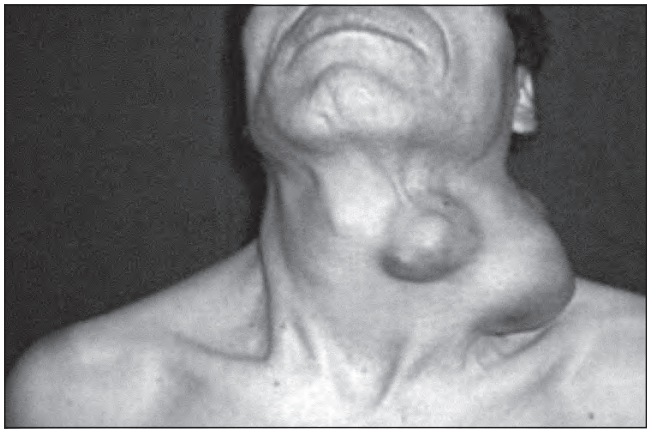


Figura 6.

Linfoma no Hodgkin

En todo el mundo, el LNH es la neoplasia más común asociada a SIDA y una de las causas más frecuentes de mortalidad en los pacientes con VIH, incluso en los pacientes con respuesta inmunológica y virológica a la terapia antirretroviral combinada. La mayoría de los casos son enfermedades de alto grado, linfomas agresivos, de acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud. El conteo de células CD4 es un factor predictivo para el desarrollo de LNH (Fig. 6)[22].

Cáncer de cérvix

En relación con el VIH, es bien conocido que la infección con este último incrementa el riesgo de padecer carcinoma cervical. Esto ha sido demostrado en ensayos clínicos americanos, donde se evidenció con una significancia estadística elevada la mayor incidencia de cáncer de cérvix invasor en las mujeres infectadas con VIH.

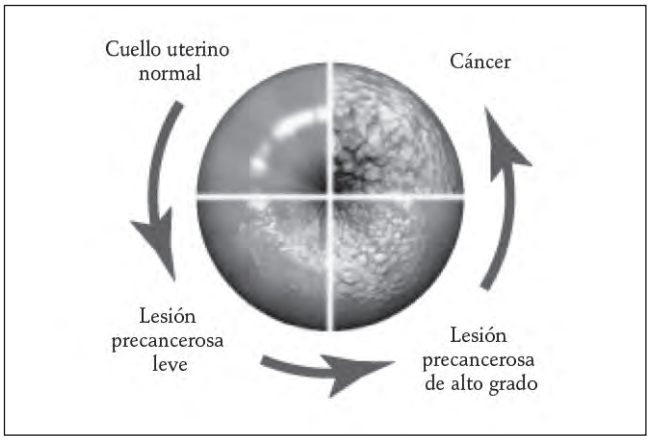


Figura 7.

La inmunosupresión y la coinfección con el virus de papiloma humano (VPH) juegan un rol importante en la patogénesis de la enfermedad. En la actualidad se conocen aproximadamente 40 tipos de VPH distintos que infectan el tracto genital.

Los tipos de alto riesgo incluyen VHP 16, 18, 45 y 31, siendo éstos los que se detectan con mayor frecuencia en los cánceres cervicales invasores.

Las mujeres con infección por VIH y cáncer de cérvix presentan características específicas: enfermedad avanzada en el momento del diagnóstico, altas tasas de recurrencia de la enfermedad y toxicidades inusuales secundarias al uso de citotóxicos[22] (Fig. 7).

BIBLIOGRAFÍA

1. Pol JG, Rességuier J, Lichty BD. Oncolytic viruses: a step into cancer immunotherapy. Virus Adapt Treat. 2012;4:1-21.
2. Global Report: UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic. 2012.
3. WHO: Number of people receiving antiretroviral therapy in low and middle imcome countries. 2012.
4. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011;61(2):69-90.
5. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. Cell. 2010;140(6):883-99.
6. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. Nature. 2008;454(7203):436-44.
7. Rabinovich GA, Gabrilovich D, Sotomayor EM. Immunosuppressive strategies that are mediated by tumor cells. Annu Rev Immunol. 2007;25:267-96.
8. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011;144(5):646-74.
9. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity´s roles in cancer suppression and promotin. Science. 2011;331(6024):1565-70.
10. Pasqualinic CD. La etiología del cáncer. Vigencia de cinco paradigmas sucesivos. Medicina (Buenos Aires). 2003;63(6):757-60.
11. Killian MS. Dual role of autophagy in HIV-1 replication and pathogenesis. AIDS Res Ther. 2012;9(1):16-29.
12. Tremblay MJ. HIV-1 and pattern-recognition receptors: a marriage of convenience. Nat Immunol. 2010;11(5):363-5.
13. Altfeld M, Fadda L, Frelta D, Bhardwaj N. DCs and NK cells: critical effectors in the immune response to HIV-1. Nat Rev Immunol. 2011;11(3):176-86.

14. Tsunetusgu-Yokota Y, Muhsen M. Developtment of human dendritic cells and their role in HIV infection: antiviral immunity versus HIV transmission. From Microbiol. 2013;4:178.
15. Mogensen TH, Melchjorsen J, Larsen CS, Paludan SR. Innate immune recognition and activation during HIV infection. Retrovirology. 2010;7:54.
16. Tan Q, Zhu Y, Li J, et al. Structure of the CCR5 Chemokine Receptor-HIV Entry Inhibitor Maraviroc Complex. Science. 2013;341(6152):1387-90.
17. Mejilde H, Mena A, Pernas B, et al. Neoplasias en pacientes con infección por VIH. Estudio descriptivo de 129 casos en el período 1993-2010. Rev Chil Infectol. 2013;30(2):1-12.
18. Yanik EL, Napravnik S, Cole SR, et al. Incidence and timing of cancer in HIV-infected individuals following initiation of combination antiretroviral therapy. Clin Infect Dis. 2013;57(5):756-64.
19. Hessol NA, Holy EA, Efird JT, et al. Anal intraepithelial neoplasia in a multisite study of HIV-infected and high-risk HIV-uninfected women. AIDS. 2009;23(1):59-70.
20. Schmidt C. The Cancer-HIV/AIDS Treatment Conundrum. J Natl Cancer Inst. 2010;102(21):161-7.
21. Shiels M, et al. IAS: Congreso Internacional de SIDA. Julio de 2010. Viena [abtrasct WEAB0101].
22. Spano J P, Costagliola D, Katlama C, et al. AIDS-related malignancies: state of the art and therapuetic challenges. J Clin Oncol. 2008;26(29):4834-42.
23. Chao C, et al. AIDS. 2012;26:2223-31.

CAPÍTULO 45

Metástasis de primario no conocido

Y.L. Bautista Aragón

INTRODUCCIÓN

En este capítulo se trata el grupo de enfermedades malignas comprobadas histológicamente cuyo sitio de origen no ha sido identificado previo protocolo diagnóstico, que incluye exploración física completa, historia clínica detallada, examen pélvico y rectal, estudios de laboratorio, sangre oculta en heces, revisión de material de patología –inmunohistoquímica y perfiles de expresión genética–, así como radiografía de tórax, tomografía de abdomen y pelvis y, en algunas ocasiones, mastografía y marcadores tumorales de alta especificidad[1,2].

La mayoría de estos pacientes con dicho diagnóstico se presentan sin apetito y con pérdida de peso importante[1].

La supervivencia global (SG) de estos pacientes es de 6-9 meses de media, y en algunos subgrupos favorables puede ser de hasta 12-36 meses[2].

CARCINOGÉNESIS

Existen varias teorías al respecto de su origen. Algunos autores han propuesto la posibilidad de la latencia tumoral como un fenómeno en el que las células tumorales persisten por debajo del umbral de detección diagnóstica de la mayor parte de los estudios por años o décadas[3,4].

Otra teoría sostiene la desaparición del tumor primario debido a los mecanismos que evitan el crecimiento tumoral a través de vigilancia inmune, apoptosis, envejecimiento y respuesta a microambiente. Durante las autopsias realizadas a estos pacientes se ha observado que los sitios más frecuentes donde se originan estos tumores son pulmón, hígado, páncreas y tracto gastrointestinal[4].

EPIDEMIOLOGÍA

Este grupo de neoplasias corresponde al 2.3-4.2%. La incidencia anual ajustada a la edad es de 7-12 casos/100,000 habitantes en los EE.UU. y corresponde a la cuarta causa de muerte asociada al cáncer. En México no se tiene una cifra exacta del número de casos debido a la ausencia de datos en el reporte de la causa de muerte en los certificados de defunción. Se ha observado una mayor frecuencia en el adulto mayor, mujeres, raza negra y aquellos pacientes de países en vías de desarrollo[5].

La edad promedio de presentación es de 60 años y se estimaron 34,710 casos diagnosticados en 2016, observando una disminución en su diagnóstico sin una mejoría en la SG[5].

Se conocen como factores de riesgo el tabaquismo y un bajo nivel socieconómico, aunque también puede haber un origen hereditario de acuerdo al reporte de una de las bases de datos más grande, que corresponde a la realizada por los suecos entre 1958 y 2000, en la que se observó que el 2.8% de los pacientes con este diagnóstico tenían antecedente familiar con primario no conocido; y dentro de los primarios más comunes se identificó el cáncer de pulmón, riñón y colorrectal. Sin embargo, en los últimos años, con el aumento de las técnicas moleculares se ha incrementado el número de casos con diagnóstico de cáncer de mama y vejiga[5,6].

CLASIFICACIÓN

Subgrupos histológicos

Se conocen cuatro:

- Adenocarcinoma bien y moderadamente diferenciado (50%).
- Adenocarcinoma poco diferenciado e indiferenciado (30%).
- Carcinoma de células escamosas (15%).
- Indiferenciado (10%).

Respecto a otros subtipos como melanoma de origen desconocido o primarios no conocidos en niños, éste es un grupo de enfermedades cuyo pronóstico en el caso del melanoma es el mismo que el del melanoma metastásico, así como el tratamiento; y en el caso de los niños corresponde en su mayor parte a neoplasias embrionarias[4]. En la tabla 1 se resumen las características de cada uno.

Tabla 1. Características de los grupos de acuerdo al subtipo histológico[7]

Tipo	Edad	Sitios	Características	Tratamiento	SG
Adenocarcinoma bien y moderadamente diferenciado	58 años	Hígado, hueso, pulmón	El más común	Quimioterapia	5 años
		Ganglios linfáticos axilares	Pobre pronóstico		4%
		Peritoneo	Mujeres		
			Buen pronóstico	Tratamiento locorregional	60 años
			Mujeres		
			Buen pronóstico	Quimioterapia basada en platino	12 años
Carcinoma pobremente diferenciado e indiferenciado	37 años	Adenomegalias en línea media	Rápido crecimiento y respuesta a quimioterapia	Quimioterapia basada en platino	13 años
		Pulmón			
Carcinoma de células escamosas	60 años	Ganglios cervicales	Hombre:mujer	Locorregional	30 años
			6:1	Quimioterapia basada en platino	

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Este grupo de neoplasias se caracteriza por un comportamiento agresivo, diseminación temprana e impredecible y ausencia clínica de tumor primario, con involucramiento de múltiples sitios de metástasis[1,2,7].

Dividiremos este apartado en diferentes entidades fisiopatológicas.

Enfermedad ganglionar metastásica

Mediastinal y retroperitoneal

Este grupo puede ser conocido también como de células germinales extragonadal, afecta principalmente a hombres < 50 años con distribución en la línea media, aunque también puede afectar al pulmón; generalmente reporta carcinoma poco diferenciado o indiferenciado. En pacientes > 50 años se debe considerar el manejo como en el cáncer de pulmón de células no pequeñas[1,2,7] (Fig. 1).

Adenomegalias axilares aisladas

Este grupo se caracteriza por afectar principalmente al sexo femenino, con una edad promedio de 52 años y con sospecha de ser cáncer de mama; generalmente correspondería a una etapa clínica II o III. Normalmente expresa receptores hormonales positivos en el 20-30%, el 71% corresponde a N1 y el 29% a N2 de acuerdo a una serie reportada de 1951 a 1988. En esta serie el tratamiento fue cirugía conservadora de mama en el 71% de las pacientes, radioterapia en el 71% y quimioterapia y hormonoterapia en el 73%, y el factor pronóstico más importante fue el número de ganglios positivos. La SG a cinco años fue del 87% con 1-3 ganglios y del 42% con más de cuatro ganglios[8].

Adenomegalias en cuello

Corresponden al 1-2% de los cánceres de cabeza y cuello, y generalmente son sometidos a manejo locorregional. Aquéllos con localización supraclavicular tienen un pronóstico más adverso. De acuerdo a una serie reportada en Dinamarca, que evaluó 352 pacientes entre 1975 y 1995, el 79% fueron tratados con un intento radical (radioterapia en el 91% de los pacientes y 9% con cirugía radical). Se reportó una SG del 38% a cinco años. Dentro de los primarios más frecuentes que se observaron en la evolución se

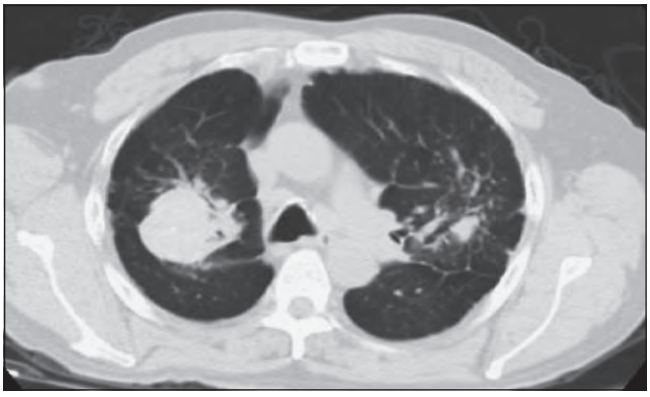


Figura 1. Paciente con primario no conocido con lesiones pulmonares bilaterales con reporte de adenocarcinoma.

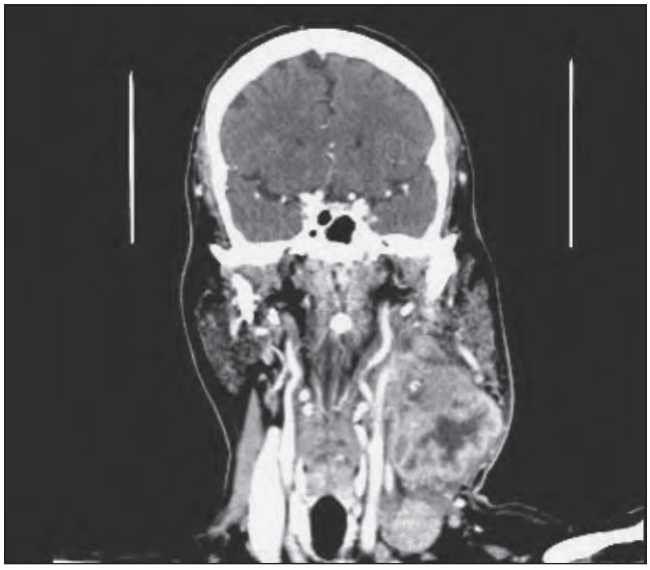


Figura 2. Paciente con primario no conocido con actividad cervical sometido a radioterapia.

encontraron de orofaringe, hipofaringe y cavidad oral, y el factor predictivo del control local fue el estado ganglionar[9] (Fig. 2).

Adenomegalias inguinales

En este grupo el mejor manejo ha sido la radioterapia. En una serie de 56 casos reportados por el *Princess Margaret Cancer Centre* de 1968 a 1992 se dividían en tres grupos: inguinal, inguinal e ilíaco, e inguinal y enfermedad diseminada. La SG a cinco años fue del 27%. El tratamiento fue inicialmente radioterapia en 35 pacientes, disección ganglionar en ocho y quimioterapia en cuatro[10].

Neuroendocrino poco diferenciado

Este grupo de neoplasias se caracteriza por tener una mejor respuesta con quimioterapia con un esquema basado en platino, con una tasa de respuesta del 50-70%, siendo la variante anaplásica la reportada como de mayor duración en la respuesta (hasta 19 meses)[11].

Cavidad peritoneal

Generalmente afecta a mujeres con una edad promedio de 60 años con ascitis e implantes peritoneales. El diagnóstico se realiza por laparotomía exploradora, generalmente con toma de biopsia, y se relaciona con incrementos del marcador CA 125. El otro grupo de pacientes se corresponde con aquéllos con adenocarcinoma mucoproductor con células en anillo de sello, que probablemente tenga un origen gastrointestinal, y cuyo beneficio con la quimioterapia es menor. El marcador CA 19.9 nos puede ayudar en el diagnóstico de enfermedades asociadas a la vía biliar y páncreas[1,2,7].

Pulmón

Éste se puede presentar como nódulos pulmonares, y la histología más frecuente es adenocarcinoma. En algunos casos con nódulos aislados se puede considerar la cirugía asociada o no a quimioterapia, y en casos seleccionados la radioterapia estereotáxica puede ser útil. El pronóstico es precario en la mayoría de los casos. También se puede presentar como derrame pleural aislado, en el que los principales tumores primarios son pulmón, mama, ovario y mesotelioma[1,2,13].

Metástasis óseas

El 25% de los pacientes presentan síntomas relacionados con la enfermedad, principalmente dolor. Generalmente se recomienda realizar un gammagrama óseo y la histología es adenocarcinoma, frecuentemente relacionado con diagnósticos como cáncer de mama y próstata. En pacientes con buen estado funcional y sitio susceptible de fractura se puede ofrecer cirugía y radioterapia como modalidades de tratamiento; en aquéllos con mal estado funcional se ofrece radioterapia en caso de dolor[1,2,7].

Metástasis cerebrales

Este grupo representa el 15% de los pacientes, y las metástasis pueden ser únicas o múltiples, con reporte de adenocarcinoma o carcinoma epidermoide. En el caso de lesiones únicas se recomienda la cirugía. La radioterapia se considera el manejo más común en este grupo principalmente cuando son múltiples. La quimioterapia se considera sólo en casos seleccionados cuando se asocia a derrame pleural negativo a receptores hormonales y en el caso de ascitis o nódulos peritoneales[1,2,7].

DIAGNÓSTICO

A pesar de todas las técnicas que existen, sólo se detecta el 20% de los primarios.

Patología

Inmunohistoquímica

La inmunohistoquímica es una herramienta de diagnóstico que se basa en la congruencia de los perfiles de expresión entre el tumor primario y la metástasis en

Tabla 2. Marcadores de inmunohistoquímica	
Marcadores	**Neoplasia**
Arginasa 1	Hepatocelular
Calretinina	Mesotelioma, adrenocortical, estromal
CDX2	Colorrectal, pancreatobiliar
D2-40	Mesotelioma, células endoteliales
ER/PR	Mama, ovario y endometrio
GATA3	Mama y vejiga
GCDFP15	Mama
Glipicano 3	Hepatocelular
Hep Par 1	Hepatocelular
Inhibina	Adrenocortical y del estroma
Mamaglobina	Mama
Melan-A	Melanoma y adrenocortical
Napsina A	Pulmón
NKX3-1	Próstata
PAP	Próstata
PSA	Próstata
PAX8	Tiroides, ovario, riñón y endometrio
RCC	Renal
Tiroglobulina	Tiroides
TTF1	Pulmón y tiroides
WT1	Mesotelioma, ovario y Wilms

pacientes con diagnóstico de carcinoma pobremente diferenciado o indiferenciado; sin embargo, está limitada por la cantidad de tejido obtenido por biopsia, la variabilidad entre los diferentes patólogos y la heterogeneidad del tejido tumoral, así como por su inmunogenicidad. Se ha evaluado que > 12 tinciones realizadas no será de mayor utilidad para determinar el primario, por lo que se recomienda apoyarse en estudios de imagen que permitan ofrecer el mejor tratamiento[12] (Tabla 2).

Perfil genético

Muchos de los tumores pueden sobreexpresar algunos genes, como *EGFR, Ckit/PDGFR, Ras, BCL2, Her2* y *p53*, los cuales pueden ser de utilidad dentro de las opciones de tratamiento. Respecto a las alteraciones cromosómicas, éstas no son de utilidad, ya que se expresan en diferentes neoplasias[12].

Radiología

Radiografía simple

La radiografía de tórax es parte de los primeros estudios que nos ayudan en la evaluación; sin embargo, sólo es capaz de diferenciar eficazmente entre primario o metástasis en un tercio de los pacientes[13].

Tomografía computarizada

En el 30-35% de los casos se puede detectar el origen al realizar una tomografía de abdomen y pelvis, que además permite evaluar la extensión de la enfermedad y sitios probables para la toma de biopsia[13].

Mastografía y estudios de glándula mamaria

Sólo es útil en mujeres con enfermedad axilar. En caso de ser negativa y si aún se tiene alta sospecha, se podrá recomendar una resonancia magnética[1,2].

Tomografía por emisión de positrones

Este estudio se recomienda en aquellos pacientes con ganglios cervicales con histología de carcinoma escamoso, y se puede encontrar un primario en el tercio de los pacientes. De acuerdo a un metaanálisis reportado en 2009, se detectó el tumor primario en el 37% de los pacientes, con una sensibilidad y una especificidad del 84%[1,2,13].

Endoscopia

Tiene utilidad según la presentación clínica y los síntomas relacionados. En el caso de la endoscopia superior, está recomendada en pacientes con adenomegalias cervicales, síntomas abdominales o sangre oculta en heces. La broncoscopia en pacientes con síntomas pulmonares y la colposcopia ante la presencia de adenomegalias inguinales[1,2,13].

TRATAMIENTO

Locorregional

El escenario para esta modalidad es limitado, e incluye radioterapia, cirugía y procedimientos locorregionales. Sin

Tabla 3.			
Quimioterapia	**TR**	**SG meses**	**Línea de tratamiento**
Combinación con cisplatino	18-48%	7-13	Primera línea
Combinación con carboplatino	16-38%	6.5-13	Primera línea
Gemcitabina y vinorelbina	20%	7	Primera línea
Combinación 5-fluorouracilo o mitomicina 11-18%		4-7	Primera línea
Oxaliplatino y capecitabina	11-13%	7.5-9.5	Primera línea
Oxaliplatino y capecitabina	11.7%	3.9	Segunda línea

embargo, por definición es para enfermedad metastásica, y este concepto se puede considerar para subtipos como ganglios axilares (adenocarcinoma) y ganglios cervicales (carcinoma escamoso). Otras indicaciones son compresión medular, oclusión intestinal y fracturas[14].

Tratamiento sistémico

El objetivo es buscar una mejora en la SG y en los síntomas relacionados. Se han evaluado varios esquemas de quimioterapia. Una revisión sistematizada publicada en 2012, que se resume en la tabla 3, concluye que ninguno de los esquemas utilizados se puede proponer como tratamiento estándar[15,16].

En 2013 se publicó otro metaanálisis y revisión sistematizada en el que se reportaba una tendencia a la mejoría en la SG de 1.52 meses con un esquema basado en taxano[15,16].

Asimismo, se consideró por las guías del *National Institute for Health and Clinical Excellence* el esquema de carboplatino y paclitaxel, que logró mayor calidad de vida asociado a años de vida ganados[16].

Respecto al uso de agentes como bevacizumab y erlotinib en combinación con quimioterapia, se ha demostrado una sobrevida libre de progresión a un año del 38%[14-16].

Otra opción en estos pacientes es la inclusión en ensayos clínicos que permitan un mejor resultado[15,16].

BIBLIOGRAFÍA

1. NCCN guidelines practice guidelines in oncology, Occult primary. Versión 2.2017. Disponible en: www.nccn.org
2. Pavlidis N. Cancer of unknown primary: biological and clinical characteristics. Ann Oncol. 2003;14 Suppl 3:iii11-18.
3. Brewster DH, Lang J, Bhatti LA, Thomson CS, Oien KA. Descriptive epidemiology of cancer of unknown primary site in Scotland, 1961-2010. Cancer Epidemiol. 2014;38(3):227-34.
4. Udagawa T. Tumor dormancy of primary and secondary cancers. APMIS. 2008;116(7-8):615-28.
5. Urban D, Rao A, Bressel M, et al. Cancer of unknown primary: a population-based analysis of temporal change and socioeconomic disparities. Br J Cancer. 2013;109(5):1318-24.
6. Hemminki K, Ji J, Sundquist J, Shu X. Familial risks in cancer of unknown primary: tracking the primary sites. J Clin Oncol. 2011;29:435-40.
7. Briasoulis E, Pavlidis N. Cancer of Unknown Primary Origin. Oncologist. 1997;2(3):142-52.
8. Vlastos G, Jean ME, Mirza AN, et al. Feasibility of breast preservation in the treatment of occult primary carcinoma presenting with axillary metastases. Ann Surg Oncol. 2001;8(5):425-31.
9. Grau C, Johansen LV, Jakobsen J, et al. Cervical lymph node metastases from unknown primary tumours. Results from a national survey by the Danish Society for Head and Neck Oncology. Radiotherapy Oncology. 2000;55(2):121-9.
10. Guarischi A, Keane TJ, Elhakim T. Metastatic inguinal nodes from an unknown primary neoplasm. A review of 56 cases. Cancer. 1987;59(3):572-7.
11. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, Rubin J. 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):227-33.
12. Handorf CR, Kulkarni A, Grenert JP, et al. A multicenter study directly comparing the diagnostic accuracy of gene expression profiling and immunohistochemistry for primary site identification in metastatic tumors. Am J Surg Pathol. 2013;37(7):1067-75.
13. Nystrom S, Weiner J, Wolf RM, et al. Identifying the primary site in metastatic cancer of unknown origin. Inadequacy of roentgenographic procedures. JAMA. 1979;241(4):381-3.
14. Amela EY, Lauridant-Philippin G, Cousin S, et al. Management of "unfavourable" carcinoma of unknown primary site: Synthesis of recent literature. Crit Rev Oncol Hematol. 2012;84(2):213-23.
15. Lee J, Hahn S, Kim DW, et al. Evaluation of survival benefits by platinums and taxanes for an unfavourable subset of carcinoma of unknown primary: a systematic review and meta-analysis. Br J Cancer. 2013;108(1):39-48.
16. NICE Guideline Managing metastatic malignant disease of unknown primary. 2010. Disponible en: http://pathways.nice.org.uk/pathways/metastatic-malignant-disease-of unknown-primary-origin

CAPÍTULO **46**

Emergencias oncológicas

F. López López

EMERGENCIAS NEUROLÓGICAS

Compresión de la médula espinal

Definición

La compresión maligna de la médula espinal se presenta en un 10-14% de los pacientes con cáncer, y se caracteriza por la compresión tumoral de la médula espinal, lo que da como resultado una disfunción neurológica y paraplejia[1].

Etiología

La mayoría de los casos de compresión de médula espinal ocurren en pacientes diagnosticados previamente de cáncer, pero ocurre también en algunos casos como diagnóstico inicial. La mayoría de las compresiones son ocasionadas por tumores metastásicos. De éstos, los más frecuentes son cáncer de mama, pulmón y próstata (en un rango del 20 al 50%, con un promedio del 35%). Estas variaciones tan amplias de rango según las diferentes bibliografías se deben a las incidencias cambiantes de estas neoplasias en todo el mundo.

Patogénesis

Pueden ocurrir por tres mecanismos: a) crecimiento de las metástasis de los cuerpos vertebrales hacia el espacio epidural (escenario más común); b) colapso de un cuerpo vertebral con fragmentos de hueso o tumor que se desplazan dentro del canal espinal y el espacio epidural, y c) crecimiento de tumores paraespinales a través de los forámenes neurales dentro del espacio epidural. Dentro de estos modos de crecimiento se encuentran los linfomas, neuroblastomas y algunos tipos de carcinoma como el cáncer de pulmón de células pequeñas[1-3].

La mayoría de las lesiones malignas que provocan la compresión medular lo hacen por invasión del espacio epidural, principalmente por extensión directa de las lesiones metastásicas del cuerpo vertebral. Las células tumorales pueden llegar al espacio epidural de varias formas, siendo la más frecuente la diseminación hematógena hacia la médula. Otra vía de diseminación hematógena hacia la columna es a través de los plexos venosovertebrales de Batson, un sistema no valvulado de baja presión que permite el flujo retrógrado de las células tumorales en cualquier momento en que aumente la presión intraabdominal o intratorácica.

Una vez que la lesión maligna ha llegado al espacio epidural, comienza un periodo de crecimiento prolongado hasta provocar la compresión medular. Se ha estudiado que dicha compresión genera edema espinal por medio de tres mecanismos básicos: a) presión directa en las estructuras nerviosas de la médula, con la consiguiente desmielinización; b) insuficiencia arterial, con la degeneración nerviosa consiguiente, y c) bloqueo venoso con edema vasógeno secundario por la interrupción de la barrera hematoespinal.

Una investigación en la Gran Bretaña con una serie de casos de compresión medular utilizó la resonancia magnética para determinar las causas de la misma, encontrando: enfermedad epidural en las partes blandas (73% de los casos), colapso óseo (24%) y enfermedad intratecal (3%). Los estudios en animales han mostrado que la médula espinal puede tolerar una compresión prologada si el inicio de la presión es lento y la degeneración neuronal no es irreversible. Se demostró que la evolución es mejor si la progresión clínica de los síntomas neurológicos era más lenta antes del tratamiento[1-3].

Características clínicas

La localización de la compresión es de un 70% a nivel de las vértebras torácicas, un 10% en las vértebras cervicales y un 20% en las vértebras lumbares. En un 10-38% de los casos, la compresión de la médula espinal ocurre en múltiples niveles.

El primer síntoma de compresión medular es la lumbalgia en el nivel afectado, presente en aproximadamente el 95% de los pacientes.

Puede ser agudo o subagudo e involucra algún área, pero las más comunes son la mitad de la columna torácica y la parte alta de la columna lumbar.

Empeora por las noches y al estar recostado (esto se relaciona con la distensión del plexo venoso epidural).

Se exacerba con movimientos, la maniobra de Valsalva, al elevar la pierna derecha o flexión del cuello, tos o cualquier esfuerzo físico.

Signos precoces de mielopatía son, en orden como aparecen: debilidad, hipoestesia, anestesia, disminución de la propiocepción, ataxia, espasticidad, hiperactividad refleja, disfunción autónoma, incontinencia vesical e incontinencia intestinal.

Estudios diagnósticos

Consisten en resonancia magnética, tomografía computarizada y mielografía, mielografía convencional y radiografías.

Shiff, et al. han demostrado que hasta el 21% de las lesiones metastásicas torácicas o lumbares se pasan por alto cuando el estudio de imagen se centra sólo en la zona del dolor.

Cuando un paciente tiene una lumbalgia local o radicular sin signos de mielopatía, el primer paso del algoritmo es lo que hemos denominado barrido por resonancia magnética. En este estudio se incluyen una seria de imágenes sagitales ponderadas en T1 que van desde la columna cervical hasta el sacro. Si se encuentran lesiones metastásicas óseas, en particular si se sospecha extensión epidural, el procedimiento se complementa con una serie de imágenes con varias proyecciones y con la administración de gadolinio en la región en que se documentó la lesión.

Tratamiento

Consiste básicamente en tres opciones: corticoesteroides, radioterapia y cirugía.

Debe tener como objetivo principal inicial evitar el daño neurológico permanente, sobre todo la paraplejia.

Una vez que existe sospecha de compresión medular, la terapia médica inmediata son los corticoides intravenosos, idealmente iniciarlos antes del estudio de imagen.

La dosis inicial recomendada es de 10 mg, seguidos de 4 mg/6 h para prevenir el deterioro neurológico.

La radioterapia ha sido el tratamiento estándar por años. La dosis habitual es de 30-50 Gy en 2-4 semanas. Los pacientes que no pueden movilizarse y se encuentran en un estadio muy avanzado de la enfermedad o en malas condiciones, deben someterse a esteroides y radiación únicamente de carácter paliativo.

La enfermedad progresó en el sitio de la irradiación de las lesiones metastásicas epidurales sólo en el 8.7% de los casos. En el 7% de los pacientes se desarrollaron lesiones metastásicas epidurales nuevas en otros lugares durante el seguimiento.

El abordaje quirúrgico tradicional de la compresión medular epidural era la laminectomía posterior, ya que aliviaba los síntomas relacionados con la presión. Lamentablemente la laminectomía posterior debilita aún más la columna cuando la masa del proceso destructivo se sitúa en el cuerpo vertebral anterior, lo que sucede en el 85% de los casos.

Un procedimiento que es cada vez más aceptado es la descompresión anterior de la columna con la reconstrucción consiguiente. En varias publicaciones se describe que es un tratamiento paliativo excelente del dolor durante largo tiempo y tiene la ventaja de estabilizar una columna que es estructuralmente inestable y de eliminar la masa tumoral que provoca la compresión.

Otro grupo de pacientes candidatos a cirugía son aquéllos con neoplasias resistentes a tratamiento con radioterapia como el cáncer de riñón de células claras, melanoma y sarcomas, en los que debe evaluarse de forma urgente la descompresión medular tomando en cuenta las condiciones del paciente y del resto de la enfermedad.

En conclusión, la compresión medular epidural por cáncer progresa a parálisis si el paciente no busca asistencia inmediata o bien si el personal médico se retrasa en los estudios diagnósticos. El abordaje diagnóstico puede establecerse fácilmente como se muestra en el algoritmo del tratamiento. La presencia de una lumbalgia nueva o el empeoramiento de una previa es un aviso urgente en un paciente oncológico y obliga a realizar una resonancia magnética. El tratamiento no quirúrgico mantiene la deambulación en la mayoría de los casos, pero la intervención requiere la estabilización de la columna en un pequeño número de casos[4-6].

Hemorragia intracraneal

Es comúnmente debida a: hemorragia (trombocitopenia o hemorragia del tumor), metástasis cerebrales con edema cerebral, efecto de masa, obstrucción de los conductos del líquido cefalorraquídeo y tratamientos de los tumores (radioterapia y cirugía).

Patogénesis

La patogénesis de la hemorragia en pacientes con cáncer está relacionada a la presencia de metástasis o de lesiones cerebrales primarias, presencia de anormalidades

vasculares, administración de diferentes fármacos o desórdenes hematológicos diversos.

Dentro de los tumores primarios del cerebro, el más frecuentemente relacionado es el glioblastoma multiforme, ya que se trata de un tumor muy vascularizado y con abundantes áreas de necrosis.

Sin embargo, los tumores que tienen más propensión para ocasionar hemorragias son los melanomas, los coriocarcinomas y el cáncer de riñón de células claras, aunque si consideramos por más alto índice de frecuencia de las neoplasias, el primer lugar de hemorragia de las metástasis cerebrales es las originadas en cáncer de pulmón.

El mecanismo por el cual las metástasis desarrollan hemorragias es por el rápido crecimiento, la necrosis y la invasión de nuevos vasos sanguíneos alrededor del tumor, así como la ruptura de los nuevos vasos formados por la neoangiogénesis.

En la mayoría de los casos la hemorragia ocurre en el tumor o en el parénquima cerebral que lo rodea, pero puede involucrar también la subdural, la subaracnoides o el espacio ventricular, dependiendo de la localización anatómica del tumor.

Otra razón para que se desarrolle una hemorragia intracraneal es la ruptura de una arteria. Esto puede ocurrir por erosión vascular ocasionada por una masa tumoral o la ruptura de un aneurisma neoplásico formado por un émbolo tumoral que invade la pared de la arteria. Los cánceres de pulmón y el coriocarcinoma son las etiologías más comunes de aneurismas neoplásicos.

Varios fármacos antineoplásicos y desórdenes hematológicos pueden inducir hemorragia cerebral.

El medicamento L-asparaginasa es el más común agente citotóxico conocido asociado a hemorragia cerebral como resultado de la depleción de fibrinógeno y factores de la coagulación.

Otra causa de hemorragia cerebral es la trombocitopenia severa como resultado de una púrpura trombocitopénica trombótica secundaria a tratamientos con antineoplásicos como gemcitabina, cisplatino, bleomicina o mitomicina.

Un incremento de la presión intracraneal puede desarrollar herniación uncal, central y tonsilar. La herniación uncal es causada por lesiones supratentoriales unilaterales que comprimen el tejido cerebral.

Etiología

La hemorragia cerebral relacionada a cáncer puede ser condicionada por múltiples etiologías:

- Tumores cerebrales primarios: glioblastoma multiforme, oligodendroglioma.
- Tumores metastásicos cerebrales: pulmón, mama, gástrico, tiroides, hepatocelular y cáncer de riñón de células claras; coriocarcinomas y tumor de células germinales; melanomas y linfomas.
- Vascularidad cerebral anormal: erosión del tumor dentro de los vasos sanguíneos, aneurismas neoplásicos, aneurismas micóticos y aneurismas inducidos por la radiación.
- Infartos cerebrales recientes.
- Fármacos antineoplásicos: L-asparaginasa, gemcitabina, cisplatino, bleomicina, mitomicina.

Signos y síntomas

Los principales son: dolor de cabeza agudo e intenso, vómito, síncope, confusión, afasia, bradicardia e hipertensión, apnea, anormalidades pupilares, signo de Babinski, hiperreflexia, postura de decorticación o descerebración y coma.

Estudios diagnósticos

- Tomografía computarizada: se debe realizar sin contraste, ya que es muy sensible y específica para hemorragia parenquimatosa o subaraconidea. Evalúa el efecto de masa, edema, herniación y hemorragia ventricular.
- Resonancia magnética de cráneo: no se considera el estudio adecuado o ideal de inicio por el tiempo que se requiere para el estudio y porque el paciente tiene que estar completamente tranquilo y consciente.

Sin embargo, si es un paciente que no tenía un diagnóstico previo de tumor cerebral, el gadolinio se utiliza para evaluar mejor si se trata de una metástasis o de un tumor primario.

- La angiorresonancia puede ser útil en sospecha de aneurismas.

Tratamiento de la hemorragia cerebral

Los pacientes que presentan esta emergencia oncológica van a asociarse en la mayoría de los casos a una hemorragia aguda, por lo que con frecuencia se van a presentar con un compromiso neurológico y cardiorrespiratorio agudo y crítico. Por tal motivo, se requiere que estos pacientes se ingresen a una Unidad de Terapia Intensiva, así como también pueden requerir intubación endotraqueal para protección de la vía aérea y prevenir la broncoaspiración. Es común que estos pacientes con hemorragia cerebral sufran de hipertensión arterial sistémica severa, y pueden requerir infusiones parenterales de labetalol o nitropusiato.

La corrección de la trombocitopenia y coagulopatía está indicada con transfusión de plaquetas y de plasma fresco congelado, respectivamente.

Si existe evidencia de presión intracraneal elevada, se debe manejar con corticoesteroides, hiperventilación y manitol, así como solicitar una valoración urgente de neurocirugía ante la posibilidad de una intervención quirúrgica.

En los casos de la formación aguda y rápida de un hematoma, se recomienda una creaneotomía urgente con evacuación del hematoma o bien, en caso de una hidrocefalia, se debe considerar un drenaje ventricular urgente.

En los casos de hemorragia cerebral por leucemia aguda promielocítica o de otros desórdenes hematológicos, se debe considerar la transfusión de plasma fresco congelado, crioprecipitados y plaquetas.

El pronóstico de los pacientes con hemorragia cerebral va a depender básicamente de la neoplasia. Por ejemplo, los pacientes con melanoma con hemorragia cerebral tienen un pronóstico fatal a corto plazo; sin embargo, los pacientes con coriocarcinoma, tumor de células germinales, leucemia promielocítica o linfoma pueden experimentar dramáticas respuestas a la quimioterapia y tener una supervivencia prolongada[7-10].

Estado epiléptico

Definición

Se define como la presencia de crisis epilépticas generalizadas continuas por más de 30 min o bien dos o más crisis epilépticas generalizadas sin recobrar el estado de conciencia entre cada episodio.

Características clínicas

Son diversas las causas que condicionan estos ataques en la población de pacientes con cáncer, aunque en la mayoría de los casos los pacientes tienen metástasis cerebrales o tumores primarios de sistema nervioso central. Entre otras causas se encuentran desórdenes metabólicos, medicamentos de quimioterapia o uso de narcóticos.

Patogénesis

Se ha asociado esta emergencia oncológica a una alta morbilidad y mortalidad debido a que no sólo existe daño neurológico severo, sino a que se acompañan de diversas alteraciones sistémicas que pueden resultar en disfunción de múltiples órganos.

Las crisis convulsivas se presentan en el 15-20% de los pacientes con metástasis cerebrales y van a depender de la localización, el ritmo de crecimiento, el número de lesiones y la edad.

La localización de las lesiones es crucial en el desarrollo de estado epiléptico, ya que la incidencia es alta con tumores localizados en los lóbulos frontal, parietal y temporal, y es de baja incidencia en el lóbulo occipital. Así como también el involucramiento del tumor en la materia gris cortical incrementa el riesgo.

Los gliomas de crecimiento lento son más propensos a presentar crisis convulsivas que los gliomas de rápido crecimiento.

Las metástasis cerebrales presentan crisis convulsivas más comúnmente que los tumores primarios de cerebro. De éstas, las metástasis que tienen mayor frecuencia de crisis convulsivas son aquéllas de aparición múltiple o aquéllas que se acompañan de hemorragia dentro del tumor.

Otras causas que condicionan crisis convulsivas en pacientes con cáncer son las metabólicas: hipoglucemia, hiponatremia, radioterapia, quimioterapia, antibióticos u opioides.

La patogénesis del estado epiléptico es debida a que la actividad convulsiva prolongada condiciona hipoxia y un ambiente anaerobio que puede conducir a una hipoxia cerebral local y subsecuente daño neurológico permanente.

Los efectos cerebrales adversos del estado epiléptico incluyen incremento de la presión intracraneal, vasodilatación cerebral, edema cerebral y muerte celular neuronal irreversible.

Los efectos sistémicos son un marcado incremento de la acidosis metabólica resultado de la formación de lactato por la contracción muscular prolongada. Esta misma tonicidad muscular prolongada resulta en daño muscular con hipertermia y rabdomiólisis, las cuales pueden favorecer insuficiencia renal aguda con la consecuente hipercalemia y arritmias ventriculares.

Por último, la aspiración de contenido gástrico puede inducir síndrome de dificultad respiratoria aguda con hipoxia e insuficiencia respiratoria.

Etiología

- Metástasis: pulmón, mama, cáncer renal o tumores germinales y melanoma.
- Tumores primarios cerebrales: gliomas de bajo grado, oligodendroglioma y glioblastoma multiforme, y linfoma primario de sistema nervioso central.
- Desórdenes metabólicos: hiponatremia, hipocalcemia e hipomagnesemia; hipoglucemia o hiperglucemia, e hipoxia.
- Infarto o hemorragia cerebral.
- Radioterapia a encéfalo.
- Neuroinfección: encefalitis por herpes simple, meningitis bacteriana y abscesos cerebrales.
- Quimioterapia: L-asparaginasa, 5-fluorouracilo, busulfán, clorambucilo, ifosfamida, citarabina, metotrexato e interleucina 2.

- Múltiples medicamentos: antibióticos (penicilina, imipenem, quinolonas), meperidina y antieméticos (ondansetrón, haloperidol).

Signos y síntomas

La actividad epiléptica puede ser focal (si está confinada a un solo lóbulo) con preservación del estado de conciencia o bien generalizada y con pérdida del estado de conciencia. Las crisis generalizadas pueden presentarse con actividad tónico-clónica, pero aún con el paciente despierto y desorientado, o por último despierto y consciente, pero sin respuestas a estímulos como ocurre en las crisis parciales complejas.

Los síntomas y signos más comunes son: deterioro del estado de conciencia, movimientos musculares tónico-clónicos prolongados, incontinencia urinaria, síncope, rigidez muscular, fiebre, taquicardia, apnea y reflejos anormales.

Estudios diagnósticos

Entre los estudios diagnósticos se encuentran: glucosa sérica, química sanguínea y electrólitos séricos, oximetría, gasometría, perfil toxicológico, tomografía computarizada o resonancia magnética, que pueden revelar lesiones metastásicas, hemorragias, infartos o evidencia de encefalitis y electroencefalograma.

Tratamiento

Consiste principalmente en: protección de la vía aérea, acceso intravenoso, soporte hemodinámico, corrección de líquidos y electrólitos.

Se deben controlar las crisis epilépticas, aunque aún no se tengan todos los estudios de imagen presentes.

Los fármacos de elección iniciales son: lorazepam, ya que en estudios recientes se ha demostrado que controla las crisis por completo hasta en un 65% se los casos de estado epiléptico. Otro fármaco muy útil es la fenitoína, que también se utiliza para prevenir nuevas convulsiones.

Si el estado no se controla con los fármacos mencionados, se puede utilizar el fenobarbital. En caso de persistir, se puede emplear propofol o barbitúricos para inducir el estado de coma[11-15].

EMERGENCIAS RESPIRATORIAS

Síndrome de vena cava superior

Definición

Se define como el conjunto de signos y síntomas condicionados por la obstrucción parcial o total del flujo de sangre a través de la vena cava superior hacia la aurícula derecha. Esta obstrucción de la luz venosa se origina por compresión extrínseca o por trombosis intrínseca.

Características clínicas

Aproximadamente un 90% de los casos de síndrome de vena cava superior son de etiología neoplásica, aunque en los últimos años se ha observado un aumento de las causas no neoplásicas en relación con el incremento del empleo de catéteres intravasculares y la aparición de trombosis asociada. La causa más frecuente de las neoplasias asociadas a este síndrome es el cáncer de pulmón.

Patogénesis

La mayoría de venas que drenan las extremidades superiores, la cabeza y el cuello son los troncos venosos braquiocefálicos, la vena cava superior y el sistema ácigos-hemiácigos, que están conectados por una abundante red de pequeños plexos venosos que normalmente están colapsados.

Al producirse una oclusión crónica de la vena cava superior se debe desarrollar una circulación colateral para mantener el drenaje venoso, cuyo patrón es predecible según el nivel de la obstrucción. El flujo sanguíneo se redistribuye a través de la red de canales colaterales y que en una tomografía se alcanzan a observar como vasos tortuosos aumentados de calibre que se opacifican con el contraste. Los sistemas ácigos y hemiácigos redistribuyen la sangre de la vena cava superior a la vena cava inferior, pudiendo dilatarse y adoptar un trayecto tortuoso.

Si la obstrucción se sitúa en la vena cava proximal (superior a la entrada de la ácigos), el síndrome será menos pronunciado, ya que el sistema venoso de la ácigos se distiende más rápido y fácilmente, reduciendo la presión venosa en los territorios superiores del cuerpo. La circulación colateral se origina en las venas mamarias internas y costoaxilares, de manera que la circulación no es apreciable en la pared torácica, pero sí será visible la distensión de la vena yugular derecha.

Si la obstrucción es a nivel de la vena cava distal (inferior a la entrada de la ácigos), el cuadro clínico es más manifiesto, ya que el retorno venoso se produce a través de las venas abdominales superiores y la vena cava inferior con una mayor presión venosa, por lo que se manifiesta con circulación colateral toracoabdominal visible y, en casos más graves, edema de miembros inferiores e incluso ascitis.

Etiología

Aproximadamente el 65% de los casos de síndrome de vena cava superior son debidos a enfermedades

neoplásicas, más comúnmente el cáncer de pulmón. Sin embargo, como se ha incrementado el uso de catéteres venosos centrales para la administración de quimioterapia, la trombosis de vena cava superior no es poco común.

Algunas de las causas del síndrome de vena cava superior de los pacientes con cáncer son las siguientes:

- Trombosis de vena cava superior:
  - Secundaria a catéter venoso central.
  - Hipercoagulabilidad secundaria a la neoplasia.
  - Estasis venosa y daño endotelial secundario a la compresión tumoral o erosión de la vena cava superior.
- Cáncer de pulmón (usualmente en fumadores):
  - Cáncer de pulmón de células no pequeñas (adenocarcinoma, escamoso y células grandes), representando más del 50% de los casos de síndrome de vena cava superior por neoplasias.
  - Cáncer de pulmón de células pequeñas.
- Linfoma:
  - Linfoma no Hodgkin y linfoma de Hodgkin.
- Metástasis de otras neoplasias.
  - El más común, el cáncer de mama.
  - Cáncer gastrointestinal.
  - Tumor de células germinales: hombres jóvenes con masas mediastinales.
  - Timoma: puede asociarse con miastenia *gravis*.
  - Mesotelioma: exposición de asbesto.

Signos y síntomas

La mayoría de los pacientes tiene síntomas subagudos de unas semanas de duración. El inicio rápido de la oclusión de la vena cava superior puede incrementar el riesgo de edema cerebral. Más del 95% de los pacientes están sintomáticos en el momento de la presentación y manifiestan varias características físicas encontradas en combinación: sensación de plenitud dentro de la cabeza, disnea, hinchazón facial, tos, visión borrosa, dolor de cabeza, mareo, edema del brazo, ronquera, dilatación de las venas de la pared torácica, dilatación de las venas del cuello, plétora facial, inyección conjuntival, engrosamiento de las venas retinianas, estridor, confusión y papiledema.

Diagnóstico

Los estudios diagnósticos indispensables son:

- Radiografía de tórax: revela la típica masa torácica superior o paratraqueal y derrame pleural.
- Tomografía de tórax contrastada: tumoración torácica, crecimientos ganglionares, derrame pleural e incremento del grosor de la vena cava superior; contraste en los vasos colaterales, tales como la ácigos y la trombosis pueden estar presentes.
- Tomografía por emisión de positrones: es útil para determinar si el tumor de origen es benigno o neoplásico, para estadificación en neoplasias de pulmón y para evaluar respuestas a tratamiento.
- Resonancia magnética de tórax: es útil si el contraste con yodo está contraindicado.
- Venografía: es un estudio incómodo y conlleva un alto riesgo de trombosis venosa, por lo que está en desuso.
- Modalidades de diagnóstico invasivo: toracocentesis y citología del derrame pleural; biopsia por aspiración de ganglio linfático; broncoscopia con lavado bronquial y biopsia transbronquial; biopsia percutánea guiada por tomografía (procedimiento más recomendable y más utilizado para el diagnóstico histopatológico); mediastinoscopia, y cirugía toracoscópica vídeo-asistida.

Tratamiento

Consiste básicamente en radioterapia, especialmente para enfermedades altamente radiosensibles como el cáncer de pulmón, y en quimioterapia, para neoplasias altamente quimiosensibles como los linfomas, el cáncer de pulmón de células pequeñas y los tumores germinales.

Los pacientes que presentan obstrucción de la vía aérea, edema laríngeo o deterioro severo de función del sistema nervioso central pueden beneficiarse de la colocación emergente de un *stent* endovascular por angioplastia, al igual que los pacientes con neoplasias resistentes a radioterapia o a quimioterapia, como los cánceres de riñón o mesoteliomas.

Parte crucial del manejo es el abordaje médico con corticoesteroides, diuréticos, anticoagulación, disminución del edema cerebral y manejo adecuado de líquidos.

Pronóstico

Al igual que otras emergencias oncológicas, el pronóstico del síndrome de vena cava va a estar dado principalmente por la sensibilidad a la quimioterapia y a la radioterapia de la neoplasia que lo condiciona, habiendo casos de control total del síndrome y con posibilidades de curación, como el caso de los tumores germinales o de los linfomas. De igual manera una neoplasia poco sensible, como los mesoteliomas, los sarcomas o metástasis de neoplasias como el cáncer de riñón, es de muy mal pronóstico[16-20].

EMERGENCIAS CARDIOVASCULARES

Taponamiento cardíaco

Definición

Consiste en una forma de choque obstructivo ocasionado por el incremento de la presión pericárdica por

acúmulo de sangre o fluidos dentro del espacio pericárdico, resultando en un daño en el llenado cardíaco y disminución del volumen de expulsión, con el consecuente compromiso hemodinámico.

Características clínicas

Las neoplasias son las causas más comunes de taponamiento cardíaco. Las neoplasias que con más frecuencia condicionan metástasis al pericardio son el cáncer de pulmón, de mama, del tracto gastrointestinal, leucemia, linfomas, melanoma y sarcomas.

Patogénesis

El taponamiento cardíaco ocurre cuando un fluido maligno o de sangre se acumula en el espacio pericárdico dañando el llenado diastólico ventricular, lo cual resulta en una disminución del volumen sanguíneo sistólico y, en consecuencia, en un colapso hemodinámico.

El pericardio está compuesto por dos capas: una visceral (epicardio) unida estrechamente a la superficie del corazón y una parietal separada de la anterior por un estrecho espacio capilar que contiene líquido pericárdico de aproximadamente 10-20 ml. El fluido pericárdico formado puede exceder la reabsorción debido a la interrupción del drenaje linfático en casos de inflamación pericárdica o invasión neoplásica. El derrame pericárdico producido por las neoplasias tiende a ser en grandes volúmenes debido a que la lenta acumulación del fluido permite que el pericardio se estire, aumentando así su capacidad de retención.

Sin embargo, durante un incremento agudo del fluido pericárdico, como ocurre en el hemopericardio, puede ocasionar taponamiento cardíaco sólo con pequeños volúmenes de fluido de menos de 100 ml debido a la poca capacidad del pericardio para estirarse.

Las causas por las cuales ocurre un hemipericardio en los pacientes con cáncer son: coagulación intravascular diseminada, trombocitopenia o medicamentos anticoagulantes.

Los tres mecanismos patogénicos del taponamiento cardíaco son: incremento de la presión intracardíaca, disminución del llenado diastólico cardíaco y disminución del volumen cardíaco sistólico.

Estos tres mecanismos conllevan a un choque cardiogénico. De igual manera se incrementa la presión venosa central. Estos trastornos hemodinámicos son responsables de las manifestaciones clínicas características del taponamiento cardíaco: hipotensión, elevación de la presión venosa yugular y presencia de pulso paradójico. Este pulso se define como un descenso de más de 10 mmHg en la presión sistólica durante la inspiración.

Al disminuir la capacidad de llenado del ventrículo, disminuye la capacidad de expulsión del ventrículo izquierdo, consecuentemente generando un estado de choque cardiogénico con la consecuente hipoxia a los órganos vitales, falla orgánica múltiple y la muerte en caso de no tratarse oportunamente.

Etiología

La causa más frecuente de taponamiento cardíaco son las metástasis de cáncer de mama y cáncer de pulmón. Otros tumores y otras causas que se han involucrado son: derrame pericárdico maligno (cáncer de mama, cáncer de pulmón, melanoma, leucemia y linfoma), derrame pericárdico no maligno (cardiomiopatía/insuficiencia cardíaca congestiva –enfermedad isquémica asociada a radioterapia previa, cardiomiopatía por antraciclinas y cardiomiopatía por trastuzumab–), uremia (uropatía obstructiva debido a cáncer de próstata o cáncer de cérvix, mieloma múltiple y quimioterapia –con platino y sus derivados–), pericarditis por radioterapia, síndrome nefrótico (mieloma múltiple, amiloidosis y síndromes paraneoplásicos) y hemopericardio (coagulopatías, trombocitopenias y traumas).

Signos y síntomas

El derrame pericárdico puede ser asintomático en ausencia de compromiso hemodinámico. Sin embargo, la mayoría va a presentar síntomas que consisten principalmente en: ansiedad, disnea, ortopnea, dolor torácico, fatiga, edema, taquicardia, taquipnea, pulso paradójico, dilatación de las venas del cuello e hipotensión.

El signo de Ewart consiste en la matidez producida por debajo del ángulo de la escápula izquierda debido al gran volumen de derrame pericárdico que comprime la base del pulmón izquierdo condicionando atelectasia.

El signo de Kussmaul consiste en la imposibilidad de colapsarse las venas del cuello con la inspiración.

La tríada de Beck es la elevación de las venas del cuello, la abolición de los ruidos cardíacos e hipotensión. Esta tríada se presenta en el 10-40% de los casos.

Diagnóstico

Se utilizan los siguientes estudios de imagen:

- Radiografía de tórax: puede revelar incremento de la silueta cardíaca, también llamado «corazón en botella de agua».
- Tomografía computarizada: más sensible para detección del derrame pericárdico que la radiografía de tórax.
- Electrocardiograma: taquicardia sinusal y disminución de los complejos QRS, y alternancia eléctrica, lo que

significa que alterna la amplitud de los complejos QRS debido al balanceo del fluido pericárdico.
- Ecocardiograma: presencia de líquido libre alrededor del corazón y colapso diastólico de cavidades (colapso de la aurícula derecha seguido por el ventrículo derecho y el ventrículo izquierdo).

Tratamiento

Consiste en la descompresión pericárdica a través de pericardiocentesis percutánea, que se realiza con aguja fina guiada por ecocardiograma.

El drenaje definitivo se realiza por pericardiostomía por vía subxifoidea, la cual tiene un alto porcentaje de éxito y se asocia a una baja morbilidad quirúrgica.

La esclerosis pericárdica puede ser recomendable después del drenaje en algunos casos de metástasis[21-25].

EMERGENCIAS ENDOCRINAS Y METABÓLICAS

Síndrome de lisis tumoral

Definición

Este síndrome resulta de la rápida liberación de componentes intracelulares hacia el torrente sanguíneo, ya sea de forma espontánea o durante la administración de quimioterapia o radioterapia en tumores sólidos de rápido crecimiento o en neoplasias hematológicas.

Características clínicas

Típicamente ocurre durante la destrucción celular generada por la quimioterapia al administrarse en neoplasias hematológicas, leucemias, linfomas y en cierto tipo de tumores sólidos, principalmente cáncer de pulmón de células pequeñas.

Algunas neoplasias de crecimiento rápido pueden desarrollar síndrome de lisis tumoral en ausencia de terapia antineoplásica, lo que representa un grupo de pacientes de alto riesgo para desarrollar complicaciones durante el inicio de la quimioterapia.

Patogénesis

En las neoplasias de rápida y alta fracción de crecimiento celular, al recibir quimioterapia presentan un alto índice de destrucción celular de un gran volumen de células, lo cual conlleva a una liberación rápida de diversos componentes intracelulares que condicionan trastornos metabólicos.

La neoplasia más frecuentemente relacionada a este síndrome de lisis tumoral es el linfoma de Burkitt.

Los componentes intracelulares que se liberan al torrente sanguíneo incluyen: ácido úrico, potasio y fósforo, los cuales condicionan hiperuricemia, hipercalemia e hiperfosfatemia, respectivamente, las cuales ocasionan disfunción renal debido a la diuresis disminuida.

La hipocalcemia es también común.

Etiología

El síndrome de lisis tumoral puede ocurrir espontáneamente en cánceres con tumores voluminosos con elevación basal de la creatinina, ácido úrico y deshidrogenasa láctica.

Las neoplasias más frecuentemente asociadas al síndrome de lisis tumoral con la administración de quimioterapia son: linfoma de Burkitt, linfoma difuso de células grandes, leucemia linfoblástica agua, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica, cáncer de células pequeñas, tumores germinales, cáncer de mama, cáncer de ovario y cáncer gástrico.

Signos y síntomas

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son: náuseas y vómito, letargia, tetania y contracciones musculares secundarias a hipocalcemia, palpitaciones, dolor lumbar debido a nefrolitiasis por ácido úrico, edema, espasmo carpopedal y signo de Trousseau.

Estudios diagnósticos

Los principales exámenes de laboratorio son: electrólitos séricos y función renal (hiperfosfatemia, hipercalemia e hipocalcemia), deshidrogenasa láctica (incrementada por destrucción celular), ácido úrico en sangre (hiperuricemia) y examen general de orina (revela cristales de urato).

El electrocardiograma puede revelar picos de la onda T y ensanchamiento del QRS.

Tratamiento

Lo más importante del tratamiento es aprender a identificar a los pacientes que tienen alto riesgo de padecer síndrome de lisis tumoral con la quimioterapia e iniciar medidas profilácticas para prevenir la morbilidad y mortalidad.

Se requiere: hidratación vigorosa con cristaloides, alcalinización urinaria con compuestos de bicarbonato, alopurinol para prevenir la elevación del ácido úrico en sangre y otros agentes uricolíticos como la rasburicasa.

Pronóstico

El pronóstico del síndrome de lisis tumoral viene dado por el tipo de neoplasia, aunque la causa más común de muerte en estos casos es por hipercalemia, y se asocia una mayor mortalidad aquellos casos que requieren hemodiálisis[26-30].

EMERGENCIAS GASTROINTESTINALES[60]

Colangitis ascendente

Definición

La colangitis ascendente es un síndrome clínico secundario a una obstrucción del sistema biliar por causas benignas o malignas que resultan en la estasis y subsecuente infección bacteriana con el consecuente choque séptico.

Manifestaciones clínicas

La causa más frecuente de obstrucción biliar son los litos vesiculares, pero en oncología las causas más frecuentes son tumores de vías biliares, compresión extrínseca por tumores pancreáticos o bien crecimientos ganglionares peribiliares de diferentes neoplasias.

Patogénesis

La obstrucción intraluminal es el resultado de una neoplasia hepatobiliar, compresión biliar extrínseca por ganglios o tumoraciones, o bien por obstrucción de prótesis biliares que se colocaron previamente para drenajes.

Cuando ocurre la obstrucción de bilis al duodeno, se genera estasis biliar, lo cual va a condicionar sobreinfección bacteriana a partir de la flora normal (bactibilia). Adicionalmente, la obstrucción biliar incrementa la presión intraductal, dando como resultado infección biliar dentro del hígado y traslocación de las bacterias dentro de la circulación intrahepática con alto riesgo de sepsis. Al mismo tiempo, la oclusión biliar da como resultado una desregulación inmunológica local a nivel del intestino delgado que favorece una proliferación bacteriana patógena, lo que da como resultado una traslocación bacteriana intestinal aumentando la posibilidad de sepsis o de choque séptico y finalmente la muerte.

Etiología

La mayoría de las causas de obstrucción biliar son las siguientes: colelitiasis (es la causa más común), neoplasias de los conductos biliares (colangiocarcinoma, cáncer de vesícula biliar, cáncer de ámpula de Vater), cáncer de páncreas (especialmente de la cabeza de páncreas), hepatocarcinoma, estrechamiento del conducto biliar (benigno o maligno), compresión extrínseca (linfadenopatías o linfomas y metástasis peribiliares) y obstrucción de drenajes preexistentes.

Signos y síntomas

La tríada de Charcot forma frecuentemente los síntomas iniciales: fiebre alta, dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen e ictericia.

La hipotensión y delirio asociados a la tríada de Charcot están presentes en el 10-20% de los casos y se asocian a una elevada incidencia de choque séptico.

Los síntomas más frecuentes por separado de la colangitis son: fiebre (presente en más del 90% de los pacientes con colangitis), dolor abdominal (cuadrante superior derecho o difuso), náuseas y vómito, anorexia, coluria, confusión, ictericia, taquicardia e hiptensión[62].

Estudios diagnósticos

- Laboratorio: biometría hemática (leucocitosis o leucopenia) e hiperbilirrubinemia, y elevación de fosfatasa alcalina y de transaminasas.
- Radiografía de abdomen: es anormal sólo en el 15% de los pacientes y puede revelar íleo o litiasis.
- Ultrasonido de abdomen superior: estudio de elección inicial; puede revelar coledocolitiasis, dilatación biliar, tumoraciones o masas y abscesos.
- Tomografía computarizada de abdomen: más sensible que el ultrasonido para definir mejor la causa de la obstrucción.
- Resonancia magnética (colangiorresonancia): método no invasivo con una sensibilidad y especificidad del 85% para detección de obstrucciones biliares y tumores, incluyendo los de las vías biliares.
- Colangiopancreatografía endoscópica retrógrada: muy sensible (90-100%) para identificar la etiología y el sitio de obstrucción biliar; se utiliza para drenaje biliar y colocación de prótesis biliares para resolver la oclusión; se puede realizar lavado biliar, citológico o toma de biopsia a través de este procedimiento.
- Colangiografía transhepática percutánea: se realiza guiada por tomografía y se requiere de dilatación de los conductos biliares intrahepáticos; se utiliza para drenaje terapéutico durante el procedimiento.
- Ultrasonido endoscópico: procedimiento diagnóstico y terapéutico que puede identificar masas y adenopatías del tracto biliar y del páncreas; sirve para tomar biopsias por aspiración.

Tratamiento

Los pacientes con colangitis tienen una alta mortalidad si el tratamiento no se instituye rápidamente.

Se deben utilizar antibióticos de amplio espectro y para bacterias gramnegativas, anaerobios y enterococos (piperacilina-tazobactam), y se deben administrar por vía intravenosa de forma rápida y eficaz con toma de hemocultivos constantes.

Simultáneamente se tienen que realizar los procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasivos o no invasivos para identificar el origen de la obstrucción biliar y al mismo tiempo resolver la obstrucción con colocación de prótesis o drenajes percutáneos.

Pronóstico

El pronóstico va a depender directamente de la causa, en el caso de la litiasis es la de mejor pronóstico y el peor es el de las neoplasias, asociándose a una mayor mortalidad los casos que se acompañan de hipotensión y confusión. Los pacientes resistentes a antibióticos demuestran una alta mortalidad[31-34].

EMERGENCIAS UROLÓGICAS

Uropatía obstructiva

Definición

Es el resultado de la obstrucción del flujo urinario en algún segmento del sistema colector, más frecuentemente asociado a la pelvis renal y la uretra, siendo la morbilidad más común en cáncer.

Características clínicas

Se asocia típicamente a tumores sólidos avanzados con más frecuencia y que involucran la región abdominopélvica.

Patogénesis

La obstrucción del sistema colector urinario es un síntoma típico de cáncer. La mayoría de los casos ocurre por crecimiento de tumores pélvicos, crecimiento de ganglios pélvicos por diferentes neoplasias, fibrosis por radioterapia a nivel ureteral o vesical.

Un 70% de los casos se asocia a cáncer de cérvix, cáncer de vejiga y cáncer de próstata.

Los sitios anatómicos más frecuentemente afectados son: la unión ureteropélvica, el área donde el uréter cruza sobre la vasculatura ilíaca a la entrada pélvica y la unión ureterovesical.

La obstrucción ureteral puede ocurrir en casos de hemorragia intrarenal, resultando en obstrucción del conducto urinario por la presencia de la sangre.

Infecciones parenquimatosas renales con hongos pueden condicionar formaciones fúngicas, que se precipitan y condicionan obstrucción ureteral aguda.

La lisis tumoral puede resultar en saturación de ácido úrico en la orina, resultando en obstrucción cristalina de los uréteros.

El aumento de la presión intraluminal del sistema colector incrementa el sitio de la obstrucción. Esto condiciona que la peristalsis ureteral se vuelva retrógrada, condicionando hidrouréter e hidronefrosis. El incremento intraluminal de la presión hidrostática es transmitido al espacio de Bowman causando una disminución del índice de filtrado glomerular.

El incremento de angiotensina II y tromboxanos puede condicionar vasoconstricción renal, contribuyendo a falla renal aguda.

Etiología

- Obstrucción de la pelvis renal: carcinoma urotelial, cáncer de células renales, acúmulo de sangre por hemorragias renales y acúmulo de formaciones fungoides por infecciones crónicas.
- Obstrucción ureteral: neoplasias pélvicas (próstata, cérvix, vejiga y ovario), tumores sólidos metastásicos (colorrectal, mama y gástrico), linfomas y crecimientos ganglionares retroperitoneales, sarcoma retroperitoneal y fibrosis retroperitoneal (radiación, quimioterapia y cirugía).
- Obstrucción vesical: cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer de cérvix, cáncer de endometrio, hemorragia cística, acúmulos de enfermedades fungoides y urolitiasis.
- Obstrucción uretral: estenosis (radiación o cateterizaciones frecuentes), carcinoma uretral, cáncer de pene y priapismo.

Signos y síntomas

La mayoría de los casos ocurre en tumores sólidos. Algunos ejemplos de los síntomas acompañantes son: fatiga, anorexia, pérdida de peso, dolor pélvico, poliuria, anuria, hematuria, disuria, fiebre, hipotensión y masa renal palpable.

Estudios diagnósticos

- Ultrasonido renal bilateral: estudio no invasivo de elección para detectar hidronefrosis, hidrouréter,

distensión vesical y masas que compriman el sistema colector urinario.

- Tomografía computarizada de abdomen y pelvis: se conocen detalles anatómicos del riñón, uréteros, vejiga, tejidos retroperitoneales adyacentes y ganglios linfáticos compresivos; el contraste intravenoso debe utilizarse con mucha precaución por el antecedente de posible falla renal.
- Pielografía intravenosa: provee excelente detalle de la anatomía del sistema colector, desde los cálices renales hasta la vejiga; hay que utilizarla con precaución con niveles de creatinina > 1.5.
- Medicina nuclear: con radionúclidos intravenosos son utilizados para evaluar la función renal.
- Cistoscopia: procedimiento invasivo para visualizar el tracto urinario que se utiliza para diagnóstico, toma de biopsias y para procedimientos que resuelvan la obstrucción.

Tratamiento

Requiere de un manejo multidisciplinario con el oncólogo, el urólogo y el médico radiólogo.

Se debe colocar una sonda Foley.

Monitoreo de líquidos y electrólitos séricos de forma estricta, cuantificar la diuresis y toma de cultivos y hemocultivos.

Se deben realizar los procedimientos invasivos que requieren de desocluir la vía urinaria, ya sea con derivaciones percutáneas, colocación de catéteres o sondas de nefrostomías, para posteriormente tratar la causa directa de la obstrucción dependiendo de la neoplasia, ya sea con quimioterapia, radioterapia o cirugía[35-38].

BIBLIOGRAFÍA

1. Schiff D. Spinal cord compression. Neurol Clin N Am. 2003;21(1):67-86.
2. Byrne TN, Borges LF. Metastatic epidural spinal cord compression: up-date on managment. Semin Oncol. 2006;33(3):307-11.
3. Kwok Y, Tibbs PA, Patchell RA. Clinical approach to metastatic epidural spinal cord compression. Hematol Oncol Clin N Am. 2006;20(6):1297-305.
4. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomized trial. Lancet. 2005;366(9486):643-8.
5. Kwok K, De Young C, Garofalo M, et al. Radiation Oncology emergencies. Hematol Oncol Clin N Am. 2006;20:505-22.
6. Marinella MA. Handbook of Cancer Emergencies. 2010. p. 147-51.
7. Mandybur TI. Intracranial hemorrhage caused by metastatic tumor. Neurology. 1977;27(7):650-5.
8. Rogers LR. Cerebrovascular complications in cancer patients. Neurol Clin. 2003;21(1):167-92.
9. Graus F, Rogers LR, Posner JB. Cerebrovascular complicatons in patients whit cancer. Medicine (Baltimore). 1985;64(1):16-35.
10. Quinn JA, De Angelis LM. Neurologic emergencies in the cancer patient. Semin Oncol. 2000;27(3):311-21.
11. Quinn JA, De Angelis LM. Neurologic emergencies in the cancer patient. Semin Oncol. 2000;27(3):311-21.
12. Sperling MR, Ko J. Seizures and bran tumors. Semin Oncol. 2006;33(3):333-41.
13. Sul JK, De Angelis LM. Neurologic complications of cancer chemotherapy. Semin Oncol. 2006;33:332-42.
14. Marinella MA. Handbook of Cancer Emergencies. 2010. p. 159-63.
15. Stein DA, Chamberlain MC. Evaluation and managment of seizures in the patient whit cancer. Oncology (Williston Park). 1991;5(9):33-9.
16. Khorana AA, Dalal M, Lin J, Connolly GC. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. Cancer. 2013;119(3):648-55.
17. Courtheoux P, Alkofer B, Al Refaï M, et al. Stent placement in superior vena cava syndrome. Ann Thorac Surg. 2003;75(1):158-61.
18. Wilson LD, Detterbeck FC, Yahalom J. Superior vena cava syndrome with malignant causes. N Engl J Med. 2007;356(18):1862-9.
19. Laskin J, Cmelak AJ, Roberts J, et al. Superior vena cava syndrome. En: Abeloff MD, Armitage JO, editores. Clinical Oncology. 3.ª ed. Filadelfia; 2004. p. 1047-61.
20. Marinella MA. Handbook of Cancer Emergencies. 2010. p. 25-9.
21. Spodick DH. Acute cardiac tamponade. N Engl J Med. 2003;349(7):684-90.
22. Keefe DL. Cardiovascular emergencies in the cancer patient. Semin Oncol. 2000;27(3):244-55.
23. Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ, et al. Cardiovascular complications of cáncer therapy: diagnosis, pathogenesis, and managment. Circulation. 2004;109(25):3122-31.
24. Marinella MA. Cardiac tamponade. En: Recognizing Clinical Patterns: Clues to a Timely Diagnosis. Filadelfia: Hanley and Belfus; 2002.
25. Marinella MA. Handbook of Cancer Emergencies. 2010. p. 3-7.
26. Cairo MS, Bishop M. Tumor lysis syndrome: new therapeutic strategies and clasification. Br J Haematol. 2004;127(1):3-11.
27. Cammalleri L, Malaguarnera M. Rasburicase represents a new tool for hiperuricemia in tumor lysis síndrome and in gout. In J Med Sci. 2007;4(2):83-93.
28. Flombaum CD. Metabolic Emergencies in the cancer patient. Semin Oncol. 2000;27(3):322-34.
29. Sallan S. Management of acute tumor lysis syndrome. Semin Oncol. 2001;28(2 Suppl 5):9-12.
30. Marinella MA. Handbook of Cancer Emergencies. 2010. p. 227-30.
31. Hanau LH, Steigbigel NH. Acute (ascending) colangitis. Infect Dis Clin North Am. 2000;14(3):1-25.
32. Puspok A, Lomoschitz F, Dejaco C, et al. Endoscopic ultrasound guided therapy of benign and malignant biliary obstruction: a case series. Am J Gastroenterol. 2005;100(8):1743-7.
33. Weissglass IS, Brown RA. Acute supurativecholangitis secondary malignant obstruction. Can J Surg. 1981;24(5):468-70.
34. Marinella MA. Handbook of Cancer Emergencies. 2010. p. 129-33.
35. Donat SM, Russo P. Ureteral Descompression in advanced non urologic malignancies. Ann Surg Oncol. 1996;3(4):393-9.
36. Harding JR. Percutaneus antegrade ureteric stent insertion in malignant disease. J Royal Soc Med. 1993;86(9):511-3.
37. Russo P. Urologic emergencies in the cáncer patient. Semin Oncol. 2000;27(3):284-98.
38. Marinella MA. Handbook of Cancer Emergencies. 2010. p. 185-9.

CAPÍTULO 47

Derrame pleural y pericárdico

Parte 1
Derrame pleural

L.M. Domínguez Parra

INTRODUCCIÓN

El derrame pleural maligno es una complicación común de una amplia gama de tumores malignos que pueden ser tumores primarios a la pleura o tumores de otros sitios intra- o extratorácicos. Afecta aproximadamente al 15% de todos los cánceres. El derrame pleural maligno resulta de la infiltración directa de la pleura por células cancerosas. Los derrames pleurales causados por efectos indirectos de otros tumores malignos en el espacio pleural, como la obstrucción linfática mediastinal, obstrucción bronquial, embolismo pulmonar, síndrome de vena cava, disminución de la presión oncótica, se denominan derrames paraneoplásicos.

Los derrames pleurales se presentan durante los estados avanzados del cáncer como una presentación inicial de una neoplasia o como la primera manifestación de una recurrencia tumoral después del tratamiento. Es un marcador de pobre pronóstico, y la sobrevida media varía entre 3 y 12 meses dependiendo del tipo histológico del tumor. Algunas terapéuticas para el tratamiento del cáncer, como la radioterapia, o algunos agentes quimioterápicos, como la bleomicina, ciclofosfamida, metotrexato o procarbazina, pueden causar derrame pleural[1].

Más del 75% de los casos de derrame pleural maligno son causados por adenocarcinomas de pulmón, mama, ovario o linfomas, siendo el adenocarcinoma metastásico la histología más común[2-7]. Otras causas son neoplasias del tracto genitourinario, y en un 5-10% son causa de una neoplasia de primario desconocido. Los mesoteliomas son tumores primarios originados de las células de revestimiento pleural.

El 20-30% de los linfomas de Hodgkin y no Hodgkin desarrollan derrames pleurales, siendo la mayoría neoplasias de células T y linfomas linfoblásticos. La obstrucción del conducto torácico es el mecanismo principal en el desarrollo de derrame pleural en el linfoma de Hodgkin y la infiltración directa pleural para el linfoma no Hodgkin.

Los derrames pleurales son el resultado de la liberación del factor de crecimiento vascular endotelial y el factor vascular de permeabilidad[8,9]. Sin importar la estirpe histológica, los derrames pleurales se asocian con un pronóstico pobre, con una mediana de sobrevida de cuatro meses.

ETIOLOGÍA

En la mujer, alrededor de dos tercios de los casos son secundarios a cáncer de ovario y mama. Alrededor del 22% de los derrames pleurales en el adulto se deben a un tumor maligno, y no es infrecuente la presencia de derrame pleural como primer signo de una afección oncológica. De los derrames tipo exudado, el 50% se atribuyen a cáncer. Los derrames de tipo trasudado también aparecen en cánceres muy avanzados por mecanismos como hipoalbuminemia, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal o enfermedad hepática secundaria a metástasis. A menudo, estos últimos son pequeños y asintomáticos, rara vez requieren terapéutica específica radical y el tratamiento se enfoca sólo en la alteración subyacente.

PATOGENIA

La cavidad pleural es un espacio potencial a través del cual circulan 5-10 l de líquido cada día. En condiciones normales, la cavidad pleural alberga unos 10 ml de líquido, con un contenido de proteínas < 2 g/dl; este líquido se produce por el efecto neto de la presión hidrostática predominante en la pleura parietal. En contraste, el lecho capilar pulmonar tiene una presión hidrostática baja y los capilares venosos pulmonares absorben el 80-90% del líquido; el restante lo absorben los vasos linfáticos pleurales.

El derrame pleural tiene lugar cuando el equilibrio entre la producción y la absorción se rompe por un incremento de la producción o una disminución en la absorción[4]. En los derrames pleurales malignos las presiones capilares y oncóticas pueden ser normales, pero la acumulación de líquido se debe a disrupción del endotelio capilar o deterioro del drenaje vascular capilar o linfático a causa de obstrucción tumoral[5]. Por lo general, estos mecanismos

resultan de la invasión directa del espacio pleural por tumores primarios o metastásicos. El derrame pleural también puede obedecer a la obstrucción del conducto torácico, un mecanismo frecuente en los linfomas (se observa en el 75% de los derrames quilosos). Los derrames paramalignos son secundarios de manera directa o indirecta a los tumores, pero no se relacionan con metástasis pleurales. Son ejemplos las neoplasias obstructivas bronquiales que causan atelectasia. Éstas conducen a reducción de la presión intrapleural y acumulación de líquido en la cavidad. La obstrucción bronquial puede generar un derrame paraneumónico.

Los derrames pleurales malignos se distinguen de los no malignos por la citología positiva a células neoplásicas. Los exudados se caracterizan por al menos uno de los siguientes parámetros:

- Proteínas totales > 3 g/100 ml o un índice de proteínas de líquido pleural/proteínas séricas totales > 0.5.
- Índice de deshidrogenasa láctica (DHL) líquido pleural/sérico > 0.6.
- DHL en líquido pleural > 2/3 el límite superior normal de DHL sérica.

Sin embargo, el derrame también puede ser hemorrágico, secundario a la invasión de vasos o dilatación capilar por liberación de sustancias vasoactivas. En éstos, deberá descartarse el hemotórax determinando un hematocrito en el derrame pleural: menos del 50% de la sangre periférica sugiere un hemotórax. También pueden realizarse otras mediciones, como la determinación de glucosa, amilasa o ácido hialurónico, pero ninguna de ellas es capaz de determinar la etiología del derrame pleural[3]. Los marcadores tumorales medidos en el líquido pleural, como es la medición de cifras altas de antígeno carcinoembrionario, y una citología negativa sugieren la necesidad de un procedimiento más invasivo, como podría ser una biopsia guiada por videotoracoscopia[6].

La invasión de la superficie mesotelial produce líquido positivo para células malignas, mientras que las metástasis subserosas son a menudo negativas en el estudio citológico. Las metástasis pleurales de un tumor primario abdominal o mamario tienen metástasis hepáticas relacionadas en el 78% de los casos, lo que indica diseminación a través de la vena cava hacia los pulmones y la pleura. En contraste, la invasión pleural en personas con cáncer pulmonar resulta con frecuencia de invasión de la arteria pulmonar y embolización tumoral.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los derrames pleurales pueden permanecer asintomáticos, pero la mayor parte progresan, causan sintomatología discapacitante y disminuyen la calidad de vida. Los síntomas más comunes son: disnea, tos, dolor torácico de tipo localizado o de origen pleurítico. Otras sintomatologías son: pérdida de peso, anorexia, malestar general, fatiga.

La exploración física es inespecífica, con disminución de los ruidos respiratorios y matidez a la percusión sobre la región del derrame. El derrame pleural masivo puede desviar la tráquea al lado contralateral y producir una distensión de los espacios intercostales. Los pacientes con sarcomas con infiltración del espacio pleural pueden presentar signos y síntomas de neumotórax[9].

DIAGNÓSTICO

Después de una historia clínica y exploración física, la evaluación del derrame pleural continúa con protocolo diagnóstico, que incluye estudios de imagen, toracocentesis con análisis del líquido pleural y biopsia pleural. El 50% de los derrames pleurales que ocurren durante su evolución clínica de los pacientes no son malignos, aunque se deberá realizar una evolución cuidadosa para establecer la etiología del derrame antes de iniciar una terapéutica.

ESTUDIOS DE IMAGEN

Una radiografía de tórax puede detectar hasta 50 ml de líquido pleural, que se evidencia en un borramiento del ángulo costofrénico posterior, en las proyecciones laterales, y 200 ml por un borramiento del ángulo lateral costofrénico en la proyección posteroanterior[10]. Una proyección en decúbito lateral puede detectar 100 ml de derrame pleural[11]. En los derrames pleurales masivos se produce el signo del menisco a lo largo de la pared torácica lateral, con desplazamiento de estructuras mediastinales contralateralmente e inversión del diafragma[12,13]. Los signos radiográficos de involucramiento pleural por cáncer sin evidencia de derrame pleural incluyen un engrosamiento pleural circunferencial y lobulado, elevación del hemidiafragma, apilamiento de costillas y pérdida de volumen pulmonar debido a la obstrucción de la vía aérea[14].

Ultrasonido torácico

Es de utilidad para confirmar la presencia de líquido pleural y diferenciar entre líquido, engrosamiento y consolidación pleural detectar hasta 5 ml de líquido pleural, lo cual tiene más alta sensibilidad que la radiografía de tórax. La detección de alteraciones sólidas pleurales sugiere malignidad pleural y el engrosamiento pleural hipoecoico con bordes irregulares sugiere mesotelioma. La neoplasia pleural metastásica puede aparecer circular, nodular, hemisférica o con base ancha, apreciando protusiones en el espacio

Tabla 1. Pruebas para establecer la presencia de derrame pleural exudativo	
Criterios de Light	Tasa de fluido pleural-sérico DHL > 0.6
	Fluido pleural DHL > 67% del límite superior normal de la DHL sérica
	Tasa de fluido pleural-proteínas séricas > 0.5
Criterios de Light abreviados	Fluido pleural DHL > 67% del límite superior normal de la DHL sérica
	Tasa de fluido pleural-proteínas séricas > 0.5
Dos criterios de fluido pleural sin componente de prueba sanguínea	Fluido pleural DHL > 67% del límite superior normal de la DHL sérica
	Fluido pleural con colesterol > 450 mg/l
Fluido pleural DHL > 67% del límite superior normal de la DHL sérica	Fluido pleural con colesterol > 450 mg/l
	Fluido pleural con proteínas > 30 mg/l

pleural. Tiene una sensibilidad del 73% y una especificidad del 100%[15].

Tomografía computarizada de tórax

Es el estudio de imagen de elección para valorar los derrames pleurales y diferenciar entre un derrame pleural benigno de uno maligno, que es diagnosticado por radiografía de tórax. La inclusión de cortes de abdomen superior permite la evaluación de las glándulas suprarrenales y la presencia de metástasis hepáticas. La tomografía también identifica la neoplasia primaria, como en el caso de cáncer de pulmón (nódulo pulmonar), de una masa en la glándula mamaria, tumor mediastinal o la presencia de linfadenopatía extensa con infiltrado pulmonar. La tomografía de tórax deberá realizarse previa evacuación por toracocentesis para permitir la visualización de la pleura parietal y visceral, con el fin de identificar algún tumor pleural y seleccionar apropiadamente el sitio de biopsia[16].

Los hallazgos tomográficos de una enfermedad pleural maligna son:

- Engrosamiento pleural circunferencial.
- Engrosamiento pleural nodular.
- Engrosamiento pleural parietal > 1 cm.
- Involucramiento pleural mediastinal o evidencia de un tumor primario.

La especificidad de este procedimiento es del 88% y tiene una sensibilidad del 56 al 100%[17,18].

Resonancia magnética

Tiene una especificidad y una sensibilidad similares a las de la tomografía computarizada (TC) de tórax, aunque provee mejor visualización de imágenes de tejidos blandos que la TC que permiten la evaluación de la pared torácica y la invasión diafragmática; sin embargo, no es tan efectiva en la evaluación del parénquima pulmonar. La resonancia magnética (RM) se reserva para aquellos casos complejos y difíciles de evaluar con la TC de tórax[19].

Tomografía por emisión de positrones

El uso de este estudio para el diagnóstico de derrame pleural maligno no está del todo bien definido, aunque se utiliza para la estadificación de algunas neoplasias, como el cáncer de pulmón, tiene una sensibilidad del 81%, un valor predictivo negativo del 93.9%, una especificidad del 74% y un valor predictivo positivo del 93.8%. Por todo ello, la tomografía por emisión de positrones no se realiza de manera rutinaria para el estudio del derrame pleural[20].

TORACOCENTESIS

A los pacientes con derrame pleural se les debe realizar una toracocentesis diagnóstica para establecer las características del derrame y su naturaleza exudativa o trasudativa, así como para mejorar la sintomatología de la dificultad respiratoria y la remoción del derrame pleural. La observación sin toracocentesis es recomendada solamente en aquellos casos que tienen insuficiencia cardíaca. Varios estudios demuestran los frecuentes errores que se presentan al realizar este procedimiento como una técnica ciega, por lo que se recomienda realizar la toracocentesis guiada por ultrasonido[21,22].

La apariencia de un aspirado pleural puede sugerir derrame pleural maligno si éste es hemorrágico u opalescente (quilotórax), pero la confirmación de una neoplasia requiere del análisis del líquido pleural. Casi el 50% de los derrames pleurales malignos hemorrágicos son malignos, y sólo el 11% de los derrames pleurales malignos son hemorrágicos en apariencia[23].

La presencia de un exudado sugiere la posibilidad de un derrame pleural maligno, y en un 3-10% pueden ser trasudados. La evaluación clínica se realiza en base a los criterios de Light para definir la presencia de un exudado (Tabla 1).

La evaluación tiene un 93% de certeza diagnóstica; otras pruebas que se miden en el derrame pleural son el colesterol y la albúmina. La combinación de tres criterios incrementa la sensibilidad de identificar un exudado, pero disminuye la especificidad de la evaluación[24].

Un pH < 7.30 y una glucosa < 600 mg/l se correlacionan hasta en un tercio de los casos con derrame pleural maligno y falla a la pleurodesis[25].

La evaluación citológica del derrame pleural tiene un campo diagnóstico del 62-90% de los casos. Deberá evaluarse el derrame pleural con estudio bacteriológico, tinción de Gram y cultivos, con limitantes diagnósticas en diferenciar entre adenocarcinoma, mesotelioma, linfoma y linfocitosis reactiva. Existen marcadores tumorales por electroquimioluminiscencia, como el antígeno carcinoembrionario, el antígeno CA 15-3, la citoqueratina 19 y el antígeno CA 125, que ayudan a descartar alguna neoplasia maligna específica26. Otros estudios que asisten en el diagnóstico diferencial son de inmunohistoquímica, morfometría e hibridación de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

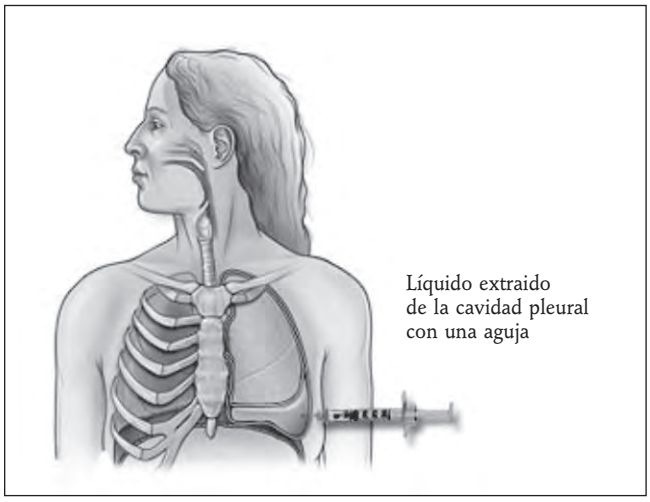


Figura 1. Pleurodesis.

BIOPSIA PLEURAL

Cuando la citología no es diagnóstica para el derrame pleural, la biopsia pleural es de elección. La biopsia pleural cerrada con aguja de corte es la técnica tradicional para obtener tejido pleural. El tejido pleural se obtiene en el 71-90% de las muestras, y la sensibilidad para este procedimiento oscila entre el 31 y 69%[27]. Ésta ha sido complementada mediante la toma de la biopsia pleural guiada por ultrasonido o por tomografía, con una sensibilidad del 87%, una especificidad del 100%, un valor predictivo negativo del 80% y un valor predictivo positivo del 100%. Con base en estos datos, las biopsias pleurales guiadas bajo TC tienen la mayor certeza diagnóstica, y se puede tener diagnóstico en pacientes con enfermedad mínima de 5 mm[28].

TORACOSCOPIA

A los pacientes en los que con el estudio de citología y biopsia pleural no se tenga un diagnóstico concluyente se les puede realizar una toracoscopia. Este procedimiento permite un adecuado examen de la cavidad pleural y toma de amplias biopsias pleurales, además de ofrecer un beneficio terapéutico e información diagnóstica. Sin embargo, el procedimiento requiere de anestesia general y puede ser difícil de tolerar para el paciente con función pulmonar restrictiva. El procedimiento tiene una sensibilidad del 90%, una especificidad del 100% y una tasa de complicación mayor del 1.2%[29].

MANEJO DEL DERRAME PLEURAL

La mayoría de los pacientes presentan disnea progresiva y limitaciones funcionales, las cuales requieren paliación mediante el drenaje del derrame pleural y realizar ciertos procedimientos para impedir la reacumulación del líquido intrapleural.

Toracocentesis terapéutica

Es el abordaje inicial, pues permite una respuesta clínica al remover el líquido intrapleural. Los pacientes con gran volumen de derrame pleural pueden desarrollar edema pulmonar posterior a la reexpansión pulmonar[30], lo cual puede prevenirse si la toracocentesis se descontinúa cuando los pacientes empiezan a tener molestias durante el procedimiento. Después de la toracocentesis inicial, el derrame pleural y su sintomatología recurren en un 98-100% de los pacientes dentro de los primeros 30 días.

Pleurodesis

Es el procedimiento más común realizado para manejar el derrame pleural recurrente. El objetivo de la pleurodesis es inducir la inflamación pleural y la subsecuente adhesión de la pleura visceral y parietal, ya que de este modo se previene la reacumulación del fluido. En pacientes en los que se realizará una pleurodesis se deben en tener en cuenta las siguientes consideraciones:

- Si la quimioterapia o la radioterapia resolverá el derrame pleural.
- Si el derrame pleural es la causa de la sintomatología.
- ¿Qué expectativa de vida tiene el paciente?
- ¿Habrá respuesta clínica con la pleurodesis?
- ¿La carga tumoral es excesiva?

Es importante la selección del paciente para la realización de la pleurodesis (Fig. 1), ya que para lograr una exitosa pleurodesis se requiere de una adecuada expansión

pulmonar a la pared torácica con aposición de las pleuras visceral y parietal. Los pacientes con pulmones atrapados, que representan el 30% de los casos, y los pacientes con múltiples loculaciones comúnmente fallan a la pleurodesis. La pleurodesis puede ser realizada al instilar un agente esclerosante a través de un tubo endopleural o durante el procedimiento de toracoscopia. Se han evaluado varios agentes, entre los que destacan: tetraciclina, doxiciclina, bleomicina y talco, el cual ha demostrado ser el agente más efectivo[31].

Pleurodesis con tubo endopleural

Se requiere de la inserción de un tubo endopleural, drenar el líquido pleural y enviarlo a estudio citoquímico e histopatológico definitivo. Posteriormente se realiza la instilación de un agente esclerosante, como talco, yodopovidona, bleomicina, doxiciclina o interferón. Se recomienda que el agente esclerosante permanezca hasta que el espacio pleural drene < 150 ml/día y con reexpansión pulmonar por radiografía de tórax[32].

Pleurodesis por toracoscopia

La toracoscopia es comúnmente usada en la realización de pleurodesis con agentes esclerosantes, pues permite el uso de anestésicos locales con sedación. Además, permite una valoración más amplia del espacio pleural y se puede realizar la lisis de adherencias y loculaciones que pueden limitar la pleurodesis. Puede ser efectiva en un 71-97%[33].

BIBLIOGRAFÍA

1. Walker S, Bibby AC, Maskell NA. Current best practice in the evaluation and management of malignant pleural effusions. Ther Adv Respir Dis. 2017;11(2):105-14.
2. Henschke CI, Yankelevitz DF, Davis SD. Pleural diseases: multimodality imaging and clinical management. Curr Probl Diagn Radiol. 1991;20(5):155-81.
3. Anderson CB, Philpott GW, Ferguson TB. The treatment of malignant pleural effusions. Cancer. 1974;33(4):916-22.
4. Cohen RG, DeMeester TR, Lafontaine E. The pleura. En: Sabiston DC, Spencer FC, editores. Surgery of the Chest. 6.ª ed. Filadelfia: W.B. Saunders; 1995. p. 523-75.
5. Light RW. Tumors of the pleura. En: Murray JF, Nadel JA, editores. Textbook of Respiratory Medicine. Filadelfia: W.B Saunders; 1988. p. 1770-80.
6. Tozzoli R, Basso SM. Evaluation of predictive value of pleural CEA in patients with pleural effusions and histological findings: A prospective study and literature review. Clin Biochem. 2016;49(16-17):1227-31.
7. Storey DD, Dines DE, Coles DT. Pleural effusion. A diagnostic dilemma. JAMA. 1976;236(19):2183-6.
8. Martínez-Moragón E, Aparicio J, Sanchis J, Menéndez R, Cruz Rogado M, Sanchis F. Malignant pleural effusion: prognostic factors for survival and response to chemical pleurodesis in a series of 120 cases. Respiration. 1998;65(2):108-13.
9. Hausheer FH, Yarbro JW. Diagnosis and treatment of malignant pleural effusion. Cancer Metastasis Rev. 1987;6(1):23-40.
10. Hooper C, Lee Y, Maskell N; BTS Pleural Guideline Group. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. Thorax. 2010;65 Suppl 2:ii4-17.
11. Das DK. Serous effusions in malignant lymphomas: a review. Diagn Cytopathol. 2006;34(5):335-47.
12. Boulanger E, Gerard L, Gabarre J, et al. Prognostic factors and outcome of human herpesvirus8-associated primary effusion lymphoma in patients with AIDS. J Clin Oncol. 2005;23(19):4372-80.
13. Chen W, Shih CS, Wang YT, Tseng GC, Hsu WH. Angiosarcoma with pulmonary metastasis presentingwith spontaneous bilateral pneumothorax in an elderly-man. J Formos Med Assoc. 2006;105(3):238-41.
14. Blackmore CC, Black WC, Dallas RV, Crow HC. Pleural fluid volume estimation: a chest radiograph prediction rule. Acad Radiol. 1996;3(2):103-9.
15. Porcel J, Light R. Pleural effusions. Dis Mon. 2013;59(2):29-57.
16. Maskell N, Gleeson F, Davies R. Standard pleural biopsy versus CT Guided cutting needle biopsy for diagnosis of malignant disease in pleural effusions: a randomised controlled trial. Lancet. 2003;361:1326-30.
17. Qureshi NR, Gleeson FV. Imaging of pleural disease. Clin Chest Med. 2006;27(2):193-213.
18. Mayo PH, Doelken P. Pleural ultrasonography. Clin Chest Med. 2006;27(2): 215-27.
19. Coolen J, De Keyser F. Malignant pleural disease: diagnosis by using diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MR imaging-initial experience. Radiology. 2012;263(3):884-92.
20. Porcel J, Hernández P, Martínez-Alonso M, Bielsa S, Salud A. Accuracy of fluorodeoxyglucose-pet imaging for differentiating benign from malignant pleural effusions: a meta-analysis. Chest. 2015;147(2):502-12.
21. Yilmaz U, Polat G, Sahin N, Soy O, Gulay U. CT in differential diagnosis of benign and malignant pleural disease. Monaldi Arch Chest Dis. 2005;63(1):17-22.
22. Hallifax R, Corcoran J. Physician based ultrasound-guided biopsy for diagnosing pleural disease. Chest. 2014;146(4):1001-6.
23. Toaff JS, Metser U, Gottfried M, et al. Differentiation between malignant and benign pleural effusion in patients with extra-pleural primary malignancies: assessment with positron emission tomography-computed tomography. Invest Radiol. 2005;40(4):204-9.
24. Thomsen TW, DeLaPena J, Setnik GS. Videos in clinical medicine. Thoracocentesis. N Engl J Med. 2006;355(15):e16.
25. Diacon AH, Schuurmans MM, Theron J, Schubert PT, Wright CA, Bolliger CT. Safety and yield of ultrasound-assisted transthoracic biopsy performed by pulmonologists. Respiration. 2004;71(5):519-22.
26. Porcel JM, Vives M, Esquerda A, Salud A, Pérez B, Rodríguez-Panadero F. Use of a panel of tumour markers (carcinoembryonic antigen, cancer antigen 125, carbohydrate antigen 15–3, and cytokeratin 19 fragments) in pleural fluid for the differential diagnosis of benign and malignant effusions. Chest. 2004;126(6):1757-63.
27. Heffner JE, Brown LK, Barbieri CA. Diagnostic value of tests that discriminate between exudative and transudativepleural effusions. Primary Study Investigators. Chest. 1997;111(4):970-80.
28. Scofienza L, Mauri, Grossi F, et al. Pleural and peripheral lung lesions: comparison of US-and CT-guided biopsy. Radiology. 2013;266(3):930-5.
29. Bibby A, Maskell N. Pleural biopsies in undiagnosed pleural effusions; Abrams vs image guided vs thoracoscopic biopsies. Curr Opin Pulm Med. 2016;22:393-8.
30. Chakrabarti B, Ryland I, Sheard J, Warburton CJ, Earis JE. The role of Abrams percutaneous pleural biopsy in the investigation of exudative pleural effusions. Chest. 2006;129(6):1549-55.
31. Clive A, Jones HE, Bhatnagar R, Preston NJ, Maskell N. Interventions for the management of malignant pleural effusions: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2016;(5):CD010529.
32. Tassi GF, Davies RJ, Noppen M. Advanced techniques in medical thoracoscopy. Eur Respir J. 2006;28(5):1051-9.
33. Steger V, Mika U, Toomes H, et al. Who gains most? A 10-year experience with 611 thoracoscopic talc pleurodeses. Ann Thorac Surg. 2007;83(6):1940-5.

CAPÍTULO **47**

Derrame pleural y pericárdico

Parte 2
Derrame pericárdico

L.M. Domínguez Parra

INTRODUCCIÓN

Con los recientes avances en imagen cardiovascular se han incrementado los diagnósticos de derrames pericárdicos. Las neoplasias que los causan con mayor frecuencia son el cáncer de pulmón, cáncer de mama, leucemia, linfoma y melanoma, pero también se deben a tumores primarios del pericardio, como el mesotelioma. Las neoplasias primarias del corazón rara vez producen derrame pericárdico[1,2].

PATOGÉNESIS

El pericardio tiene una capa exterior fibrosa, o pericardio parietal, constituida por colágena y fibras elásticas, y una membrana serosa interna, o pericardio visceral, compuesta por una fina capa de células mesoteliales, contiene el corazón y los grandes vasos. El pericardio fija el corazón al mediastino, lo provee de lubricación y actúa como una barrera mecánica en contra de infecciones y de una distensión aguda. El espacio entre ambas contiene 50 ml o menos de líquido transparente que funciona como lubricante[1-3].

Varios ligamentos se extienden desde el pericardio hasta la columna vertebral y el diafragma, lo que mantiene al corazón en su sitio durante los cambios de posición corporal.

La resistente capa exterior constituye una barrera a la extensión directa de las neoplasias hacia el corazón, pero el compromiso pericárdico ocurre con frecuencia por infiltración linfática retrógrada o diseminación hematógena[5-7].

Por definición, el derrame pericárdico ocurre cuando el volumen del fluido pericárdico excede la cantidad normal. Las causas pueden ser numerosas, pues cualquier proceso que inflame, dañe o reduzca el drenaje linfático del pericardio resultará en un derrame, y pueden dividirse en inflamatorias y no inflamatorias (Tabla 1).

Tabla 1. Causas de derrames pericárdicos

Inflamatorios	
Infecciosos	Viral: enterovirus, adenovirus, herpesvirus, parvovirus
	Bacterial: micobacteria, grampositivos, micoplasma, Neisseria
	Hongos: histoplasma, Candida
	Protozoarios: equinococo, toxoplasma
	Síndromes de lesión cardíaca: pospericardiotomía, infarto de miocardio, intervenciones coronarias
	Autoinmunes: lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, escleroderma, poliangitis
	Pericarditis urémica
No inflamatorios	
Neoplásicos	Primarios (mesotelioma, sarcoma) y secundarios (pulmón, mama, linfoma)
Metabólicos	Hipotiroidismo, deficiencia proteica severa
Traumáticos	Iatrogénicos, lesión penetrante del pericardio
Drenaje linfático disminuido	Insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis, síndrome nefrótico

SIGNOS Y SÍNTOMAS

La acumulación lenta de líquido en el pericardio que ocurre en el paciente oncológico frecuentemente permite la distensión de aquél hasta alcanzar volúmenes importantes antes de que aparezcan manifestaciones. En el paciente oncológico el taponamiento rara vez ocurre de forma aguda; por lo regular, sucede cuando las manifestaciones clínicas han estado presentes durante 2-6 meses.

El taponamiento cardíaco ocurre cuando se incrementa la cantidad de líquido en el espacio pericárdico, lo que aumenta la presión interna y disminuye el volumen de llenado al final de la diástole, lo cual reduce el volumen de expulsión y da como resultado una disminución en el gasto cardíaco[8-10]. Las manifestaciones iniciales son inespecíficas. El cuadro se caracteriza por disnea, que ocurre en más del 90% de los sujetos, y a menudo se relaciona con tos y

dolor torácico. Las manifestaciones objetivas incluyen taquicardia sinusal, pulso paradójico, hipotensión y presión venosa elevada, que produce plétora yugular[11-13].

El curso de la enfermedad es lento, pero progresivo, hasta la agudización del cuadro, que lleva al colapso. La tríada de Beck suele observarse en la fase aguda, y consiste en descenso de la presión arterial sistémica, elevación de la presión venosa y un corazón silencioso.

DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN

En los adultos, la silueta cardíaca crecida se hace evidente hasta que se acumulan 250 ml de líquido en el pericardio; por consiguiente, una radiografía torácica normal no excluye el diagnóstico.

Los cambios electrocardiográficos, cuando están presentes, consisten en complejos de bajo voltaje y alternancia eléctrica. Los cambios en el voltaje QRS se deben a la baja conductividad eléctrica del líquido. La alternancia eléctrica se debe al movimiento oscilante del corazón dentro del líquido pericárdico. Se manifiesta como un cambio alternante periódico en las amplitudes de las ondas T, QRS y P, pero es muy común que sólo el complejo QRS muestre la alteración.

La fluoroscopia revela un corazón hipocinético que contrasta con una pulsación aórtica vigorosa. La ecocardiografía es la prueba más sensible y muestra el compromiso hemodinámico, que consiste en colapso de la aurícula derecha y alteración en el flujo mitral y tricuspídeo. El colapso de la aurícula izquierda y el ventrículo derecho ocurren después[13-15].

El diagnóstico de malignidad se establece con el estudio citológico del líquido, que muestra células neoplásicas en el 50-80% de los casos[1,2]. Se obtiene mediante pericardiocentesis por punción subxifoidea a ciegas o, mejor aún, guiada por ecocardiografía, que reduce las complicaciones hasta un 2-5%[1].

La ecocardiografía se recomienda en cualquier paciente que desarrolle derrame pericárdico y tiene un 100% de certeza diagnóstica, además de mostrar información del tamaño, localización y consecuencias hemodinámicas. Localizados entre el epicardio y pericardio, la mayoría de los derrames son anecoicos, pero un derrame complejo o sanguinolento puede tener una apariencia heterogénea[5].

TRATAMIENTO

Existen múltiples modalidades de tratamiento, además de la pericardiocentesis, como la terapia de radiación, quimioterapia sistémica, esclerosis intrapericárdica, radionúclidos intrapericárdicos, instalación de catéter intrapericárdico transcutáneo, procedimientos quirúrgicos (ventana pericárdica, pericardiectomía y ventana pleuropericárdica) y, finalmente, la pericardiotomía con balón percutáneo[3].

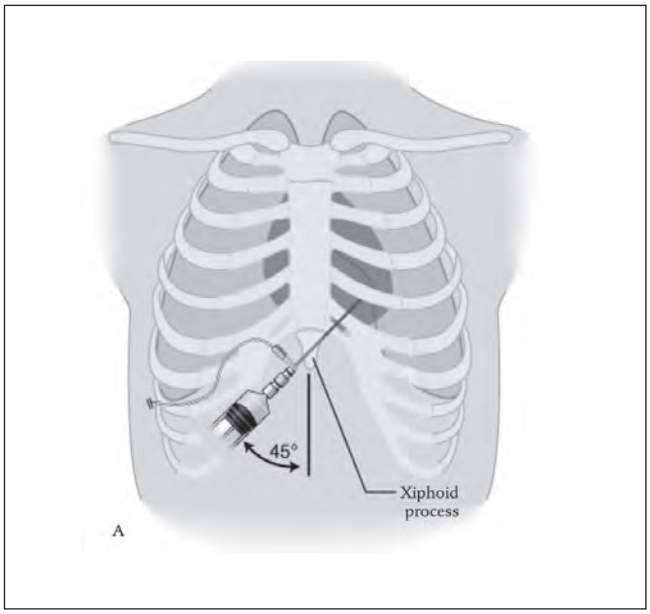


Figura 1. Pericardiocentesis subxifoidea..

La pericardiocentesis es el procedimiento más utilizado, básicamente por realizarse con anestesia local, tener pocas complicaciones y, sobre todo, por ser un procedimiento rápido y poco invasivo en un paciente por lo regular en cuidados paliativos[3]. Disminuye sensiblemente los síntomas (97%), pero no evita la neoformación de más líquido (45%)[2], motivo por el que la punción de pericardio es útil en el cuadro agudo, *tamponade*, como en los casos crónicos agudizados, y se considera una emergencia. Es el procedimiento de elección en pacientes inestables. Es preferible que la pericardiocentesis sea realizada bajo control ecocardiográfico, ya que presenta una alta tasa de éxito (97%) con una baja tasa de complicaciones (1.2%). Cuando ocurre derrame pericárdico recurrente, se utiliza la colocación de catéter intrapericárdico colocado vía transcutánea, y sólo en caso de no haber respuesta se utiliza la ventana pericárdica[1].

La pericardiocentesis subxifoidea mejora con rapidez el estado hemodinámico y es un procedimiento diagnóstico certero. Las complicaciones mayores, como punción del miocardio, coronarias, neumotórax o lesión intraabdominal, son muy raras, aun sin ecocardiografía, ya que si el diagnóstico es correcto, el espacio entre el pericardio parietal y el visceral suele ser amplio. Aunque la pericardiocentesis brinda un alivio transitorio, puede instalarse un catéter en la cavidad pericárdica mediante la técnica de Seldinger para un drenaje continuo[1-3,7] (Fig. 1).

La instilación de sustancias esclerosantes o antitumorales se usa con cierto éxito para prevenir las recurrencias.

Las sustancias de mayor uso son las tetraciclinas, bleomicina, cisplatino y tiotepa[14-16].

La escleroterapia con talco estéril se relaciona con dolor intenso, fiebre y probabilidad de constricción. También se emplea tiotepa a dosis de 15 mg en 50 ml de solución salina dentro del espacio pericárdico; no se vincula con dolor grave y sus resultados son bastante efectivos, sobre todo en el cáncer de mama. Otra opción es la instilación de radionúclidos, que produce resultados similares[13].

La ventana subxifoidea es otro procedimiento para el tratamiento definitivo del derrame pericárdico, ya que permite restablecer un diagnóstico certero en el 55% de los sujetos mediante biopsia pericárdica. Durante el procedimiento se instala una sonda para drenaje exteriorizada por contraincisión que propicia la obliteración de la cavidad pericárdica y previene la acumulación de líquido[1,2,4,7] (Fig. 2).

En el caso de derrame recurrente a esclerosis o ventana pericárdica, puede establecerse una derivación pericárdica-peritoneal o practicar una pericardiectomía.

El tratamiento del taponamiento cardíaco en pacientes con cáncer es una indicación para la pericardiocentesis. Se recomiendan los siguientes pasos ante la presencia de un derrame pericárdico de etiología maligna que se presenta sin taponamiento:

Tratamiento antineoplásico sistémico, que puede evitar las recurrencias hasta en el 67% de los casos.

- Pericardiocentesis para aliviar los síntomas y establecer el diagnóstico.

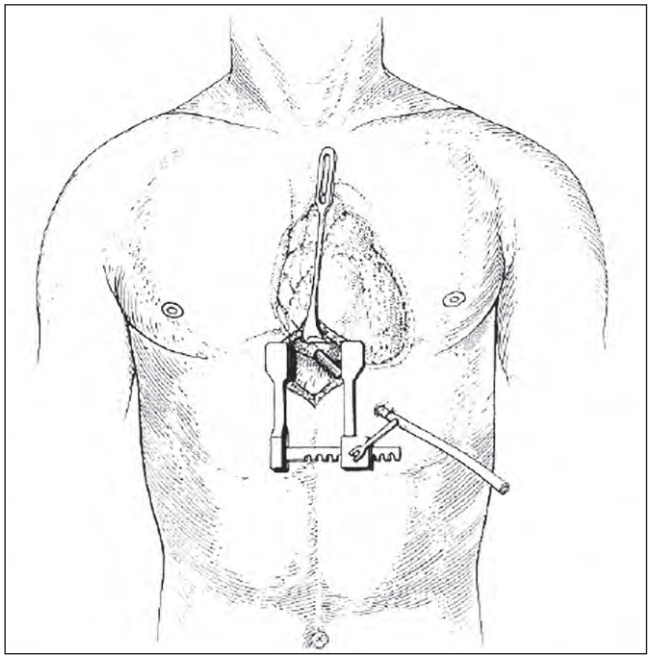


Figura 2. Ventana pericárdica subxifoidea e instalación de catéter para drenaje por contraincisión.

- Instilación intrapericárdica de agentes citostáticos-esclerosantes.

El drenaje está indicado en la totalidad de los pacientes con derrames severos debido a la alta tasa de recurrencias (40-70%). La prevención de las recurrencias se puede lograr mediante la instilación intrapericárdica de agentes esclerosantes, citotóxicos o inmunomoduladores. El tratamiento intrapericárdico a base de cisplatino y tiotepa resulta ser el más eficaz en la actualidad para el cáncer de mama y pulmón, respectivamente, y ningún paciente ha mostrado hasta hoy datos de constricción con el uso de estos agentes[16].

El pronóstico de los derrames malignos suele ser malo, ya que éstos representan una enfermedad sistémica o recurrente; en consecuencia, el objetivo es paliativo. Cabe recordar que tanto la quimioterapia sistémica como la terapia de radiación ofrecen la posibilidad de respuestas y evitan la reaparición del derrame, por lo que la tendencia es realizar derivación mediante pericardiocentesis sólo en los casos sintomáticos y en los que el líquido sea abundante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vakamudi S. Pericardial effusions: causes, diagnosis and managment. Prog Cardiovasc Dis. En prensa 2017.
2. Mann DL, Zipes DP, Bonow RO. Braunwalds heart disease; A textbook of cardiovascular medicine. 10.ª ed. Filadelfia: Elsevier Health Sciencies; 2015.
3. Moores DW, Allen KB, Faber LP, et al. Subxiphoid pericardial drainage for pericardial tamponade. ACC Cour Jour Rev. 1996;5(3):67.
4. Sugimoto JT, Little AG, Ferguson MK, et al. Pericardial window: mechanisms of efficacy. Ann Thorac Surg. 1990;50(3):442-5.
5. Cremer PC, Kwon DH. Multimodality imaging of pericardial disease. Curr Cardiol Rep. 2015;17(4):24.
6. Maish B, Adler Y, Erbel R, et al. Scientific statement of the European Society of Cardiology: Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases. Eur Heart J. 2004;25(7):587-610.
7. Maisch B, Ristic AD. Practical aspects of the management of pericardial disease. Heart. 2003;89(9):1096-103.
8. Cormican Mc, Nyman CR. Intrapericardical bleomicyn for the management of cardiac tamponade secondary to malignant pericardial effusion. Br Heart J. 1990;63(1):61-2.
9. Patel AK, Kosolcharoen PK, Nallasivan M, Kronke GM, Thomsen JH. Catheter drainage of the pericardium. Practical method to maintain long-term patency. Chest. 1987;92(6):1018-21.
10. Muir KW, Rodger JC. Cardiac tamponade as de initial presentation of malignancy,: is it as rare as previously supposed? Postgrad Med J. 1994;70(828):703-7.
11. Girardi LN, Ginsberg RJ, Burt ME. Pericardiocentesis and intrapericardial sclerosis: Effective therapy for malignant pericardial effusion. Ann Thorac Surg. 1997;64(5):1422-7.
12. Musch E, Gremmler G, Nitsch J. Intrapericardial instillation of mitoxantrone in palliative Therapy of malignant pericardial effusion. Onkologie. 2003;26(2):135-9.
13. Pavon JR, García RJC, García MJ, et al. Cisplatino intrapericárdico en el tratamiento neoplásico. Rev Esp Cardiol. 2000;53:587-9.
14. Becit N, Unlü Y, Ceviz M, Koçogullari CU, Koçak H, Gürlertop Y. Subxiphoid pericardiostomy in the management of pericardial effusion: case series analysis of 368 patients. Heart. 2005;91(6):785-90.
15. McDonald JM, Meyer BJ. Comparison of open subxiphoid pericardial drainage with percutaneous catheter drainage for symptomatic pericardial effusion. Ann Thorac Surg. 2003;76(3):811-5.
16. Cullinane CA, Paz IB, Smith D, Carter N, Grannis FW Jr. Prognostic factors in the surgical management of pericardial effusion in the patient with concurrent malignancy. Chest. 2004;125(4):1328-34.

CAPÍTULO **48**

Ascitis maligna. Una revisión del tema

J.S. Camacho Gutiérrez

ANATOMÍA Y EMBRIOLOGÍA DEL PERITONEO

El peritoneo es una membrana serosa que tapiza la cavidad abdominal internamente con reflexiones que cubren parcial o totalmente algunas vísceras y tiene irrigación propia. Su superficie[1] es similar a la superficie corporal, de 1 a 2 m, y el 80% es peritoneo visceral y el 20%, parietal. Embriológicamente su desarrollo está ligado al tubo digestivo y glándulas anexas, reviste órganos y sufre los mismos fenómenos que éstos[2]. El tabique transverso formará el diafragma[3].

Es importante conocer su anatomía y su fisiología para realizar procedimientos quirúrgicos y entender algunas alteraciones, como sucede en la ascitis maligna. Su circulación proviene de las arterias mesentéricas y el retorno venoso se dirige hacia la vena porta.

El peritoneo parietal es menor que el visceral, y está irrigado por venas y arterias de la pared abdominal. Su drenaje linfático es continuo a través de la vía diafragmática.

Tiene una monocapa de células mesoteliales productoras de líquido lubricante, y debajo de ésta existe una capa de tejido conjuntivo laxo que funciona como esponja, la cual es rica en vasos linfáticos y sanguíneos. Sus funciones son las de sostén, movilidad, movimientos peristálticos y desplazamiento de órganos (líquido peritoneal), reabsorción (líquido peritoneal), como pedículo en sitios donde hay mesos, y defensa frente a las infecciones de la cavidad (tabica, aísla, reabsorbe y reconstruye).

Las células mesoteliales producen surfactante y tienen canales de acuaforina I inducibles. Las acuaforinas son proteínas de las membranas de las células capaces de transportar moléculas de agua y evitan el paso de iones. Su descubridor, P. Agre, fue Premio Nobel de Química en 2003.

Producen citocinas proinflamatorias (las citocinas son un conjunto de proteínas que regulan interacciones de las células del sistema inmune), así como factores de crecimiento, que pueden participar en respuestas inflamatorias. El peritoneo es heteroporoso y tiene tres tipos de poros: grandes, de 100 a 200 Armstrong (Å), que corresponden a uniones endoteliales, son pocos y transportan macromoléculas; pequeños, de 40 a 60 Å, que son numerosos y transportan solutos pequeños como creatinina, urea, potasio y agua, y ultrapequeños, de 4 a 6 Å, sin estructura visible, que son proteínas intracelulares de las acuaforinas, ya mencionadas, y que sólo transportan agua.

Se puede considerar: ascitis grado I, líquido apenas notable por ultrasonido; ascitis grado II, 3-6 l, y ascitis grado III, 6-15 l. Causada por diferentes entidades (desde infecciones hasta insuficiencia cardíaca)[4], en particular es de origen hepático (cirrosis). Nuestra atención se fijará en la ascitis de origen oncológico.

Las posibilidades de desarrollar ascitis de origen oncológico son del 15-50%[5]. De las cerca de 200 entidades[6] distintas de origen oncológico que puede producir un ser humano, los cánceres que tienen mayor incidencia de ascitis son los de ovario, mama, endometrio, colon, estómago, páncreas y bronquios[7]. El 10% de los pacientes con cáncer gástrico hacen ascitis[8].

En la patogénesis de la ascitis se involucran la presión hidrostática alta (parte de la presión debida al peso de un fluido en reposo) y la baja presión coloidosmótica (presión osmótica ejercida por las proteínas plasmáticas –su concentración es tres veces mayor a la que existe en el líquido intersticial–), también conocida como presión oncótica[9]. Después de una historia clínica completa, se tendrá el diagnóstico de ascitis en la gran mayoría de los pacientes. La ascitis se hace evidente cuando existen 2 l de líquido aproximadamente. El manejo será meramente paliativo en muchos de los enfermos[4]. También deberemos pensar en el síndrome de Budd- Chiari, que es la trombosis de las venas suprahepáticas que obstruyen parcial o totalmente las venas hepáticas que drenan hacia la cava inferior. Sucede en el embarazo o en la drepanocitosis (anemia de células falciformes), por estrógenos y en el manejo de pacientes con quimioterapia.

Se debe conocer la anatomía de la vena porta para entender las manifestaciones clínicas de la hipertensión portal. Con ascitis puede haber falla ventilatoria y falla de

bomba. Se debe analizar el líquido de ascitis, su gradiente de albúmina, amilasa y el nivel de triglicéridos, la cuenta celular, cultivar para tinción de Gram, pH, citología, glucosa y determinar fibronectina. La exploración física es esencial, así como los estudios que confirmen nuestra sospecha. Cuando esté comprometida la ventilación, será necesario su drenaje. Se drenará con una paracentesis puncionando el abdomen[10] y drenando su contenido; en otras ocasiones es necesario otro tipo de drenaje, dado que a veces se crean compartimientos por adherencias. Son de ayuda los estudios de imagen[4] para colocar drenajes, que incluso pueden ser permanentes[8]. No hay que olvidar drenar la vejiga previamente[4].

Sabemos que la cavidad abdominal es húmeda, contiene 50-100 ml de líquido que evita adherencias, líquido que circula igual que las manecillas del reloj; a causa de la peristalsis y los movimientos diafragmáticos, ejerce una circulación de izquierda a derecha y de abajo hacia arriba. Los estudios de imagen recomendados van desde una radiografía simple, un ultrasonido abdominal, debe solicitarse Doppler de la vena porta para evaluar permeabilidad, además de la función renal, electrólitos, albúmina, pruebas de función hepática y tiempos de coagulación. Serán útiles en algunos pacientes una tomografía axial computada con contrastes si el caso lo permite, resonancia magnética[8], que muestra mayor utilidad en pelvis, además de estudios hemodinámicos si el caso lo amerita, como la ecocardiografía, entre otros.

Los factores que causan desarrollo de ascitis en cáncer son aumento de permeabilidad vascular debido al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), matriz metaloproteinasa 2 y 9, inflamación, neovascularidad, presión portal, ascitis con proteínas, desnutrición, disminución del drenaje del líquido peritoneal y obstrucción linfática.

La ascitis maligna se manifiesta más como exudado que como trasudado, y su contenido de proteínas suele ser > 3 g/dl, pero no siempre, por lo cual es importante tener el gradiente plasma-ascitis de albúmina, un criterio más discriminativo[9]: un gradiente superior a 1.1 g/dl es indicativo de trasudado, y si está por debajo de este nivel, indica exudado (¡Cuidado! en Budd-Chiari puede ser similar).

La fibronectina aumenta en la ascitis maligna. El trasudado en sí tiene menos de 20 g de albúmina y el exudado más de 30 g; el exudado tiene más de 250 células sanguíneas por mililitro y los niveles de deshidrogenasa láctica son > 50%.

Se sugiere que se tomen muestras para microbiología. Con respecto a los lípidos, su incremento ocasiona ascitis quilosa, secundaria a obstrucción linfática de cualquier etiología, suele ser originada por un linfoma, con alta concentración de triglicéridos y colesterol bajo.

La ascitis maligna indica la presencia de células malignas sobrenadando en el líquido libre[11] en el peritoneo y es un signo pronóstico de gravedad, lo cual se convierte en drama para el paciente y su familia[10]. La sobrevida promedio es de 20 semanas, pero la calidad de vida puede ser mejorada con procedimientos paliativos. Su formación es multifactorial por procesos complejos[1].

Hablando de su patofisiología, debemos considerar que existen cinco barreras[11] microscópicas, las cuales previenen el movimiento de proteínas fuera del espacio intravascular; este conocimiento es básico. Las barreras son: el endotelio capilar, la membrana basal capilar, el estroma intersticial, la base mesotelial y finalmente la membrana con células mesoteliales basales. Todo esto, junto con las macromoléculas aniónicas, evitan el escurrimiento de proteínas hacia la cavidad peritoneal. La impermeabilidad relativa de la membrana capilar para las proteínas es la base del gradiente osmótico ya descrito por la ecuación de Starling[11]. Cuando se descaman células malignas como en la carcinomatosis, se depositan en el diafragma y producen la alteración de las fuerzas de Starling[11]. Permite predecir la presión de filtración neta para un determinado líquido en los capilares.

La presión osmótica es la fuerza capaz de provocar el paso de agua por una membrana semipermeable debido a las diferencias en la concentración de los solutos a ambos lados de ésta, y depende del número de partículas disueltas por unidad de volumen sin tomar en cuenta su carga eléctrica o peso molecular o estructura química. El número total de partículas disueltas constituye la osmolaridad[11].

Las proteínas acumuladas en la cavidad peritoneal pueden regresar a la circulación sistémica gracias al sistema linfático peritoneal[11]. Los estomas linfáticos fueron inicialmente descritos por Recklinghausen[11], conectan la cavidad peritoneal con el lumen linfático y son los responsables de que las partículas más grandes logren regresar al espacio intravascular. El primero son los estomas linfáticos peritoneales[11], vías de redes en el diafragma que terminan en el conducto torácico.

La ascitis maligna es el primer dato en el 50% de enfermos que manifiestan enfermedad.

Existe siempre una forma de diferenciar el origen benigno o maligno de la ascitis por la exploración física o por estudios de imagen. Se deben utilizar medios más agresivos, como el análisis de este fluido, de modo que el análisis será microscópico, químico y citológico. Para conocer si se trata de un proceso infeccioso, inflamatorio o maligno, en ocasiones será necesario tener tejido vía laparoscopia para llegar a un diagnóstico. Algunos estudios reportan que la citología es diagnóstica solamente en el 50-60% de los casos de ascitis maligna, mientras que otros reportan hasta un 97% de diagnósticos debido a que el tumor libera células continuamente.

Por otro lado, la fosfatasa alcalina sérica está marcadamente elevada a más de 350 mg/dl.

Otro dato que nos puede orientar es la evaluación de marcadores como el Antígeno Carcinoembrionario (ACE), el CA 125 y la α-fetoproteína, que pueden ser útiles para identificar el primario causante de esa ascitis en particular. Si los estudios de diagnóstico empleados no revelan el diagnóstico pero sí confirman que la ascitis es maligna, en varones en los que los estudios diagnósticos resultan negativos a pesar de exámenes de imagen y laboratorio no es prudente seguir investigando, ya que conocer el primario no cambia el manejo ni el resultado. Sin embargo, en el mismo caso en mujeres debe llevarse a cabo una laparoscopia o laparotomía para tener tejido para el diagnóstico, ya que si se trata de ovario, una citorreducción puede ser muy útil.

Se calcula que la vida media en general con ascitis maligna es de 11 meses (otros reportan 5.7 meses) y que los predictores de un mal pronóstico son el edema, albúmina sérica baja y metástasis hepáticas. Mejor sobrevida en epitelial de ovario[11].

Los tumores de intestino distal se asocian a un peor pronóstico, con una sobrevida promedio de 10 semanas[5]. Los niveles de proteínas séricas bajas van asociados a una disminución del aparato inmune y a un peor resultado en esos enfermos.

Tradicionalmente, el manejo de la ascitis maligna incluía dietas con restricción de sodio, terapia de diuréticos[7], paracentesis seriada o derivaciones de peritoneo venosas[4,7].

En la paracentesis la introducción del catéter debe ser lejos de cicatrices[11], masas tumorales, áreas de distensión intestinal, vejiga, hígado y arteria epigástrica inferior. El sitio puede ser la fosa ilíaca izquierda al menos 10 cm de la línea media. El drenaje puede permitirse hasta 5 l en 4 h[4] si el paciente es normotenso y sin necesidad de administrar solución salina al 0.9%. Si el paciente todavía tiene más líquido intraperitoneal, se sugiere dejar salir 1 l por hora hasta terminar. Se removerá el dren (tubo) a las 24 h. No resulta útil administrar albúmina intravenosa en los pacientes con ascitis maligna[4]. Si el paciente está deshidratado o con presión sistólica < 100 mm/Hg, pasar antes del procedimiento solución salina al 0.9% y mientras ocurra el drenaje toma de vitales cada hora. Se pueden drenar hasta 9 l utilizando una aguja del número 14, pasando solución salina en ese momento. No se administran sustancias que puedan causar adherencias.

Este método resuelve usualmente náuseas, vómitos, disnea y molestia abdominal[11].

Las complicaciones incluyen dolor, perforación, hipotensión e incluso peritonitis secundaria al procedimiento. Los drenajes peritoneovenosos fueron introducidos inicialmente por Le Veen en 19747 con la idea de tratar la ascitis refractaria en pacientes con cirrosis. Este artefacto regresa la ascitis hacia la vía venosa sistémica gracias a una válvula unidireccional, pero no es efectivo al 100% dada la posibilidad de ocluirse. En consecuencia, aparece el drenaje tipo Denver[7], el cual abre su compuerta cuando la presión positiva excede 1 cm de agua[11]. Existen dos tipos de válvula: la doble, es decir, de doble membrana, y la simple, de una sola membrana[10]. Están indicadas dependiendo de la viscosidad del líquido ascítico; es decir, si el líquido es muy viscoso debido a la carga proteica, se prefiere la válvula de membrana única, y si el líquido es fluido, es preferible la válvula doble para evitar reflujo hacia la cavidad peritoneal. Se introduce el catéter en la cavidad peritoneal y se tuneliza subcutáneamente hacia un drenaje venoso central (yugular interna, subclavia o femoral). Tiene un 20% de complicaciones[10,11].

Se puede disminuir la aparición de la coagulación intravascular diseminada drenando el líquido de ascitis totalmente de forma inicial antes de colocar el *shunt*, al igual que iniciar una terapia de heparina de bajo peso molecular y temporal.

Se solicitan análisis preoperatorios y tiempos de coagulación[4], y se administran plasma fresco y vitamina K en caso de requerirse. Se sugiere que la colocación sea con asistencia de ultrasonido[2] y después posicionar la válvula sobre una estructura ósea para poder bombear sobre ésta[10].

Los pacientes candidatos al drenaje peritoneo venoso –aquéllos que no han respondido a diuréticos– forman ascitis rápidamente, y la gran ventaja es que preservan los valores séricos de albúmina. La calidad de vida también mejora dado que las paracentesis se hacen con menos frecuencia. Casi el 80% de estos pacientes se benefician y la mortalidad es del 10-20%.

La ayuda del radiólogo es importante para la colocación del drenaje[2,4]; por otro lado, en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o con daño renal, el aumento de la circulación puede causar una insuficiencia cardíaca más severa o insuficiencia renal, lo cual contraindicaría el procedimiento, por lo cual escuchar una evaluación del cardiólogo internista y nefrólogo sería una buena medida, dado que en pacientes con ascitis malignas puede haber complicaciones hasta en el 75% de los casos.

Este tipo de drenajes puede aliviar los síntomas. Finalmente, las pacientes con cáncer de mama y con cáncer de ovario muestran las mejores respuestas, superiores al 50%. En cuanto a los diuréticos, éstos benefician sólo a algunos pacientes con ascitis maligna. Deben usarse con cautela. Pueden lograr alivio de síntomas en el 44% de los pacientes; incluso se han reportado buenos resultados con espironolactona a altas dosis de 150-400 mg/dl, sobre todo en pacientes que muestren retención de sodio y actividad elevada en plasma de renina, pero con efectos como náuseas y vómitos, pero sin falla renal.

En estos casos la circulación del volumen sanguíneo decrece y el sistema renina-angiotensina-aldosterona se

pone en juego causando la retención de sodio, y los diuréticos como la espironolactona[4] sirven como antagonista competitivo a la aldosterona disminuyendo la reabsorción de agua y sodio en el ducto colector renal.

Si hablamos de terapias más novedosas, se tiene que tener en cuenta la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica[11,12] después de una citorreducción[8], aunque sólo es útil en un grupo limitado de enfermos con histología y criterios de inclusión adecuados.

Se ha administrado cisplatino y fluorouracilo intraperitoneal sin citorreducción con buena respuesta en pacientes con cáncer intraperitoneal y ascitis refractarios a la terapia convencional, pero siempre que los implantes peritoneales sean < 1 cm de diámetro. Ha llegado a haber respuestas completas. Usando laparoscopia con intento paliativo se ha empleado cisplatino y doxorubicina[7] para cánceres de ovario, mesotelioma y cáncer de mama. Para colorrectal o gástrico se ha usado mitomicina C.

La sobrevida media en la mayoría de los enfermos es de 29 semanas. También existe la administración intraperitoneal de inhibidor del VEGF[11], al igual que con inmunoterapia, pero en estos últimos no existen estudios concluyentes a día de hoy.

Finalmente, hasta la fecha no existe un tratamiento 100% efectivo contra la carcinomatosis[11], aunque esperemos que lo haya en un futuro.

Por otro lado, hay evidencia promisoria dado que el VEGF, liberado por muchas células tumorales, promueve la secreción de fluido y su bloqueo puede detener la producción de ascitis. Ese bloqueo puede darse usando bevacizumab, útil en muchos tumores liberadores de VEGF, pues es secretado por varios tumores[13]. El factor estimulante del endotelio vascular ya fue sospechado por J. Folkman en 1933, quien en 1971 publicó un artículo en la revista médica *New England Journal of Medicine* afirmando que todos los tumores cancerígenos dependían de la angiogénesis. Cascadas de señales aberrantes, originadas en genes mutantes, aceleran el crecimiento, posibilitan la movilidad, reclutan vasos sanguíneos, mejoran la nutrición y extraen oxígeno.

Nada de lo anterior es distinto, sólo son copias, son un espejo patológico de las células normales. Estas alteraciones no son desconcertantes ni caóticas, no son desorganizadas, es una desorganización organizada que sí tiene reglas[14].

El VEGF es la citocina más sobreexpresada en la ascitis maligna[11,13,15]. Con este conocimiento se puede deducir que las terapias anti-VEGF, además de tener un efecto antitumoral, pueden disminuir la presencia de ascitis maligna[13].

En estudios en fase III en pacientes con cáncer de colon metastásico, el bevacizumab[8] en combinación con quimioterapia convencional mejoró el tiempo libre de progresión con mejores respuestas. Por vía intravenosa a dosis de 15 mg/kg cada tres semanas es útil para paliar la presencia de ascitis. También se ha reportado por vía intraperitoneal a 5 mg/kg de peso, después de haber drenado la ascitis, con respuestas dramáticas de esta última. La toxicidad es baja y consiste en hipertensión y proteinuria.

En base a sus investigaciones en el Instituto Nacional de Cancerología (INCAN), González concluye que el bevacizumab aumentó significativamente la sobrevida, así como las condiciones clínicas de los ratones nude con carcinomatosis peritoneal[15].

BIBLIOGRAFÍA

1. Keen A, Fitzgerald D, Bryant A, Dickinson HO. Management of drainage for malignant ascites in gynaecological cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(1):CD007794.
2. Arriagada GA. Universidad católica de la santísima concepción. Facultad de medicina. Anatomía.
3. Persaud M. Embriología clínica. 7.ª ed.
4. Regnard C, Hockley J. Guidelines for the Management of Malignant Ascites. En: A Clinical Decision Guide to Symptom Relief in Palliative Care. Oxford: Radcliffe Medical Press; 2003. p. 1-5.
5. Gu X, Zhang Y, Cheng M, Liu M, Zhang Z, Cheng W. Management of non-ovarian cancer malignant ascites through indwelling catheter drainage. BMC Palliat Care. 2016;15:44.
6. Granados García M, Arrieta Rodríguez OG, Hinojosa Gómez J. Tratamiento del cáncer. Oncología médica, quirúrgica y radioterapia.
7. Gough IR, Balderson GA. Malignant ascites. A comparison of peritoneovenous shunting and nonoperative management. Cancer. 1993;71(7):2377-82.
8. Maeda H, Kobayashi M, Sakamoto J. Evaluation and treatment of malignant ascites secondary to gastric cancer. World J Gastroenterol. 2015;21(39):10936-47.
9. Plancarte R, Guillén MR, Guajardo J, Mayer F. Ascitis en los pacientes oncológicos. Fisiopatogenia y opciones de tratamiento. Rev Soc Esp Dolor. 2004;11:156-62.
10. Zepeda CA. Patología Clínica. Manual para médico general. 2.ª ed.
11. World J Gastrointest Surg. 2012;4(4):87-95. ISSN 1948-9366 (online).
12. Sugarbaker PH, editor. Citoreductive Surgery & Perioperative Chemotherapy for Peritoneal Surface Mallignancy – Textbook and video atlas. Washington, DC.
13. Kobold S, Hegewisch-Becker S, Oechsle K, Jordan K, Bokemeyer C, Atanackovic D. Intraperitoneal VEGF inhibition using bevacizumab: a potential approach for the symptomatic treatment of malignant ascites? Oncologist. 2009;14(12): 1242-51.
14. Mukherjee S. El emperador de todos los males: Una biografía del cáncer.
15. García González LA. Respuesta tumoral en ratones desnudos con carcinomatosis peritoneal al manejo con hipertermia, quimioterapia hipertérmica, anticuerpo monoclonal antiangiogénico intraoperatorio y su relación con la sobreexpresión de VEGF. Tesis para obtener la especialidad de Oncología Quirúrgica. Universidad Nacional Autónoma de México.

CAPÍTULO **49**

Síndromes paraneoplásicos

J.C. Casarez Price

GENERALIDADES

Los síndromes paraneoplásicos (SP) son síndromes clínicos raros ligados a pacientes con enfermedades malignas que reúnen un conjunto de síntomas secundarios a los efectos a distancia de las sustancias producidas por el tumor o por la respuesta inmune a éste. Los tumores malignos más comunes asociados a SP son: cáncer de pulmón, mama, ovario, renal, gástrico, pancreático, hepatocelular, leucemias y linfomas. Los síntomas pueden ser generales, endocrinos, neuromusculares, cutáneos, hematológicos, etc.[1].

El primer reporte de un caso data de 1890 y se atribuye al médico francés M. Auché, quien describió el caso de un paciente con cáncer que desarrolló una afección del sistema nervioso periférico[2].

La fisiopatología es muy compleja. Cuando se desarrolla una neoplasia maligna, el cuerpo intenta producir una respuesta inmune para destruirla, por lo cual se sintetizan anticuerpos en contra del tumor; pero en algunos casos se producen anticuerpos que causan respuesta inmune cruzada contra tejidos normales, destruyéndolos y originando el SP. En otras situaciones, el tumor produce sustancias activas fisiológicamente (hormonas o sus precursores, enzimas, citosinas)[3].

La incidencia de los SP en personas con cáncer ronda entre el 2 y 15% de los casos. No hay una preferencia de género o raza. El pronóstico varía en cada individuo. En algunos casos es indicativo de mal pronóstico y algunos muy pocos casos, como los que desarrollan osteoartropatía hipertrófica, puede ser de buen pronóstico[4].

Los SP ocurren en pacientes con diagnóstico de cáncer activo, en remisión o incluso en pacientes sin diagnostico aún. Los SP pueden ser la primera manifestación de una enfermedad maligna, por lo que en pacientes sin cáncer conocido que presenten algún SP debe iniciarse una búsqueda exhaustiva. Realizar una historia clínica completa, con énfasis en los antecedentes heredofamiliares, y una exploración física minuciosa pueden aportar elementos para la sospecha de alguna neoplasia[5]. Entre los síntomas generales tenemos la fiebre, anorexia-caquexia y diaforesis, entre otros. Estos síntomas pueden ser consecuencia de la liberación de las citosinas por parte de la respuesta del cuerpo al tumor. En los pacientes bajo sospecha de un SP sus estudios deben incluir estudios de sangre (biometría hemática, química sanguínea, velocidad de sedimentación globular [VSG], pruebas de función hepática), orina, líquido cefalorraquídeo (LCR), autoanticuerpos, endoscopia y estudios de imagen[6]. Se deberán realizar estudios más específicos conforme avance la sospecha diagnóstica. Los autoanticuerpos pueden ayudar a confirmar el origen paraneoplásico de la sintomatología. La mayoría de ellos van en contra de estructuras del sistema nervioso[6,7]. En cuanto a estudios de imagen, tenemos tomografía computarizada (TC), resonancia magnética (RM) y tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET-CT)[8]. Esta última, según Kristensen, et al., en un análisis retrospectivo de 137 pacientes, dio a la PET-CT una sensibilidad del 75%, una especificidad del 82%, un valor predictivo positivo del 29% y un valor predictivo negativo del 97%[9].

El tratamiento varía según el tipo de SP que se presente, aunque en general consta de dos partes: la primera consiste en el manejo estándar del tumor primario (cirugía, quimioterapia, radioterapia) y la segunda, en la inmunosupresión (especialmente en pacientes con autoanticuerpos detectables). Entre las opciones se tienen los corticoesteroides, inmunosupresores, inmunoglobulinas, cambio de plasma, anticuerpos monoclonales, entre otros[10-12].

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS ENDOCRINOLÓGICOS

Comprenden un grupo heterogéneo de síndromes clínicos que se caracterizan por tumores que liberan al torrente sanguíneo péptidos funcionales u hormonas que provocan desajustes del metabolismo. Los más frecuentes son el síndrome inapropiado de la secreción de la hormona antidiurética (SIADH), hipercalcemia, hipoglucemia y síndrome de Cushing[12].

Síndrome inapropiado de la secreción de la hormona antidiurética

Se presenta en el 1-2% de todos los pacientes con cáncer, especialmente en los que padecen cáncer de pulmón de células pequeñas. Se caracteriza por una hiponatremia hipovolémica e hipoosmótica (hiponatremia ≤ 130 mEq/l, osmolaridad urinaria alta ≥ 100 mOsm/kg). El tumor secreta una hormona similar a la hormona antidiurética (ADH) (también conocida como arginina-vasopresina), lo cual incrementa la reabsorción de agua. El SIADH ocasiona una hiponatremia euvolémica[13].

Los síntomas varían según el nivel se sodio y la rapidez de establecimiento de la hiponatremia. Síntomas moderados incluyen cefalea, astenia y dificultad de memoria. Pacientes con niveles ≤ 125 mEq/l y establecimiento de síntomas menor a 48 h pueden desarrollar estado alterado de conciencia, crisis convulsivas, coma, colapso respiratorio y muerte. Para el manejo; la corrección debe ser a razón de 1-2 mmol/l por hora, con un de máximo 8-10 mmol/l durante las primeras 24 h. En pacientes con hiponatremia crónica, el cerebro forma osmoles endógenos para limitar el edema intracelular. Las correcciones rápidas en estos pacientes llevan consigo una deshidratación cerebral y mielinólisis pontina y extrapontina (condición clínica caracterizada de letargia, disartria, cuadriparesia espástica y parálisis pseudobulbar). Generalmente se recomienda que la corrección en estos pacientes sea a 0.5-1 mmol/l[13].

El tratamiento para el SIADH a mediano-largo plazo es el manejo de la neoplasia de base. A corto plazo, la restricción de líquidos a 1,000 ml/día debe ser implementada. El tratamiento farmacológico se basa en la interferencia de la ADH con la función renal. La demeclociclina disminuye la respuesta renal a la ADH, sin requerir restricción hídrica. Los efectos terapéuticos se instauran en días o semanas. Los efectos secundarios incluyen náuseas, anorexia, diarrea y toxicidad renal, y su largo uso condiciona diabetes insípida. Los antagonistas del receptor de vasopresina (conivaptan –intravenoso– y tolvaptan –oral–) bloquean el receptor de la arginina-vasopresina que se encuentra en los conductos renales colectores. Se usan sólo cuando ha fallado la restricción líquida. Los efectos secundarios incluyen náuseas, vómito y diarrea[13].

Hipercalcemia

Se presenta hasta en el 10% de todos los pacientes con cáncer avanzado y generalmente conlleva un mal pronóstico. Existen cuatro mecanismos para el desarrollo de la hipercalcemia maligna: secreción de la proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP) por las células tumorales (retención renal de calcio y fósforo), actividad osteolítica de las metástasis a hueso, secreción tumoral de la vitamina D y secreción ectópica de la hormona paratiroidea (PTH)[12,14].

Los síntomas comprenden: náuseas, vómitos, falla renal, letargia y coma. La evaluación analítica debe incluir: niveles de calcio ionizado, PTH y PTHrP. El diagnóstico se da cuando se presenta calcio elevado, PTH normal y PTHrP elevada. De no contarse con calcio ionizado se puede tomar el calcio total con la corrección de la unión a la albúmina. La fórmula es: calcio corregido (mg/dl) = calcio medido (mg/dl) + [0.8 x (4.0-albumina (mg/dl)][12].

El tratamiento pilar se dirige a la neoplasia de fondo. El tratamiento de primera línea consiste en la hidratación. El uso de bifosfonatos intravenosos es útil debido a su capacidad de inhibir la actividad osteoclástica tumoral, cuyo efecto inicia al segundo día de su aplicación, con pico entre el día 4-7 y duración de tres semanas. Los efectos secundarios más importantes son la osteonecrosis de mandíbula y falla renal. Se pueden utilizar tanto corticoesteroides (por acción directa sobre las células tumorales o disminución de la absorción intestinal) como diuréticos de asa (inhiben la reabsorción renal de calcio). Más allá de los bifosfonatos, sólo puede utilizarse calcitonina. Su efecto se basa en inhibir la resorción ósea e incremento de la excreción renal[12,14,15].

Síndrome de Cushing

El 5% de los casos de Cushing son de origen maligno, principalmente tumores neuroendocrinos. Se debe a la secreción tumoral de una proteína similar a la hormona adrenocorticotropina (ACTH) u hormona liberadora de adrenocorticotropina[12,16].

Las manifestaciones clínicas incluyen hipertensión, hipocalemia, debilidad muscular y edema generalizado. A nivel de laboratorio se busca cortisol ≥ 29 µg/dl, cortisol libre urinario ≥ 47 µg/dl en 24 h y niveles de ACTH a media noche ≥ 100 ng/dl. La falla a la respuesta a dosis altas de supresión por dexametasona distingue el Cushing ectópico (p. ej., paraneoplásico) del primario pituitario. Los estudios de imagen para búsqueda de primario abarcan TC, RM, gammagrama o PET-CT marcada para receptor de somatostatina[12,16,17].

El tratamiento de este SP, al igual que los demás, se basa en el control tumoral primario. El manejo adyuvante consiste en inhibir la producción esteroidea. Los fármacos incluyen: ketoconazol, mitotano y metirapona. Se pueden utilizar antihipertensivos y diuréticos para el control de los síntomas[16-18].

Hipoglucemia

Es un caso raro de producción paraneoplásica de insulina. La causa se debe a la producción tumoral del factor de

crecimiento insulínico tipo 2 (IGF-2)[12]. Los síntomas son cuadros de hipoglucemia (niveles de glucosa alrededor de 20 mg/dl). A nivel analítico, los niveles de insulina y péptido C son bajos, y el nivel de IGF-2, elevado. En tumores productores de insulina los niveles de péptido C e insulina son altos, mientras que el nivel de IGF-2 es normal-bajo. Se debe dar manejo a la neoplasia de base. El tratamiento consiste en soluciones con alta carga de glucosa. A largo plazo se pueden utilizar esteroides, diazóxido, octreótido o glucagón. El diazóxido inhibe directamente la liberación de insulina por la célula β pancreática[12,19,20].

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS REUMATOLÓGICOS

Los principales SP reumatológicos son la osteoartropatía hipertrófica, la vasculitis leucocitoclástica y la dermatomiositis. Normalmente preceden al diagnóstico de la enfermedad maligna[12,21,22].

Osteartropatía hipertrófica

Se caracteriza por la periostosis y formación ósea subperióstica en huesos grandes y falanges (hipocratismo digital). Las vías implicadas son el factor de crecimiento endotelial vascular, el factor de crecimiento derivado de plaquetas y las prostaglandinas. El manejo amerita control del tumor maligno primario. Otros medicamentos útiles pueden ser bifosfonatos, antiinflamatorios o radiación paliativa[21].

Vasculitis leucocitoclástica

Afecta principalmente a personas con neoplasias hematológicas. Su establecimiento se ha atribuido a los antígenos tumorales circulantes. Estos antígenos se depositan en vasos pequeños en forma de inmunocomplejos, activando el complemento e inflamación. El cuadro consta de púrpura palpable en miembros pélvicos, dolor, prurito, astenia, fiebre y ataque al estado general. El tratamiento de la neoplasia maligna mejora o resuelve este síndrome. Como manejo dirigido se pueden usar colchicina y corticoesteroides. El uso de metotrexato, azatioprina o inmunoglobulina debe considerarse para casos resistentes[22,23].

Dermatomiositis

Se trata de una miopatía inflamatoria, afección de piel y debilidad de músculos proximales. Clásicamente presentan *rash* en heliotropo (eritema violáceo acompañado o no de edema localizado en los párpados y tejidos periorbitales) y pápulas de Gottron (lesiones sobreelevadas eritematovioláceas que conforman pápulas o placas en prominencias óseas, sobre todo en articulaciones metacarpofalángicas, interfalángicas proximales y/o interfalángicas distales). Las neoplasias más comunes relacionadas son: cáncer de mama, ovario, pulmón o próstata. El diagnóstico es sugerido por elevación de creatina fosfocinasa, hallazgos característicos de electromiografía y la biopsia muscular. El manejo se basa en la utilización de esteroides, y en casos más graves uso de inmunosupresores[24-26].

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS DERMATOLÓGICOS

Su presentación es rara. Normalmente anteceden a la neoplasia o predicen una recurrencia[12]. Entre ellas tenemos la acantosis *nigricans*, que es un engrosamiento hiperpigmentado de la piel en la axila y región cervical. Se asocia principalmente a adenocarcinoma gástrico. El 50% de los pacientes tienen afección de mucosas. Se debe a la producción tumoral del factor de crecimiento transformante α y factor de crecimiento epidérmico. Su tratamiento se basa en el control del primario[27,28]. La eritrodermia consta de una dermatitis descamativa generalizada que puede ser acompañada de prurito, fiebre y escalofríos[29,30]. El manejo se fundamenta en el tratamiento del tumor primario y uso de esteroides tópicos[29-31].

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS HEMATOLÓGICOS

Los SP hematológicos por lo general son asintomáticos y se asocian a enfermedad maligna avanzada. Algunos de ellos son: trombocitosis, granulocitosis, eosinofilia y aplasia pura de células rojas[12].

Trombocitosis

Su causa es la producción tumoral de citosinas como la interleucina (IL) 6. Los valores promedio rondan los 400 x 10^9/l. A diferencia de la trombocitopenia esencial, ésta rara vez da síntomas, por lo que no está indicado dar tratamiento alguno[32,33].

Granulocitosis

Puede estar presente hasta en el 15% de los pacientes con tumores malignos sólidos. Los rangos varían de los 12 hasta los 30 x 10^9/l, aunque algunos casos logran exceder los 50 x 10^9/l. El protocolo de estudios incluye la VSG, proteína C reactiva y fosfatasa alcalina leucocitaria. Las neoplasias más frecuentes en asociación son: cáncer de pulmón, gastrointestinal, mama, riñón y ginecológicos. Al parecer, el

mecanismo se debe a la liberación tumoral de sustancias similares al factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF). Las características de los granulocitos paraneoplásicos lo hacen con poca tendencia a la leucostasis[12,34].

Eosinofilia

La eosinofilia paraneoplásica se debe a la producción tumoral de IL-3, IL-5 y GM-CSF. Las neoplasias más relacionadas son linfomas, leucemias y, en menor medida, cáncer pulmonar. Clínicamente transcurre asintomática o en algunos casos disnea, que suele responder a esteroides. En pacientes con cáncer en vigilancia, su presencia indicará la necesidad de descartar recurrencia[35,36].

Aplasia pura de células rojas

Ocurre principalmente en pacientes con timoma. Se debe a la reacción autoinmune contra los precursores de células rojas por células T autorreactivas. El aspirado de médula ósea demuestra la casi ausencia de precursores de células rojas. El tratamiento se basa en el control de la neoplasia de base y uso de inmunosupresores[37-39].

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS NEUROLÓGICOS

Se producen a consecuencia de la reacción inmunológica cruzada entre las células tumorales y células del sistema nervioso. Se producen autoanticuerpos (conocidos como anticuerpos onconeurales), siendo los más importantes anti-CV2, anti-HU, anti-MA2, anti-Ri y anti-Yo. Preceden comúnmente al diagnóstico de malignidad. Las neoplasias más frecuentes son: cáncer pulmonar de células pequeñas, linfoma y mieloma múltiple. Los síntomas dependen del área afectada, siendo los siguientes: cambios cognitivos o de personalidad, ataxia, déficit de pares craneales, debilidad y obnubilación. Se debe realizar una extensa consideración de otras causas en el diagnóstico diferencial, tales como procesos infecciosos, agentes tóxicos y enfermedades metabólicas. Los estudios pueden incluir: imagen (rayos X, tomografía, PET-CT para búsqueda de tumor primario), serológicos, electroencefalografía, conducción nerviosa, electromiografía y de LCR. Si a pesar de todos los estudios no se logra detectar tumor asociado, se deberá llevar la revisión clínica y radiográfica cada 3-6 meses por un lapso de 2-3 años (posterior a la cual la posibilidad de cáncer disminuye)[8,12].

La modulación del sistema inmune es la piedra angular del tratamiento, motivo por el cual un tratamiento exitoso de la neoplasia de fondo no resulta en mejoría neurológica necesariamente. Los medicamentos utilizados son: esteroides, azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato, anticuerpos monoclonales, plasmaféresis e inmunoglobulina[8,40-42].

CONCLUSIONES

Los SP son un conjunto de entidades clínicas presentes en pacientes con tumores malignos. Son ocasionados por una reacción inmune cruzada entre células tumorales y el huésped, o por la liberación de sustancias por parte del tumor con actividad fisiológica a distancia. Pueden estar presentes en pacientes con neoplasias activas, en remisión o incluso antes del diagnóstico, de ahí su importancia clínica. El conocimiento de su existencia, el abordaje médico y el manejo permiten la pronta identificación de los mismos, el ofrecimiento de mejores opciones de tratamiento y así, mejorar los resultados clínicos, desde un diagnóstico más temprano, hasta otorgar mejor calidad de vida a los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ancaster E. Paraneoplastic disorders. Continuum (Minneap Minn). 2015;21 (2 Neuro-oncology):452-75.
2. Auche M. Des nevrites peripheriques chez les cancereux. Rev Med. 1890;10: 785-807.
3. Pittock SJ, Kryzer TJ, Lennon VA. Paraneoplastic antibodies coexist and predict cancer, not neurological syndrome. Ann Neurol. 2004;56(5):715-9.
4. Leger S, Picard D, Ingen-Housz-Oro S, et al. Prognostic factors of paraneoplastic pemphigus. Arch Dermatol. 2012;148(10):1165-72.
5. Kawasoe T, Yamamoto Y, Okumura Y, et al. A case report of paraneoplastic neurological syndrome associated with occult breast cancer. Breast Cancer. 2006;13(2):202-4.
6. Bilynsky BT, Dzhus MB, Litvinyak RI. The conceptual and clinical problems of paraneoplastic syndrome in oncology and internal medicine. Exp Oncol. 2015;37 (2):82-8.
7. Darnell RB. Paraneoplastic neurologic disorders: windows into neuronal function and tumor immunity. Arch Neurol. 2004;61(1):30-2.
8. Rees J. Paraneoplastic neurological disorders. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014;85(8):e3.
9. Kristensen SB, Hess S, Petersen H, Høilund-Carlsen PF. Clinical value of FDG-PET/CT in suspected paraneoplastic syndromes: a retrospective analysis of 137 patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015;42(13):2056-63.
10. Buchwald B, Ahangari R, Weishaupt A, et al. Presynaptic effects of immunoglobulin G from patients with Lambert-Eaton myasthenic syndrome: their neutralization by intravenous immunoglobulins. Muscle Nerve. 2005;31(4):487-94.
11. Williamson BT, Foltz L, Leitch HA. Autoimmune Syndromes Presenting as a Paraneoplastic Manifestation of Myelodysplastic Syndromes: Clinical Features, Course, Treatment and Outcome. Hematol Rep. 2016;8(2):6480.
12. Lorraine P, Gerber DE. Paraneoplastic Syndromes: An Approach to Diagnosis and Treatment. Mayo Clin Proc. 2010;85(9):838-54.
13. Raftopoulos H. Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients. Support Care Cancer. 2007;15(12):1341-7.
14. Lumachi F, Brunello A, Roma A, Basso U. Medical treatment of malignancy-associated hypercalcemia. Curr Med Chem. 2008;15(4):415-21.
15. Stewart AF. Hypercalcemia associated with cancer. N Engl J Med. 2005;352(4): 373-9.
16. Teves DA. Clinical approach of Cushing syndrome resulting from ACTH-producing metastatic neuroendocrine tumor. Endocrinologist. 2005;15(6):401-4.
17. Hashiba T, Saitoh Y, Asanuma N, et al. Reduction of a pancreatic tumor after total removal of an ACTH secreting pituitary tumor: differential diagnosis of Cushing's syndrome. Endocr J. 2006;53(2):203-8.
18. Nimalasena S, Freeman A, Harland S. Paraneoplastic Cushing's syndrome in prostate cancer: a difficult management problem. BJU Int. 2008;101(4):424-7.

19. Nayar MK, Lombard MG, Furlong NJ, McNulty SJ, Hardy KJ, Vora J. Diagnosis and management of nonislet cell tumor hypoglycemia: case series and review of the literature. Endocrinologist. 2006;16(4):227-30.
20. Vezzosi D, Bennet A, Courbon F, Caron P. Short- and long-term somatostatin analogue treatment in patients with hypoglycaemia related to endogenous hyperinsulinism. Clin Endocrinol. 2008;68(6):904-11.
21. Mauricio O, Francis L, Athar U, Shah C, Chaudhary M, Gajra A. Hypertrophic osteoarthropathy masquerading as lower extremity cellulitis and response to bisphosphonates. J Thorac Oncol. 2009;4(2):260-2.
22. Pelajo CF, de Oliveira SK, Rodrigues MC, Torres JM. Cutaneous vasculitis as a paraneoplastic syndrome in childhood. Acta Reumatol Port. 2007;32(2):181-3.
23. Chen KR, Carlson JA. Clinical approach to cutaneous vasculitis. Am J Clin Dermatol. 2008;9(2):71-92.
24. Thiers BH, Sahn RE, Callen JP. Cutaneous manifestations of internal malignancy. CA Cancer J Clin. 2009;59(2):73-98.
25. Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. Lancet. 2003;362(9388):971-82.
26. Marie I, Lahaxe L, Benveniste O, et al. Long-term outcome of patients with polymyositis/ dermatomyositis and anti-PM-Scl antibody. Br J Dermatol. 2010;162(2):337-44.
27. Mekhail TM, Markman M. Acanthosis nigricans with endometrial carcinoma: case report and review of the literature. Gynecol Oncol. 2002;84(2):332-4.
28. Robak E, Robak T. Skin lesions in chronic lymphocytic leukemia. Leuk Lymphoma. 2007;48(5):855-65.
29. Chong VH, Lim CC. Erythroderma as the first manifestation of colon cancer. South Med J. 2009;102(3):334-5.
30. Pezeshkpoor F, Yazdanpanah MJ, Shirdel A. Specific cutaneous manifestations in adult T-cell leukemia/lymphoma. Int J Dermatol. 2008;47(4):359-62.
31. Takatsuka Y, Komine M, Fujita E, et al. Erythroderma associated with leukocytosis in premalignant myeloproliferative disorder. Int J Dermatol. 2009;48(3):324-6.
32. Sierko E, Wojtukiewicz MZ. Platelets and angiogenesis in malignancy. Semin Thromb Hemost. 2004;30(1):95-108.
33. Blay JY, Favrot M, Rossi JF, Wijdenes J. Role of interleukin-6 in paraneoplastic thrombocytosis. Blood. 1993;82(7):2261-2.
34. Araki K, Kishihara F, Takahashi K, et al. Hepatocellular carcinoma producing a granulocyte colony-stimulating factor: report of a resected case with a literature review. Liver Int. 2007;27(5):716-21.
35. Tefferi A, Patnaik MM, Pardanani A. Eosinophilia: secondary, clonal and idiopathic. Br J Haematol. 2006;133(5):468-92.
36. Valent P. Pathogenesis, classification, and therapy of eosinophilia and eosinophil disorders. Blood Rev. 2009;23(4):157-65.
37. Thompson CA. Pure red cell aplasia and thymoma. J Thorac Oncol. 2007;2(4):263-4.
38. Sawada K, Hirokawa M, Fujishima N. Diagnosis and management of acquired pure red cell aplasia. Hematol Oncol Clin North Am. 2009;23(2):249-59.
39. Clark DA, Dessypris EN, Krantz SB. Studies on pure red cell aplasia. XI. Results of immunosuppressive treatment of 37 patients. Blood. 1984;63(2):277-86.
40. Gultekin SH. Recent developments in paraneoplastic disorders of the nervous system. Surg Pathol Clin. 2015;8(1):89-99.
41. Höftberger R, Rosenfeld MR, Dalmau J. Update on neurological paraneoplastic syndromes. Curr Opin Oncol. 2015;27(6):489-95.
42. Tormoehlen LM, Pascuzzi RM. Thymoma, myasthenia gravis, and other paraneoplastic syndromes. Hematol Oncol Clin North Am. 2008;22(3):509-26.

CAPÍTULO **50**

Linfomas en adultos

S. Rivas Vera y A.F. Ramírez Ibarguen

Los linfomas son un grupo heterogéneo de neoplasias hematológicas que se originan en el tejido linfoide y se desarrollan como consecuencia de la expansión clonal de una línea linfoide (linfocitos B o T y, más raramente, natural killer (NK)). En términos biológicos, se distinguen por la transformación neoplásica de los linfocitos durante alguna de sus etapas específicas de maduración[1]. Tradicionalmente esta enfermedad se ha dividido en dos grandes grupos: linfoma de Hodgkin (LH) y linfoma no Hodgkin (LNH), aunque existen más de 50 linfomas distintos, cuya diferencia radica principalmente en las características de las células linfoides malignas, en cómo se comportan, propagan y responden al tratamiento, por lo que es importante diferenciarlos.

Hasta el momento no se han tomado medidas de salud pública encaminadas a la detección temprana de los linfomas. Desafortunadamente, muchos pacientes son referidos a los especialistas de forma tardía, lo que repercute en menores posibilidades de curación, mayor deterioro de su calidad de vida y con mayor impacto en los recursos familiares e institucionales. Por esta razón, el objetivo de este capítulo es proporcionar de manera sencilla y rápida información en relación con la frecuencia, los factores pronósticos, los tipos de tratamiento y el impacto del linfoma.

INCIDENCIA

Sólo en EE.UU., hace 50 años, la frecuencia de linfomas era de 1.3/100,000 habitantes, y ha habido un incremento del 10% cada 10 años; actualmente es de 5.4/100,000 habitantes[2]. En México, la mortalidad por linfomas está dentro de las 10 primeras causas. De acuerdo con GLOBOCAN 2012, el LNH es la 7.a causa de muerte entre los varones y la 12.a entre las mujeres. La prevalencia del LNH es de 2.4/100,000 habitantes y la del LH, de 1.2/100,000 habitantes[3]. De acuerdo con los reportes del Registro Histopatológico de Neoplasias de la Secretaría de Salud, se observa un incremento del 20% en estas neoplasias de 1994 a 2001[4].

ETIOPATOGENIA

En la mayoría de los casos, la causa es desconocida; no obstante, algunos subtipos están asociados con diversos procesos infecciosos virales o bacterianos. Se ha descrito además su asociación con deficiencias inmunológicas constitucionales o postrasplante de órganos[1] (Tabla 1).

BIOLOGÍA

Los linfomas derivan de los linfocitos B y T en diversas etapas de diferenciación. Existen dos tipos de tejido linfoide: central (médula ósea y timo) y periférico (sangre, bazo, ganglios linfáticos y asociado a mucosas). La diferenciación

Tabla 1. Etiopatogenia del LNH

Familiar	Mayor riesgo en caso de existir en la familia un caso de LNH
Inmunodeficiencias	Inmunodeficiencia heredada
	Infección por VIH o presencia de SIDA
	Uso de inmunosupresores (ciclosporina, micofenolato de mofetilo, etc.)
	Enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso diseminado, artritis reumatoide, síndrome de Sjöegren)
Virus y bacterias	Virus de Epstein-Barr
	Virus de la hepatitis C
	Virus herpes tipo 6 y 8
	Helicobacter pylori
	Borrelia burgdorferi
Radiaciones	Arma nuclear
	Terapéutica
	Luz ultravioleta
Ocupacional/laboral	Radiólogos, radioterapeutas, técnicos radiólogos
	Agricultura (pesticidas)
	Metalurgia
	Exposición a benceno o derivados
	Tintes para el pelo

de las células B en los tejidos linfoides centrales y periféricos implica cambios en los mecanismos citológicos que están en correspondencia con los eventos genéticos y los cambios en la expresión génica[1,5]. El genoma de las células del linfoma es relativamente estable y, como ocurre en otros cánceres humanos, también incluye la activación de protooncogenes y la interrupción de genes supresores de tumores, situación debida a las translocaciones cromosómicas. Cabe señalar que, en algunos casos, estas alteraciones genéticas están relacionadas con estímulos antigénicos secundarios a procesos infeccioso virales, bacterianos o inflamatorios crónicos.

CUADRO CLÍNICO

En la mayoría de los casos, los linfomas suelen manifestarse inicialmente con la presencia de adenopatías visibles. Pueden ser localizadas o diseminadas y pequeñas o voluminosas, que en ocasiones producen una compresión del paquete neurovascular o de las vías aérea, digestiva, urinaria, etc. Los síntomas son variados y se relacionan principalmente con el sitio afectado[6].

Deben considerarse los siguientes datos clínicos:

- Edad: es un factor importante para sospechar que una adenopatía sea benigna o maligna. El LNH en general tiene dos picos de presentación: en los jóvenes (12-20 años) predomina la forma agresiva y en los adultos (50-70 años), la indolente. Además, existe una variación geográfica. En los menores de 15 años debe sospecharse como primera causa de adenopatía la mononucleosis infecciosa (infección por virus de Epstein-Barr)[6]. El LH también tiene dos picos de presentación entre los 20 y los 30 años y un pico menor en los adultos mayores de 55 años[7].
- Evolución acelerada o rapidez en la diseminación a otros territorios: estas características son comunes en los linfomas agresivos. En los linfomas muy agresivos (linfoma de Burkitt, linfoma linfoblástico) se mide en días y en los agresivos (linfoma difuso de células grandes, LH), en semanas. En el caso de los linfomas indolentes (linfoma folicular [LF]), el crecimiento es muy lento y se puede medir en meses o incluso en años[6,8].
- Tamaño: aunque el tamaño puede estar influido por la edad y la exposición antigénica repetida, entre otros factores, puede ser indicio de una neoplasia cuando se observan adenopatías mayores de 1.5×1.5 cm[9,10].
- Localización: en general, la localización no influye para diferenciar entre una adenopatía benigna y una maligna. Por ejemplo, las adenopatías inguinales no siempre reflejan la presencia de una neoplasia maligna, ya que es una zona de drenaje de la región genitourinaria, por lo que se asocia con mayor frecuencia a procesos infecciosos inflamatorios[9,10].
- Dolor: en una linfadenopatía de tipo inflamatorio el dolor a la palpación es característico, además del aumento de la temperatura y el eritema y la fluctuación locales. La presencia de trayectos de drenaje visibles asociados a la adenopatía normalmente aparece en los procesos infecciosos (por ejemplo, actinomicosis). La adenopatía en los linfomas es de consistencia ahulada y muchas veces está fija a planos profundos[6,10].
- Esplenomegalia: en los jóvenes puede ser la manifestación de un proceso infeccioso como la mononucleosis infecciosa, en cuyo caso también es dolorosa. En los adultos, en caso de esplenomegalia, se incrementa la posibilidad de un proceso maligno, como los síndromes linfoproliferativos (linfomas, leucemias), y raramente se presenta en los carcinomas[6].

La correlación de todas estas características permitirá una sospecha fundamentada y la decisión de realizar un abordaje mediante biopsia. Si existe una adenopatía sin foco infeccioso, indolora, sin aumento de la temperatura, de crecimiento constante y probablemente asociada a síntomas B, debe biopsiarse. La progresión de la adenopatía a un conglomerado ganglionar o a adenopatía en más de un sitio sin correlación con otra región anatómica (por ejemplo, axilar derecho, cervical izquierdo) o en un sitio poco frecuente también debe biopsiarse[9,10].

Dos terceras partes de los pacientes estarán asintomáticos y una tercera parte de pacientes con sospecha de neoplasia linfoide tendrán «síntomas B» en el momento del diagnóstico, conformados por la tríada característica de[6,8,11,12]:

- Fiebre: temperatura de 37.5-38 °C en un paciente sin datos de infección, de predominio vespertino y nocturno, con duración variable y mejoría clínica notable al remitir.
- Diaforesis profusa: sudores nocturnos importantes no asociados a la temperatura ambiente o a fiebre; en las mujeres menopáusicas hay que diferenciarla del síndrome climatérico (se diferencia principalmente por que no hay ansiedad y por el horario de presentación).
- Pérdida de peso mayor del 10% del peso corporal en los seis meses previos al diagnóstico y anorexia secundarias a la liberación de citoquinas por el linfoma. En este parámetro existe frecuentemente la asociación con la baja ingesta de alimentos, por lo que es muy importante diferenciar entre baja ingesta voluntaria y anorexia.

La destreza clínica para diferenciar entre un síntoma B y un síntoma aislado o asociado a otra causa no maligna redunda en la posibilidad de realizar un diagnóstico oportuno de la enfermedad o en su progresión. En un estudio

nacional se identificó una relación directa entre el número de síntomas y la mayor progresión de la enfermedad: con un solo síntoma, la enfermedad estuvo localizada, mientras que con dos o más generalmente fue diseminada, lo que repercutió en forma negativa en el pronóstico de los pacientes.

CLASIFICACIÓN

Los linfomas constituyen un grupo de neoplasias linfoides de gran heterogeneidad histológica, clínica y evolutiva. El desarrollo científico en este campo ha sido uno de los más importantes y, gracias al uso de la inmunohistoquímica, la citogenética y la biología molecular, se ha logrado que este grupo de enfermedades se pueda clasificar mejor; se ha intentado «ordenarlas» en subgrupos, lo que permite entender mejor su evolución clínica y decidir el tratamiento adecuado. Éste es un hecho de gran importancia porque se ha logrado llegar a un consenso para la clasificación histopatológica de las neoplasias hematológicas, de tal forma que es posible explicar sus características biológicas y correlacionarlas con la clínica.

Clasificación de la Organización Mundial de la Salud

Recientemente se ha publicado la revisión de la clasificación de las neoplasias linfoides de la Organización Mundial de la Salud del año 2008[13]. Esta revisión refleja un consenso entre hematopatólogos, genetistas y clínicos con respecto a las actualizaciones de las entidades actuales, y agrega un número limitado de nuevas entidades provisionales. La revisión aclara el diagnóstico y tratamiento de las lesiones en las primeras etapas de la linfomagénesis, refina los criterios diagnósticos de algunas entidades, detalla el panorama genético/molecular en expansión de numerosas neoplasias linfoides y sus correlaciones clínicas, y se refiere a investigaciones que conducen a estrategias terapéuticas más específicas.

Esta clasificación es la más utilizada actualmente. Divide las neoplasias según la madurez de las células linfoides (inmaduras o maduras) y su origen inmunológico (B, T o T/NK). Los LNH ocupan el 85% de los casos y la clasificación actual contempla más de 50 tipos diferentes, cada uno con características propias. Sin embargo, desde el punto de vista inmunológico, entre el 80 y el 85% de los linfomas son de estirpe B, y el resto, de estirpe T. Morfológicamente, una tercera parte de todos los linfomas corresponde a linfomas difusos de células grandes B, otra tercera parte, a LF, y el 33% restante, a otros linfomas (incluyendo los T y T/NK)[14].

El LH ocupa el 15% de los linfomas en general. Se divide en clásico y de predominio nodular linfocítico; y la variedad clásica, que es la más frecuente (95%), se divide a su vez en cuatro variedades histológicas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo sólo puede hacerse mediante la biopsia de ganglios patológicos o tejido tumoral. Por esta razón, en el estudio de cualquier sospecha clínica de linfoma es indispensable contar primero con una biopsia escisional y posteriormente determinar otros sitios y órganos afectados por la enfermedad.

Se requiere realizar una historia clínica cuidadosa con especial atención en la presencia de síntomas «B». La exploración física debe ser completa. Los estudios de laboratorio que deben solicitarse son: biometría hemática completa, pruebas de función hepática, deshidrogenasa láctica (DHL), química sanguínea, electroforesis de proteínas, β_2-microglobulina y pruebas virales de hepatitis B/C y VIH. En la mayoría de los casos se recomienda además la realización de una biopsia por aspiración de médula ósea de médula ósea[6,8,11,12].

Aunado a lo anterior es necesario realizar estudios de imagen diagnósticos. Actualmente la tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET-CT) se ha posicionado como el estándar de oro para establecer el grado de diseminación del linfoma. No obstante, en centros donde aún no cuentan con dicha tecnología la tomografía computarizada continúa siendo la opción[14].

Importancia de la biopsia en el diagnóstico

Frecuentemente, antes de realizar una biopsia ganglionar se prescribe de forma empírica un curso de antibióticos ± esteroides, lo cual está completamente contraindicado si no se tiene un diagnóstico preciso. Esta conducta no sólo retrasa el diagnóstico, sino que el uso de esteroides oculta los signos y síntomas del linfoma[6,7,11,12].

Por lo anterior se recomienda:

- No utilizar esteroides como antiinflamatorios.
- Dar antibióticos sólo ante datos clínicos claros de infección.
- Iniciar un tratamiento específico sólo cuando se tenga el diagnóstico histopatológico de linfoma.
- En caso de linfadenopatía de crecimiento rápido, realizar la biopsia para obtener un diagnóstico oportuno.
- Si no es posible realizar la biopsia o no se cuenta con un patólogo experto en el área, agilizar la referencia del paciente al especialista.

Cómo elegir el mejor sitio para realizar una biopsia

Se recomienda tomar en cuenta los siguientes aspectos:

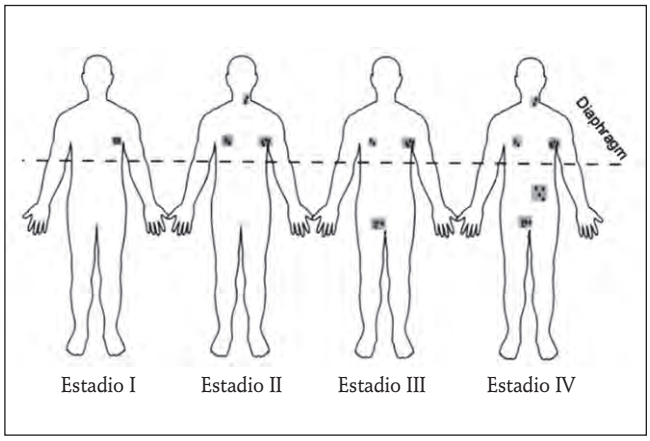


Figura 1. Clasificación de Ann Arbor/Cotswold.

- Si existe más de un sitio afectado, se escoge la de mayor tamaño y de preferencia periférica.
- Se selecciona la adenopatía cervical o axilar en caso de existir.
  - La última región a seleccionar es la inguinal; solamente se escogerá si es la única adenopatía o es la de mayor tamaño o la más accesible.
- En caso de que no exista adenopatía periférica, el siguiente sitio de elección para biopsia es el mediastino (si está presente), porque es más accesible que las intraabdominales o retroperitoneales.

Biopsia escisional y por aspiración con aguja fina

La biopsia escisional es el mejor método para establecer el diagnóstico y la variedad exacta del linfoma, pues proporciona tejido suficiente y causa molestias mínimas al paciente. La arquitectura ganglionar es necesaria para su tipificación y clasificación. A través de su interpretación por microscopia de luz complementada por tinciones especiales, inmunofenotipo, citogenética y otra información disponible.

No se recomienda la biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) porque no permite valorar la arquitectura ganglionar y lo escaso del material impide la realización de estudios de inmunohistoquímica. Por lo tanto, la BAAF es útil para diferenciar entre un proceso inflamatorio y uno maligno, y ante el caso de sospecha de recaída en pacientes con LNH.

ESTADIFICACIÓN

El estadio clínico de la enfermedad tiene un gran significado terapéutico y pronóstico en el tratamiento de los linfomas. Aunque inicialmente se propuso para el LH, el sistema de Ann Arbor (Fig. 1) se ha aplicado a los linfomas con consideraciones adicionales del volumen o tamaño de los tumores en forma individual. Este sistema no refleja la naturaleza no contigua de la diseminación de la enfermedad en el LNH, no discrimina bien entre los estadios III y la enfermedad intermedia IV, y no toma en cuenta el tumor voluminoso o el número de sitios extraganglionares.

Una vez que se ha completado el estudio del paciente, deberá estadificarse de acuerdo a la clasificación de Ann Arbor con consideraciones adicionales del volumen o tamaño de los tumores en forma individual y, en el caso de linfomas de presentación exclusivamente extraganglionar, con el sistema tumor, node, metástasis (TNM)[6,11,14,15].

FACTORES PRONÓSTICOS

La identificación oportuna de los factores de riesgo, cuando se ha realizado el diagnóstico tempranamente, acompañada de la referencia a tiempo, brinda al paciente la oportunidad de recibir el tratamiento más apropiado a sus condiciones, lo cual, por ende, impactará en su pronóstico favorablemente. Existen diferentes escalas pronósticas que se aplican a las principales variedades de linfomas.

Índice Pronóstico Internacional

El Índice Pronóstico Internacional es un sistema de estadificación que ha permitido determinar ciertas características clínicas, de imagen y de laboratorio para identificar grupos de riesgo para mortalidad en el caso de los

Tabla 2. Índice Pronóstico Internacional para linfomas agresivos

Grupos de riesgo	Nº de factores de riesgo	Remisión completa (%)	Supervivencia libre de recaída a 2 años (%)	Supervivencia libre de recaída a 5 años (%)
Bajo	0-1	87	79	70
Bajo-intermedio	2	67	66	50
Alto-intermedio	3	55	59	49
Alto	4	44	58	40

Tabla 3. Índice Pronóstico Internacional para Linfomas Indolentes					
Grupos de riesgo	**Nº de factores de riesgo**	**Supervivencia global a 5 años (%)**	**Supervivencia global a 10 años**	**Riesgo relativo**	**Intervalos de confianza 95%**
Bajo	0-1	90.6	70.7	1	No alcanzado
Intermedio	2	77.6	50.9	2.3	1.9-2.8
Alto	≥ 3	52.5	35.5	4.3	3.5-5.3

linfomas agresivos. Las variables que considera son: edad, estado funcional del paciente (medido por la escala *Eastern Cooperative Oncology Group* [ECOG]), DHL, estadio clínico avanzado (Ann Arbor III/IV) e infiltración extraganglionar por el linfoma[16] (Tabla 2).

Índice pronóstico para el linfoma folicular

Para el LF, el más frecuente de los linfomas indolentes, se ha propuesto el Índice Pronóstico Internacional para Linfoma Folicular, que utiliza también algunos indicadores clínicos, de imagen y laboratorio: anemia (hemoglobina ≤ 12 g/dl), estado funcional (ECOG), número de regiones ganglionares afectadas (≥ 3), estadio de Ann Arbor (III/IV) y DHL[17] (Tabla 3).

Índice pronóstico en pacientes con linfoma de Hodgkin

El LH utiliza escalas pronósticas en estadios clínicos tempranos con base en los siguientes factores de riesgo: enfermedad voluminosa mediastinal, presencia de síntomas B, velocidad de sedimentación elevada y afección de más de tres áreas nodales. En estadios clínicos avanzados la edad, el género, el estadio clínico y el valor de hemoglobina, linfocitos, albúmina y leucocitos han demostrado ser pronósticos[18] (Tabla 4).

Tabla 4. Factores pronósticos para LH	
Enfermedad temprana	**Enfermedad avanzada**
Enfermedad voluminosa mediastinal	Albúmina < 4 g/dl
VSG > 30 con síntomas B o > 50 sin síntomas B	Hemoglobina < 10.5 g/dl
Más de 3 sitios nodales	Género masculino
Enfermedad extranodal	Edad ≥ 45 años
	Etapa clínica IV
	Leucocitosis > 15,000 cel/mm^3
	Linfopenia (< 8% o < 600/mm^3)

TRATAMIENTO

El tratamiento depende en gran medida del diagnóstico histopatológico apoyado por la inmunohistoquímica. La quimioterapia debe individualizarse tomando como base los factores pronósticos referidos. La elección del tratamiento depende del criterio del hematólogo u oncólogo a cargo.

Actualmente se han incorporado al armamento terapéutico para los linfomas los anticuerpos monoclonales, que son moléculas específicas contra las células tumorales para realizar un tratamiento dirigido (terapia blanco) sin aumentar la toxicidad. En el caso de los LNH de células B, se ha descubierto que aproximadamente el 85% expresan en su superficie un antígeno identificado como CD20. El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra ese antígeno. Hoy la combinación de estos anticuerpos con la quimioterapia (inmunoquimioterapia) es la mejor alternativa para el tratamiento de los linfomas B, con la ventaja de no adicionar toxicidad a la quimioterapia estándar[6,8,11].

El tratamiento del LH consiste en quimioterapia con o sin radioterapia. En años recientes, diversos estudios han demostrado la utilidad de la PET-CT para predecir la respuesta y supervivencia a largo plazo. Esto ha permitido el desarrollo de diversos protocolos que buscan disminuir la toxicidad de la quimioterapia y la radioterapia manteniendo su eficacia. En general, el pronóstico de esta variedad de linfomas es favorable[12,13].

CONCLUSIONES

La identificación de los factores de riesgo cuando se ha realizado el diagnóstico tempranamente, acompañado de la referencia a tiempo, brinda al paciente con linfoma la oportunidad de recibir el tratamiento más apropiado a sus condiciones, lo cual impacta favorablemente en su pronóstico. La elección del tratamiento depende del criterio del hematólogo u oncólogo responsables.

BIBLIOGRAFÍA

1. Küppers R, Klein U, Hansmann ML, Rajewsky K. Mechanism of disease: Cellular origin of Human B-cell lymphomas. N Engl J Med. 1999;341(20):1520-9.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin. 2015;65(1):5-29.
3. GLOBOCAN 2012. Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. [Internet] Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
4. Registro Histopatológico de Neoplasias 2001. México: Secretaría de Salud.
5. Morton LM, Wang SS, Cozen W, et al. Etiologic heterogeneity among non-Hodgkin lymphoma subtypes. Blood. 2008;112(13):515-6.
6. Rivas-Vera S. Linfomas no Hodgkin. En: Síndromes hematológicos y su relación con las enfermedades que los producen. México: Prado; 2006.
7. Cheson BD, Fisher RI, Barrington S, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol. 2014;32(27):3059-68.
8. Candelaria M, Cervera-Ceballos E, Meneses-García A, Avilés-Salas A, Lome-Maldonado C, Zarate-Osorno A, Ortiz-Hidalgo C, et al. Guías nacionales de diagnóstico y tratamiento de linfoma no Hodgkin. Rev Invest Clin Mex 2013; 65(Suppl. 2): S5-S27
9. Pangalis GA, Vassilakopoulus TP, Boussiotis VA, Fessas P. Clinical approach to lymphadenopathy. Semin Oncol. 1993;20(6):570-82.
10. Habermann T, Steensma DP. Lymphadenopathy. Mayo Clin Proceeding. 2000;75(7):723-32.
11. Labardini J, Cervera E, Corrales C, et al. Oncoguía: linfoma no Hodgkin. Cancerología. 2011;6:139-52.
12. Labardini J, Cervera E, Corrales C, et al. Oncoguía: linfoma de Hodgkin. Cancerología. 2011;6:133-8.
13. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 Revision of the World Health Organization Classification of Lymphoid Neoplasms. Blood. 2016;127(20):2375-89.
14. Morton LM, Slager SL, Cerhan J, et al. Etiologic heterogeneity among non-Hodgkin lymphoma subtypes: the InterLymph Non Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. J Natl Cancer Inst Monogr. 2014(48):130-44.
15. Stathis A, Younes A. The new therapeutical scenario of Hodgkin lymphoma. Ann Oncol. 2015;26(10):2026-33.
16. A predictive model for aggressive non-Hodgkin lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. N Engl J Med. 1993;329(14):987-94.
17. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. Blood. 2004;104(5):1258-65.
18. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. N Eng J Med. 1998;339(21)1506-14.

CAPÍTULO 51

Leucemias en adultos

J.R. Navarrete Herrera

Las leucemias en adultos son de dos tipos: agudas y crónicas. Las leucemias de evolución aguda son la leucemia aguda linfoblástica (LAL) y la leucemia aguda mieloblástica (LAM). Las leucemias de evolución crónica son la leucemia granulocítica crónica (LGC), la leucemia linfocítica crónica (LLC) y la leucemia de células peludas (LCP).

LEUCEMIAS AGUDAS

Las leucemias agudas (LAM y LAL) tienen una evolución aguda durante menos de 12 semanas y, si no reciben tratamiento, su pronóstico es fatal a corto plazo (menos de tres meses). Se caracterizan por la acumulación masiva de células inmaduras con un bloqueo en la capacidad de diferenciación y maduración. Tienen una incidencia anual de de 4/100,000 habitantes; para la LAM es de 2.5/100,000 habitantes y para la LAL, de 1.3/100,000 habitantes. La incidencia de la LAM aumenta con la edad y llega a ser de hasta 12.6/100,000 habitantes/año en mayores de 65 años.

Fisiopatología

Su fisiopatología es la alteración de las células primitivas multipotenciales, con una población clonal anormal con restricción en la capacidad de diferenciación y maduración. Está bien documentado el daño al material genético con mutaciones somáticas en el 80% de los casos, con los subsecuentes rearreglos cromosómicos de los protooncogenes y genes reguladores del ciclo celular. Éstos son responsables de la transcripción de genes de fusión que codifican para proteínas reguladoras del ciclo celular normal con una función anormal, lo que se traduce en incapacidad para la diferenciación y maduración celular, dando como resultado la proliferación celular anormal, la acumulación de una población celular inmadura con fenotipos diferentes y la transformación leucémica. Los cambios genéticos involucran a los genes *KIT, p53, RB, FOs, MYC, WTI, Ras, FES* y otros más.

Etiología

Su etiología es multifactorial, con factores ambientales y factores intrínsecos. Los factores ambientales directamente relacionados son las radiaciones ionizantes; un ejemplo fue la contaminación radiactiva en zonas como Chernobyl, Hiroshima y Nagasaki, donde hubo un aumento de hasta 20 veces de la incidencia de LAM con picos máximos de 5-9 años. Las enfermedades genéticas congénitas, como el síndrome de Bloom, la anemia de Fanconi, la anemia de Blckfan-Diamond, el síndrome de Kotsman, el síndrome de Klinefelter y el síndrome de Down, son población de alto riesgo para el desarrollo de leucemias.

Las enfermedades adquiridas con daño en el material genético de las células pluripotenciales, como los síndromes mielodisplásicos, los síndromes mieoloproliferativos (trombocitosis, eritrocitosis esencial y metaplasia agnogénica) y la hemoglobinuria paroxística nocturna, son condiciones de alto riesgo. Las enfermedades adquiridas con daño en el material genético de las células pluripotenciales, como los síndromes mielodisplásicos, los síndromes mieoloproliferativos (trombocitosis, eritrocitosis esencial y metaplasia agnogénica) y la hemoglobinuria paroxística nocturna, son condiciones de alto riesgo, así como factores externos como la exposición a radiaciones con uso terapéutico como en la enfermedad de Hodgkin y/o cáncer de mama, el uso de agentes de quimioterapia, en especial de alquilantes y epipofilotoxinas, y algunas alteraciones específicas como la deleción 11q22 y la monosomía 5, 7, 11, 17.

Clasificación

Las leucemias se pueden clasificar por sus características morfológicas al microscopio siguiendo la clasificación *French-American-British* (FAB). La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que se basa en las alteraciones genéticas, establece cuatro grupos: LAM con translocaciones recurrentes, LAM con displasia multilinaje, LAM con síndrome mielodisplásico postratamiento y LAM no clasificada. Las LAL se clasifican en LAL de células B, LAL

de células T y LAL de células de Burkitt. Por caracterización inmunológica con marcadores de superficie con anticuerpos monoclonales el panel básico se realiza con anticuerpos anti-CD3, CD5, CD7, CD10, CD19, CD20, CD13, CD14, CD33, CD41, CD61, CD34, CD117, TdT y glicoforina, para clasificarlos inmunotípicamente en estirpe de células B, células T, células Null y células mieloides (Tabla 1).

Cuadro clínico

El cuadro clínico es el siguiente: ataque al estado general, fatiga, debilidad, síndrome anémico, síndrome febril y síndrome infiltrativo, en asociación con síndrome purpúrico-hemorrágico. Durante la exploración física se encuentra palidez, púrpura de tegumentos y mucosa, gingivitis hipertrófica, adenopatías, hepatomegalia y esplenomegalia, junto con fiebre mayor de 38.0 °C con gran ataque al estado general. Los hallazgos de laboratorio son: patrón de anemia normocítica-normocrómica, reticulocitos menores al 0.5%, leucocitosis > 50,000c/dL o leucopenia > 2,000 c/dl. Hay trombocitopenia de grado variable; alteraciones de las pruebas de coagulación con prolongación del tiempo de protrombina y del tiempo de tromboplastina parcial, fibrinógeno bajo y tiempo de sangrado y coagulación bajo, y alteraciones metabólicas con deshidrogenasa láctica (DHL) alta, hiperuricemia, hipocalcemia/hipercalcemia, hipofosfatemia, acidosis metabólica, elevación de urea y creatinina, elevación de transaminasa glutámico pirúvica y oxalacética (TGO-TGP), fosfatasa alcalina (FA) y gamaglutamil-traspeptidasa (GGT). La presencia de hiperbilirrubinemia mixta con predominio de bilirrubina directa alta secundaria resultado de infiltración hepática.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en el cuadro clínico y las pruebas de laboratorio, pero su base es el aspirado de médula ósea para establecer las características morfológicas de la clona maligna (clasificación FAB). Se toma una muestra de médula ósea para el estudio del cariotipo con el fin de establecer las alteraciones cromosómicas y el estudio del inmunofenotipo para establecer la estirpe celular. La biopsia de hueso conservada en parafina puede ser de utilidad en caso de médula ósea seca. Los estudios se acompañan de estudio de *histocompatibility large antigen* (HLA) en caso de pacientes con opción a trasplante alogénico de médula ósea (TAMO). En los pacientes con datos neurológicos está justificado realizar un estudio del líquido cefalorraquídeo por punción lumbar para realizar la búsqueda de células malignas, infección o alteraciones metabólicas. Es necesario realizar un electrocardiograma y un ecocardiograma considerando la toxicidad cardíaca de los agentes de quimioterapia.

Pronóstico

El pronóstico depende de los factores de alto riesgo. Para la LAL son factores de riesgo: edad > 40 años, nivel de actividad *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) < 2/5, sexo masculino, raza negra, albúmina baja, leucocitos > 30,000 c/dl si se trata de una LAL de células B y > 100,000 c/dl si se trata de una LAL de células T. Otros factores importantes son: tiempo mayor de cuatro semanas para obtener remisión completa y alteraciones citogenéticas de alto riesgo con translocación 9:22(q34;q11). Para la LAM los factores de alto riesgo son: edad > 40 años, leucocitos > 30,000 c/dl, nivel de actividad ECOG > 2/5 o índice de Karnosfky < 80%, síndrome mielodisplásico primario e inestabilidad cromosómica.

Tratamiento

Para ambas enfermedades el tratamiento consta de varias etapas:

- Etapa 1: inducción de la remisión.
- Etapa 2: consolidación de la remisión.
- Etapa 3: intensificación tardía de la remisión.
- Etapa 4: profilaxis al sistema nervioso central.
- Etapa 5: mantenimiento de la remisión.

Para la LAM el esquema básico de inducción de la remisión se denomina 7+3 con dos fármacos: citarabina + antracíclico, seguido de la consolidación de la remisión y la intensificación de la remisión con variables de los mismos medicamentos. Para LAL hay varios regímenes con buenos resultados como el esquema de CALG-B 8811, esquema de Hoezler / Gokbuget, esquema HyperCVAD y esquema UKALL/ECOG. El resultado del tratamiento para la LAM ofrece un 40-60% de remisión completa. Para la LAL se logra la remisión completa hasta en el 85% de casos con el esquema de CALG-B, con una supervivencia a los tres años del 50%. En los pacientes de alto riesgo menores de 50 años en condiciones de remisión completa se debe valorar la consolidación con TAMO.

El éxito del tratamiento depende de la terapia de apoyo, como los cuidados previos y durante el tratamiento: La hidratación parenteral a razón de 3 l/m^2/día; alcalinización con bicarbonato (NaHCO3 50 mEq/L) buscando un pH urinario > 7; corrección de trastornos electrolíticos (Na, K, Cl, Ca, y PO4); uricosúricos con alopurinol 300 mg/día, control de riesgo de enfermedad renal secundaria, uso de antibióticos de amplio espectro (ceftazidima, cefepima, amikacina, imipenem/cilastatina, vancomicina, clindamicina, metronidazol), terapia antimicótica (anfotericina, fluconazol, itraconazol); apoyo transfusional intensivo con concentrado de eritrocitos para mantener Hb > 9.0 g/dl, concentrado de plaquetas por aféresis para recuento plaquetario < 20,000 c/dl; en caso de pacientes candidatos a TAMO, uso

de filtros para leucocitos en la prevención de CMV y EBV o bien productos sanguíneos sometidos irradiación con 25 Gy; apoyo en su momento con factores de crecimiento GCSF 300 µg/dosis; tipificación para HLA en caso de ser candidato para TAMO; acceso venoso por catéter central de larga estancia tipo catéter de silicón; y, en condiciones ideales, son de utilidad los cuartos con presión positiva y áreas afines con campanas de flujo laminar o sistema cerrado de aire filtrado.

LEUCEMIAS CRÓNICAS

Las leucemias crónicas son un grupo de padecimientos de curso lento, indolentes, de instalación progresiva, que se caracterizan por la proliferación de células bien diferenciadas con incapacidad de muerte natural o apoptosis por defectos en los genes reguladores de ésta. Incluyen la LGC, la LLC y la LCP, y su incidencia comprende hasta el 15% de las leucemias. La LGC tiene una incidencia de 1.5-2/100,000 habitantes, con un pico de presentación entre los 30 y los 70 años; en la población infantil se representa tan sólo el 5% de las leucemias. La LLC es relativamente rara en México, muy rara antes de los 50 años; el 95% aparecen en mayores de 50 años con una mediana de 65 años. La LCP es una entidad rara de presentación entre los 40 y los 70 años; ocupa tan sólo el 4% de las leucemias y tiene predominio en los hombres (5:1).

Fisiopatología

En general, la fisiopatología son alteraciones de genes reguladores del ciclo celular, genes de supresión tumoral, protooncogenes, genes reguladores de apoptosis y genes quiméricos producto de translocaciones específicas que traducen proteínas con función inductoras de proliferación celular, activadoras del ciclo celular, o inhibidoras de apoptosis, con pérdida de los mecanismos naturales de regulación del ciclo celular.

Leucemia granulocítica crónica

Generalidades

Es una entidad con una proliferación descontrolada de serie mieloide madura, que se caracteriza por un marcador citogenético conocido como cromosoma Philadelphia (Ph), un cromosoma 22 corto producto de la translocación recíproca entre el brazo largo del cromosoma 9 y el brazo largo del cromosoma 22: t(9;22)(q34;q11). A nivel molecular, corresponde a la unión de los genes *BCR* y *ABL*. La translocación recíproca da como resultado un gen quimérico, el *BCR-ABL*, producto de la fusión anormal. Este gen *BCR-ABL* se traduce en una proteína anormal *BCR/ABL* con actividad autónoma de tipo tirosina cinasa con acción en la proliferación celular.

Cuadro clínico

La evolución de la LGC es lenta e insidiosa, los síntomas son vagos y con frecuencia es asintomática. Los síntomas más frecuentes son: fatiga, debilidad, intolerancia al ejercicio, anorexia, malestar abdominal difuso, plenitud gástrica temprana, pérdida de peso y, en ocasiones, diaforesis nocturna. En la exploración física hay síndrome anémico y hasta en el 90% de los casos se encuentra esplenomegalia y en ocasiones hepatomegalia. En el 10-20% de los casos es un hallazgo en la citología hemática, con una cuenta de leucocitos de entre 30 y 100,000 c/dl, con predominio de granulocitos y bandas. Aunque pueden predominar cifras altas de eosinofilos, basófilos, monocitos y neutrófilos. Estos cuadros se denominan leucemia eosinofila crónica, leucemia basofílica crónica, leucemia monocitica crónica y leucemia neutrofílica crónica.

Diagnóstico

El diagnostico se basa en el estudio de la médula ósea. Los hallazgos al microcopio de luz muestran una hiperplasia de serie mieloide mayor al 80%. En el estudio de cariotipo se presenta la presencia del re-arreglo cromosómico llamando cromosoma Philadelpphia (Phi) que representa a la traslocación 9;22, presente en el 80-90% de los casos. Y por estudio de reacción de cadena polimerasa o hibridación *in situ*. Esta alteración representa el re-arreglo BRC-ABL presente en el 95-98%. Se clasifican como LGC clásica con Phi y BCR/ABL positivo, como LGC atípica cuando esta ausente el Phi y BCR-ABL negativo y como LGC juvenil con presencia de bcr/a6 p190, con Phi negativo. Esta traslocación se encuentra presente en 20 % de la LAL.

Fases clínicas

La evolución de la enfermedad tiene tres fases: crónica, acelerada y blástica. En la fase crónica se observa una cuenta leucocitaria de 15-200,000 c/dl, con predominio de neutrófilos, bandas y mielocitos, y menos del 5% de blastos; la medula ósea muestra una hiperplasia de serie granulocítica con menos del 15% de blastos, la FA de leucocitos es baja, la DHL es alta y hay hiperuricemia. La fase acelerada muestra una cuenta de basófilos o eosinófilos > 20% y la médula ósea tiene un aumento de promielocitos y mieloblastos del 20-30%, pero menos del 20% de blastos. El estudio citogenético muestra duplicación de Phi, trisomía 8, iso-cromosoma 17 y trisomía 19. La fase blástica o terminal muestra blastos > 20% en la sangre periférica y > 30% en la medula ósea, clínicamente presenta datos como

los de la leucemia aguda y tiene poca respuesta al tratamiento.

Tratamiento

Actualmente el tratamiento se valora bajo criterios de respuesta hematológica, citogenética (mínima, menor, mayor, completa) y molecular. Incluye cuatro opciones: quimioterapia, interferón, trasplante de médula ósea e inhibidores de tirosina cinasa del oncogén *Bcr-Abl*. El tratamiento básico consiste en quimioterapia, y el agente de mayor uso es la hidroxiurea (HU), con dosis habituales de 0.5-2.0 g/día, hasta ajustar la cuenta de leucocitos a entre 5 y 20,000 c/dl. La respuesta se logra en poco tiempo y es muy útil para reducir la masa celular. Logra la respuesta hematológica en el 80% de los casos, pero no la citogenética. El agente citotóxico busulfán logra una respuesta hematológica débil con alta toxicidad pulmonar y en la medula ósea, y no logra respuestas citogenéticas. Prácticamente sólo se usa como tratamiento de acondicionamiento en el TAMO. El interferón α recombinante, que sustituyó a la HU, logra la respuesta hematológica sostenida y prolonga la fase crónica y la supervivencia. Se puede combinar con arabinósido de citosina, con mejor respuesta. La dosis habitual es de 5-6 millones de U/m^2/día durante cinco años. 10 a 40% de los pacientes alcanzan la remisión citogenética y el 90% tienen una supervivencia libre de enfermedad > 5 años. El TAMO logra remisiones citogenéticas y moleculares con curación de la enfermedad, y el 40-65% de los pacientes tienen supervivencias prolongadas, pero depende la disponibilidad de un donador HLA compatible. Los inhibidores de tirosina cinasa del oncogén *Bcr-Abl* son un grupo de medicamentos con acción por competencia del ATP al ocupar el sitio de unión en la molécula del Bcr-Abl, bloqueando su fosforilación e inhibiendo su función. Los fármacos aprobados hoy en día son: imatinib (Glivec®), nilotinib (Tasigna®), dasatinib (Sprycel®), bosutinib (Bosulif®) y ponatanib (Iclusig®). Su respuesta se evalúa cada 3-6 meses. Se espera respuesta hematológica, reducción > 90% en el número de copias de Bcr-Abl a los tres meses. Se considera en respuesta con respuesta citogenética y molecular a los 18 meses de tratamiento. Aproximadamente el 70% de los pacientes tienen respuesta citogenética completa al año del tratamiento, pero no se considera suspenderlo. Hasta el momento es el tratamiento con mayor especificidad, con un margen de respuesta prolongada del 60%.

Leucemia linfocítica crónica

Generalidades

Es una enfermedad producida por la acumulación de linfocitos maduros causada por una alteración en los genes reguladores de la apoptosis. Se trata de una enfermedad relativamente rara en México y Latinoamérica; en los EE.UU. su incidencia es de 3.9/100,000 habitantes. De etiología desconocida, fisiopatológicamente está presente la deleción en la banda 14 del brazo largo del cromosoma 13, donde reside el gen de supresión tumoral, así como la trisomía del cromosoma 12 y mutaciones del gen antiapoptótico *BCL-2*, del gen *BCL-1* y de la ciclina D1. La translocación T(4;18) produce una expresión aumentada de la proteína BCL-2.

Cuadro clínico

Habitualmente esta enfermedad es asintomática. El 90% de los pacientes son mayores de 50 años. Puede haber anemia, mayor susceptibilidad a infecciones, dermatosis y ocasionalmente hematomas. Hay adenopatías en las regiones cervical, occipital, supraclavicular, axilar, epitroclear e inguinal. Los ganglios tienen las siguientes características: son duros, lisos, móviles y múltiples, y generalmente miden 2 cm. Hay esplenomegalia en el 50% de los casos. Se pueden asociar fenómenos autoinmunes como anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica idiopática, aplasia pura de serie roja y prueba de antiglobulina directa positiva en el 20% de los casos. La citometría hemática muestra anemia normocítica-normocrómica, con leucocitosis con linfocitosis del 23-98%. Puede haber hipogammaglobulinemia con disminución de todas las inmunoglobulinas hasta en el 50% de los casos. Un 10% de los pacientes presentan paraproteína anormal.

Diagnóstico

Se encuentra linfocitosis en la sangre periférica con conteos absolutos mayores de 5,000 c/dl; morfológicamente son linfocitos maduros. La médula ósea muestra un infiltrado por linfocitos maduros > 30%. El inmunofenotipo muestra linfocitos maduros de estirpe B con CD19+, CD20+, CD23+ y CD5+. Hay cadenas ligeras kappa o lambda con monoclonalidad, expresión de inmunoglobulinas de superficie débil y formación de roseras con eritrocitos de ratón. Es necesario cumplir con dos de los criterios para establecer el diagnóstico. La enfermedad se puede clasificar por el sistema de Rai (estadios 0 a V) y el sistema de Binet (estadios A, B y C), que permiten emitir un pronóstico (Tablas 1 y 2). La anemia y la trombocitopenia son factores adversos para la supervivencia.

Otros factores de riesgo adverso son: mutación del gen *IgVH*, mutaciones variables que se correlacionan con supervivencia de 20-25 años. La presencia de la proteína ZAP-70 es un marcador de pobre supervivencia (6-10 años), y su ausencia se correlaciona con una supervivencia > 15 años. Las anomalías de 13Q- son un marcador de supervivencia

Tabla 1. Clasificación de Rai para la LLC	
Estadio 0	Linfocitosis
Estadio I	Linfocitosis y adenopatías
Estadio II	Linfocitosis, adenopatías y esplenomegalia/ hepatomegalia
Estadio III	Anemia Hb < 11.0 g
Estadio IV	Trombocitopenia plaquetas < 100,000/dl

Tabla 2. Clasificación de Binet		
	Linfocitosis > 15,000	**Px SVG**
Estadio A	Sin anemia, infiltración < 3 grupos ganglionares	12a
Estadio B	Sin anemia infiltración > 3 grupos ganglionares	5a
Estadio C	Anemia Hb < 11.0 g/dl y trombocitopenia > 100,000/dl	2a

favorable. La trisomía 12 y 11q– son marcadores de pobre supervivencia (9-11 años). El inmunofenotipo CD38 se correlaciona con pobre supervivencia. La β2-microglobulina se asocia a mal pronóstico.

Tratamiento

La etapa 0 de Rai no amerita tratamiento, ya que éste no modifica la evolución. El tratamiento se inicia en las etapas I con síntomas como fatiga progresiva, linfadenopatías, anemia o trombocitopenia. Son alternativas de tratamiento la radioterapia a campo involucrado, el tratamiento con citotóxicos como la ciclofosfamida y clorambucilo a dosis de 0.6-1 mg/kg/día. En la etapa II se utiliza clorambucilo o ciclofosfamida con prednisona o la combinación de COP. También se han utilizado fludarabina, 2-clorodeoxicoformicina, deoxicoformicina y bedamustina. En las etapas III y IV se utilizan la quimioterapia de combinación, anticuerpos monoclonales y fármacos nuevos. El trasplante de médula ósea alogénico y autólogo sólo está indicado en menores de 50 años. En forma ocasional se usan la esplenectomía y la radioterapia. El uso del anticuerpo monoclonal anti-CD20 rituximab se utiliza en combinación con agentes de quimioterapia, con buenas respuestas. El alemtuzumab, un anticuerpo monoclonal anti-CD52, tiene una respuesta del 50%. El ofatumumab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20, muestra respuestas del 40%. La lenalidomida es un análogo de la talidomida que muestra respuestas de hasta el 47%. El ibrutinib es un inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton con efecto antineoplásico en las neoplasias de células B. Existen nuevos fármacos en investigación clínica como el acalabrutinib y el ventoclax. La supervivencia para los estadios III y IV de Rai con tratamiento es mayores a los dos años.

Leucemia de células peludas

Generalidades

Es una neoplasia maligna linfoproliferativa derivada de las células B. Se considera un linfoma de bajo grado. Ocupa el 2% de todas las leucemias. Se observa una relación hombre:mujer de 5:1. La mediana de presentación es de 55 años; es rara antes de los 30 años. La etiología es desconocida. Se caracteriza por células linfoides con proyecciones citoplasmáticas irregulares, que se pueden identificar en la sangre periférica, la médula ósea, el hígado y el bazo. Se caracteriza por una neutropenia crónica, con una evolución insidiosa hasta una evolución relativamente fulminante.

Cuadro clínico

La debilidad y la fatiga son los síntomas iniciales en el 40% de los casos. En el 20% puede haber hemorragia, infección, fiebre. En el 95% de casos hay esplenomegalia, hepatomegalia en el 40% y linfadenopatía en casos raros. El laboratorio muestra anemia normocítica-normocrómica, trombocitopenia de grado variable y leucocitosis con granulocitopenia absoluta. Se puede acompañar de hipergammaglobulinemia policlonal en el 20% de los casos. Hay alguna alteración de las pruebas de función hepática y renal en el 10-20%.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la identificación de las células características en la sangre periférica, la médula ósea, el ganglio linfático, el hígado o el bazo. Sólo el 20% muestran las células características en la sangre periférica. La médula ósea frecuentemente es de difícil obtención por la fibrosis asociada con fibras de reticulina en asociación con áreas de infiltración. El bazo muestra infiltración por células neoplásicas en la pulpa roja; en caso de linfoma, hay infiltración en la pulpa blanca. Las células neoplásicas se caracterizan por tener bordes irregulares y serrados, con proyecciones citoplasmáticas delgadas, núcleos redondos, excéntricos con cromatina grumosa, con gránulos finos citoplasmáticos azules (basófilos), por lo que se conocen como células peludas. El estudio se acompaña de inmunofenotipo con marcadores CD19+, CD20+, CD22+, CD11c+, CD25+ (receptor de interleucina 2) y CD 103+; se acompaña de una intensa actividad de fosfatasa ácida, que muestra resistencia a la inhibición por ácido tartárico 0.0 mol (debido a la isoenzima 5 de fosfatasa ácida), tinción característica de

esta enfermedad. El diagnóstico diferencial incluye descartar la LLC, el linfoma del manto, la mielofibrosis, el linfoma esplénico y el linfoma no Hodgkin.

Tratamiento

Muchos casos tienen una evolución lenta, que no es necesario tratar. La evolución a 10 años tiene una supervivencia del 30%. En caso de sintomatología o citopenia clínicamente progresiva, se inicia el tratamiento, que se basa en clorodesoxiadenosina (cladribina) a dosis de 0.1 mg/kg/día por siete días, logrando respuestas del 95%. Hay una recurrencia en el 35% de los casos. La supervivencia a nueve años es del 95%. También se puede utilizar la pentostatina con respuestas completas. El interferón α tres veces por semana durante un año de tratamiento ofrece el 90% de respuestas. La esplenectomía es útil, con respuestas parciales del 75%, y se acompaña de interferón, siendo una alternativa importante en caso de pancitopenia persistente. Se han utilizado los anticuerpos monoclonales anti-CD20 (rituximab) y anti-CD22.

BIBLIOGRAFÍA

Abraham J, Monahan BP. The acute leukemias. Bethestha Handbook of Clinical Oncologya. 1.a ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilckns. 2001. p. 271-85.

Cashem AF, Wildes TM. Hematology and Oncology Subspeciality Consult. The Washington Manual. Wolters Kluger-Lipincott Williams & Williams; 2008. p. 308-322.

Cervera EE, Espinoza-Zamora JR, Labardini Mendez JR. Leucemias agudas. Manual de oncología. 4.a ed. México: McGraw-Hill; 2010. p. 1058-71.

Faderl S, Geha S, Kantajian HM. The biology and therapy of adulta cute lymphoblastic leukemia. Cancer. 2003;98(7):1337-54.

Fey MF; European Society for Medical Oncology. ESMO Minimun Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of acute mylogblastic leukaemia (AML) in adult patients. Ann Oncol. 2003;14(8):1161-2.

Gotilib J. How I treat atypical chronic myeloid leukemia. Blood. 2016. [Epub ahead of print].

Linker A. Leukemias and other mieloproliferative disorders. En: Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA. Current medical diagnosis and treatment. McGraw-Hill; 2001. p. 523-35.

Munker R. Special forms of non-Hodgkin´s lymphomas. Hairy cell leukemia. En: Munker R, Hiller E, Paquette R. Modern hematology. Ed. Humana Press; 2000. p. 202-3.

Ofran Y, Tallman MS, Rowe JM. How I treat myeloid leukemia presenting with preexisting comorbidities. Blood. 2016;128(4):488-96.

Ofran Y, Tallman MS, Rowe JM. How I treat acute myeloid leukemia presenting with preexisting comorbidities. Blood. 2016;128(4):488-96.

Rowe JM, Tallman MS. How I treat acute myelod leukemia. Blood. 2010;116(17): 3147-56.

CAPÍTULO 52

Mieloma múltiple

M. Deffis Court

El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad de las células plasmáticas (CP), un tipo de células sanguíneas que ha evolucionado de un linfocito B y cuya función normal es la producción de una gran cantidad de anticuerpos, también conocidos como inmunoglobulinas (Ig); éstas son proteínas que ayudan al sistema inmunológico a combatir las infecciones. Existen cinco clases de Ig: IgG, IgA, IgM, IgD e IgE.

Un clon de células productoras de Ig puede proliferar hasta convertirse en una masa lo suficientemente grande como para que sea posible detectarla, y puede ser progresivo o constante por muchos años.

El MM forma parte de un grupo de enfermedades reconocidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como neoplasias de CP[1] (Tabla 1)

Para fines de esta revisión nos enfocaremos únicamente en el MM sintomático (clásico). Cuando existe sospecha clínica de esta enfermedad, se requiere la referencia temprana a un hematólogo para su diagnóstico, estratificación y tratamiento tempranamente.

El MM es una neoplasia multifocal de CP que cursa característicamente con infiltración masiva a la médula ósea y producción de una proteína monoclonal (PM) que se logra identificar en el suero y/o la orina. La PM es el cúmulo de la producción de Ig clonales.

Tabla 1. Gammapatía monoclonal de significado incierto

MM sintomático (clásico)
Variantes clínicas:
MM asintomático o larvado
MM no secretor
Leucemia de CP
Plasmocitoma
Plasmocitoma solitario de hueso
Plasmocitoma extramedular o extraóseo
Enfermedad por depósito de Ig
Amiloidosis primaria
Enfermedad sistémica por depósito de cadenas ligeras y pesadas
Mieloma osteoesclerótico (síndrome de POEMS)

En la mayoría de los casos es una enfermedad diseminada, pero presenta un espectro clínico muy amplio, el cual puede variar desde formas asintomáticas hasta formas severas: caracterizadas por el daño a los órganos a través de los depósitos de las PM en los tejidos[2]. El diagnóstico se realiza con base en una combinación de características clínicas, de laboratorio, patológicas y radiológicas.

EPIDEMIOLOGÍA

Esta enfermedad, de acuerdo a la OMS, corresponde a alrededor del 1% de todos los tumores malignos y al 10-15% de las neoplasias hematológicas, con una incidencia anual de 3-4 casos por cada 100,000 habitantes y una mediana de edad al diagnóstico de 62 años1. En nuestro medio la información es limitada, pero de acuerdo a las guías mexicanas de MM corresponde al 4.2-7.7% de las enfermedades hematológicas[3].

FISIOPATOLOGÍA

El MM es una neoplasia de CP (clonales) que infiltra dentro y fuera del ambiente de la médula ósea, a través de la formación de grupos de celulares (o plasmocitomas), que llevan a cabo la producción de una proteína anormal en grandes cantidades. Consecuencia de este mecanismo es el involucro de varios órganos y la disrupción de la producción normal de la hematopoyesis y la función de las células sanguíneas[4]. Se ha identificado la interleucina (IL) 6 como el factor crucial para la proliferación de las células del mieloma. Existen otras citosinas implicadas en la patogénesis, como el factor de necrosis tumoral α, la IL-10, el factor de crecimiento de la insulina 1 y el factor estimulante de colonias monocíticas y granulocíticas. El factor de crecimiento vascular endotelial es un potente factor angiogénico responsable, por lo menos en parte, del importante incremento en la angiogénesis, o formación de nuevos vasos, observado en el MM[5].

Figura 1. Lesiones líticas en cráneo «sal y pimienta».

Figura 2. Lesiones líticas en huesos largos.

Los mecanismos identificados hasta el momento son:

Infiltración y la disrupción en la médula ósea: generan anemia, leucopenia, hipogammaglobulinemia y trombocitopenia, lo que se manifiesta clínicamente como fatiga, incremento en la susceptibilidad a las infecciones y, en menor frecuencia, sangrado.

Infiltración ósea: lesiones líticas u osteoporosis manifestadas como dolor óseo generalizado, fracturas patológicas, lesiones por compresión medular y sobre todo hipercalcemia por degradación ósea (Figs. 1 y 2).

Producción anómala de Ig, «sello distintivo» del MM: se atribuye clásicamente a la mutación de los genes de las Ig, las cuales son secretadas al torrente sanguíneo contribuyendo al resto de complicaciones de la enfermedad (por depósito/infiltración al tejido): falla renal, síndrome de hiperviscosidad y neuropatía periférica. La unión de esta PM a las proteínas del plasma también puede generar una disfunción en los factores de coagulación y llevar a un desorden hemostático, que por lo general se traduce en sangrado.

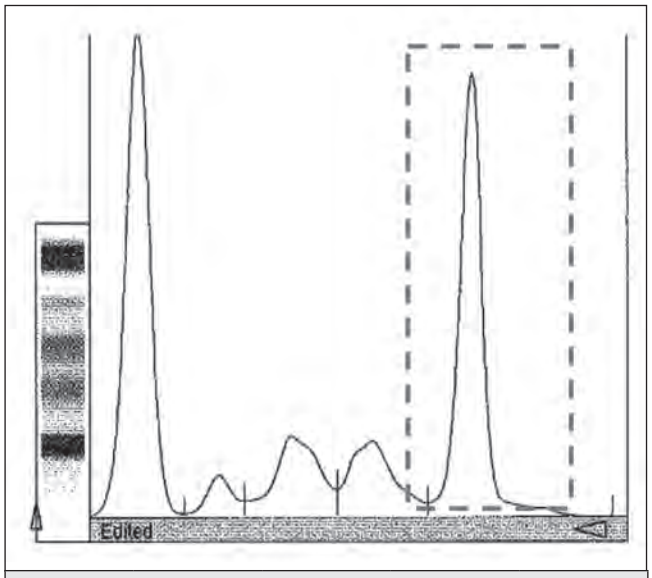
Desde el punto de vista genético, en el MM se acostumbran a encontrar cariotipos complejos con cambios numéricos y estructurales. Las alteraciones numéricas más frecuentes son las ganancias de los cromosomas 3, 5, 7, 9, 11, 15, y 19, en general asociadas a cariotipos hiperdiploides y de buen pronóstico[6,7]. Por el contrario, la hipodiploidia y las pérdidas cromosómicas se comportan como mal pronóstico[8]. Uno de los principales factores pronósticos adversos es la deleción total o parcial del cromosoma 13, que se detecta hasta en el 50% de los pacientes por hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH)[8].

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El dolor óseo y la fatiga constituyen las manifestaciones iniciales más frecuentes, hasta en el 70% de los casos, generalmente el dolor se localiza en la columna vertebral, la parrilla costal y en menor frecuencia en las extremidades. El resto de manifestaciones se resumen en la tabla 2[9].

Tabla 2. Porcentaje de presencia de datos clínicos

Datos clínicos	%
Fatiga	82
Dolor óseo	70
Síndrome anémico	30
Hipercalcemia	30
Pérdida de peso	25
Hepatomegalia	13
Hemorragia	13
Infecciones	10
Plasmocitomas extraóseos	10
Esplenomegalia	4
Fiebre no infecciosa	1



Fracciones	%	% Normal	(g/dl)	(g/dl Normal)
Albúmina	39.1 ↓	58.0-74.0	3.6	3.5-5.7
Alfa 1	3.6 ↑	2.0-3.5	0.3 ↑	0.2-0.3
Alfa 2	12.0 ↑	5.4-10.6	1.1 ↑	0.4-0.8
Beta	11.3	7.0-14.0	1.0	0.5-1.0
Gamma	34.0 ↑	8.0-18.0	3.1 ↑	0.6-1.3

Figura 3. Electroforesis de proteínas de un paciente con diagnóstico de MM donde se identifica un pico monoclonal (proteína M) en el recuadro de línea de puntos.

Tabla 3. Principales parámetros bioquímicos del MM

Parámetro	%
Hemoglobina < 9 mg/dl	35
Plaquetas < 100,000 × 109/l	10-15
CP > 40% en médula	60
Creatinina > 2 mg/dl	20-25
Calcio > 11.5 mg/dl	15-20

Dentro del abordaje diagnóstico de un paciente con sospecha de MM, es necesario realizar algunas pruebas donde se incluyan las siguientes: biometría hemática, glucosa, creatinina, ácido úrico, calcio, albúmina, proteínas totales, niveles de Ig (A y G), ALT, AST, fosfatasa alcalina, LDH, β_2-microglobulina y proteína C reactiva (Tablas 3 y 4).

El diagnóstico patológico se realiza a través de la detección de una PM en suero y/u orina y la presencia de CP en la médula ósea, por lo que es necesario realizar la electroforesis de proteínas con inmunofijación y un aspirado y biopsia de médula ósea para demostrar la presencia de CP clonales (Figs. 3 y 4). Es muy importante excluir a los pacientes que podrían tener un incremento de CP por otras enfermedades: inflamatorias crónicas, infecciones o hepatopatías.

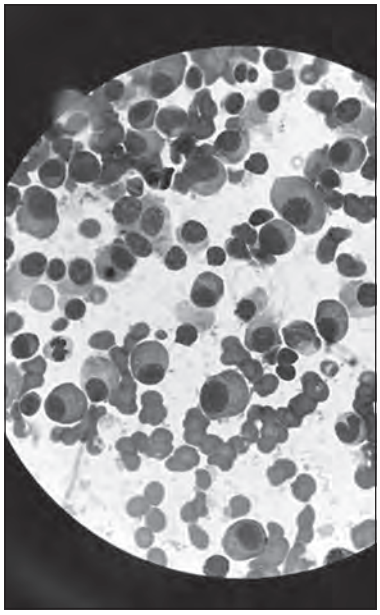


Figura 4. Médula ósea teñida con Hemacolor® de un paciente con diagnóstico de MM: el 60% de celularidad corresponde a CP.

Los criterios diagnósticos son: presencia > 10% de CP en la médula ósea o demostración de un plasmocitoma, más un componente monoclonal sérico > 30 g/l, presencia de cadenas ligeras y lesiones líticas no atribuibles[10,11] (Tabla 5).

Para lo anterior se aconseja realizar lo siguiente: serie ósea metastásica, viscosidad plasmática (sobre todo en pacientes con síntomas o PM > 50 g/l), resonancia magnética o tomografía computarizada si se sospecha de compresión de la médula espinal o de raíces nerviosas.

El sistema internacional de estadificación es una manera simple de evaluar el pronóstico en pacientes con MM recién diagnosticados, debido a que utiliza pruebas de laboratorio de fácil acceso[12] (Tabla 6). El riesgo basado en la citogenética y la proliferación están destinados a complementar el modelo clínico, más que a sustituirlo[13,14] (Tabla 7).

TRATAMIENTO

Manejo inicial[15]

Control del dolor

Se deben considerar los analgésicos de primera línea como el paracetamol (1 g cada 4-6 h) para el dolor

leve-moderado; para dolores más severos se puede agregar al tratamiento tramadol o incluso opiáceos más fuertes (morfina, tapentadol). Hay que evitar los antiinflamatorios no esteroideos, pero si son esenciales para el tratamiento, se debe monitorizar continuamente la función renal. Si el dolor es neuropático, se pueden agregar al tratamiento adyuvantes no analgésicos (amitriptilina, carbamazepina, gabapentina).

En aquellos pacientes con afección ósea local (plasmocitoma, fractura patológica) se puede hacer uso de la radioterapia local (8-30 Gy), que es bastante efectiva.

Falla renal

Todos los pacientes deben ser instruidos para mantener la toma de líquidos por vía oral (> 3 l/día). Hay que realizar una intervención temprana para corregir cualquier evento que pueda ser reversible, así como hidratación vigorosa (3-4 l/día) apuntando la diuresis diaria (3 l/día) y tratamiento activo de la hipercalcemia, las infecciones y la hiperuricemia. En pacientes con falla renal es indispensable realizar una valoración por nefrología, ya que hasta el 5% de los pacientes requieren soporte con hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Hipercalcinemia

Se usan los diuréticos de asa (furosemida) para incrementar la excreción de calcio y mantener el balance hídrico. También está indicado el uso de bifosfonatos (ácido zolendrónico, denosumab).

Consideraciónes generales

Los objetivos del tratamiento específico para los pacientes con MM son los siguientes: controlar la enfermedad, maximizar la calidad de vida, prolongar la supervivencia y controlar las complicaciones. Es muy importante el manejo con quimioterapia, así como un buen manejo del dolor y los síntomas.

Desde el diagnóstico hay que identificar tempranamente a los pacientes candidatos a recibir consolidación con dosis altas de quimioterapia (trasplante de células hematopoyéticas [TCH]), con base en la edad, las comorbilidades y la evaluación de riesgos. La edad cronológica y la falla renal no son por sí mismas contraindicaciones absolutas para el trasplante.

La mediana de supervivencia de los pacientes con MM con diagnóstico reciente es de 6-12 meses en ausencia de tratamiento y de 3-4 años con quimioterapia convencional. Es importante recalcar que con los nuevos tratamientos se ha cambiado radicalmente la esperanza de vida en estos pacientes. El tratamiento de elección para un paciente

Tabla 4. Distribución del MM según el tipo de Ig

Tipo	%
IgG	55
IgA	25-30
Bence Jones	15
IgD	2
Biclonal	2
No secretor	1
IgM	0.5

Tabla 5. Criterios diagnósticos de MM

MM sintomático
PM en suero o/y orina
PM IgG > 30 g/l, IgA > 25 g/l o CLL en orina > 1 g/24 h
Biopsia de médula ósea con presencia de CP clonales o plasmocitoma
> 10% de CP demostrando clonalidad con restricción de cadenas ligeras (κ/λ)
> 30% de CP en aspirado de médula ósea
Lesión a órgano blanco relacionada con la actividad de la enfermedad
C: Calcio elevado > 10.5 mg/l o por arriba del límite normal permitido por laboratorio
R: insuficiencia Renal: creatinina elevada > 2 mg/dl
A: Anemia Hb < 10 g/dl o disminución de 2 g de la Hb basal
B: lesiones líticas óseas (***B****one*) u osteoporosis severa
+: amiloidosis comprobada en tejidos, infecciones recurrentes, hiperviscosidad y síntomas B

Tabla 6. Sistema internacional de estadificación

Estadio	β_2-microglobulina sérica/ albúmina sérica	Mediana de supervivencia
I	β_2 < 3.5 mg/l Albúmina ≥ 3.5 g/dl	62 meses
II	A: β_2 < 3.5 mg/l + albúmina < 3.5 g/dl B: β_2: de 3.5 a < 5.5 mg/l	44 meses
III	β_2 ≥ 5.5 mg/l	29 meses

Tabla 7. Sistema de estadificación por riesgo citogenético del MM de la Clínica Mayo mSMART 2.0

Riesgo alto	Riesgo intermedio	Riesgo estándar
Incidencia: 20%	Incidencia: 20%	Incidencia: 60%
Mediana SG: 3 años	Mediana SG: 4-5 años	Mediana SG: 8-10 años
FISH: – Deleción 17p – t(14;16) – t(14;20)	FISH: – t(4;14) – 1(1q)+ Cariotipo complejo Deleción 13 o hipodiploidía	Todas las demás incluyendo: – Trisomías – t(11;14) – t(6;14)

Tabla 8. Esquemas de quimioterapia más utilizados en el MM

VRd[17]	Bortezomib 1.3 mg/m^2 sc. días 1, 8, 15 y 22
	Lenalidomida 25 mg vía oral días 1-14
	Dexametasona 40 mg vía oral días 1, 8, 15 y 22
	Repetir el ciclo cada 21 días
	Tasa de respuesta global: 74%
VCD (CyBorD)[18]	Bortezomib 1.3 mg/m^2 sc. o iv. días 1, 8, 15 y 22
	Ciclofosfamida 300 mg/m^2 iv. días 1, 8, 15 y 22
	Dexametasona 40 mg oral días 1-4, 9-12 y 17-20
	Repetir ciclo cada 28 días
	Tasa de respuesta global: 88%
	Disminución de PM en 2 meses del 80%
Rd[19]	Lenalidomida 25 mg oral días 1-21
	Dexametasona 40 mg vía oral días 1, 8, 15 y 22
	Repetir cada 28 días
	Tasa de respuesta global: 70%
MPT[20]	Melfalán 0.2 mg/kg/día vía oral días 1-4
	Prednisona 2 mg/kg/día vía oral días 1-4
	Talidomida 100 mg/día vía oral
	Repetir ciclo cada 4-6 semanas
	Tasa de respuesta global: 69%
MPV[21]	Melfalán 9 mg/m^2/día vía oral días 1-4
	Prednisona 60 mg/m^2/día vía oral días 1-4
	Bortezomib 1.3 mg/m2 sc. o iv. días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32 (ciclo 1-4)
	Bortezomib 1.3 mg/m^2 sc. o iv. días 1, 8, 22 y 29 (ciclo 5-9)
	Tasa de respuesta global: 71%
MPL[22]	Melfalán 0.18-0.25 mg/kg vía oral días 1-4
	Prednisona 2 mg/kg/día vía oral días 1-4
	Lenalidomida 5-10 mg vía oral días 1-21
	Cada 28 días
	Tasa de respuesta global: 81%
Bor (bortezomib en monoterapia)[23]	Mantenimiento
	Bortezomib 1.3 mg/m^2 sc. o iv. días 1 y 15
	Repetir mensualmente por 12-24 meses
	Beneficio sólo para los grupos citogenéticos de riesgo intermedio y alto
Len (lenalidomida en monoterapia)[24]	Lenalidomida 10 mg días 1 al 21
	Administrar cada 28 días hasta recaída o aparición de efectos adversos
	Beneficio en la supervivencia libre de enfermedad, no en la SG

candidato al trasplante de médula ósea va encaminado a agentes que minimicen el daño para la cosecha de células hematopoyéticas. En sentido opuesto, los agentes alquilantes permanecen como la piedra angular del tratamiento para los pacientes no elegibles (Tablas 8 y 9).

Candidatos a TCH: pacientes menores de 65 años sin comorbilidades graves.

Tabla 9. Criterios de respuesta del Grupo de Trabajo Internacional de MM[25]

Categoría de respuesta	Criterio de respuesta
Respuesta completa estricta	RC tal como se define abajo, además de índice de CLL normales en suero y ausencia de células clonales en la médula ósea por inmunohistoquímica o inmunofluorescencia
Respuesta completa	Inmunofijación negativa en suero y orina, menos del 5% de CP clonales en la médula ósea y desaparición de plasmocitomas de tejidos blandos
Muy buena respuesta parcial	Suero y proteína M en orina detectable por inmunofijación, pero no por electroforesis o reducción ≥ 90% de la proteína M en suero y disminución del nivel de proteína M en orina < 100 mg/24 h
Respuesta parcial	Reducción ≥ 50% de la proteína M en suero y reducción de la proteína M urinaria ≥ 90% o < 200 mg/24 h Si la PM en suero y orina no es medible, se requiere disminuir ≥ 50% en la diferencia de los niveles de CLL involucradas. Reducción del 50% de la cantidad de CP en la médula ósea y reducción del 50% del tamaño de los plasmacitomas de tejidos blandos
Enfermedad estable	No cumple con los criterios para RC, como indicador de respuesta; estabilidad, MBRP, RP o progresión de la enfermedad

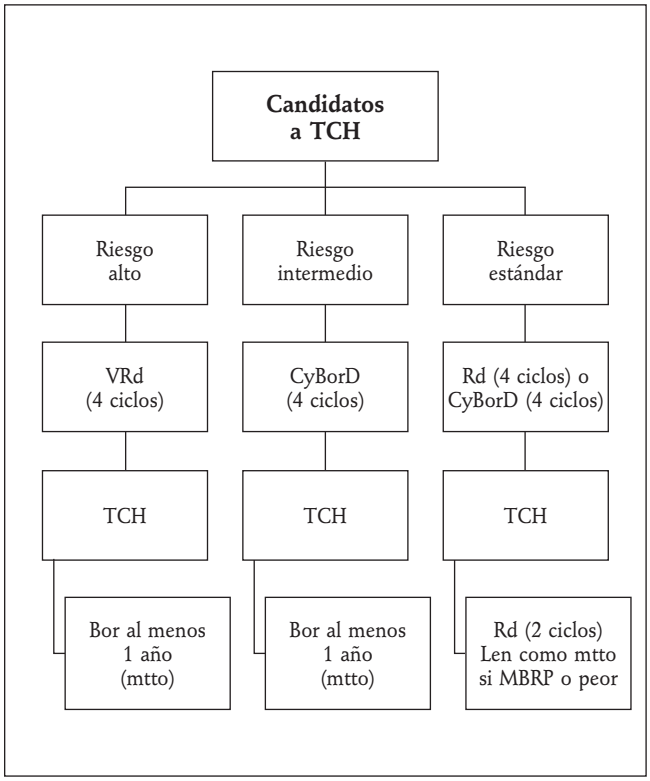


Figura 5. Diagrama de flujo del tratamiento de los pacientes candidatos a TCH.

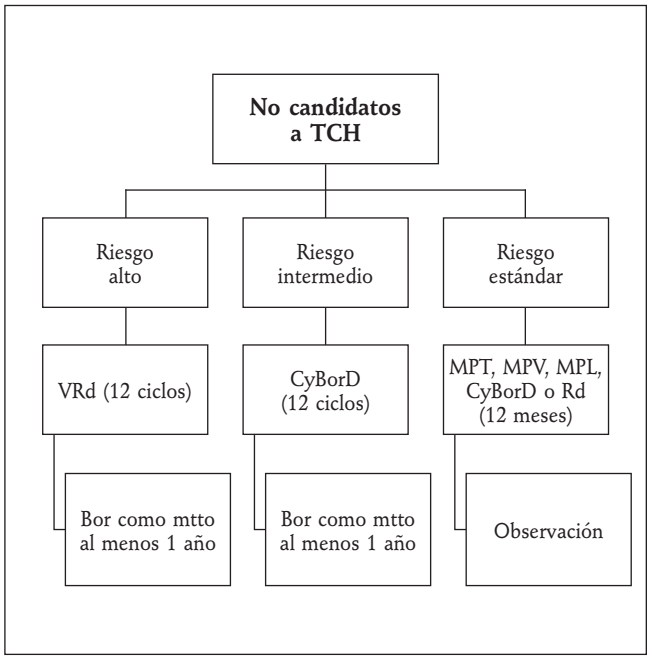


Figura 6. Diagrama de flujo del tratamiento de los pacientes no candidatos a TCH.

Tratamiento de inducción, consolidación y mantenimiento para pacientes candidatos a TCH (Fig. 5)[14-24].

Los tratamientos con quimioterapia para inducción, consolidación y mantenimiento en pacientes con MM candidatos a trasplante son de categoría 1 en el nivel de evidencia.

En los casos en que exista falla renal o urgencia de tratamiento (hiperviscosidad, hemorragia o lesión medular, entre otros) se deben favorecer los esquemas que contengan bortezomib.

El tratamiento con TCH (dosis altas de melfalán de 200 mg/m^2) en principio no es curativo y prolonga la supervivencia global (SG) aproximadamente 12 meses, pero en la era de los nuevos tratamientos aún queda poco claro. Todavía conserva el beneficio y continúa siendo parte necesaria en el tratamiento de pacientes con MM elegibles.

No candidatos a TCH: pacientes mayores de 65 años y con comorbilidades graves.

Tratamiento de inducción, consolidación y mantenimiento para pacientes no candidatos a TCH (Fig. 6)[14-24].

Los tratamientos con quimioterapia de tratamiento para inducción, consolidación y mantenimiento en pacientes con MM no candidatos a trasplante son de categoría 1 en el nivel de evidencia.

En los casos en que exista falla renal o urgencia de tratamiento (hiperviscosidad, hemorragia o lesión medular, entre otros) se deben favorecer los esquemas que contengan bortezomib.

En aquellos pacientes con trisomías y Rd se puede mantener la terapia hasta la recaída, suspendiendo la dexametasona en el primer año.

En conclusión, el MM, que constituye el prototipo de gammapatía monoclonal maligna, se caracteriza por la proliferación neoplásica de una CP que produce una Ig de carácter monoclonal. Constituye el 1% de todas las neoplasias y alrededor del 10% de las hemopatías malignas. Es discretamente más frecuente en los hombres y la mayoría de los pacientes son mayores de 65 años. En el MM, la proliferación plasmocelular da lugar a destrucción esquelética, hipercalcemia, anemia, y, por otro lado, el exceso de producción de proteína anormal puede conducir a insuficiencia renal, infecciones bacterianas o síndrome de hiperviscosidad. El tratamiento consiste en quimioterapia multifármaco, que debe dividirse en candidatos a TCH y no candidatos. El manejo de estos pacientes debe ser realizado por un equipo multidisciplinario: hematólogos, oncólogos, clínica de dolor y nefrólogos. Los objetivos son mantener los síntomas al mínimo con el máximo control de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jaffe ES, et al. Pathology and Genetics, Tumor of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press; 2008. p. 202-13.
2. Malpas J, et al. Myeloma: Biology and Management. 3.a ed. Filadelfia: Saunders; 2004.
3. Gómez-Almaguer, et al. Guías mexicanas de diagnóstico y recomendaciones terapéuticas para mieloma múltiple. Hematología (2009). 2010;11:40-62.
4. Kyle RA, et al. Epidemiology of the plasma cell disorders. Best Pract Res Clin Haematol. 2007;20:637-64.
5. Bataille R, Barloige B, Lu ZY, et al. Biologic effects of anti-interleukin 6 murine monoclonal antibody in advanced multiple myeloma. Blood. 1995;86(2):685-91.
6. Tricot G, Sawyer JR, Jagannath S, et al. Unique rol of cytogenetics in the prognosis of patients with multiple myeloma receving high dose therapy and autotrasplants, J Clin Oncol. 1997;15(7):2659-66.
7. Tabernero D, San Miguel JF, Garcia Sanz R, et al. Incident of chromosome numerical changes in multiple myeloma. Am J Pathol. 1996;149(1):153-61.
8. Tricot G, Barlogie B, Jagannath S, et al. Poor prognosis in multiple myeloma is associate only with partial or complete deletions of chromosome 13 or abnormalities. Blood. 1995;86(11):4250-6.
9. Riccarde A, Gobbi PG, Bertoloni D, et al. Changing clinical presentation of multiple myeloma. Eur J Cancer. 1991;27(11):1401-5.
10. Palumbo A, Sezer O, Kyle R, et al. International Myeloma Working Group guidelines for the management of multiple myeloma patients ineligible for standard high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. Leukemia. 2009;23(10):1716-30.
11. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. Br J Haematol. 2003;121(5):749-57.
12. Greipp PR, et al. International Staging System for Multiple Myeloma. J Clin Oncol. 2005;23(15):3412-20.
13. [Internet] Disponible en: http://www.msmart.org/newly%20diagnosed%20myeloma.pdf.
14. Dispenzieri A, Rajkumar SV, Gertz MA, et al. Treatment of newly diagnosed multiple myeloma based on Mayo stratification of myeloma and risk adapted therapy (mSMART): consensus statement. Mayo Clin Proc. 2007;82(3):323-41.
15. Provan D, Singer C, Baglin T. Clinical hematology. 4.a ed. Oxford University Press. p. 343-8.
16. [Internet] Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.

17. Richardson PG, Weller E, Lonial S, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. Blood. 2010;116(5):679-86.
18. Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, et al. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in a phase II clinical trial. Leukemia. 2009;23(7):1337-41.
19. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2010;11(1):29-37.
20. 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(9513):825-31.
21. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. N Engl J Med. 2008 28;359(9):906-17.
22. Palumbo A, Falco P, Corradini P, et al. Melphalan, prednisone, and lenalidomide treatment for newly diagnosed myeloma: a report from the GIMEMA--Italian Multiple Myeloma Network. J Clin Oncol. 2007 1;25 (28):4459-65.
23. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 Trial. J Clin Oncol. 2012;30:2946-54.
24. Palumbo A, Cavallo F, Gay F. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. N Engl J Med. 2014;371(10):895-905.
25. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia. 2006;20(9):1467-73.

CAPÍTULO **53**

Epidemiología del cáncer infantil en México

R. Rivera Luna

INTRODUCCIÓN

Se estima que a nivel mundial cada año se presentan de 175,000 a 250,000 casos nuevos de cáncer entre los 0 y los 18 años de edad. Cada 3 min se diagnóstica un niño con cáncer a nivel mundial. Sin embargo, estas cifras son variables debido a que en la gran mayoría de países con recursos bajos y medios, de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, no existen registros nacionales de neoplasias en pediatría o bien éstos son deficientes. Un país como México está clasificado como de ingresos medios. Alrededor del 90% de todos los cánceres en pediatría en el entorno internacional se presentan en países de ingresos medios, con una supervivencia de solamente el 20%. En cuanto a los países de bajos ingresos, no se puede tener ninguna idea de lo que ocurre, ya que en la mayoría la alta mortalidad infantil se debe a infecciones, problemas perinatales, gastroenteritis y otras enfermedades propias de la infancia. En los países con recursos altos, en la actualidad, la supervivencia se encuentra en el rango del 80%[1]. En estos países ciertos tumores como los linfomas, el tumor de Wilms, algunos tumores germinales y la leucemia aguda linfoblástica de riesgo habitual alcanzan una tasa de supervivencia y curación del 90%[2].

En México, el cáncer infantil representa solamente el 5% de todas las neoplasias malignas de la población adulta. Por otro lado, el cáncer infantil representa la segunda causa de mortalidad entre los 5 y los 14 años, únicamente antecedida por los accidentes[3].

En la mayoría de países con recursos medianos la supervivencia prolongada y, por lo tanto, la curación no rebasan el 50%. Esto obedece a causas multifactoriales[4] que, en México, incluyen: falta de especialistas en oncología pediátrica, instituciones con limitaciones en el equipamiento para el manejo integral de estos niños, falta de enfermeras calificadas y pocos programas de residencia para la formación de recursos humanos en oncología pediátrica.

SISTEMA DE SALUD EN MÉXICO: SEGURO POPULAR

Alrededor de 57.3 (47.3%) millones de mexicanos están inscritos en el llamado sistema de seguro popular, que se caracteriza por aceptar el registro de aquellos mexicanos de población abierta que no están inscritos en ningún otro sistema médico nacional de salud. Su característica principal es dar atención médica a aquellos mexicanos que provienen del nivel socioeconómico más bajo, incluyendo campesinos, aquellos que no están inscritos en ningún sistema de seguridad social, así como el gran número de mexicanos que se encuentra en desempleo. El sistema de seguro popular tiene 55 (± 5) hospitales acreditados para la atención integral del niño con cáncer[5].

ETIOLOGÍA Y FACTORES PREDISPONENTES

Se asume que el cáncer infantil agrupa a un conjunto de enfermedades multivariadas y multifactoriales en su génesis6, que acontecen cuando un proceso complejo y prolongado compromete factores genéticos y del medio ambiente, y que interactúa en una secuencia de múltiples etapas.

Las causas de cáncer en la infancia (Tabla 1), en el 5-15% de casos, se identifican como de etiología genética o familiar. Menos del 5-10% se deben a factores del medio ambiente o a factores exógenos. Los casos de causa desconocida en la población pediátrica abarcan entre el 75 y el 90%[7]. Sin embargo, no hay duda de que algunas combinaciones de factores pueden actuar secuencialmente sobre el huésped y condicionar la producción de una neoplasia maligna en este grupo de edad.

Los agentes que en forma definitiva se asocian con la producción de cáncer en la infancia y la edad adulta son múltiples. Cuando la exposición acontece *in utero* incluyen la exposición a radiación de la madre en gestación condicionando leucemia de la infancia y otros cánceres y la

Tabla 1. Causas de riesgo asociadas con cada cáncer infantil	
Causa conocida	– Alteraciones genéticas/congénitas
	– Pico de edad
	– Etnia/raza
	– Género
	– Medio ambiente
Causa sugestiva	– Historia familiar
	– Factores reproductivos
	– Medio ambiente
Causa limitada	– Historia familiar
	– Medio ambiente

ingesta de la madre gestante de dietilestilbestrol, que produce un adenocarcinoma de células claras de la vagina en la hija. La lista de exposición al medio ambiente que acontece en el periodo perinatal o posnatal puede producir varios tipos de neoplasias malignas y están en relación con lo prolongado a la exposición a factores nocivos para el humano. La carcinogénesis antes de la concepción se ha demostrado con la exposición a varios tipos de radiación o diferentes sustancias químicas con sensibilidad demostrada desde las gónadas fetales hasta las células germinales posmeióticas. La carcinogénesis transplacentaria y neonatal puede mostrarse con especificidad en el estadio ontogénico en algunos casos. Los factores mecánicos incluyen el número de células expuestas al riesgo, el grado de división celular y el desarrollo de características de diferenciación celular que incluyen la habilidad de activar y destruir los carcinógenos, por la presencia de células madre y posiblemente de otras células. Indiscutiblemente la génesis del cáncer infantil es completamente diferente a la del cáncer de la población adulta.

Tabla 2. Carcinógenos externos que se asocian con la producción de cáncer	
Carcinógenos físicos	Radiación ionizante (rayos X)
	Radiación no ionizante: – Campos electromagnéticos – Radiación ultravioleta
Carcinógenos biológicos	Infecciones virales: – Virus de Epstein-Barr: linfoma – Linfoma de Burkitt y linfoma de Hodgkin – Hepatitis B: carcinoma hepático – VIH: sarcoma de Kaposi
Carcinógenos químicos	Tabaco-madres fumadoras durante la gestación
	Pesticidas, asbestos, ocupación paterna
	Aflatoxina, arsénico-comida y agua contaminada
	Medicamentos: dietilestilbestrol
Carcinógenos en alimentos contaminados	Aflatoxina, arsénico-comida y agua contaminada

Los factores de riesgo que comprometen al niño en la producción de cáncer (Tabla 2) pueden asociarse positivamente o bien en forma negativa como factor predisponente a la producción de cáncer. Por lo tanto, al aumentar los niveles de exposición se puede condicionar un aumento de la incidencia de estas enfermedades.

INCIDENCIA

El número total de niños registrados con cáncer del seguro popular en el periodo 2007-2012 fue de 8,936[8], pero en una revisión posterior, que se extendió hasta el año 2015, el número total de niños con cáncer de entre los 0 y los 18 años de edad fue de 24,0394. La media de edad es de 3.11 años, lo que da a entender que la edad más frecuente del cáncer infantil está en los primeros cinco años y en segundo lugar se encuentra el segundo quinquenio, sin dejar fuera la franja de entre 11 y 18 años como el grupo etario con menos cáncer. Esta situación es semejante a lo publicado en series internacionales[9].

Por lo que respecta al género, en nuestra serie se documentó el 55% de casos (13,221 niños) en el género masculino, mientras que el femenino representó el 45% (10,818 pacientes femeninas). La relación fue de 1.2:1. A nivel mundial, la incidencia de cáncer entre los 0 y los 18 años es de 127 casos por millón al año[9].

Para el cálculo de la incidencia se debe tener en cuenta el número absoluto de población infantil con cáncer sobre el número total de población total registrada en el sistema de salud, en particular en el seguro popular, por 1,000,000/año. De esta manera, se puede observar que desde el año 2007 hasta el 2015 el incremento de la población total con cáncer registrada fue muy importante. Como se puede observar en la figura 1, desde 2007 este incremento tan notable fue más importante con las leucemias. A nivel nacional, el 50% de todos los cánceres infantiles correspondieron a leucemias en sus diferentes variedades. La excepción está en el año 2015, en el cual el incremento de las leucemias subió al 59.4% de todos los cánceres en pediatría registrados en ese año. En total, en el periodo de 2007 a 2015 se registraron 12,765 niños con leucemia (Tabla 3).

Tradicionalmente en todo el mundo la variedad de leucemia aguda linfoblástica es la más común, con una frecuencia del 83% del resto de todas las leucemias. La incidencia de leucemia aguda linfoblástica en el año 2015 mostró una cifra de 79.8/1,000,000, la cual es sumamente elevada. En este contexto, podemos comparar estos datos de México con los de países desarrollados, incluyendo los EE.UU., en donde esta última representa el 40% de todas las neoplasias[10]. Las frecuencias de las otras leucemias revelaron 264 casos (13%) de leucemia mieloblástica aguda,

Tabla 3. Incidencia/prevalencia* del cáncer infantil en México en el sistema del seguro popular

Diagnóstico	2007 (n)	2008 (n)	2009 (n)	2010 (n)	2011 (n)	2012 (n)	2013 (n)	2014 (n)	2015 (n)
Leucemia	69.9 (1,056)	73.4 (1,122)	73.1 (1,133)	75.3 (1,204)	75.6 (1,222)	78.1 (1,329)	95.1 (1,809)	88.4 (1,895)	84.3 (1,920)
Linfoma	13.7 (207)	13.4 (206)	15.7 (244)	15.4 (247)	15.7 (255)	15.1 (258)	13.0 (248)	11.9 (256)	10.6 (242)
Tumores intracraneanos	12.4 (188)	12.9 (198)	12.7 (198)	14.2 (228)	15.7 (254)	16.2 (277)	12.8 (254)	7.6 (163)	10.3 (235)
Tumores de células germinales	3.5 (53)	5.9 (91)	7.6 (118)	9.1 (146)	9.4 (153)	8.9 (152)	11.9 (228)	8.1 (175)	7.7 (177)
Sarcomas de partes blandas	7.1 (108)	7.1 (110)	6.1 (95)	4.6 (79)	4.9 (120)	6.5 (112)	6.3 (121)	4.8 (103)	6.1 (140)
Osteosarcoma	6.0 (92)	6.8 (104)	8.1 (126)	4.7 (74)	6.2 (94)	4.5 (77)	5.8 (111)	5.6 (122)	4.2 (96)
Retinoblastoma	4.9 (75)	6.3 (97)	4.5 (70)	5.8 (93)	6.5 (104)	5.8 (100)	5.7 (109)	4.2 (92)	5.3 (121)
Tumores renales	5.2 (80)	5.4 (84)	4.3 (67)	5.5 (89)	5.0 (80)	5.1 (87)	4.6 (88)	4.3 (94)	3.3 (77)
Neoplasias reticulares misceláneas	2.6 (40)	3.0 (47)	3.7 (58)	3.9 (63)	4.9 (79)	5.5 (95)	5.6 (107)	4.8 (104)	4.3 (100)
Tumores hepáticos	1.9 (30)	2.8 (44)	2.2 (35)	2.3 (51)	3.1 (67)	2.8 (48)	2.6 (51)	2.0 (45)	1.8 (41)
Neuroblastoma	2.5 (39)	3.0 (46)	3.4 (54)	3.1 (38)	4.1 (51)	2.7 (46)	2.5 (49)	2.4 (52)	2.8 (65)
Tumor de Ewing y sarcomas relacionados de hueso	1.1 (17)	2.0 (31)	2.2 (35)	2.9 (47)	2.3 (38)	1.4 (24)	2.3 (44)	2.0 (44)	1.4 (33)
Otros tumores sólidos	2.1 (32)	3.2 (49)	3.4 (54)	2.7 (44)	3.3 (54)	3.8 (66)	2.5 (48)	2.7 (59)	2.9 (68)

*Incidencia: número total de casos nuevos/año/total de la población de 0 a 18 años/1,000,000 de población/año.

57 (2.8%) de leucemia granulocítica crónica y 20 (1.0%) de síndromes mielodisplásicos.

En frecuencia, los linfomas ocupan la segunda causa de cáncer infantil. Existe una relación de 1:1 entre el linfoma de Hodgkin y el linfoma no Hodgkin. En las naciones desarrolladas los tumores primarios del sistema nervioso central son más comunes que los linfomas, siendo una característica importante en todos estos países. En las neoplasias del sistema nervioso central, los supratentoriales tienen la misma frecuencia de presentación que los infratentoriales. Los astrocitomas, con sus variedades, son los más comunes, seguidos de los meduloblastomas[11].

MORTALIDAD

A pesar del crecimiento y evolución del tratamiento integral del cáncer infantil en el mundo desarrollado, las cifras de mortalidad están por debajo de 3/100,000/año[12], y en los EE.UU. se produce, entre los 5 y los 14 años de edad, un número de 23,000 casos nuevos/año con una mortalidad de 2,000 en ese periodo de tiempo[13].

En los países en vías de desarrollo y particularmente en México, aun dentro del programa del seguro popular, en el cual estos niños reciben una atención integral protocolizada, existen varios factores que inciden sobre la mortalidad, como el estado de pobreza de la entidad de donde provienen. En términos generales, hay una tasa mayor de mortalidad en el sureste mexicano, lo cual va aparejado con una frecuencia mayor de desnutrición, de pacientes provenientes de aéreas rurales, del nivel de escolaridad de los padres y del tamaño del núcleo familiar. Como se observa en la tabla 4, la mortalidad también varía de acuerdo al grupo etario. La tasa nacional promedio es de 5.3/100,000 en el año 2015[11]. Se observa una tasa de casi el doble en los adolescentes. Existen múltiples explicaciones para estos resultados. Por un lado, aun cuando se supone que existe

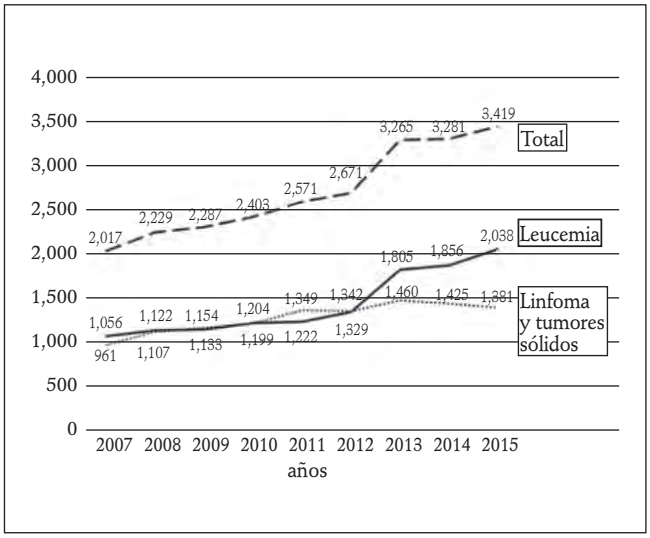


Figura 1. Frecuencia de cáncer pediátrico (0-18 años) en México de 2007 a 2015 en pacientes del seguro popular.

Tabla 4. Tasa de mortalidad* por estados y grupos de edad en los hospitales acreditados para la atención del niño con cáncer del seguro popular en el año 2015

	Tasa	< 1	1-4	5-9	10-14	15-18
Noroeste	**5.0**					
1. Baja California	5.4	5.1	3.3	3.8	5.7	10.0
2. Baja California Sur	6.7	0.0	1.9	11.8	7.7	2.6
3. Chihuahua	5.5	4.0	5.4	4.8	2.9	11.6
4. Durango	3.1	6.0	2.2	1.2	3.4	4.9
5. Nayarit	3.7	4.6	4.4	0.9	4.6	4.6
6. Sinaloa	4.5	1.9	3.3	4.0	4.7	6.1
7. Sonora	6.6	1.9	6.1	5.5	4.1	12.9
Noreste	**4.7**					
8. Coahuila	5.1	3.7	6.5	2.6	4.7	6.9
9. Nuevo León	4.7	3.5	5.7	3.4	4.1	5.5
10. San Luis Potosí	4.4	3.8	1.9	2.2	5.1	8.7
11. Tamaulipas	4.9	0.0	5.2	4.7	2.2	9.3
Centro	**5.4**					
12. Aguascalientes	4.6	0.0	3.9	3.1	3.1	10.8
13. Colima	7.1	7.8	8.0	4.8	3.2	13.2
14. Guanajuato	5.5	3.5	4.2	4.5	5.1	8.4
15. Jalisco	6.3	4.8	5.1	4.6	5.2	11.1
16. Michoacán	4.8	5.6	4.2	4.1	2.9	7.8
17. Querétaro	5.3	2.7	3.4	5.8	4.2	8.0
18. Zacatecas	4.2	3.3	9.0	1.9	1.9	4.4
Área metropolitana y estados anexos	5.1					
19. Hidalgo	4.8	5.5	3.2	4.8	2.2	9.4
20. México	4.7	1.6	4.2	3.8	4.0	7.6
21. Ciudad de México	5.9	0.8	4.8	5.4	4.8	9.6
22. Tlaxcala	5.2	4.0	3.0	4.8	4.8	8.3
Sur	**5.4**					
23. Morelos	5.2	5.9	1.5	5.3	6.4	5.7
24. Oaxaca	5.4	3.7	5.9	4.2	4.6	7.1
25. Puebla	5.5	0.8	3.8	4.4	5-5	9.3
26. Veracruz	5.7	1.4	3.4	5.0	4.3	11.9
Sureste	**5.7**					
27. Campeche	6.1	6.1	3.0	2.4	12.3	4.0
28. Chiapas	5.7	1.8	7.8	3.5	3.8	9.1
29. Guerrero	3.9	4.1	4.4	2.4	3.1	5.8
30. Quintana Roo	5.7	0.0	7.7	5.0	4.5	6.2
31. Tabasco	7.7	2.2	8.8	8.8	4.9	8.2
32. Yucatán	5.1	0.0	4.6	4.9	3.2	8.7
Tasa nacional	**5.3**	**2.5**	**4.7**	**4.2**	**4.3**	**8.6**

*Mortalidad/100,000 niños/año.

una cobertura completa para el tratamiento del niño con cáncer en todos los servicios de salud de México[14], desafortunadamente el paciente adolescente, por las características psicológicas y sociales propias de la edad, incluyendo los niveles de educación en salud y lo que significa esta enfermedad, en los cuales la tasa de abandono es muy elevada. Por otro lado, las limitaciones económicas hacen muy difícil que este grupo etario, si es que asiste a la

escuela, además de trabajar, permite que todas estas condiciones se vean interrumpidas debido a la toxicidad al tratamiento, a la limitación de recursos, por lo menos para el transporte, lo que dificulta la asistencia a las consultas o bien el internamiento hospitalario. Consecuentemente, la tasa de abandono del tratamiento es sumamente alta a nivel nacional, sobre todo en algunas áreas geográficas como el sur y el sureste de México, donde llega a ser del 50%. Esta situación se encuentra ampliamente analizada en los países subdesarrollados[15-17].

SUPERVIVENCIA

Al efectuar el análisis de la supervivencia global los países desarrollados tienen cifras del 75 al 88% a más de cinco años[18]. En países subdesarrollados la supervivencia del cáncer pediátrico es multifactorial[19]. En México el promedio de supervivencia global es del 69.7%; esto significa las 33 entidades federativas en los 55 hospitales acreditados para el manejo del cáncer en la infancia y la adolescencia. El promedio de supervivencia global va desde el 45 hasta el 85%[20]. Esta tasa es baja debido a que intervienen múltiples factores que inciden directamente en la supervivencia[21]. A pesar de que todos los niños con cáncer en el seguro popular son tratados con protocolos estandarizados y estadificados de una manera semejante para cada padecimiento, las diferencias en los resultados por estados de la República se hacen notar. Estas discrepancias se deben a la tasa de abandono, a las limitaciones técnicas de los hospitales, al número reducido de enfermeras capacitadas para la atención del niño con cáncer y al número muy limitado de oncólogos pediatras por institución.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cancer Facts & Figures 2015. [Internet] Disponible en: http://www.cancer.org/acs/groups/ content/@editorial/documents/document/acspc-044552.pdf.
2. Phillips SM, Padgett LS, Leisenring WM, et al. Survivors of childhood cancer in the United States: prevalence and burden of morbidity. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2015;24(4):653-63.
3. Abdullaev FI, Rivera-Luna R, Rointenburd-Belacortu V, Espinosa-Aguirre J. Pattern on childhood cancer mortality in Mexico. Arch Med Res. 2000;31(5):526-32.
4. Rivera-Luna R, Zapata-Tarres M, Shalkow-Klincovstein J, et al. The burden of childhood cancer in Mexico: Implications for low- and middle-income countries. Pediatr Blood Cancer. 2016. [Epub ahead of print].
5. Secretaría de Salud, Gobierno Federal, Seguro Popular. Enero de 2015. [Internet] Disponible en: http://seguro-popular.gob.mx/index.php?option=com_content&view=article&id=277 &Itemid=293.
6. Children and Cancer. Children's Health and the Environment WHO Training Package for the Health Sector World Health Organization. [Internet] Disponible en: www.who.int/ceh.
7. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. N Engl J Med. 2000;343(2):78-85.
8. Rivera-Luna R, Correa-González C, Altamirano-Alvarez E, et al. Incidence of childhood cancer among Mexican children registered under a public medical insurance program. Int J Cancer. 2013;132(7):1646-50.
9. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015;136(5):E359-86.
10. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin. 2016;66(1):7-30.
11. Rivera-Luna R, Shalkow-Klincovstein J, Velasco-Hidalgo L, et al. Descriptive Epidemiology in Mexican children with cancer under an open national public health insurance program. BMC Cancer. 2014;14:790.
12. Alexander S, Pole JD, Gibson P, et al. International Pediatric Oncology Mortality Classification Group. Classification of treatment-related mortality in children with cancer: a systematic assessment. Lancet Oncol. 2015;16:e604-610.
13. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al., eds. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010, National Cancer Institute. Bethesda, MD. Based on November 2012 SEER data sub. [Internet] Disponible en: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/.
14. Pérez-Cuevas R, Doubova SV, Zapata-Tarres M, et al. Scaling up cancer care for children without medical insurance in developing countries: The case of Mexico. Pediatr Blood Cancer. 2013;60(2):196-203.
15. Friedrich P, Lam CG, Itriago E, Perez R, Ribeiro RC, Arora RS. Magnitude of Treatment Abandonment in Childhood Cancer. PLoS One. 2015;10(9):e0135230.
16. Arora RS, Eden T, Pizer B. The problem of treatment abandonment in children from developing country. Pediatr Blood Cancer. 2007;49(7):941-6.
17. Bonilla M, Rossell N, Salaverria C, et al. Prevalence and predictors of abandonment of therapy among children with cancer in El Salvador. Int J Cancer. 2009;125(9):2144-6.
18. Phillips SM, Padgett LS, Leisenring WM, et al. Survivors of childhood cancer in the United States: prevalence and burden of morbidity. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2015;24(4):653-63.
19. Magrath I, Steliarova-Foucher E, Epelman S, et al. Paediatric cancer in low-income and middle-income countries. Lancet Oncol. 2013;14(3):e104-16.
20. Gupta S, Rivera-Luna R, Ribeiro RC, Howard SC. Pediatric oncology as the next global child health priority: the need for national childhood cancer strategies in low- and middle-income countries. PLoS Med. 2014;11(6):e1001656.
21. Denburg A, Wilson MG, Gupta S, et al. Advancing the Development of National Childhood Cancer-care Strategies in Latin America. Hamilton, Canadá: McMaster Health Forum; 8 de junio de 2015. p. 1-50.

CAPÍTULO 54

Leucemias en pediatría

M. Zapata Tarrés

ANTECEDENTES

La palabra *leucemia (leukemie)* significa 'sangre blanca', del griego *leuko*, 'blanco', y *emia*, 'sangre'. Rudolf Virchow propuso el término en 1846. Inicialmente se consideró una enfermedad incurable debido a su rápida evolución. Se utilizaron algunos tratamientos desde principios del siglo XX, como quinina, benceno, arsénico y rayos X, con malos resultados. Después de la segunda guerra mundial se empezaron a utilizar medicamentos que produjeron remisiones parciales de la enfermedad, lo que motivó a los oncólogos a realizar protocolos sucesivos que tuvieron buenos resultados. Finalmente, gracias al esfuerzo conjunto de varios grupos de investigación, en la actualidad las leucemias linfoblásticas agudas (LLA) tienen tasas de curación superiores al 90% en algunas series y las leucemias mieloides las tienen por arriba del 50%.

En la infancia la neoplasia maligna más frecuente es la leucemia, que es una proliferación anormal de células secundaria a una alteración citogenética que afecta a algún tipo celular dentro de la médula ósea. Las leucemias se dividen en agudas y crónicas de acuerdo al grado de maduración de la célula en la cual se produce la alteración genética. Cuando la alteración genética que altera el ciclo celular se produce en una célula inmadura, hablamos de leucemias agudas y cuando se produce en una célula madura, de leucemias crónicas.

Consideraremos primero un panorama general; después, las dos leucemias agudas más frecuentes en la infancia, y, finalmente, la leucemia granulocítica crónica (LGC).

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS LEUCEMIAS

Las leucemias son la neoplasia maligna más frecuente en la infancia. Las leucemias agudas representan el 97% de todas las leucemias en los niños; el otro 3% corresponde a las leucemias crónicas. Las leucemias linfoblásticas son las leucemias agudas más frecuentes (75%); el 25% restante corresponde a las leucemias mieloides agudas (LMA). Las leucemias se presentan desde el nacimiento y pueden hacerlo en toda la infancia. Se trata de un espectro clínico muy amplio, por lo que en pediatría representa un reto diagnóstico.

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

La LLA es la neoplasia maligna más frecuente en la edad pediátrica, con una incidencia de 3-4 pacientes por cada 100,000 menores de 18 años por año. Cada año se diagnostican alrededor de 2,500-3,000 niños en México. El pico de presentación es alrededor de los cuatro años. En México, los datos reportados son similares a lo descrito en la literatura, aunque se ha observado un aumento gradual un poco mayor al resto del mundo cada año.

Algunos factores o enfermedades elevan el riesgo de desarrollar leucemia, principalmente el síndrome de Down, las inmunodeficiencias, el síndrome de Bloom, la anemia de Fanconi y la ataxia-telangiectasia. Otros factores son la exposición a insecticidas, tabaquismo o radiación durante el embarazo y la edad paterna avanzada. En algunos estudios se menciona que la exposición a antígenos de manera temprana (acudir a guarderías) puede resultar un factor protector.

El cuadro clínico es muy variable y podemos tener pacientes con presentaciones clínicas indolentes, pacientes con tiempos de evolución de 4-6 semanas sin tantas molestias y pacientes con una enfermedad de rápida evolución que los lleva a Urgencias y que incluso pueden morir antes o durante el periodo diagnóstico. Los síntomas pueden presentarse 1-6 semanas antes del diagnóstico. Los principales signos y síntomas son: fiebre, dolor óseo, palidez de tegumentos, presencia de hematomas, petequias y hepatomegalia. Los diagnósticos sindromáticos son en general el síndrome anémico, el hemorragíparo y el infiltrativo, aunque podemos tener también otros síndromes que representan urgencias oncológicas al inicio, como el síndrome de vena cava superior, el de compresión medular y el doloroso. El estudio principal a solicitar en un paciente

con sospecha de leucemia es la biometría hemática. Es importante saber que el 5-10% de los pacientes con leucemia pueden tener una biometría hemática normal. Los hallazgos más frecuentes son: anemia, trombocitopenia, leucopenia o leucocitosis.

Esta enfermedad puede diagnosticarse con urgencia oncológica. Entre estas urgencias oncológicas están la hiperleucocitosis (leucocitos > 100,000 cel/mm^3), que conlleva riesgo de leucostasia, el síndrome de lisis tumoral (elevación del fósforo, el ácido úrico y el potasio), el síndrome de compresión medular (se presenta con dolor en la espalda, datos de síndrome de neurona motora inferior), el síndrome de compresión en algún órgano como el riñón, la órbita, etc. (Figs. 1 y 2).

El diagnóstico de sospecha entonces se integra con las manifestaciones clínicas, la exploración física y los hallazgos de laboratorio. El diagnóstico de certeza se establece al encontrar más del 25% de blastos de características linfoides en la médula ósea, y se clasifica desde los puntos de vista morfológico, inmunológico y genético. El aspecto morfológico se refiere al análisis de la forma de las células a través de un microscopio de luz. La clasificación toma en cuenta la forma de las células, la presencia de nucleolos y la relación núcleo-citoplasma con criterios internacionales, y las dividen en tres: L1, L2 y L3. Para estudiar el aspecto inmunológico de una leucemia se utiliza el inmunofenotipo, que es un estudio a través del cual podemos identificar las características de las proteínas que se encuentran en la membrana o en el citoplasma de la célula enferma. Este inmunofenotipo debe incluir el panel de anticuerpos monoclonales con anticuerpos de linaje mieloide y linfoide. Los anticuerpos monoclonales que deben solicitarse incluyen CD3, CD5, CD7, CD19, CD20 y CD22, así como anticuerpos de linaje mieloide, que incluyen CD13 y CD33. Se incluyen marcadores de ambos linajes con la idea de tener un control, pero también por la pequeña posibilidad de que se trate de una leucemia bilineal o bifenotípica. Las LAL se clasifican en leucemias de precursores de células B (pre-B temprana, pre-B y pre-B transicional), de células B maduras o de células T, de acuerdo al porcentaje de positividad de los anticuerpos monoclonales. El aspecto genético en el diagnóstico es muy importante, ya que puede significar en algunos casos un punto para clasificar al paciente, pero también porque es el punto a partir del cual en un futuro podremos entender la fisiopatología. Esta clasificación se refiere a las alteraciones en el número o la estructura de los cromosomas de las células leucémicas en comparación con las células normales o sanas. Esta clasificación divide las leucemias en ploidías. La célula de la leucemia puede tener el mismo número de cromosomas que una célula normal (diploide), puede tener menos cromosomas que la célula normal (hipodiploide) o puede tener más cromosomas que la célula normal (hiperdiploide). Se sabe que las leucemias hipodiploides son de mal pronóstico y que las hiperdiploides tienen mejor pronóstico. Otro aspecto de la genética de las leucemias son las alteraciones estructurales. Podemos encontrar translocaciones (son las más frecuentes), deleciones, inversiones, etc., que se refieren a la estructura de los cromosomas. Las alteraciones estructurales de mal pronóstico son t(9;22), t(12;21), t(4;11) y t(1;19).

Figura 1. Síndrome de compresión medular secundario a infiltración por LLA.

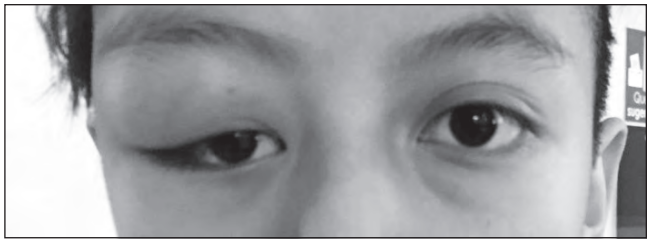


Figura 2. Proptosis de infiltración retroocular por LLA.

Una vez realizado el diagnóstico, debemos considerar los factores del paciente, de la leucemia y de la respuesta a la inducción para establecer el riesgo y adaptar el tratamiento. Los indicadores clínicos de mal pronóstico del paciente son la edad (menos de un año o más de nueve años), los sitios de infiltración (sistema nervioso central) y los datos paraclínicos (cuenta de leucocitos por arriba de 50,000); las características de mal pronóstico de la leucemia son el inmunofenotipo T y las alteraciones genéticas de alto riesgo ya mencionadas. Los factores de mal pronóstico relacionados con la respuesta de la enfermedad al

tratamiento son: disminución de los blastos después de la ventana de esteroide y remisión de la leucemia durante la inducción a la remisión. Los casos se clasifican en varios grupos de riesgo para determinar el tipo de tratamiento a recibir. Los pacientes se clasifican en cuatro riesgos: muy alto riesgo, alto riesgo, riesgo estándar y bajo riesgo.

El tratamiento de las LLA se divide en tres fases principales:

- Inducción a la remisión, que dura 4-6 semanas.
- Consolidación, que dura 2 semanas.
- Mantenimiento, que dura 120 semanas.

Las dosis de los medicamentos en la inducción a la remisión y la consolidación son comunes en los dos esquemas de tratamiento (riesgo habitual y alto riesgo). El mantenimiento se inicia cuando no hay evidencia de blastos en la médula ósea, ya sea por aspirado de médula ósea e idealmente por pruebas de biología molecular. La supervivencia de los niños con LLA ha aumentado mucho, llegando a la fecha a cifras superiores al 70% y en algunos grupos de pacientes superiores al 85%.

En la actualidad, la mayoría de los protocolos de tratamiento tienen una fase previa a la inducción a la remisión denominada ventana de esteroide. Esta fase consiste en indicar dexametasona o prednisona exclusivamente por un periodo de siete días. En esta fase se evalúa la quimiosensibilidad *in vivo* de las células de la LLA al esteroide. Si el paciente tiene menos de 1,000 blastos totales a la semana, se considera «buen respondedor al esteroide» y si tiene más, es «mal respondedor al esteroide». Esta respuesta al esteroide se comprueba realizando una biometría hemática al final de los siete días: tener menos de 1,000 leucocitos muestra buena respuesta y tener más de 1,000, mala respuesta.

La inducción a la remisión es la primera etapa del tratamiento de la LLA. Es una fase común en todos los tratamientos que consiste en administrar básicamente cuatro medicamentos: vincristina, L-asparaginasa, esteroide y antraciclina (daunorrubicina, doxorubicina, etc.). En algunos casos que por alguna razón muestren algún dato de mayor agresividad se puede agregar ciclofosfamida y más dosis de L-asparaginasa. Es importante mencionar que en esta parte del tratamiento la prioridad es poder administrar la quimioterapia, por lo que a veces está justificado dar tratamiento para alguna infección o transfundir para corregir algún grado de anemia y continuar la quimioterapia. Para valorar la respuesta al tratamiento se debe analizar el estado clínico del paciente, la recuperación de la biometría hemática, donde se observa la recuperación de la hemoglobina, los leucocitos y las plaquetas sin necesidad de transfusiones. Por último, el aspirado de médula ósea se debe realizar por lo menos dos veces para confirmar la disminución de la cantidad de células malignas o blastos a menos del 5% y que existen células normales. La medición de la enfermedad mínima residual a través de estudios de biología molecular es una manera muy minuciosa de saber si aún existen blastos. Un paciente no debe pasar de esta primera etapa si no tiene la enfermedad mínima residual negativa.

La consolidación tiene la intención de erradicar cualquier blasto residual, pero sobre todo alcanzar niveles de quimioterapia aceptables en el cerebro para tratar la enfermedad en ese sitio con el fin de evitar recaídas.

El mantenimiento se refiere a la etapa del tratamiento en la que el paciente no tiene evidencia de enfermedad ni en la exploración física, ni en la biometría hemática, ni en la médula ósea. Puede resultar contradictorio que el paciente, a pesar de no tener evidencia de enfermedad, reciba quimioterapia. Esto se debe a que las herramientas diagnósticas con las que contamos hasta este momento tienen una baja sensibilidad y especificidad. Así mismo, antes de que existieran las pruebas moleculares, los pacientes que no habían completado el esquema de quimioterapia presentaban altas tasas de recaída. La consolidación está constituida por quimioterapia semanal con varios medicamentos que se van administrando de manera rotacional. Esta fase del tratamiento dura 120 semanas. La tendencia actual es reducir el tiempo tomando en cuenta los factores de riesgo de cada paciente.

Durante el tratamiento se administra quimioterapia intratecal (administración de medicamentos al líquido cefalorraquídeo). Otro tipo de tratamiento que se incluye en algunos casos de leucemia.

Para terminar el tratamiento, hay que realizar un aspirado de médula ósea, una punción lumbar y estudios para evaluar las funciones renal, cardíaca y hepática. Los pacientes que tuvieron alguna alteración citogenética al diagnóstico pueden ser vigilados mediante la medición de enfermedad mínima residual a lo largo de cinco años.

Durante el tratamiento los niños reciben antibióticos profilácticos o preventivos para evitar infecciones en la medida de lo posible. Igualmente reciben medicamentos para evitar síntomas asociados al uso de quimioterapia, como gastritis, náusea, etc.

Los pacientes pueden tener una evolución fatal debido a complicaciones infecciosas, que son frecuentes, por lo cual el seguimiento de estos niños debe ser estrecho. Por otro lado, cuando sabemos que un paciente que tolera los medicamentos vive en una familia con cuidados adecuados, puede ir a la escuela y realizar prácticamente todas las actividades de un niño sano.

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

La LMA, la segunda leucemia más frecuente, se define como una alteración citogenética que tiene como

consecuencia la proliferación anormal de células precursoras de células de serie mieloide. Los síntomas son similares a los que presentan los niños con LLA. La fiebre, el dolor, el mal estado general y la palidez son comunes. Pueden presentarse con más frecuencia hemorragias y enfermedad extramedular.

El abordaje es igual al de los niños con LLA ya que cuando debutan no es fácil diferenciarlas clínicamente. El diagnóstico debe realizarse en la médula ósea y de manera paralela a la atención de las posibles urgencias del paciente. El estudio de la médula ósea incluye lo siguiente: revisión microscópica, inmunofenotipo y estudio citogenético. En este tipo de leucemia, la revisión microscópica es fundamental. Existen ocho variantes, que incluyen las LMA M0, M1, M2, M3, M4, M5, M6 y M7. La diferencia es visible por microscopia de luz y, en general, es posible hacer el diagnóstico así. Pueden existir dudas y en ese caso se recurre a tinciones especiales o a la biopsia de médula ósea. Debe solicitarse el inmunofenotipo. Los anticuerpos de linaje mieloide son CD13 y CD33. Lo ideal es ver el aspirado de médula ósea y, con base en ello, determinar el panel de anticuerpos que se va a solicitar. Comentamos esto porque los niños con LMA M7 tienen marcadores específicos, CD41 y CD61, que normalmente no se piden de rutina.

Las alteraciones citogenéticas varían de acuerdo al subtipo morfológico. En las LMA M4 es frecuente encontrar la inversión del cromosoma 16, en la LMA M3, t(15;17) y t(11;17), y en la LMA M7, t(1;22).

Estos pacientes, cuando inician con los síntomas, presentan una o varias urgencias oncológicas, por lo que es difícil establecer el momento idóneo para iniciar el tratamiento con quimioterapia; sin embargo, es la prioridad, ya que todas las complicaciones en general están dadas por la presencia de células malignas.

Las urgencias normalmente son secundarias a la infiltración de la médula ósea por las células malignas y consisten principalmente en anemia, trombocitopenia o plaquetopenia. La plaquetopenia es la responsable de sangrados que pueden ser incluso espontáneos y causa de muerte cuando ocurren en sitios de alto riesgo como el sistema nervioso central. Otra complicación de estos pacientes es la hiperleucocitosis, que se refiere al aumento por arriba de 100,000 cel/ul. Este aumento de células puede ocasionar leucostasis, lo que produce dificultad respiratoria, dolor de cabeza, dolor abdominal por disminución del flujo cerebral y priapismo.

Otras complicaciones son secundarias a la liberación del contenido de sustancias procoagulantes que ocasionan una coagulación intravascular diseminada.

El tratamiento de las LMA es común a todos los subtipos de leucemias, excepto al de las leucemias promielocíticas o M3. El principio fundamental es lograr la remisión de la leucemia. El tratamiento es corto e intenso y normalmente se acompaña de complicaciones por la toxicidad de la quimioterapia en prácticamente todos los casos. El objetivo es administrar uno o dos ciclos de quimioterapia con la idea de obtener la remisión de la leucemia. Posteriormente se administran, de acuerdo a los diferentes protocolos, 4-6 ciclos de quimioterapia con la idea de consolidar el resultado obtenido con los dos ciclos mencionados. La limitante en este grupo de pacientes son sobre todo las complicaciones que genera el tratamiento, que muchas veces retrasan el plan de tratamiento, lo que puede condicionar resistencia de las células a la quimioterapia. Es difícil evitar dichas complicaciones, pero el tratamiento de soporte en estos pacientes ha logrado que los retrasos disminuyan cada vez más.

El éxito del tratamiento depende inicialmente de que el paciente entre en remisión. Esto significa que si el paciente no entra en remisión inicialmente es muy difícil que se cure de la enfermedad. Hace algunos años la remisión únicamente se lograba en el 40-50% de los pacientes, pero en la actualidad los porcentajes han aumentado y se logra la remisión en más del 70% de los casos.

Este grupo de enfermedades constituyen un reto todavía para la oncología pediátrica y existen muchos estudios de investigación para poder ayudar a estos pacientes.

Existe un subtipo de leucemias mieloides, la leucemia mieloide M3, que se estudia aparte. Esta variedad tiene manifestaciones clínicas que varían un poco del resto. Tienen más datos de sangrado que el resto de pacientes debido a que los promielocitos, que son las células que se alteran en este grupo de pacientes, tienen unos gránulos dentro que contienen sustancias que alteran gravemente la coagulación. El resto de los síntomas son comunes a los de las otras leucemias mieloides. Este tipo de leucemia puede presentar una alteración genética t(15;17) hasta en el 60% de los casos. Esta alteración genética es susceptible de ser revertida con un medicamento llamado ácido transretinoico. Cuando se descubrió esto, se pensó inicialmente que estas leucemias podrían curarse únicamente con ese medicamento, pero los ensayos clínicos demostraron que se debe dar un tratamiento combinado de ácido transretinoico con quimioterapia. Este subtipo de leucemia tiene un pronóstico mucho mejor que las mencionadas previamente y llega a tener tasas de supervivencia superiores al 80%. Las leucemias mieloides M3 pueden tener otra translocación, t(11;17), que no es tan sensible a este medicamento, pero en algunos centros se ha utilizado con buenos resultados, aunque no como en los niños que tienen t(15;17). El mecanismo de este medicamento no es exactamente igual al de la quimioterapia que destruye las células, sino que éste las madura y normaliza su ciclo celular y función. Puede tener algunos efectos, como el aumento de peso y la retención de líquido, que deben vigilarse.

En el caso de la LMA no M3 o la LMA M3 el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas es una herramienta terapéutica básica. Todas las LMA no M3 de alto riesgo o en recaída deben trasplantarse, y, en el caso de las M3, únicamente las que tienen recaída.

Una vez completado el tratamiento, debemos realizar un aspirado de médula ósea, una punción lumbar y estudios para evaluar las funciones renal, cardíaca y hepática. Los pacientes que tuvieron alguna alteración citogenética al diagnóstico pueden ser vigilados con la medición de enfermedad mínima residual.

De forma posterior al término del tratamiento es muy importante vigilar a los pacientes debido a que en los primeros años existe un riesgo relativamente alto de recaída.

LEUCEMIA GRANULOCÍTICA CRÓNICA

La LGC es la leucemia crónica más frecuente en los niños, aunque únicamente representa el 3% de todas las leucemias. Se define como una alteración citogenética que se produce en una célula madura de la médula ósea. Es una enfermedad que se divide clínicamente en dos fases: crónica y blástica. La fase crónica dura aproximadamente dos años y, de no recibir tratamiento, vira a la fase blástica, que es muy agresiva y tiene altas tasas de mortalidad.

La fase crónica tiene un tiempo de evolución relativamente largo y puede durar hasta seis meses. Se caracteriza por fiebre y puede haber anemia, pero lo característico es sobre todo la esplenomegalia. La fase blástica se presenta clínicamente igual que una LLA. El estudio de laboratorio que puede apoyar el diagnóstico es la biometría hemática, donde se observa en general hiperleucocitosis. En la revisión del aspirado de sangre periférica lo clásico es observar todas las líneas de maduración. A diferencia de lo que ocurre en las leucemias agudas, la hiperleucocitosis de la LGC no produce con tanta frecuencia hiperviscosidad, debido a que las células que están aumentadas en número son células maduras. De igual manera, a pesar de tener una alta carga celular, no desarrollan síndrome de lisis tumoral.

En el aspirado de médula ósea también se observan todas las líneas de maduración y un aumento de los megacariocitos. El inmunofenotipo no tiene ninguna función en el diagnóstico, que es básicamente morfológico y citogenético. En el estudio citogenético el hallazgo es la presencia de t(9;22).

El tratamiento de esta leucemia se realiza con inhibidores de tirosina cinasas y/o trasplante de células progenitoras. En la actualidad es difícil establecer la duración del tratamiento, ya que el medicamento es relativamente nuevo y parece no ser suficiente para curar la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

Pizzo PA, Poplack DG, et al (eds). Principles of pediatric oncology. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2016.

CAPÍTULO 55

Linfomas en pacientes pediátricos

R. Cárdenas Cardós

INTRODUCCIÓN

Los linfomas son un grupo heterogéneo de enfermedades del sistema linforreticuloendotelial de origen clonal de células progenitoras de linfocitos T y B, que se caracteriza en la infancia por una evolución aguda a subaguda e invasión a la médula ósea. Generalmente tienen una presentación extranodal en los linfomas no Hodgkin (LNH) y presentación nodal (ganglios) en el linfoma de Hodgkin (LH).

Ocupan el tercer lugar en frecuencia del cáncer en general en la edad pediátrica, lo que representa aproximadamente el 10%; y de acuerdo a la edad, ocupan el 3% de todos los casos de cáncer pediátrico en niños menores de 5 años y el 9% en niños de 15 a 19 años[1]. En México ocupan el cuarto lugar en frecuencia[2]. El 40% de los linfomas son de tipo Hodgkin y el 60% restante son LNH. Los linfomas en general tienen una distribución mundial, aunque los LNH de extirpe B en particular tienen una alta frecuencia en países africanos como Uganda, de ahí que se considere endémico el linfoma de Burkitt en esta región. En México, los estados con mayor incidencia son Distrito Federal, Nuevo León, Jalisco, Puebla, Sinaloa, Veracruz y Coahuila. Por lo que respecta a la enfermedad de Hodgkin, la mayor frecuencia se encuentra en Latinoamérica, especialmente en Perú, Israel, África y Norteamérica[2].

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CON LOS LINFOMAS

Como en la mayoría del cáncer, se desconoce la causa de los linfomas; sin embargo, existen algunos factores que pueden predisponer a un mayor riesgo de presentar linfomas, como son:

- Físicos: radiaciones ionizantes y atómicas, que, además de a leucemias, se han asociado con algunos LNH.
- Biológicos: principalmente agentes virales, como el virus de Epstein-Barr, que tiene una alta asociación con el LNH, especialmente el linfoma de Burkitt endémico hasta el 95% de los casos y el 15% en la variedad esporádica o no endémica, y en menor grado con el LH.
- Inmunodeficiencias: presentan una alta relación con el LNH especialmente el síndrome de Wiskott-Aldrich, la ataxia telangiectasia e inmunodeficiencias combinadas y adquiridas, como el SIDA; también se ha asociado a inmunosupresión después de trasplantes de riñón y corazón.
- Químicos: algunos fármacos, como la difenilhidantoína, se han asociado a hiperplasias linfoides y linfomas, así como algunos agentes antineoplásicos, especialmente del grupo de alquilantes.

Los linfomas en general se presentan en la edad pediátrica alrededor de los 5-9 años para los LNH y de 10-14 años para los LH. Es muy raro encontrarlos por debajo de los cinco años de edad y resultan excepcionales en niños menores de dos años. En los EE.UU., 800 (6.5%) de 12,400 casos nuevos de cáncer que se diagnostican en niños y adolescentes son LNH[3]. El LNH representa el 3% de todos los casos de cáncer pediátrico en niños menores de 5 años y el 9% en niños de 15-19 años[2,3].

Como en la mayoría del cáncer infantil, existe un predominio del sexo masculino sobre el femenino, cuya relación es de 3:1.

HISTOLOGÍA

Desde el punto de vista histológico, el LNH del niño es distinto al del adulto, ya que suele ser de alto grado de malignidad, mientras que en adultos es de grado intermedio o bajo.

Existen varios sistemas de clasificación histopatológica para los LNH, desde el de *Rappaport, Lukes and Collins* y *Working Formulation* hasta el actual y más aceptado a nivel internacional, que es la clasificación de la *Revised European-American Lymphoma,* y que a su vez es la base del último consenso promovido por la Organización Mundial

Tabla 1. Clasificación histopatológica y su correlación inmunológica, citogenética y clínica

Clasificación (OMS)/Real*	Inmunofenotipo	Presentación clínica	Citogenética
Burkitt y Burkitt *like* (atípico)	Células B maduras	Intrabdominal, cabeza y cuello	T(8;14) T(2;8) T(8;22)
Limfoma células grandes B difuso	Células B maduras CD 30+ (puede)	Ganglios, abdomen, hueso, SNC y mediastino	Ninguna identificada
Linfoma linfoblástico presursos de células T/leucemia	Células Pre-T	Mediatino, médula ósea	T(1:14)
Linfoma linfoblástico precursores células B	Pre-B	Hueso, piel	TT(11;14)
Limfoma células grandes	CD30+ (Ki-1+)	Variable, pero los síntomas sistémicos son importantes	T(2;5) ALK, NPM
Anaplásico sistémico	X Células T o nulas (NK)		
Limfoma células grandes	CD30+ (Ki-1) generalmente	Piel (lesión única con lesiones múltiples)	Carece de T(2;5)
Anaplásico cutáneo	Células T		

*Revised European-American Lymphoma

de la Salud (OMS)[4] (Tabla 1). La OMS fundamenta su clasificación básicamente en el fenotipo (linaje B, T y *natural killer*) y diferenciación (células precursoras o maduras)[5]. En niños y adolescentes se reconocen tres variedades histológicas relevantes de LNH: a) LNH de células B maduro (Burkitt y linfoma o leucemia tipo Burkitt L3 *French-American-British Classification system* (FAB) (Fig. 1) y linfoma difuso de células grandes B, que ocupan el 50%; b) linfoma linfoblástico (de células T y con menor frecuencia de células precursoras B), que ocupan un 30%, y c) linfoma de células grandes anaplásico maduro (células T o nulo), en el 20%[1,5]. Es muy raro que se presenten otros tipos de linfomas en niños, como el linfoma primario de sistema nervioso central (SNC), micosis fungoide, enfermedades linfoproliferativas postrasplante o el síndrome de Sézary.

El patrón histológico característico es de tipo difuso para cualquier variedad, y en menos del 3% de los casos se puede presentar un patrón nodular[6].

La clasificación histopatológica para el LH se basa en la de Rye, en la cual se establecen criterios histológicos como el patrón nodular con un infiltrado reactivo de linfocitos prácticamente normales, macrófagos, histiocitos, eosinófilos, células plasmáticas, entremezclados con la célula clásica de Reed-Sternberg o bien sus variantes como la célula lacunar y en rosetas de maíz; esta célula es grande, multinucleada, > 15-45 µ con abundante citoplasma y nucléolos prominentes. Se han identificado dentro de la variante clásica las siguientes subvariedades: predominio linfocítico, esclerosis nodular, celularidad mixta y depleción linfocitaria[7].

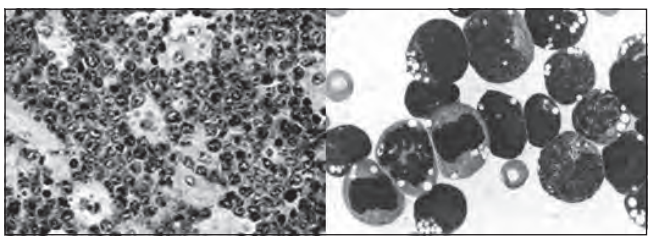


Figura 1. Imagen histopatológica «cielo estrellado» de linfoma de Burkitt y citología de blastos L3 con presencia de vacuolas.

CUADRO CLÍNICO

Los linfomas se pueden originar en cualquier sitio que contenga tejido linfoide, como los ganglios linfáticos, amígdalas, timo, bazo, placas de Peyer en el intestino. Los síntomas y signos van a depender del sitio de presentación inicial de la enfermedad y del tipo de linfoma, pues en la mayoría de los casos existe una correlación clínica y el subtipo histológico (Tabla 1). Los LNH son neoplasias de un crecimiento tumoral acelerado, por lo que el tiempo en el que se presentan los primeros síntomas es corto, parecido a lo que sucede con las leucemias agudas. También pueden presentarse síntomas generales conocidos como síntomas B, que son: fiebre > 38 °C de predominio vespertino, diaforesis y pérdida de peso de un 10% en un lapso de seis meses; la presencia de estos síntomas representa actividad tumoral sistémica, siendo su presentación más frecuente en los LH, y tiene implicaciones de pronóstico. La diseminación puede ser por vía linfática y/o hematógena desde su diagnóstico, especialmente al SNC, y a la médula ósea, hueso y piel, por lo que resulta fundamental establecer la etapa clínica antes de iniciar el tratamiento. La clasificación

que se utiliza internacionalmente para los LNH es la de Murphy[9] (Tabla 2).

Normalmente, la presentación más común de los LNH en niños y adolescentes es extranodal, pueden originarse en cualquier sitio y pueden afectar al mediastino (26%), abdomen (31%) y cabeza y cuello (29%). Los síntomas iniciales pueden ser de obstrucción y/o dolor secundarios a la compresión del tumor, pueden presentarse datos clínicos del síndrome de compresión de la vena cava superior (linfoma linfoblástico), obstrucción intestinal, de invaginación o intususcepción (linfomas B tipo Burkitt). Debido a la diseminación hematógena, más del 25% de los pacientes presentan enfermedad avanzada en el momento del diagnóstico, especialmente a la médula ósea y SNC. Se debe sospechar afección al SNC cuando el paciente tiene datos de parálisis de los nervios craneales o datos que sugieran hipertensión endocraneana. Se ha referido que cuando la médula ósea presenta más del 25% de blastos, se establece el diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica (LAL), especialmente en el LNH linfoblástico T, sobre todo por las implicaciones de tratamiento que esta situación representa[1,8].

Existe una correlación clinicopatológica para el LNH; así tenemos que la presentación abdominal está asociada a un rápido crecimiento tumoral. Los tumores del tracto gastrointestinal generalmente afectan al íleon terminal, el ciego y los ganglios mesentéricos. Puede haber dolor abdominal, especialmente periumbilical y de la fosa ilíaca derecha, y ocasionalmente signos de abdomen agudo debido a invaginación intestinal. Los pacientes con primarios abdominales tienen un alto riesgo de presentar complicaciones como el síndrome de lisis tumoral y síndromes abdominales obstructivos.

Tabla 2. Sistema de estadificación de San Judas* para niños con LH

Estadio	Definición
I	Tumor único (extraganglionar) o en una sola región anatómica (ganglionar), con exclusión de mediastino o abdomen
II	Tumor único (extraganglionar) con afección linfática regional de un mismo lado del diafragma o dos tumores únicos extralinfáticos con o sin afección linfática regional de un mismo lado del diafragma
	Tumor gastrointestinal primario con o sin afectación de los ganglios mesentéricos, resecado completamente
III	De ambos lados del diafragma: a) Dos tumores únicos extraganglionares b) Dos o más áreas ganglionares
	Todos los tumores primarios intratorácicos (mediastino, pleura o timo)
	Enfermedad intraabdominal extensa Tumores de otros sitios
IV†	Cualquiera de las presentaciones antes mencionadas con infiltración inicial al SNC o a médula ósea o a ambos

*Clasificación de Murphy.
†Los pacientes con más del 25% de células leucémicas en médula ósea se refieren como con LAL.

Figura 2. Imagen clinicorradiológica de linfoma linfoblástico de presentación mediastinal.

El linfoma linfoblástico ocupa el 30% de los casos y su presentación clásica es la masa mediastinal, que puede asociarse o no a derrame pleural. El cuadro clínico generalmente se presenta con manifestaciones de disnea severa, tos por compresión de la vía aérea, por el efecto de la masa puede haber edema del cuello y plétora yugular por compromiso de la vena cava superior. Esta situación representa una urgencia que requiere de un diagnóstico y tratamiento de inmediato. El LNH de células grandes generalmente se presenta en el área de la cabeza y cuello, con presencia de adenopatías indoloras en la región cervical, abdomen y mediastino; su crecimiento puede ser más lento, similar al de los LH, y en el momento del diagnóstico rara vez se encuentra diseminado a la médula ósea y SNC; suele afectar a la piel, hueso y tejidos blandos[1,8] (Fig. 2).

Existen algunos sitios de presentación muy raros o poco frecuentes, siendo éstos lesiones subcutáneas, tiroides, parótida, orbita y compresión de médula espinal, que representa una urgencia oncológica y debe tratarse de forma inmediata para evitar un déficit neurológico permanente.

En la tabla 1 se ejemplifica la correlación entre la histología, el sitio de presentación, el inmunofenotipo y las características citogenéticas de los LNH en niños y adolescentes[7].

El cuadro clínico habitual para el LH es nodal. Se caracteriza por la presencia de un conglomerado ganglionar, generalmente en la región del cuello, casi siempre unilateral, tiene una evolución subaguda de meses, la consistencia del conglomerado ganglionar es renitente, fija a planos profundos, de crecimiento lento, no dolorosa, puede afectar en dos terceras partes de los casos al mediastino y, dependiendo del tamaño, puede llegar a ocasionar síntomas obstructivos de la vía aérea y ocasionar síndrome de

mediastino superior y más remotamente Síndrome de compresión de vena cava superior (SCVCS). La presencia de síntomas sistémicos incluyen fatiga, astenia, adinamia e hiporexia, aunados a los síntomas B, los cuales tienen un valor pronóstico para este tipo de linfomas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se establece en el estudio histopatológico. Es fundamental realizar una biopsia del tumor primario para disponer de un estudio histológico completo que incluya, además de la variedad histológica, tinciones de inmunohistoquímica y de biología molecular, para establecer un diagnóstico correcto.

La toma de la biopsia puede ser excisional y en algunos casos por aspiración con aguja fina o delgada, especialmente en aquellos casos en los que no es posible realizar la escisión del área sospechosa[1,10].

Para el diagnóstico definitivo es necesario considerar los factores clínicos del paciente como la edad, el tiempo de evolución de la enfermedad, el estado general del paciente, el sitio de presentación del tumor primario, así como los datos de laboratorio y de imagenología. Existen una serie de estudios rutinarios y especiales que se deben efectuar, los cuales se basan principalmente en la evolución natural de la enfermedad y, por lo tanto, en la diseminación y sitios de infiltración de los linfomas. Los estudios de laboratorio y gabinete útiles en los linfomas para el diagnóstico son: biometría hemática (BH), Examen General de Orina (EGO), creatinina, ácido úrico, pruebas de funcionamiento hepático, deshidrogenasa láctica (DHL), calcio-fósforo, electrólitos séricos, aspirado de médula ósea, líquido cefalorraquídeo (LCR), radiografía de tórax y tomografía computarizada del tumor primario, estudios de medicina nuclear, especialmente tomografía por emisión de positrones (PET-CT) con Fluorodeoxiglucosa (FDG), que se considera el estudio de mayor utilidad para la estadificación y planear el abordaje quirúrgico y seguimiento para evaluar la respuesta al tratamiento.

Debido a la biología tumoral de los LNH podemos encontrar alteraciones en los estudios mencionados; en la BH, por ejemplo, podemos tener alteraciones aisladas como anemia, trombocitopenia, bicitopenia y presencia de blastos que pueden indicar infiltración a la médula ósea; podemos tener alteraciones metabólicas que integran el síndrome de lisis tumoral como la hiperuricemia, hipercalemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia; un incremento en la DHL que nos indica carga tumoral y además se considera factor pronóstico en los LNH de tipo Burkitt; algunos pacientes desde su diagnóstico pueden presentar alteración en la pruebas de funcionamiento renal, con elevación de la creatinina sérica e inclusive falla renal.

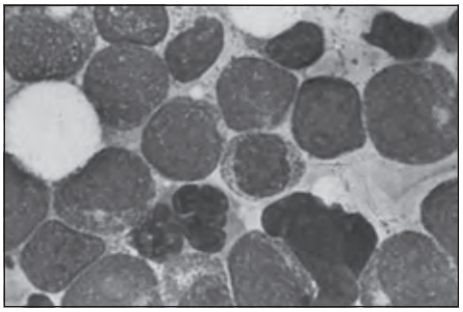


Figura 3. Imagen citomorfológica en médula ósea de linfoma linfoblástico.

El estudio de médula ósea es indispensable, ya que, además de establecer el diagnóstico, nos indica la etapa avanzada del padecimiento. El análisis del LCR para búsqueda de células malignas se debe realizar en forma rutinaria con la finalidad de establecer el pronóstico y la etapa del padecimiento (Fig. 3).

Dependiendo del sitio de presentación inicial de la enfermedad, se podrán indicar diferentes abordajes quirúrgicos para el diagnóstico. Uno de los problemas más importantes son los tumores del mediastino, sobre todo cuando presentan datos clínicos del síndrome de compresión de la vena cava superior. En estos casos la conducta recomendada es tratar de llegar al diagnóstico por medio de una biopsia de ganglio linfático de la base del cuello; cuando no existen ganglios accesibles, el estudio de médula ósea puede ser suficiente para establecer el diagnóstico de linfoma, o bien, en caso de derrame pleural, con el estudio citológico del líquido. En caso de practicarse una biopsia del tumor del mediastino, ocasionará en la mayoría de los casos una alta morbimortalidad debido al procedimiento de anestesia general.

En los pacientes que presentan grandes masas abdominales es importante establecer el cuadro clínico inicial. En caso de invaginación intestinal u obstrucción intestinal, la laparotomía exploradora es la conducta a seguir, con la consiguiente resección intestinal del sitio afectado. En los casos en los que no exista un cuadro obstructivo o que representen urgencias abdominales, la biopsia del tumor o la extirpación, o ambas, serán la conducta correcta[12]. Es indispensable considerar que se debe evitar realizar resecciones intestinales extensas en tumores abdominales voluminosos, debido a la alta tasa de morbilidad, además de que existe la posibilidad de dejar bordes microscópicos con tumor en el borde quirúrgico, así como efectuar cirugías derivativas y dejar bocas anastomóticas a piel, lo que dificultará el inicio de la quimioterapia (QT) por la gran morbilidad que representa para el paciente, debido a que el estoma puede desprenderse una vez iniciada la QT.

Para los LNH y LH con presentación en el área de cabeza y cuello es suficiente la biopsia excisional. Nunca se

deben realizar cirugías radicales debido a que los linfomas son altamente quimiosensibles y quimiocurables, y éstas sólo ocasionarían morbilidad y secuelas estéticas para el paciente.

CLASIFICACIÓN

La clasificación para los LNH en niños que se utiliza en casi todo el mundo es la del *St. Jude Children's Research Hospital*[9,10] (Tabla 2),

La afección a la médula ósea se ha definido como la presencia del 5% de células malignas en la médula ósea. Los pacientes con linfoma linfoblástico que tienen > 25% de blastos en la médula ósea se consideran como con LAL y deben tratarse con protocolos para la leucemia.

En el linfoma linfoblástico, la enfermedad al SNC se define con los criterios que se utilizan para las LAL como, por ejemplo, la presencia de 5 células malignas/ml en el LCR.

Como sucede con la clasificación histológica, no existe un sistema de estadificación perfecto para los LNH. En general, el tratamiento para el LNH en niños dependerá del estadio y de si la enfermedad es localizada o diseminada. La enfermedad localizada se considera en estadios I y II, y la enfermedad diseminada, en estadios III y IV.

La estadificación para el LH parece comportarse como una afección progresiva a lo largo de las cadenas ganglionares en dirección cefalocaudal en su evolución. El sistema Ann-Arbor adoptado en 1971 es utilizado internacionalmente para asignar la etapa de la enfermedad; reconoce cuatro etapas dependiendo de las cadenas ganglionares afectadas y se complementa agregando los sufijos A, B y E (asintomático, síntomas B y afección de ganglios extralinfáticos, respectivamente).

PRONÓSTICO

Los factores pronósticos reconocidos para el LNH son en primer lugar el estadio clínico de la enfermedad, seguido de la histología, la presencia de síntomas B y los niveles de DHL.

No hay que olvidar que el principal factor para el éxito terapéutico seguirá siendo la QT combinada, en la que se han producido cambios importantes en la generación de nuevos esquemas que han logrado una sobrevida de la enfermedad superior al 90%[1,8].

En el LH, los principales factores pronósticos son el estadio, la histología, la presencia de enfermedad voluminosa y de síntomas B. Estos datos permiten definir dos grandes grupos de riesgo:

- El de bajo riesgo, que incluye los estadios I y II, histología favorable, adenomegalias < 6 cm, masa mediastinal de un tercio del índice cardiotorácico y ausencia de síntomas B. La supervivencia esperada para este grupo de pacientes es del 96-100%.
- El de alto riesgo, que incluirá aquellos pacientes con síntomas B, estadios avanzados III y IV, y enfermedad voluminosa. La posibilidad de sobrevida es del 80-92%.

TRATAMIENTO

Se han logrado grandes avances en el tratamiento de los linfomas en niños y adolescentes. Con los protocolos actuales de tratamiento, los principales grupos colaborativos en el mundo reportan una sobrevida aproximada del 90%. La principal razón que ha permitido mejorar la supervivencia de estos pacientes es que actualmente las estrategias de tratamiento están diseñadas de acuerdo al riesgo de la enfermedad y al estadio (avanzado o localizado), aunado al inmunofenotipo y a la gran disposición de fármacos con los que se cuentan para tratar esta enfermedad. En la actualidad se considera que el factor más importante para la sobrevida es el tratamiento inicial y la respuesta del tumor al mismo. Los otros factores –biológicos y clínicos– son indispensables para seleccionar la mejor estrategia de tratamiento.

Los linfomas en general son tumores altamente quimiosensibles y responden bien a esquemas específicos. Para determinar el esquema de QT hay que considerar el inmunofenotipo, si es B, T, de células grandes, la variedad histológica y la etapa de la enfermedad (enfermedad localizada o diseminada)[1,8,10].

Dentro del tratamiento inicial de soporte, se debe comenzar con medidas encaminadas a evitar el síndrome de lisis tumoral1,3,8. Se debe vigilar estrechamente la función renal del paciente, así como los parámetros de lisis tumoral (ya descritos en el capítulo de «Urgencias oncológicas»), ya que su acumulación en la sangre ocasiona insuficiencia renal aguda e incluso la muerte del paciente debido a un trastorno electrolítico, en especial la hipercalemia. Estas medidas deben instituirse por lo menos 24-48 h antes de iniciar la QT. Con estas medidas rara vez se tiene que llegar a una hemodiálisis. Estas medidas se deben prolongar varios días después de haber iniciado el tratamiento con QT hasta que la urgencia médica se resuelva. En aquellos pacientes que presentan masa mediastinal, la urgencia a resolver es el síndrome de compresión de vana cava superior o bien de mediastino superior, o ambos, debido a la obstrucción de la vía aérea y estructuras del mediastino. Los enfermos que tienen derrame pericárdico pueden requerir de pericardiocentesis por el riesgo inminente de un taponamiento cardíaco[1].

Posterior a estas medidas iniciales el paciente estará en condiciones de iniciar su tratamiento específico con QT de acuerdo al tipo de linfoma.

Los aspectos generales de las opciones terapéuticas para el LH se basan en una terapia combinada con QT y radioterapia (RT). La indicación de utilizar una o ambas modalidades de tratamiento dependerá del riesgo del paciente: si es una enfermedad localizada, se puede utilizar solamente QT con menos ciclos de tratamiento; para las etapas avanzadas es necesario utilizar ambas modalidades con QT y RT combinada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Magrath I. Linfoma no Hodgkin. En: Rivera Luna R, editor. Hemato-Oncología Pediátrica. Principios Generales. 1.ª ed. México: Editores de Textos Mexicanos; 2000. p. 314-44.
2. Rivera LR. Conceptos epidemiológicos del Cáncer Infantil en México. En: Rivera Luna R, editor. Hemato-Oncología Pediátrica Principios Generales. 1.ª ed. México: Editores de Textos Mexicanos; 2000. p. 1-16.
3. Gurney J, Bondy M. Epidemiology of childhood cancer. En: Pizzo PA, Poplack DG, editores. Principales and Practice of Pediatric Oncology. 5th ed. Filadelfia: J.B. Lippincott; 2006. p. 1-13.
4. 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(5):1361-92.
5. Jaffe ES, Harris NI, Stein H, et al. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press; 2001. World Health Organization Classification of Tumors.
6. Ribeiro RC, Pui CH, Murphy SB, et al. Childhood malignant non-Hodgkin Lymphomas of uncommon histology. Leukemia. 1992;6(8):761-5.
7. Harris NI, Jaffe ES, Diebold J, et al. The World Health Organization Classification of neoplastic diseases of the hematological and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. J Clin Oncol. 1999;17(12):3835-49.
8. Antillón F. Linfomas no Hodgkin. En: Sierrasesúmaga l, Antillon F, editores. Tratado de oncología pediátrica. 1.ª ed. Madrid: Pearson Prentice Hall; 2006. p. 401-15.
9. Gregory CD, Turtz T, Edwards CF, et al. Identificaction of a subset of normal B-cells with Burkitt's lymphoma (BL)-like phenotype. J Immunol. 1987;139(1):313-8.
10. Rivera LR. Linfoma no Hodgkin. En: Rivera Luna R, editor. El niño con cáncer. Los padecimientos más comunes para el especialista. 1.ª ed. México: Editores de Textos Mexicanos; 2007. p. 75-93.
11. Link MP, Shuster JJ, Donaldson SS, et al. Treatment of children and young adults with early stage non-Hodgkin´s lymphoma. N Engl J Med. 1997;337(18):1259-66.

CAPÍTULO **56**

Tumores cerebrales en pediatría. Generalidades y tratamiento

J.E. López Aguilar

INTRODUCCIÓN

Los tumores cerebrales representan el tipo de tumor sólido más frecuente en la edad pediátrica, siendo los segundos en frecuencia general después del grupo conformado por las leucemias y linfomas.

A nivel mundial se considera que la incidencia del cáncer se encuentra entre 100 y 182 casos/1,000,000 por año, existiendo diferentes patrones de presentación, siendo más frecuente en los hombres, en la raza blanca, en los menores de cinco años de edad y aparentemente en el medio urbano. En México, actualmente se están realizando esfuerzos epidemiológicos para poder calcular esta tasa de incidencia, aunque en los últimos estudios realizados en la población de la Ciudad de México se ha encontrado que la tasa de incidencia del cáncer en la edad pediátrica es del orden de 136/1,000,000 por año.

En cuanto a los tumores cerebrales se refiere, la frecuencia de presentación es del 12% y la tasa de incidencia de 17/1,000,000 en la población mencionada. Estos datos son alarmantes por dos razones primordiales: la primera es que existe una tendencia clara hacia el incremento en la incidencia de este tipo de tumores y en general para las otras neoplasias, y la segunda y más importante es que, de acuerdo a esta tasa mencionada, en México debieran diagnosticarse aproximadamente 600 casos de tumores del sistema nervioso central por año, y lo que en realidad se encuentra es que la frecuencia de detección es mucho más baja, de modo que los casos que se están atendiendo en todas las instituciones del sector salud son mínimos en comparación a los que en realidad se presentan.

La problemática en este rubro en nuestro país se centra básicamente en dos puntos, en la diagnóstica y la terapéutica:

- Problemática diagnóstica: primeramente debe mencionarse que no existen datos epidemiológicos en los estados de la República, sino que sólo se cuentan con datos de frecuencia aislados. Actualmente se está iniciando un estudio serio en el cual participan los profesionales involucrados en el manejo y tratamiento de estos pacientes de diferentes instituciones con el objeto de tener un registro nacional de los tumores cerebrales. Por otro lado, no se tiene la cultura de la detección del cáncer en la edad pediátrica en las unidades de primer contacto, dado que no se cuenta con el consentimiento médico necesario para establecer un diagnóstico de manera oportuna, siendo muchos los casos de pacientes que fallecen con un tumor cerebral sin haber tenido la oportunidad de ser diagnosticados.
- Problemática terapéutica: no existen médicos entrenados para el manejo de estos pacientes. En los hospitales de segundo contacto de atención no se cuenta en la mayoría de los casos con médicos neurocirujanos, que son quienes tienen el primer contacto con estos pacientes y los que establecen el diagnóstico y parte inicial y angular del tratamiento. Tampoco se cuenta con unidades de radioterapia (RT) en todos los centros que atienden a estos pacientes y en la mayoría de los casos tampoco existen protocolos de tratamiento de quimioterapia (QT) que coadyuven a dar el tratamiento indicado. Finalmente debe mencionarse que son muchos los casos en los que no se cuenta con el recurso económico para financiar estos tratamientos.

Otros aspectos importantes a mencionar en cuanto a los tumores cerebrales es el concerniente a su clasificación. De hecho, en la primera mitad del siglo XX la mayoría de las publicaciones giraban en torno a cómo clasificar estos tumores, incluso llama la atención que a día de hoy muchas de estas clasificaciones aún están vigentes, como la de Kernohan para astrocitomas, la cual data de 1949, o la de Bailey y Cushing, publicada en 1926 y que reúne varios aspectos como la morfología, la histología y el tipo de células predominantes.

La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) modificada para pediatría se basa en varios grados de conceptos histogenéticos y morfológicos considerados por Bailey, y es la que hasta el 2016 se consideraba la más adecuada:

Tabla 1. Nueva clasificación que integra parámetros moleculares

Tumores astrocíticos difusos	Astrocitomas difusos IDH mutados, astrocitomas anaplásicos IDH mutados, glioblastoma IDH mutado, glioblastoma IDH salvaje, glioma difuso de la línea media H3K27M mutado, oligodendroglioma IDH mutado 1P codeleción 19q
Otros tumores astrocíticos	
Tumores ependimarios	
Otros gliomas	Glioma angiocéntrico y glioma coroideo
Tumores de plexos coroides	
Tumores neuronales-gliales	
Tumores de la región pineal	
Tumores embrionarios	
Tumores de los nervios craneales y paracopinales	
Meningiomas	
Tumores de la región selar	

- Tumores gliales: astrocitomas, oligodendrogliomas, ependimomas, carcinoma de plexos coroides, gliomas mixtos.
- Tumores neuronales: gangliogliomas, gangliocitomas, gangliogliomas anaplásicos.
- Tumores neuroectodérmicos primitivos: meduloblastomas, meduloepiteliomas.
- Tumores de células de la pineal: pineocitoma, pinealoblastoma.

Actualmente, la nueva clasificación integra parámetros moleculares, tanto expresiones fenotípicas como genotípicas, y más notable es la integración de biomarcadores moleculares, como de la integración del IDH en astrocitomas (Tabla 1).

Por orden de frecuencia, en nuestro país, así como en el resto de la literatura, se considera que los tumores cerebrales más frecuentes son los que derivan de las células de la glía hasta en un 60%, siendo los astrocitomas los más frecuentes y posteriormente los meduloblastomas, que son los tumores que predominan en la fosa posterior en un 20%. Luego aparecen los ependimomas y otros.

Un aspecto interesante a considerar en este rubro es el concerniente a los reportados por el registro *Surveillance, Epidemiology, End Result*, el cual ha determinado que en los EE.UU. la expectativa de sobrevida para este grupo de pacientes con un tumor cerebral puede ser de hasta el 56% a cinco años, teniendo las mejores oportunidades aquellos pacientes con un astrocitoma de bajo grado en fosa posterior y el peor pronóstico aquellos con un glioma del tallo. Nosotros consideramos que esta estimación publicada es alta con respecto a lo que en nuestro país pudiera obtenerse en la actualidad; sin embargo, los esfuerzos deben ser encaminados hacia esta meta.

ASPECTOS CLÍNICOS Y DIAGNÓSTICOS

Los signos y síntomas de la disfunción neurológica en un niño con un tumor cerebral varían y dependen tanto de la edad y desarrollo del niño como de la localización y origen de la tumoración.

Es importante señalar que no existen signos o síntomas patognomónicos para el diagnóstico de un tumor cerebral en pediatría, sino que éstos de manera inicial van en relación al incremento de la presión intracraneana, la cual puede deberse bien a una masa que crece y que ocupa espacio o bien a la obstrucción en la circulación del líquido cefalorraquídeo (LCR).

Estos síntomas, atribuidos a un lento desarrollo de la presión intracraneal, pueden ser irritabilidad, letargia, vómito, anorexia, cefalea y muy frecuentemente cambios en la conducta. Muchos de estos tumores van acompañados de alteraciones en la personalidad, y es bien conocido que signos y síntomas focalizados no necesariamente van de la mano de una enfermedad focalizada. De manera similar una cefalea focalizada acompañada de ataxia y cambios en la conducta puede reflejar un proceso intracraneano generalizado.

El hallazgo de un edema de papila sugiere un incremento en la presión intracraneal y debe determinarse la causa de manera urgente. En los lactantes, un incremento en el perímetro cefálico o una separación de las suturas craneales sugiere una lesión ocupante de espacio y debe igualmente definirse la causa. Cuando estos datos no se atienden, progresan hacia alteraciones visuales, aunque en los lactantes no se presentan dada la capacidad de la expansión craneal. Es importante señalar también que los tumores que más rápidamente producen edema de papila son aquéllos localizados en el cerebelo, dado que obstruyen más rápidamente la circulación del LCR por obstrucción del cuarto ventrículo y el desarrollo de hidrocefalia obstructiva.

El vómito puede presentarse en cualquier tipo de tumoración debido al incremento generalizado de la presión intracraneana o bien por irritación directa del núcleo vagal o del centro del vómito, localizado en el piso del cuarto ventrículo. El vómito puede ser cíclico y, contrario al conocimiento popular, éste generalmente no es en proyectil y puede ocurrir diariamente, predominantemente por las mañanas y seguido por un periodo de resolución; y aunque éstos ocurren en la etapa inicial de la tumoración, posteriormente pareciera que disminuyen por un acomodamiento de

las suturas craneal o bien por una adaptación al incremento de la hipertensión endocraneana.

La cefalea siempre es común y, de entrada, dado que no es un síntoma frecuente en los niños, debe investigarse rápidamente una enfermedad orgánica tal como desde 1939 sugirió Bailey. La experiencia generalizada es que ésta es común en los casos de niños con tumor cerebral; sin embargo, como un dato aislado no es orientador, aunque la mayoría de los tumores se hacen clínicamente más evidentes después de 4-6 semanas de iniciada ésta. La localización de la cefalea ayuda, pero tampoco es patognomónica; por ejemplo, un tumor localizado en el cerebelo puede producir cefalea frontal u occipital.

Cuando se combinan dos síntomas como cefalea o vómito, entonces ya es más sugestivo de una tumoración, sobre todo si se presentan por la mañana después de levantarse.

Algunos datos inespecíficos, pero muy importantes que muchas veces no son considerados de manera adecuada y que son frecuentes en niños, más que en adultos, cuando se desarrolla una tumoración intracraneal, son los cambios presentados en el afecto, así como en los niveles de energía y motivación. De hecho, un signo inicial de disfunción del sistema nervioso central es la pérdida de la motivación en el juego o bien abandonarlo cuando recién se ha comenzado. Otros signos presentes en estos pacientes son la agitación y la pérdida de la lucidez.

La anorexia, la bulimia, la pérdida o ganancia de peso, la somnolencia, la precocidad sexual y los signos y síntomas de naturaleza autonómica pueden sugerir disfunción hipotalámica o pituitaria.

El síndrome central se presenta en pacientes cuando hay involucramiento de ambos hemisferios o diencéfalo, y éstos pueden presentar de manera inicial agitación, ansiedad o delirio, seguidos de estupor, obnubilación y estado de coma. Es característico en estos pacientes la presencia de respuestas oculomotoras, oculocefálicas y oculovestibulares.

Pero también existen signos y síntomas específicos que pueden orientar en la localización de la lesión. Las crisis convulsivas focalizadas son raramente un signo inicial de una masa intracraneal; de hecho, ocurren en sólo un 15% de los casos, y es raro que un niño con epilepsia en cualquiera de sus variantes tenga como su agente causal una tumoración. Sin embargo, en asociación con algunos de los datos de cráneo hipertensivo ya mencionados, puede ser altamente sugestivo de una tumoración en el hemisferio cerebral, sobre todo si se acompaña también de hemiparesia, pérdida hemisensorial y/o defectos hemivisuales.

Por otro lado, cuando un niño se presenta con signos y síntomas inespecíficos ya comentados, y además con datos de pérdida del balance en la función del tronco cerebral, como alteraciones en la coordinación de las extremidades superiores, y afección a pares craneales, entonces esto sugerirá fuertemente la presencia de una tumoración infratentorial.

La afección al VI par craneal es común y se hace evidente por la incapacidad en la abducción de uno o ambos globos oculares, sobre todo si también presenta imposibilidad para la desviación ocular de manera conjugada. Si además se acompaña de alteraciones en otros pares craneales como el V, VII y IX, entonces la posibilidad de una tumoración en el tallo cerebral es alta.

Conociendo ya los principales signos y síntomas que se presentan en estos pacientes, se tienen ya los datos básicos para poder diagnosticarlos. Y cuando la sospecha clínica lo justifica, el estudio de gabinete de elección para establecer el diagnóstico es la imagen de resonancia magnética (IRM) de cráneo, que es más específica y sensible que la tomografía computarizada (TC) de cráneo, en la cual pueden no hacerse evidentes algunas tumoraciones, sobre todo los gliomas de bajo grado del tallo, en los que es difícil la identificación de la tumoración por simple estudio tomográfico. La IRM es superior porque nos provee de una definición anatómica exquisita, diferenciando perfectamente el tejido sano del enfermo. Aunque debe recalcarse que en algunos centros, donde no se cuenta con la posibilidad de realizar el primer estudio, la TC sigue siendo una buena opción (Figs. 1 y 2).

Finalmente, el diagnóstico histopatológico se obtiene mediante el estudio por microscopia de luz e inmunohistoquímica del espécimen obtenido, mediante biopsia o resección de la tumoración total o subtotal, por un neurocirujano capacitado en niños. Es importante señalar que, en los

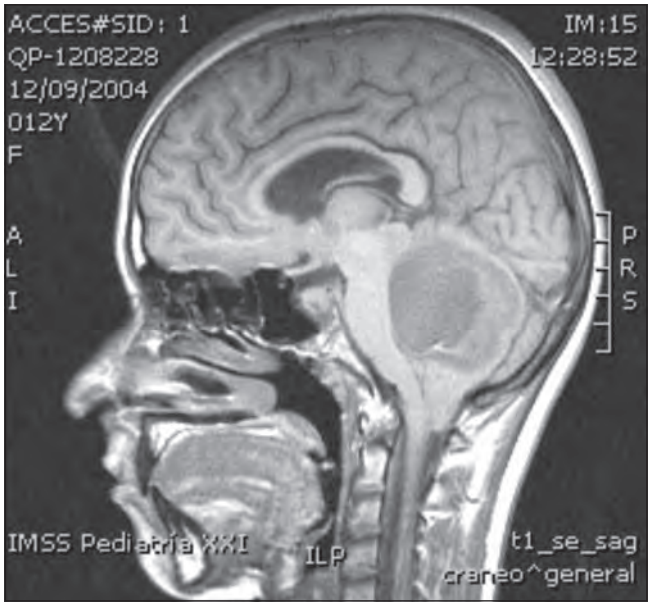


Figura 1. Tumor difuso intrínseco de puente.

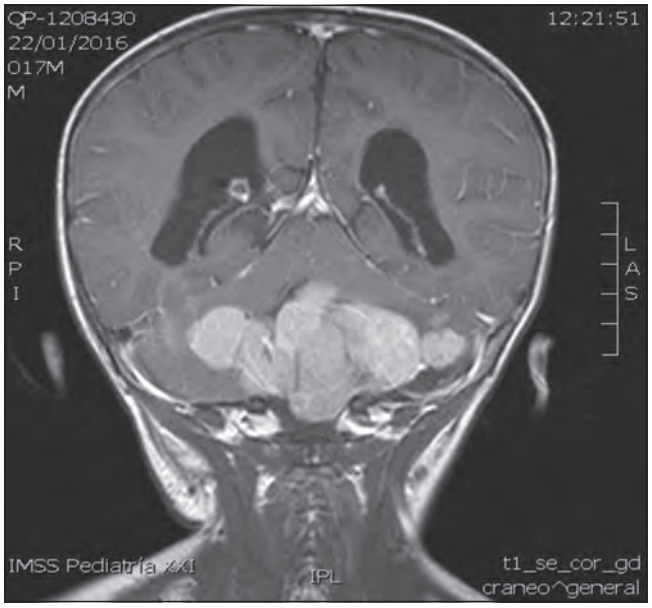


Figura 2. Meduloblastoma.

casos de tumoración en el tallo cerebral, en los que el acceso quirúrgico es difícil y puede dejar secuelas, el espécimen se obtiene mediante biopsia por esterotaxia, pudiendo contar así con el diagnóstico histopatológico de certeza, esencial en el futuro manejo multidisciplinario de estos pacientes.

A día de hoy y a raíz de los nuevos conocimientos adquiridos del comportamiento biológico de los tumores cerebrales, está claro que la histopatología ya no es suficiente para establecer un diagnóstico certero, por lo que deben incorporarse nuevos conocimientos, como los microarreglos, los cambios genéticos y epigenéticos y sobre todo las investigaciones realizadas en el campo de la biología celular, en lo particular los cultivos celulares, que nos ha permitido obtener las células cancerosas *in vitro* de cada paciente en particular para así conocer el comportamiento biológico exacto de cada línea celular para de esta forma poder caracterizarlas mejor.

En base a todo lo anterior la clasificación de la OMS fue modificada en el año 2016, y actualmente está claro que el tratamiento de estos pacientes, además de ser multidisciplinario, debe ser personalizado.

TRATAMIENTO

El tratamiento de estos pacientes es sin duda multidisciplinario, pero definitivamente debe ser personalizado, siendo partícipes las diversas áreas de conocimiento involucradas, como la neurocirugía, la RT y la QT, siendo muy importante incluir en ese tratamiento el beneficio que otorga el manejo de la rehabilitación como la ayuda emocional; la participación del pediatra, el endocrinólogo y el infectólogo son vitales, destacando la atención que en el campo de la endocrinología se debe brindar a estos pacientes, sobre todo por la frecuencia con la que éstos desarrollan diabetes insípida o bien alteraciones neuroendocrinas secundarias al procedimiento quirúrgico y de RT.

Neurocirugía

Es sin duda la piedra angular en el tratamiento de los tumores cerebrales y del sistema nervioso central en general. Es de conocimiento general en quienes tratan a estos pacientes que una mayor resección quirúrgica de la tumoración conlleva una mejor expectativa de vida; sin embargo, es aquí donde resulta difícil cumplir el principal criterio oncológico quirúrgico, que es la resección de la tumoración con márgenes libres de células neoplásicas, ya que el tejido adyacente en el cual se origina éste es tejido funcional, de modo que resulta importante realizar un buen procedimiento quirúrgico sin dejar secuelas neurológicas permanentes. De tal manera que los objetivos que se pretenden mediante la cirugía son tres: a) establecer el diagnóstico histopatológico; b) reducir el efecto de masa de la tumoración que ocasiona obstrucción mejorando la circulación del LCR, y c) potencialmente buscar la cura del paciente mediante la resección completa o, cuando ésta no es posible, remover la mayor cantidad de tumor posible logrando una citorreducción quirúrgica. Establecer un diagnóstico histopatológico es obviamente importante, primeramente para saber si es una tumoración de naturaleza benigna o maligna y para planear el tratamiento subsecuente, fármacos a administrar, manejo de RT a ofrecer y, además, para poder considerar un pronóstico. Por ejemplo, una tumoración en la región pineal deberá establecerse si es una lesión benigna como un teratoma o quiste dermoide o si se trata de un pinealoblastoma o germinoma, que requerirán un tratamiento médico ulterior. La reducción del efecto de masa y del volumen de la tumoración también es importante, porque en un niño mayor de dos años de edad el cráneo es una cavidad rígida donde no hay posibilidad de expansión, y un crecimiento tumoral puede ser incompatible con la vida. Por otro lado, una resección quirúrgica completa de la tumoración puede por sí sola llevar a la cura del paciente, como en el caso de los craneofaringiomas y los astrocitomas de bajo grado de la fosa posterior. Los avances recientes en las técnicas quirúrgicas también han contribuido para mejorar la sobrevida de estos pacientes; el advenimiento del microscopio quirúrgico ha permitido mejorar la habilidad del neurocirujano para desarrollar una microdisección extensa del tumor sin comprometer

estructuras cerebrales funcionales, y así reducir la morbilidad y mortalidad de estos pacientes.

Radioterapia

Esta modalidad terapéutica es frecuentemente utilizada en el manejo de los niños con tumor cerebral. Durante décadas se consideró que su empleo posterior a la cirugía mejoraba la sobrevida de estos pacientes; de hecho, a la fecha en la mayoría de los casos de los pacientes adultos, es la única forma de tratamiento después de la cirugía. Los detalles y las técnicas de la RT varían dependiendo de la histología del tumor y localización, así como de la edad del niño. El éxito de la RT estriba en lograr una muerte selectiva de células tumorales. Biológicamente, la radiación ionizante interactúa íntimamente después de la ionización intracelular, lo cual producirá radicales libres causando daño al ADN. Sin embargo, la muerte celular raramente se produce inmediatamente, sino más bien posteriormente al existir una incapacidad celular de reparar el daño inducido por estos radicales libres. De hecho, el daño celular se puede observar durante los siguientes intentos de duplicación de la célula tumoral impidiendo la supervivencia de la clona celular eliminando el potencial de ésta de seguir creciendo y mandar metástasis. Después de la exposición a las radiaciones ionizantes hay un decremento exponencial en la sobrevida celular; por ejemplo, una dosis de radiación administrada producirá la misma proporción de muerte celular, y un incremento en la dosis resultará en una exponencial muerte celular. Para lo anteriormente expuesto debe conocerse que las dosis absorbidas por el tejido son expresadas en unidades de gray (Gy), específicamente definido como 1 julio de energía absorbida en 1 kg de masa. Así pues, 1 Gy es igual a 100 rad en el sistema anterior, y la práctica común incluye al centigray (cGy), que es igual a 1 rad. Con la finalidad de disminuir la capacidad de reparación de las células tumorales, se ideó la RT hiperfraccionada, en la cual se divide la dosis diaria de RT en dos hiperfraccionando de esta manera la dosis sin comprometer la dosis acumulada tolerable para cada paciente y efectiva para el tumor en particular. En el caso de los meduloblastomas, ésta ha demostrado su utilidad y beneficio. Sin embargo, una de las complicaciones más temidas, aunque rara, secundaria al empleo de la RT es la necrosis cerebral postirradiación, que es muy rara encontrarla a dosis de 54-56 Gy, que es lo que frecuentemente se administra; sin embargo, es una posibilidad a considerar, ocurriendo ésta entre 6 y 24 meses posteriores al tratamiento. Actualmente se están realizando avances a fin de identificar las técnicas ideales de administración, las cuales están orientadas hacia la precisión, volumen y cobertura, siendo hoy en día la RT conformacional la forma de administración más atractiva.

Quimioterapia

El desarrollo de nuevos esquemas de QT para el manejo de los niños con tumor cerebral data de la década de 1980, y hasta ese entonces no era considerada una forma de tratamiento útil para estos pacientes, dado que se consideraba a la barrera hematoencefálica como limitante para el paso de fármacos antineoplásicos al cerebro. Por lo anterior se consideraba únicamente a las nitrosoureas como útiles dada su liposolubilidad, bajo peso molecular y pobre fijación a las proteínas plasmáticas en el tratamiento de los tumores cerebrales. Pero en 1989 Kovnar reportó su trabajo utilizando el cisplatino y el VP-16 como útiles en el manejo de estos pacientes, administrándolos incluso antes del manejo de la RT y posterior a la cirugía. Este trabajo fue realizado bajo la base de que la barrera hematoencefálica es disfuncional en el área adyacente al tumor, y que este disfuncionamiento permitiría el paso de la QT al tejido tumoral demostrando una reducción dramática en el volumen tumoral posquirúrgico. Así pues, Kovnar fue el primero en utilizar la neoadyuvancia en los tumores cerebrales, posterior a lo cual han sido publicados innumerables artículos. El conocimiento de la cinética celular es básico para poder entender las actuales teorías de mecanismo de acción de los más modernos agentes quimioterápicos en los tumores cerebrales. Como ya se mencionó, dada la rigidez del cráneo, un incremento en la presión intracraneana considerable puede ser incompatible con la vida. Shapiro ha estimado que para tumores cerebrales primarios, un tumor de 100 g es fatal, pues 100 g equivalen a 1×10^{11} células. El promedio de cuándo un tumor cerebral empieza a ser sintomático es de $3 \text{ a } 6 \times 10^{10}$ células.

Una cirugía completa pocas veces es posible, y en la mayoría de los casos quedan residuales posquirúrgicos de $1 \text{ a } 5 \times 10^{9}$ células. Las modernas técnicas de RT pueden remover dos logaritmos de células quedando 1 a 5×10^{7} células, teniendo que removerse dos logaritmos más a fin de que el propio sistema inmune del niño pueda controlar el residual de $1 \text{ a } 5 \times 10^{5}$ células, que es lo que en forma general se asume que el sistema inmune puede controlar. Hoy en día existen varios esquemas para el manejo de los tumores cerebrales. Para los astrocitomas de alto grado actualmente se están empleando esquemas que contienen nitrosoureas, y en otros centros otros tratamientos incorporan ifosfamida, carboplatino y etopósido. Para los meduloblastomas se ha demostrado la utilidad del carboplatino y el etopósido, así como una mejoría en la sobrevida al incorporar un tercer fármaco, la ifosfamida, en el clásico esquema ICE. En la actualidad se están realizando diversos estudios que incorporan la temozolamida, un agente alquilante oral

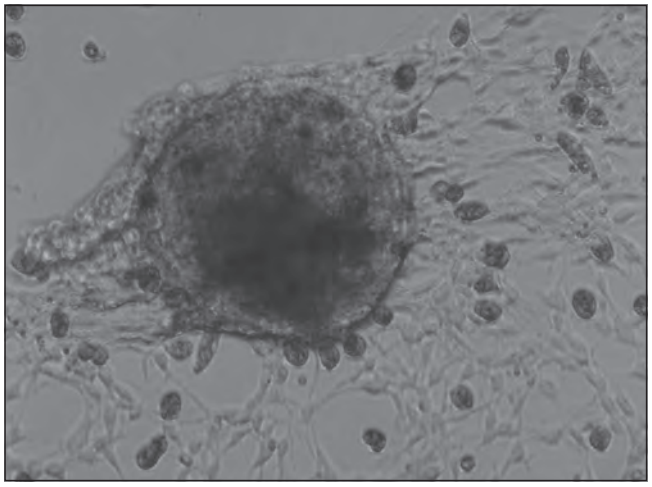


Figura 3. Cultivo celular de un astrocitoma.

de segunda generación con amplio espectro de actividad antitumoral, sintetizado en 1984 por Stevens, y que resulta ser un derivado imidazotetrazínico de la dacarbazina que no requiere del metabolismo hepático, dado que en un pH fisiológico se transforma a la forma activa (MTIC), siendo su principal mecanismo de acción la alquilación de la guanina en la posición O-6. Este fármaco ha demostrado su utilidad en algunos casos de astrocitomas de alto grado de malignidad potencializando su actividad antitumoral cuando se combina con otros agentes quimioterápicos. En pediatría se ha incorporado este fármaco al esquema ICE para los astrocitomas de alto grado de malignidad, mejorando su sobrevida. Sin embargo, deben realizarse nuevos esfuerzos y estrategias terapéuticas para mejorar la sobrevida de estos pacientes.

En la actualidad se están realizando diversos estudios en un intento por mejorar la sobrevida de estos pacientes utilizando nuevas estrategias terapéuticas como inmunomoduladores y anticuerpos monoclonales; sin embargo, es sin duda en los tumores cerebrales en lo que menos se ha avanzado a nivel mundial, sobre todo si lo comparamos con los logros obtenidos en otros tipos de cáncer en la edad pediátrica como es el caso de las leucemias y linfomas y algunos tumores sólidos, como el tumor de Wilms y los sarcomas.

Las nuevas direcciones en el tratamiento de los tumores cerebrales apuntan hacia un manejo multidisciplinario incorporando varias estrategias terapéuticas e individualizando los casos según sea la estirpe histológica de la tumoración, la localización, la extensión y la edad del paciente, estudiando cada caso en particular y ofreciendo las mejores técnicas quirúrgicas posibles, así como las mejores formas de RT y mejores protocolos de QT.

CONCLUSIONES

Es cierto que en el primer mundo se ha logrado un incremento en la sobrevida en varias neoplasias, sobre todo en las leucemias linfoblásticas agudas, reportando cifras tan altas como de hasta el 93% en el *St. Jude Childrens Research Hospital,* lo cual ha sido posible gracias a protocolos bien dirigidos y ordenados; pero también es cierto que en los tumores en los que menos se ha avanzado en las últimas dos décadas son aquéllos localizados en el sistema nervioso central.

En México se han logrado avances trascendentales que han permitido incrementar la sobrevida de estos pacientes, particularmente en el caso de los astrocitomas (Fig. 3), meduloblastomas y tumores germinales, y este avance se puede resumir en tres ejes básicamente:

- Implementar la QT neoadyuvante, lo cual ha permitido una citorreducción del tumor antes del manejo con RT; con esto se logra incrementar las isodosis de la misma al disminuir el volumen tumoral basal a irradiar.
- El mayor conocimiento e incorporación de los biomarcadores tumorales, lo cual ha permitido estratificar de mejor forma a los tumores, pudiendo dar una terapia más selectiva.
- El desarrollo de cultivos celulares, lo cual ha permitido conocer en profundidad el comportamiento biológico de estos tumores
- Realizar una medicina traslacional incorporando los conocimientos de la investigación básica a la clínica, lo que a su vez ha permitido dar una medicina personalizada a cada paciente incorporando conocimientos tanto histopatológicos como de biomarcadores y cultivos celulares, y no emplear solamente el reporte de histopatología como directriz de un tratamiento a cada paciente.

Actualmente el reto es grande para continuar incrementando la sobrevida de estos pacientes, pero éste es mayor cuando se trata de tumores del tallo cerebral, dado que éstos tienen la peor sobrevida, tanto en México como en el resto del mundo, siendo ésta inferior al 15%. En nuestro país hemos iniciado una estrategia terapéutica para estos casos que se ha denominado QT metronómica, la cual consiste en administrar dosis bajas por intervalos constantes, sin descansos, obteniendo con esto sobrevidas de hasta el 30%.

BIBLIOGRAFÍA

Cohen ME, Duffner P. Brain tumors in children. 2.ª ed. Raven Press; 1998.

Heideman R, Packer R. Tumors of the central nervous system. En: Pizzo P, Poplack D. Principles and Practices of Pediatric Oncology. 3.ª ed. Filadelfia: Lippincot, Co.; 1993. p. 633-81.

Kadota R, Allen J, Hartman G, Spruce W. Brain tumors in children. J Pediatr. 1989;114(4 Pt 1):511-7.

Kovnar E, Kellie S, Horowitz M. Preirradiation cisplatin in the treatment of high grade Medulloblastomas: A phase II study. J Clin Oncol. 1990;8(2):330-6.

López AE. La medicina traslacional en los tumores cerebrales pediátricos. GAMO. 2011;10(1):3-5.

López AE, Arellano Llamas A, Félix I. CD133 se asocia con el pronóstico en astrocitoma pediátrico. GAMO. 2011;10(1):13-9.

López AE, Rioscovian Soto A, Mendoza Galván L. Sobreexpresión de p53 como factor pronóstico en niños con astrocitomas. GAMO. 2011;10(1):19-25.

López-Aguilar E, Rivera MH, Sepúlveda VA. Survival of patient with meduloblastoma treated with carboplatin and etoposide before and after radiotherapy. Arch med Res. 1998;29(4):313-7.

López-Aguilar E, Rivera MH, Sepúlveda VA. Preirradiation ifosfamide, carboplatin and etoposide (ICE) for the treatment of high grade astrocytomas: A phase II study. Arch med Res. 2000:1-5.

Pollak I. Brain tumors in children. N Eng J Med. 1994;331:1500-7.

Rivera-Luna R, López AE, Rivera MH, Rivera-Ortegón F, Altamirano AE. Survival of children under 3 years old with medulloblastoma: a study from the Mexican cooperative Group for Childhood malignancies (AMOHP). Childs Nerv System. 2002;18(1-2):38-42.

Sheline G. Radiation therapy of tumors of the central nervous system in childhood. Cancer. 1975;35(3 suppl):957-64.

Zulch K. Histologic typing of tumours of the central nervous system. International histological classification of tumours, N.º 21. Ginebra: WHO; 1979. p. 17-57.

CAPÍTULO 57

Tumores óseos malignos en pediatría

A. Castellanos Toledo

INTRODUCCIÓN

Los tumores malignos primarios de hueso en la edad pediátrica son relativamente infrecuentes, y se presentan en aproximadamente el 6% de todos los cánceres en la población menor de 20 años de edad y en el 3% de todos los cánceres en los adolescentes y adultos jóvenes entre 15 y 29 años de edad[1]. El osteosarcoma y el sarcoma de Ewing comprenden la mayoría de los tumores óseos malignos, siendo el osteosarcoma la forma más común entre éstos. Las características clínicas, biológicas y moleculares que los caracterizan son diferentes para ambos, aunque el enfoque terapéutico es muy similar. La cirugía juega un papel primordial para ambos como medida de control local fundamental, así como la terapia sistémica con altas dosis de quimioterapia. A pesar de que en las últimas décadas no han habido avances sustanciales en el mejoramiento de los porcentajes de supervivencia para estos tumores, los avances en las técnicas quirúrgicas y de imagen, sumados al desarrollo de tratamientos más efectivos, han permitido que en la actualidad los pacientes que se presentan con estos tumores localizados en la extremidad y sin metástasis en el momento del diagnóstico sean curados hasta en el 60-70% de los casos.

OSTEOSARCOMA

El osteosarcoma es el tumor óseo maligno más frecuente (0.2-3/100,000 al año). Su incidencia es más alta en los adolescentes (0.8-11/100,000 al año a la edad de 15-19 años), donde ocurre en más del 10% de todos los tumores sólidos malignos, con una relación masculino:femenino de 1:4[2]. En términos generales representa la sexta causa de neoplasias malignas en pediatría. En México, la prevalencia de tumores óseos corresponde al quinto lugar de todos los padecimientos malignos en el grupo de edad de 0 a 15 años, donde el osteosarcoma es el más frecuente[3]. El osteosarcoma es una neoplasia altamente maligna que se presenta preferentemente en las placas de crecimiento de los huesos largos de las extremidades, incluyendo el fémur distal, húmero proximal, tibia proximal, peroné y fémur proximal. Esta neoplasia sigue un patrón de distribución bimodal, en el que el primer y más grande pico de incidencia ocurre en la segunda década de la vida, durante el repentino brote de crecimiento del adolescente (a una edad media de 16 años)[4], por lo que generalmente surge en la metáfisis de los huesos largos, más comúnmente (60%) en los huesos alrededor de la rodilla (40% en el fémur distal y 20% en la tibia proximal) y 10% en el húmero proximal[2,4]. El segundo y más pequeño pico de incidencia ocurre en individuos mayores de 60 años de edad y está asociado a las características epidemiológicas de la enfermedad de Paget. El osteosarcoma es extremadamente raro por debajo de los cinco años de edad y su incidencia declina rápidamente después de los 20 años de edad. Algunos casos excepcionales han sido reportados por debajo del año y medio de edad[5]. Su presentación en el esqueleto axial o en los huesos craneofaciales es observado primariamente en los adultos[2]. En los niños, el compromiso de los huesos planos y del esqueleto axial también sucede en menos del 10% de los casos, 7-9% en la pelvis, menos del 7% en la mandíbula y 1-3% en la columna vertebral[4]. Su predilección por las metáfisis de los huesos largos (lugar donde sucede el más rápido crecimiento de los huesos durante la adolescencia) sugiere que este tumor tiene una relación entre el rápido crecimiento óseo y su desarrollo. Este tumor parece ocurrir en individuos más altos que su percentil normal y más frecuentemente en los sitios en los que el aumento más grande en longitud y tamaño del hueso ocurren. Así, los osteosarcomas del húmero tienden a ocurrir a edades más jóvenes que aquéllos que se desarrollan en el fémur y la tibia, ya que el húmero es el hueso con el pico de crecimiento más temprano. Recientemente se ha demostrado que algunas vías de señalización celular que involucran la sobreexpresión de algunos factores de crecimiento, tales como el factor de crecimiento parecido a la insulina (IGF), el factor de crecimiento en transformación (TGF) y el factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF),

son un factor clave en la patogénesis de este tumor[6]. El osteosarcoma convencional es metafisiario en el 90% de los casos y es frecuente que se extienda dentro de la epífisis. Las presentaciones diafisiarias y epifisiarias primarias son aisladas (< 10 y 1%, respectivamente). El osteosarcoma diafisiario se presenta en individuos adultos (media de edad de 28 años)[7].

La etiología del osteosarcoma es desconocida; sin embargo, se sabe que surge de una célula mesenquimal que tiene o puede adquirir la capacidad de producir osteoide y de originar los diversos subtipos histológicos y formas de esta neoplasia, ya que además, células tallo de este tipo existen en múltiples compartimentos del hueso, como el espacio intramedular y las superficies endosteales y periosteales[6]. Así, los diferentes subtipos histológicos reconocidos incluyen al osteosarcoma convencional (osteoblástico, condroblástico y fibroblástico, de acuerdo al tipo de matriz predominante), telangiectásico, de células pequeñas, central de bajo grado, secundario, parosteal, periosteal y superficial de alto grado[8]. De acuerdo al compartimento de donde nacen, se reconocen a los centrales o intramedulares (de alto y bajo grados), superficiales (alto, intermedio y bajo grados), intracorticales, maxilares y extraesqueléticos (alto y bajo grados)[4,7]. El osteosarcoma convencional es el tumor intramedular de alto grado de malignidad más comúnmente visto en la etapa de la adolescencia (80-90%)[2], generalmente del tipo osteoblástico. Otros subtipos de alto grado como el telangiectásico[9] y el de células pequeñas[7] también pueden presentarse en la adolescencia, pero con una menor frecuencia (2-12%). El osteosarcoma superficial de alto grado es el subtipo menos común, es indistinguible del osteosarcoma convencional y suele presentarse alrededor de los 20 años de edad[7]. Todas estas lesiones de alto grado tienen un riesgo muy alto de desarrollar metástasis a distancia. Las lesiones de bajo grado (osteosarcoma parosteal y central de bajo grado) y grado intermedio (osteosarcoma periosteal) son subtipos extremadamente raros, con un mejor pronóstico y se presentan en individuos adultos[7]. El diagnóstico definitivo de osteosarcoma requiere de confirmación histológica y, por definición, la población de células malignas debe producir osteoide para que un tumor sea clasificado como osteosarcoma[2].

Una condición muy rara y muy especial por su forma de presentación es la del osteosarcoma multifocal, el cual es diagnosticado cuando dos o más osteosarcomas están presentes en múltiples sitios dentro de los cinco meses después del diagnóstico primario (sincrónico) o después de cinco meses del diagnóstico inicial (metacrónico), sin ser claro si esta condición representa múltiples lesiones óseas metastásicas provenientes de un verdadero tumor primario localizado en una de estas lesiones que rápidamente diseminan a otros sitios del esqueleto, o si se trata de múltiples tumores primarios en múltiples sitios del esqueleto[7]. El osteosarcoma primario multifocal tiene un pronóstico extremadamente grave.

El osteosarcoma secundario es generalmente un tumor maligno de alto grado que ocurre por anormalidades preexistentes en los huesos afectados[2], principalmente la enfermedad de Paget y los cambios inducidos por la terapia de radiación, principalmente cuando se han rebasado los 5,000 cGy. El intervalo entre la radiación y la producción de un osteosarcoma es muy amplio, describiéndose de 4 a 40 años, con una media de 12 años[4,10]. Ciertas condiciones genéticas se han asociado con el desarrollo del osteosarcoma secundario, como el síndrome de Li-Fraumeni, el síndrome de Rothmund-Thomson y el retinoblastoma hereditario, los cuales son causados por mutaciones constitucionales en los genes *TP53* (localizado en el cromosoma 17p), *RECQL4* y *RB1* (en el brazo largo del cromosoma 13 [13q14]), respectivamente[1,4].

Algunas condiciones clínicas esporádicas pueden tener una relación con el desarrollo y el comportamiento del osteosarcoma, como osteocondroma solitario y múltiple, enfermedad de Ollier (encondromatosis), exostosis múltiple hereditaria, displasia fibrosa y quiste óseo aneurismático[11,12].

Los síntomas del osteosarcoma suelen ser insidiosos, y es común que antes de realizar el diagnóstico definitivo exista una larga lista de consultas previas, diagnósticos erróneos y tentativas terapéuticas fallidas. El dolor es el síntoma inicial más común y el único síntoma al inicio, que, aunado a un bajo índice de sospecha, suele ser confundido con «dolores del crecimiento», tendinitis o esfuerzo muscular. A veces va precedido por un traumatismo reciente, el cual sólo suele ser el detonador de alerta que lleva a los pacientes a poner mayor atención de los síntomas ya establecidos. Muy a menudo los pacientes con osteosarcoma se presentan con dolor e inflamación en el sitio involucrado. El dolor parece ser más intenso por las noches. En la mayoría de los casos, existe compromiso de los tejidos blandos y del canal medular en el momento del diagnóstico[13]. La duración promedio de los síntomas es de tres meses aproximadamente, desde la manifestación aislada del dolor hasta el compromiso de los tejidos blandos manifestados como un tumor en el área comprometida. El dolor en otros sitios óseos puede indicar compromiso por metástasis. La fractura patológica sucede en el 5-10% de los pacientes en el momento del diagnóstico[4]. Alrededor del 15-20% de los pacientes se presentan con evidencia macroscópica de enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico, más comúnmente (90%) en los pulmones, una pequeña fracción (8-10%) en los huesos y rara vez en los ganglios linfáticos. Al mismo tiempo, se asume también que el 80-90% de los pacientes tienen enfermedad micrometastásica en el momento del diagnóstico, la cual es subclínica o indetectable con los métodos de imagen

actuales, fundamento principal de la quimioterapia sistémica en esta neoplasia altamente agresiva. La elevación de la fosfatasa alcalina y deshidrogenasa láctica (DHL) pueden observarse en más del 40 y 30%, respectivamente, correlacionado con el tamaño del tumor primario, y pueden indicar tumores biológicamente más activos[2,4].

SARCOMA DE EWING

El sarcoma de Ewing es el tercer sarcoma primario de hueso más común después del osteosarcoma y condrosarcoma. En los niños sigue siendo el segundo tumor óseo maligno más frecuente después del osteosarcoma, siendo aún un tumor raro con una incidencia global de 2.9 nuevos casos/1,000,000 cada año en los menores de 20 años de edad[14]. El sarcoma de Ewing representa el 1% de todos los tumores malignos en los niños y entre 4 y 10% de todos los tumores óseos malignos. En los niños y adolescentes el sarcoma de Ewing se localiza principalmente en el hueso, comúnmente en los huesos pélvicos, en la diáfisis de los huesos largos, frecuentemente de las extremidades inferiores, así como en los huesos de la pared torácica, con un principal pico de incidencia a los 15 años de edad[15], siendo ligeramente más común en los hombres (1.2:1 masculino:femenino). Un 20-30% de todos los casos ocurren en la primera década de la vida. La localización extraósea primaria de este tumor en los tejidos blandos o en los órganos es más frecuente en los individuos adultos. El sarcoma de Ewing puede ser diagnosticado incluso hasta después de la tercera década de la vida, con una incidencia decreciente comparada con la segunda década de la vida, en la que sucede el pico más importante de incidencia. Este tumor agrupa a una familia de tumores malignos altamente agresivos de presentación ósea y extraósea primarias cuya designación incluyente propuesta por la Organización Mundial de la Salud es la de sarcoma de Ewing/tumor neuroectodérmico primitivo (ES/PNET), basada en la suposición de que ambas entidades corresponden al mismo proceso, ya que comparten la misma alteración genética (translocación 11:22) en más del 95% de los casos[16]. Al respecto, genéticamente el sarcoma de Ewing se define diagnósticamente mediante una translocación recíproca que causa una fusión del gen *EWSR1* en el cromosoma 22 con un miembro de la familia de factores de transcripción ETS, siendo la más común (85%) la t(11;22)(q24;q12), que fusiona EWSR1 a FLI1[15]. Una cuarta parte de los tumores presentan alteraciones en *p16* y *p53*, lo que se asocia con un comportamiento más agresivo de la enfermedad y con una peor respuesta a la quimioterapia[17].

El origen del sarcoma de Ewing sigue siendo poco claro, aunque se sospecha que proviene de las células neuroectodérmicas, aunque las células reticulares inmaduras y las células mesenquimales primitivas de la médula ósea con capacidad de diversificación hacia tejido neuroectodérmico también se han propuesto como posibles orígenes de este tumor[18].

La tinción con hematoxilina-eosina define al sarcoma de Ewing como perteneciente al grupo de los tumores de células pequeñas redondas y azules, un grupo de tumores muy agresivos con una alta incidencia en niños y adolescentes. La tinción con ácido periódico de Schiff suele ser positiva en el sarcoma de Ewing y revela la presencia de gránulos intracelulares de glucógeno, que ayudan a diferenciar la enfermedad de los tumores de linaje neural. El sarcoma de Ewing también es positivo para el CD99, que es altamente sensible para los tumores de células pequeñas redondas y azules en niños, particularmente ES/PNET, linfoma linfoblástico y leucemia linfoblástica[18].

El comportamiento del sarcoma de Ewing es el de un tumor maligno agresivo, y se ha estimado que las metástasis ya están presentes en el momento del diagnóstico en el 15-28% de los casos[14]. Sin embargo, cuando se consideran micrometástasis ocultas, algunas publicaciones elevan este porcentaje hasta un 80%[19]. La diseminación hematógena puede ocurrir a los pulmones, a otros huesos y a la médula ósea.

El sarcoma de Ewing generalmente ocurre en los huesos largos (58%), pelvis (20%) y costillas (7%)[20]. Su localización en cabeza y cuello es menos común y representa aproximadamente el 4-9% de todos los casos, siendo la mandíbula y la base del cráneo los sitios más comunes de afección en esta localización, seguidas por las cavidades nasal y orbitaria[21]. Es raro que estos tumores se originen en los huesos de la columna vertebral y es más raro la ocurrencia de un sarcoma de Ewing extraóseo en esta localización[22]. Rara vez el sarcoma de Ewing es visto como una neoplasia maligna secundaria[23].

El dolor en la región afectada es el síntoma inicial más común, puede ser intermitente, con menor severidad por las noches aunque sin llegar a desaparecer completamente. Al igual que en el osteosarcoma, el dolor frecuentemente es confundido con «dolores del crecimiento» o debido a trauma. El dolor puede ser seguido por una masa palpable. La duración de los síntomas previo al diagnóstico puede ser de semanas a meses, con una mediana de 3-9 meses. El tiempo entre la primera consulta médica y el establecimiento del diagnóstico definitivo suele ser significativamente más largo que para el osteosarcoma y comúnmente es confundido con otros padecimientos como tendinitis, inflamación de la cadera y osteomielitis. La fiebre y otros síntomas no específicos son más comunes en estadios más avanzados y/o metastásicos en un tercio de los casos. La compresión de la médula espinal por tumores del compartimento vertebral requiere de laminectomía urgente. Los tumores del tórax y pélvicos suelen experimentar molestias

significativas y enfermedad localmente avanzada. El cuadro clínico de los sarcomas de Ewing extraóseos depende principalmente del sitio en el que aparecen. Las características de los pacientes y los resultados parecen ser diferentes en comparación con los del sarcoma de Ewing esquelético, y es más probable que surjan de las posiciones axiales, con menos probabilidad en pelvis. Una afectación ósea secundaria es rara, incluso cuando la masa está situada cerca de un segmento óseo, lo que puede conducir a la erosión cortical y/o a una reacción perióstica[24]. Los altos niveles de DHL sérica se asocian con una menor supervivencia global y libre de enfermedad a cinco años, por lo que los niveles séricos de DHL son un biomarcador eficaz del pronóstico del sarcoma de Ewing[25].

EVALUACIÓN RADIOLÓGICA DE LOS TUMORES ÓSEOS MALIGNOS

La radiografía simple del hueso comprometido es extremadamente útil en la evaluación de los pacientes, es el estudio de imagen de preferencia para la evaluación inicial de los tumores óseos y, por lo general, es suficiente para sugerir el diagnóstico. En el osteosarcoma, frecuentemente revela destrucción del patrón trabecular normal, con pérdida de los márgenes, intensa reacción perióstica, formación de hueso y levantamiento de la corteza con formación del triángulo de Codman[7]. El osteosarcoma de los huesos largos es metafisiario en el 90% de los casos, con presentación diafisiaria y epifisiaria aislada en < 10 y < 1%, respectivamente. La osificación en los tejidos blandos en un patrón radiado o de «sol naciente» es clásico, pero no es un hallazgo específico. Radiográficamente, los osteosarcomas pueden presentar una imagen de esclerosis en el 45% de los casos, osteolítica en el 30% y mixta en el 25% restante. La localización diafisiaria y un patrón osteolítico de la cortical es más sugestiva del sarcoma de Ewing.

Otras modalidades adicionales de imagen son extremadamente útiles en la evaluación, estadificación y planeación del tratamiento de estos pacientes[7,26]. La tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) contribuyen sustancialmente a una estimación más segura de la extensión local del tumor antes del tratamiento, y definen los límites del tumor en el momento del diagnóstico y en el tiempo de la cirugía definitiva. La RM es particularmente útil y segura en la evaluación de la extensión intraósea del tumor, relación con los grupos musculares, grasa subcutánea, articulaciones y las principales estructuras neurovasculares alrededor del tumor. Esta información es esencial para planear el nivel de la cirugía de amputación o para planear una cirugía de preservación de la extremidad[27]. La TC de alta resolución es el estudio más sensible para la detección de las metástasis pulmonares, en especial para las lesiones pleurales y subpleurales. El gammagrama óseo con ^{99}-tecnecio puede ayudar a definir la extensión del tumor primario, así como a la detección de metástasis en otros huesos. Los hallazgos de todos estos estudios pueden ser complementados con una tomografía por emisión de positrones con [F-18]fluorodeoxi-D-glucosa[28].

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Ninguno de los hallazgos radiológicos es patognomónico y la biopsia a cielo abierto siempre es requerida para confirmar el diagnóstico. El diagnóstico de los tumores óseos se basa en el criterio histopatológico y su correlación con una apariencia radiológica confirmatoria. La presencia de dolor y de un tumor en las partes blandas del sitio comprometido deben ser los datos clínicos de alerta para sospechar el diagnóstico, y aunque los hallazgos radiológicos en un niño con sospecha de un tumor óseo maligno pueden ser altamente sugestivos, la biopsia del tumor con la obtención de una muestra generosa de tejido adecuado y representativo siempre se requiere para confirmar el diagnóstico. Es muy importante que la biopsia siempre sea realizada por un cirujano experto y familiarizado en el manejo de los tumores óseos malignos, y preferentemente, por el cirujano que realizará el procedimiento quirúrgico definitivo. El diagnóstico diferencial del osteosarcoma debe hacerse con fibromas no osificantes, osteoblastomas, islas de hueso gigante, osteomas de superficie, sarcoma de Ewing con formación de hueso reactivo, tumores de células gigantes con formación de hueso reactivo, quiste óseo aneurismático y linfomas. En el sarcoma de Ewing el diagnóstico diferencial debe hacerse con todos los tumores de células pequeñas redondas y azules (rabdomiosarcoma, linfomas y neuroblastoma principalmente), osteosarcoma, osteomielitis y tendinitis.

ENFOQUE TERAPÉUTICO

El tratamiento actual incluye la quimioterapia preoperatoria (neoadyuvante) seguida de la extirpación quirúrgica de todas las enfermedades detectables (incluidas las metástasis) y la quimioterapia postoperatoria (adyuvante), preferiblemente en el marco de tratamientos protocolizados. La resección quirúrgica completa, si es factible, sigue siendo la curación para estos tumores. El osteosarcoma se considera resistente a las dosis aplicables de radiación y los enfoques terapéuticos complementarios, como la quimioembolización o la angioembolización, la ablación térmica, la ablación por radiofrecuencia y la crioterapia, son experimentales[29]. La quimioterapia moderna con multiagente y dosis intensivas conjuntamente con la cirugía logran una supervivencia libre de eventos del 60-70% en el osteosarcoma de la

extremidad con enfermedad localizada no metastásica. Los pacientes con osteosarcoma metastásico en el momento del diagnóstico todavía muestran un mal pronóstico, básicamente relacionado con el número y la localización de las metástasis. La tasa de supervivencia global de estos pacientes oscila entre el 10 y el 50%. Hasta ahora, los estudios con la quimioterapia multiagente con metotrexato, doxorubicina y cisplatino ± ifosfamida han demostrado ser eficaces para los pacientes con osteosarcoma, y en pacientes metastásicos ha dado como resultado tasas de supervivencia libre de progresión a dos años del 39 y 58% para los pacientes con osteosarcoma pulmonar y metastásico óseo, respectivamente[27]. El mal pronóstico de la recaída o recurrencia metastásica y de los pacientes con enfermedad axial sigue siendo un problema importante aún no resuelto.

En el caso del sarcoma de Ewing, con las opciones actuales de tratamiento multimodal, incluida la cirugía, la quimioterapia convencional y la radioterapia, la supervivencia a cinco años para la enfermedad localizada es del 60%. Sin embargo, para los pacientes que presentan una enfermedad metastásica distinta de la afectación pulmonar solamente, la supervivencia a cinco años es inferior al 20%. El resultado para los pacientes con sarcoma de Ewing recidivante o refractario es aún peor, con una supervivencia a los cinco años tan baja como del 10%[15,30].

Para ambos tumores la respuesta histológica a la quimioterapia neoadyuvante es el factor pronóstico más fuerte en la enfermedad localizada, pero la enfermedad metastásica sigue siendo el marcador pronóstico independiente más fuerte.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rainusso N, Wang LL, Yustein JT. The adolescent and young adult with cancer: state of the art - bone tumors. Curr Oncol Rep. 2013;15(4):296-307.
2. Bielack S, Carrle D, Casali PG. Osteosarcoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2009;20(Suppl 4):iv137-9.
3. Abdullaev FI, Rivera-Luna R, Roitenburd-Belacortu V, et al. Pattern of childhood cancer mortality in Mexico. Arch Med Res. 2000;31(5):526-31.
4. Beckingsale TB. Osteosarcoma. Orthop Trauma. 2010;24(5):321-31.
5. Rivera Luna R, De Leon Bojorge B, Ruano Aguilar J, Castellanos TA, Vázquez C. Osteosarcoma in children under three years of age. Med Pediatr Oncol. 2003;41(1):99-100.
6. Gorlick R, Khanna C. Osteosarcoma. J Bone Miner Res. 2010;25(4):683-91.
7. Fox MG, Trotta BM. Osteosarcoma: review of the various types with emphasis on recent advancements in imaging. Semin Musculoskelet Radiol. 2013;17(2):123-36.
8. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Lyon: IARC Press; 2002.
9. Liu JJ, Liu S, Wang JG, et al. Telangiectatic osteosarcoma: a review of literature. Onco Targets Ther. 2013;6:593-602.
10. Varela-Duran J, Dehner LP. Postirradiation osteosarcoma in childhood. A clinicopathologic study of three cases and review of the literature. Am J Pediatr Hem Oncol. 1980;2(3):263-71.
11. Ruggieri P, Sim FH, Bond JR, et al. Malignancies in fibrous dysplasia. Cancer. 1994;73(5):1411-24.
12. Romero-Rodríguez L, Castellanos-Toledo A, Ridaura-Sanz C, López-Corella E, Pasquel-García-Velarde P, Quintero-Delgado K. Osteosarcoma telangiectásico en un quiste óseo aneurismático de fémur. GAMO. 2012;11(5):338-43.
13. Castellanos-Toledo A. Osteosarcoma en el adolescente y en el adulto joven. En: Castellanos-Toledo A, editor. Osteosarcoma. México, D.F.: Editorial Alfil; 2014. p. 65-90.
14. Esiashvili N, Goodman M, Marcus Jr RB. Changes in incidence and survival of Ewing sarcoma patients over the past 3 decades: surveillance epidemiology and end results data. J Pediatr Hematol Oncol. 2008;30(6):425-30.
15. Van Maldegem AM, Bovée JV, Peterse EF, Hogendoorn PC, Gelderblom H. Ewing sarcoma: The clinical relevance of the insulin-like growth factor 1 and the poly-ADP-ribose-polymerase pathway. Eur J Cancer. 2016;53:171-80.
16. Hajdu SI. The enigma of Ewing's sarcoma. Ann Clin Lab Sci. 2006;36(1):108-10.
17. Peydró-Olaya A, Llombart-Bosch A, Carda-Batalla C, López-Guerrero JA. Electron microscopy and other ancillary techniques in the diagnosis of small round cell tumors. Semin Diagn Pathol. 2003;20(1):25-45.
18. Margaix-Muñoz M, Bagán J, Poveda-Roda R. Ewing sarcoma of the oral cavity. A review. J Clin Exp Dent. 2017;9(2):294-301.
19. Ko E, Brouns ER, Korones DN, et al. Primary Ewing sarcoma of the anterior mandible localized to the midline. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2013;115(6):e46-50.
20. Gorospe L, Fernández-Gil MA, García-Raya P, Royo A, López-Ba¬rea F, García-Miguel P. Ewing's sarcoma of the mandible: radiologic features with emphasis on magnetic resonance appearance. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2001;91(6):728-34.
21. Grevener K, Haveman LM, Ranft A, et al. Management and Outcome of Ewing Sarcoma of the Head and Neck. Pediatr Blood Cancer. 2016;63(4):604-10.
22. Bostelmann R, Leimert M, Steiger HJ, Gierga K, Petridis AK. The Importance of Surgery as Part of Multimodal Therapy in Rapid Progressive Primary Extraosseous Ewing Sarcoma of the Cervical Intra- and Epidural Space. Clin Pract. 2016;6(4):897.
23. Applebaum MA, Goldsby R, Neuhaus J, DuBois SG. Clinical features and outcomes in patients with secondary Ewing sarcoma. Pediatr Blood Cancer. 2013;60(4):611-5.
24. Galyfos G, Karantzikos GA, Kavouras N, Sianou A, Palogos K, Filis K. Extraosseous Ewing Sarcoma: Diagnosis, Prognosis and Optimal Management. Indian J Surg. 2016;78(1):49-53.
25. Li S, Yang Q, Wang H, Wang Z, Zuo D, Cai Z, Hua Y. Prognostic significance of serum lactate dehydrogenase levels in Ewing's sarcoma: A meta-analysis. Mol Clin Oncol. 2016;5(6):832-8.
26. Huh J, Kim KW, Park SJ, et al. Imaging Features of Primary Tumors and Metastatic Patterns of the Extraskeletal Ewing Sarcoma Family of Tumors in Adults: A 17-Year Experience at a Single Institution. Korean J Radiol. 2015;16(4):783-90.
27. Ando K, Heymann MF, Stresing V, Mori K, Rédini F, Heymann D. Current therapeutic strategies and novel approaches in osteosarcoma. Cancers (Basel). 2013;5(2):591-616.
28. Newman EN, Jones RL, Hawkins DS. An evaluation of [F-18]-fluorodeoxy-D-glucose positron emission tomography, bone scan, and bone marrow aspiration/biopsy as staging investigations in Ewing sarcoma. Pediatr Blood Cancer. 2013;60(7):1113-7.
29. Luetke A, Meyers PA, Lewis I, Juergens H. Osteosarcoma treatment - where do we stand? A state of the art review. Cancer Treat Rev. 2014;40(4):523-32.
30. Biswas B, Bakhshi S. Management of Ewing sarcoma family of tumors: Current scenario and unmet need. World J Orthop. 2016;7(9):527-38.

CAPÍTULO **58**

Sarcoma de Ewing

L. Velasco Hidalgo

EPIDEMIOLOGÍA

El sarcoma de Ewing (SE) fue descrito por primera ocasión en 1921 por James Ewing. Es la segunda neoplasia maligna primaria de hueso más frecuente en la infancia y la adolescencia. Representa el 2.4% de todos los tumores malignos en niños y adolescentes. En México su incidencia es de 2.9 casos por millón, cifra similar a la reportada en la literatura internacional[1,2].

El SE es un poco más frecuente en pacientes del sexo masculino, con una relación de 1.2:1. Se presenta con mayor frecuencia en la segunda década de la vida, y la mediana de edad de presentación es de 14 años[1,3,4].

Se ha descrito que su incidencia es seis veces mayor en pacientes caucásicos que en pacientes de raza negra, debido que hay menor cantidad de elementos Alu en el intrón 6, cerca del punto de ruptura de la translocación EWSR1 en esta población[1].

HISTOLOGÍA

A este tumor se hacía referencia como miembro de la familia los tumores neuroectodérmicos primitivos, en la que se incluían el SE óseo, el SE extraóseo, el tumor de Askin y el tumor neuroectodérmico primitivo periférico. Actualmente la Organización Mundial de la Salud (OMS) emplea como término inclusivo de esta familia el nombre de SE o tumor neuroectodérmico primitivo[1,3].

Hasta hace algunos años se consideraba que el origen celular de esta neoplasia se hallaba en las células posganglionares parasimpáticas, pero actualmente se reconoce su origen en las células madres mesenquimales, las cuales tienen la capacidad de diferenciarse en diversos linajes como el hueso y el cartílago, entre otros[1].

Histológicamente se describe como una población monótona de células pequeñas, redondas y azules, con escaso citoplasma y apariencia eosinófila. Se presentan focos de necrosis y hemorragia. Los marcadores inmunohistoquímicos que se pueden encontrar positivos son: CD99 (90%), vimentina, enolasa neuronal específica, proteína S100 y LEU-7.

En el 85% de los casos se presenta la translocación recíproca t(11;22) (q24;q12), que da como resultado el gen de fusión *EWS-FLI1*. La presencia de este gen quimérico se ha asociado con una alta expresión de sialoglucoproteína CD99. Se han reportado otras translocaciones en este tipo de tumor, que se presentan en la tabla 1[1,5].

Se han descrito otras alteraciones genéticas en este tipo de tumores, entre las que se encuentran las siguientes: trisomía 8, trisomía 12, deleción de 9p21 (gen *ink4A*) y otros cambios estructurales como ganancia 1p y pérdida 16 q– (der [1;16]).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

El 85% de los casos se presentan en los huesos: en los planos, como la pelvis, las vértebras o las costillas, o en la región diafisiaria de los huesos largos. En la tabla 2 se muestra la frecuencia de presentación en los huesos. En aproximadamente el 15% de los casos este tipo de tumores se pueden presentar en los tejidos blandos; se han descrito casos en el páncreas, el pulmón y el riñón, entre otros[1,3,5].

Por su localización, estos tumores se clasifican en axiales (cabeza, cuello, columna, costilla y pelvis) o extraaxiales (extremidades).

Los pacientes pueden presentar síntomas por 3-9 meses antes del diagnóstico. Las manifestaciones clínicas más

Tabla 1. Translocaciones asociadas al SE

Translocación	Frecuencia
EWS-FLI1 t(11:22)	85%
EWS-ERG t(21:22)	10%
EWS-ETV1 t(7:22)	< 1%
EWS-ETV4 t(17:22)	< 1%
EWS-FEV t(2:22)	< 1%

Tabla 2. Sitios de presentación más frecuentes

Sitio de presentación	Porcentaje
Pared torácica	23%
Pelvis	23%
Tibia	15%
Fémur	11%
Húmero	4.5%
Cabeza y cuello	4%
Radio	2%
Clavícula	1%

Tabla 3. Manifestaciones clínicas al diagnóstico de pacientes con SE atendidos en el INP

Manifestaciones clínicas	Axial n = 27 (%)	Extraaxial n = 25 (%)
Masa tumoral	16 (59%)	19 (76%)
Dolor	25 (92%)	23 (92%)
Fiebre	3 (11%)	4 (16%)
Fractura patológica	1 (3%)	1 (4%)
Lesión medular	13 (48%)	0

frecuentes son: aumento de volumen (60%), dolor (85%), fiebre (30%), fracturas patológicas (5%) y compresión de la médula espinal en los pacientes con afección de este sitio[1,3].

En la tabla 3 se muestran las manifestaciones clínicas más frecuentes de acuerdo al sitio de presentación de los pacientes con SE atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) en un periodo de 10 años.

Aproximadamente el 20-30% de los pacientes presentan metástasis al momento del diagnóstico, y los sitios en los que se presenta con mayor frecuencia son el pulmón (18%), los huesos (8%) y la médula ósea (1.5%). De forma menos frecuente se pueden encontrar metástasis en el hígado, los ganglios linfáticos y el sistema nervioso central[1].

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

No hay estudios de laboratorio específicos en el diagnóstico de este tumor. Se ha reportado la elevación de la deshidrogenasa láctica, la cual se ha asociado con el tamaño tumoral[3].

Cuando se sospecha de SE, los estudios de imagen que se deben solicitar son:

- Radiografía simple en dos posiciones del sitio primario, especialmente si se presenta en las extremidades.

Figura 1. Radiografía simple.

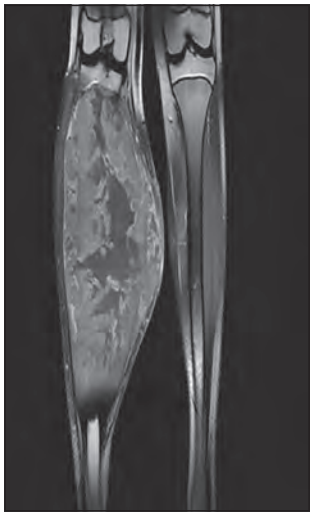


Figura 2. Resonancia magnética.

El dato que puede hacer sospechar de un tumor maligno de hueso es la presencia de lesiones líticas, escleróticas o mixtas. El hallazgo clásico es la presencia del triángulo de Codman, así como la destrucción ósea, la formación reactiva ósea, la reacción perióstea laminar y las espículas radiantes. En el 80% de los casos la localización es diafisiaria (Fig. 1).

- Resonancia magnética del sitio primario, que es el estudio de elección, porque se puede identificar la extensión intramedular de la enfermedad, la afección de los tejidos blandos y del paquete neurovascular (Fig. 2).
- Tomografía de alta resolución del pulmón, para evaluar la presencia de lesiones metastásicas (Fig. 3).
- Tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET-CT), para evaluar la presencia de metástasis en otros sitios del cuerpo (Fig. 4).
- Biopsia bilateral de la médula ósea.

Figura 3. Metástasis pulmonares.

Figura 4. Lesiones por PET-CT.

- Posteriormente se debe realizar una biopsia incisional, ya sea una biopsia con aguja gruesa o cirugía abierta, para confirmar el diagnóstico e iniciar el tratamiento[6].

TRATAMIENTO

En 1962 los Dres. W. Sutow, M.P. Sullivan publicaron por primera vez la experiencia del tratamiento con ciclofosfamida en este tipo de tumor. Posteriormente, en 1968, el Dr. Husto H.O. reportó la remisión completa en cinco pacientes que recibieron un tratamiento basado en ciclofosfamida, vincristina y radioterapia. Se describió que la supervivencia de estos pacientes en 1970 era del 10%.

En 1974 el *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* inició la era del tratamiento multimodal reportando el primer protocolo de tratamiento basado en actinomicina D y doxorubicina.

Desde la década de 1970 se han realizado diversos estudios cooperativos donde se ha evaluado la mejor estrategia terapéutica para estos pacientes. Actualmente el tratamiento se basa en una fase de neoadyuvancia, con control local de la enfermedad a base de cirugía con resección del tumor y radioterapia, y, posteriormente, una fase de consolidación con quimioterapia adyuvante y en algunos casos con trasplante autólogo de médula ósea[7].

Los medicamentos que se han mostrado útiles a diferentes dosis en el tratamiento son los siguientes: ciclofosfamida, ifosfamida, doxorubicina, actinomicina y etopósido, entre otros[8-10].

El estudio *EuroEwing 99* es el que ha mostrado mejores resultados. En este protocolo todos los pacientes recibieron un tratamiento a base de vincristina (1.5 mg/m^2 por 1 día), ifosfamida (3 g/m^2 por 3 días), doxorubicina (20 mg/m^2 por 3 días) y etopósido (150 mg/m^2 por 3 días) durante seis cursos. Se analizaron 4,746 cursos de tratamiento en 851 pacientes. Los principales eventos adversos fueron la mielosupresión y la infección. La neutropenia y fiebre se presentaron en el 65.8 y 65.8% e infección en el 54.7% y 61% con y sin factor estimulante de colonias de granulocitos (CSF). Se concluyó que el tratamiento con vincristina, ifosfamida, doxorrubicina y etoposido (VIDE) presentaba una baja mortalidad, con eventos adversos (renales y cardíacos) en menos del 2.5% de casos. Sin embargo, se requiere un mayor seguimiento de la toxicidad a largo plazo[11].

Posteriormente se aleatorizaron tres grupos: R1, sin metástasis pulmonares; R2, con metástasis pulmonares, y R3, con metástasis al hueso, la médula ósea y multifocal. El grupo R1, a su vez, se aleatorizó en dos grupos en un estudio de no inferioridad donde se comparó el uso de vincristina, ifosfamida y doxorubicina (VAI) con el de vincristina, ciclofosfamida y doxorubicina (VAC). En el grupo que recibió VAI se realizaron mayores modificaciones al protocolo en comparación con aquello que recibieron VAC, por la presencia de toxicidad (7% vs. 1%). Los pacientes en el grupo de VAC presentaron mayor frecuencia de trombocitopenia (45 vs. 35%), pero menor grado de toxicidad tubular de grados II-IV (16 vs. 31%). La supervivencia libre de evento a tres años fue del 75.4 y el 78.2%, respectivamente. Se concluyó que se puede emplear ciclofosfamida o ifosfamida en el tratamiento de consolidación en pacientes con SE de riesgo estándar[12].

Se aleatorizó a los pacientes del grupo R2 para recibir quimioterapia a base de vincristina, actinomicina e ifosfamida versus busulfán (150 mg/m^2 por 4 días) y melfalán (140 mg/m^2 por 1 día) como consolidación con trasplante de médula ósea, y el grupo R3 recibió sólo un curso de vincristina, actinomicina e ifosfamida, con posteriores dosis altas de quimioterapia para trasplante de médula ósea. La supervivencia libre de evento y la supervivencia global a tres años fueron del 27 y el 34%, respectivamente. Sin embargo, la supervivencia libre de evento a tres años para 46 niños menores de 14 años sometidos a trasplante fue del 40%[13.]

FACTORES PRONÓSTICOS

En un estudio publicado en 2015 por Duchman, et al. se evaluó a 1,163 pacientes con SE, de 1991 a 2010, y se observó que los factores que impactaron en la supervivencia de estos pacientes fueron los siguientes: edad menor de 20 años, presencia de enfermedad metastásica y localización y tamaño tumorales. En la tabla 4 se presentan los factores pronósticos.

Tabla 4. Factores pronósticos

Variable	Supervivencia (IC 95%)	Valor de p
Edad		
< 20 años	60 (55.9-64.1)	< 0.001
> 20 años	43.5 (37.4-49.7)	
Localización		
Extremidades	61.6 (56.7-66.5)	< 0.001
Axial	48.8 (44.0-53.6)	
Metástasis		
Sí	28.1 (22.4-34.0)	< 0.001
No	66.8 (62.8-70.7)	
Tamaño tumoral		
< 5 cm	66.8 (56.7-76.1)	< 0.001
5-10 cm	60.3 (52.9-67.4)	
> 10 cm	41.7 (34.1-49.5)	

Tabla 5. Manifestaciones clínicas en los pacientes del INP (2007-2016)

Síntoma	Número de pacientes	Porcentaje (%)
Dolor	35	97.2%
Masa	27	75%
Alteración en la marcha	13	36%
Lesión medular	9	25%
Pérdida de peso	7	19.9%
Fractura patológica	6	16.6%
Fiebre	6	16.6%
Dificultad respiratoria	3	8.3%
Masa mediastinal	2	5.5%
Ictericia	2	2.7%

De forma general, se considera que la supervivencia de este grupo de pacientes es la siguiente: en pacientes con enfermedad localizada, del 55 al 75% y en pacientes con enfermedad metastásica, del 20 al 30%. Los pacientes con enfermedad refractaria o recurrente tienen un pronóstico muy pobre, con una supervivencia no mayor al 20%, a pesar de los diversos esquemas de tratamiento que se han empleado[14].

EXPERIENCIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

En el INP, en el periodo de enero de 2007 a febrero de 2016, se atendieron 36 pacientes con SE, de los cuales 22 fueron hombres y 14, mujeres (relación H:M de 1.5:1). La mediana de edad al diagnóstico fue de 127 meses (10.5 años). Treinta pacientes tuvieron presentación ósea, de los cuales 20 tuvieron localización axial y 10, localización extraaxial. Dieciocho pacientes presentaron metástasis al diagnóstico (50%). Las manifestaciones clínicas que presentaron nuestros pacientes se muestran en la tabla 5.

Los pacientes recibieron un tratamiento a base de vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina, ifosfamida y etopósido. La supervivencia global de los pacientes sin metástasis al diagnóstico fue del 70% a 80 meses y la de los pacientes con metástasis al diagnóstico, del 45% a 80 meses (Fig. 5).

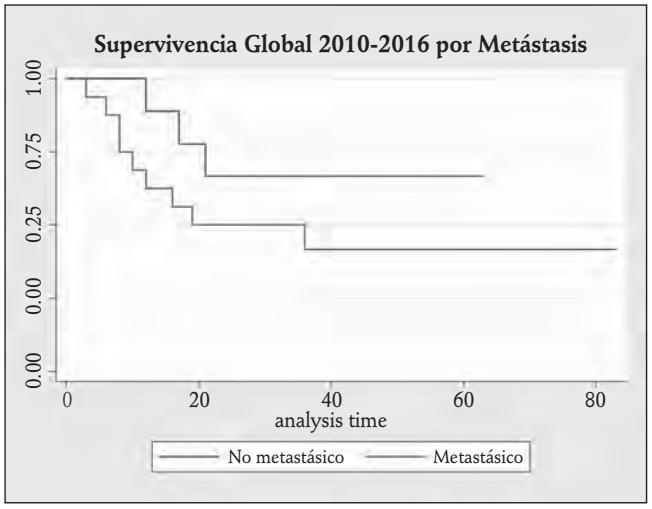


Figura 5. Supervivencia global de los pacientes del INP de 2010 a 2016.

CONCLUSIONES

El SE es el segundo tumor óseo más frecuente en la población pediátrica, y sus manifestaciones clínicas más frecuentes son: aumento de volumen, dolor, lesiones medulares y fiebre, entre otras. A nivel internacional, se reporta que el 25% de los pacientes presentan metástasis al momento del diagnóstico; sin embargo, en la población atendida en el INP se encuentra una frecuencia de metástasis de hasta el 50%. Es importante hacer un diagnóstico de manera oportuna para evitar encontrar a los pacientes en estadios avanzados de la enfermedad, ya que se reconoce de forma general que la presencia de enfermedad metastásica al diagnóstico es un factor de mal pronóstico para estos pacientes. La supervivencia en los pacientes con enfermedad localizada es de aproximadamente el 70%, mientras que en los pacientes con enfermedad metastásica, según se ha reportado, es del 20-30%.

Una vez que se sospecha la presencia de este tipo de tumor, es importante referir de manera oportuna a estos pacientes a un centro capacitado en la atención de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pizzo P, Poplack D. Principles and practice of Pediatric Oncology. 7.a ed.
2. Rivera-Luna R, Correa-González C, Altamirano-Alvarez E, et al. Incidence of childhood cancer among Mexican children registered under a public medical insurance program. Int J Cancer. 2013;132(7):1646-50.
3. Rivera-Luna R, ed. Hematooncología pediátrica. Principios generales. México: Editores de Textos Mexicanos; 2014. p. 393-408.
4. Rivera-Luna R, Shalkow-Klincovstein J, Velasco-Hidalgo L, et al. Descriptive Epidemiology in Mexican children with cancer under an open national public health insurance program. BMC Cancer. 2014;14:790.
5. Applebaum MA, Goldsby R, Neuhaus J, DuBois SG. Clinical features and outcomes in patients with Ewing sarcoma and regional lymph node involvement. Pediatr Blood Cancer. 2012;59(4):617-20.
6. Ozaki T. Diagnosis and treatment of ewing sarcoma of the bone: a review. J Orthop Sci. 2015;20(2):250-63.
7. Ozaki T, Hillmann A, Hoffman C, et al. Significance of surgical margin on the prognosis of patients with Ewing's sarcoma. A report from the Cooperative Ewing's Sarcoma Study. Cancer. 1996;78(4):892-900..
8. Rodríguez-Galindo C, Liu T, Krasin MJ, et al. Analysis of pronostic factors in ewing sarcoma family of tumors. Cancer. 2007;110(2):375-84.

9. Le Deley MC, Delattre O, Schaefer KL, Burchill SA, Koehler G. Impact of EWS-ETS fusion type on disease progression in Ewing´s Sarcoma/peripheral primitive neuroectodermal tumor: prospective results from the cooperative Euro-E.W.I.N.G. 99 trial. J Clin Oncol. 2010;28(12):1982-8.
10. Obata H, Ueda T, Kawai A, et al. Clinical outcome of patient with Ewing sarcoma family of tumors of bone in Japan: the Japanese Musculoskeletal Oncology Group cooperative study. Cancer. 2007;109(4):767-75.
11. Juergens C, Weston C, Lewis I, et al. Safety assessment of intensive induction with vincristine, ifosfamide, doxorubicin, and etoposide (VIDE) in the treatment of ewing tumors in the EURO-E.W.I.N.G. 99 Clinical trial. Pediatr Blood Cancer. 2006;47(1):22-9.
12. Ladenstein R, Potschger U, Le Deley MC, et al. Primary disseminated multifocal Ewing Sarcoma: results of the Euro-EWING 99 trial. J Clin Oncol. 2010;28(20):3284-91.
13. Oberlin O, Rey A, Desfachelles AS, et al. Impact of high –dose bulsulfan plus melphalan as consolidation in metastatic ewing tumor: a Study by the Societe Francaise des Cancer del I´Enfant. J Clin Oncol. 2006;24(24):3997-4002.
14. Duchman KR, Gao Y, Miller BJ. Prognostic factors for survival in patients with Ewing´s sarcoma using the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program. Cancer Epidemiology. 2015;39(2):189-95.

CAPÍTULO 59

Retinoblastoma

Carlos A. Leal-Leal

El retinoblastoma (RTB) es el cáncer ocular más frecuente de la infancia. Es una neoplasia congénita maligna derivada del tejido neuroectodérmico[1,2], que rara vez es diagnosticada desde el nacimiento. Se origina en la retina de uno o ambos ojos, ya sea en un sitio único de la retina o en múltiples focos.

La edad de presentación varía entre los primeros días de vida y los 40 meses, con una media de 2.5 años para la enfermedad unilateral y de 1 año para la presentación bilateral[3,4], sin predilección por el género y de etiología desconocida. Existen dos formas de presentación: esporádica, casi siempre unilateral, y hereditaria, en que la presentación bilateral es casi la regla y que puede presentarse por herencia de la enfermedad o como una mutación precigótica *de novo*. En los casos bilaterales se presenta de forma sincrónica (simultáneamente en ambos ojos) o con una diferencia de hasta dos años en el segundo ojo (metacrónica); ésta es la misma enfermedad, y no una progresión o metástasis del ojo afectado inicialmente.

La frecuencia de presentación es de 1 caso por cada 18,000-30,000 recién nacidos vivos. En los EE.UU. se calcula que se presentan 200 casos nuevos al año[3]. El Grupo Mexicano de Retinoblastoma (RtbMex), que representa a 16 centros hospitalarios del país, realizó un primer estudio nacional de la frecuencia de RTB y encontró 90 casos nuevos al año en un periodo de estudio de cinco años[5]. El 70-80% de los casos son unilaterales y el 20-30%, bilaterales. La relación hombre:mujer es de 1.1:1.0.

ETIOLOGÍA

El RTB es la primer neoplasia de la biología humana donde se reconoce una alteración genética que produce la enfermedad, representada por un patrón genético autosómico dominante de alta penetrancia[6,7]. Alrededor del 60% de los casos son no hereditarios y unilaterales; el 15%, hereditarios y unilaterales; y el 25%, hereditarios y bilaterales[8]. Las principales diferencias entre el RTB hereditario y el no hereditario son que el primero ocurre de forma más temprana, es multicéntrico y bilateral, y presenta mayor riesgo de desarrollar otros cánceres no oculares.

PATOLOGÍA

Al disecar un ojo enucleado, el RTB se reconoce fácilmente por su apariencia típica de lesiones blanquecinas friables con focos de calcificación. Los patólogos describen el modo de crecimiento de estos tumores dentro del ojo llamándolos endofíticos cuando producen o avanzan hacia el vítreo. El patrón exofítico tiende a empujar la retina anteriormente y a desprenderla, para luego invadir la coroides. Autores extranjeros reportan que el patrón más común es el mixto[9]. En el medio mexicano casi todos los tumores ocupan una gran parte del ojo, por lo que el tipo de crecimiento a veces es imposible de detectar y además no tiene importancia clínica, diagnóstica, pronóstica ni terapéutica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro clínico depende básicamente del estadio en el que se encuentre el enfermo. El signo característico es la leucocoria, que se conoce como reflejo de ojo de gato o pupila blanca (Fig. 1) e indica el desprendimiento de la retina o la visualización del tumor a través de los medios transparentes del ojo. El segundo signo en frecuencia de presentación es el estrabismo, debido a la pérdida de la visión central por infiltración macular. Otro signo común es el glaucoma u ojo doloroso, motivo quizá por el que el paciente acude de inmediato al centro especializado.

Más adelante, en la historia natural de la enfermedad, se presenta proptosis (ojo de buey o buftalmos). En algunas ocasiones, el diagnóstico se realiza en el estadio metastásico. En un tercio de los casos del Instituto Nacional de Pediatría (INP) los pacientes son diagnosticados con afección orbitaria y orbitaria con metástasis.

En la serie del INP, el 10% de los pacientes se diagnostican con enfermedad a distancia. El sitio de metástasis

Figura 1. Imagen de ojo de gato (leucocoria) característica del RTB.

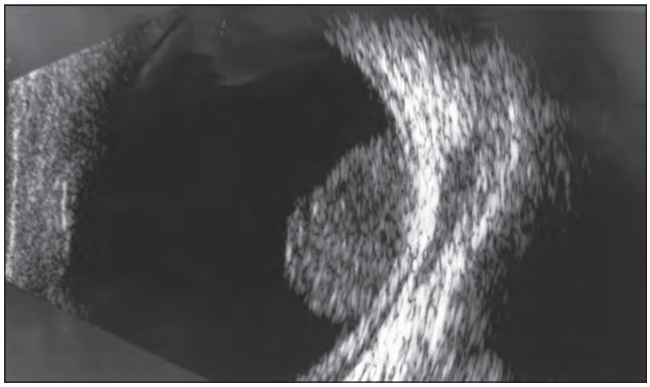


Figura 2. Masa retiniana en un ultrasonido ocular.

más común es el sistema nervioso central (SNC) por continuidad al infiltrar el nervio óptico, ya sea con la presencia de masa tumoral o por infiltración microscópica al líquido cefalorraquídeo (LCR). Por vía linfática pueden diseminarse metástasis ganglionares en la cadena submaxilar. Por vía hematógena, los sitios más frecuentes de metástasis son el hueso, la médula ósea y el hígado.

LABORATORIO Y GABINETE

Los estudios de laboratorio no tienen un examen específico, pero los de gabinete juegan un papel importante en la estadificación del paciente con RTB. El ultrasonido ocular es el método no invasivo más económico y eficaz para diagnosticar a un paciente con leucocoria en el que se sospecha RTB con enfermedad limitada al globo ocular (Fig. 2). El Retcam (ultrasonido en tiempo real) es ideal para evaluar el tratamiento en rescate de ojo. Esta modalidad es accesible en muchos centros especializados de nuestro país; su sensibilidad y especificidad son altas (Fig. 3).

La imagen por resonancia magnética de la órbita y del SNC es una herramienta necesaria en la evaluación de la extensión sistémica del RTB (Fig. 4).

ESTADIFICACIÓN

No existe una clasificación mundialmente aceptada. Algunas estadificaciones sólo incluyen la enfermedad intraocular y otras infieren la enucleación para iniciar la estadificación del paciente[10]. Los oftalmólogos utilizan la clasificación internacional de ABC por el tamaño de afección dentro del ojo vista por el oftalmoscopio (Tabla 1). Se basa en la filosofía del rescate y la visión de imagen por Retcam. Sin embargo, muchos oftalmólogos utilizan aún la clasificación de Reese. En la actualidad, la clasificación

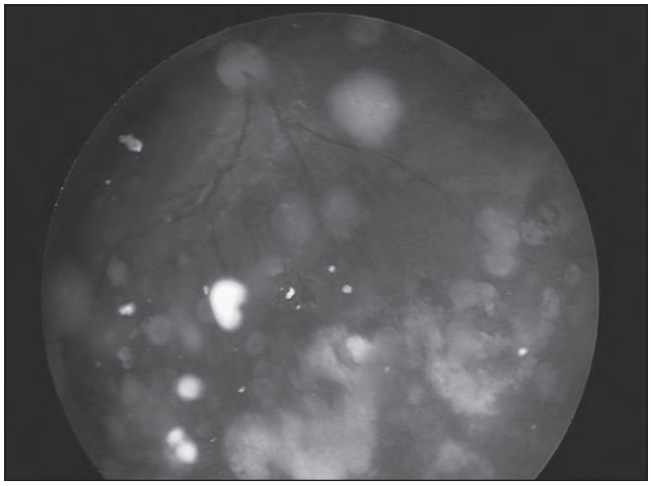


Figura 3. Imagen de Retcam que muestra múltiples imágenes intravítreas.

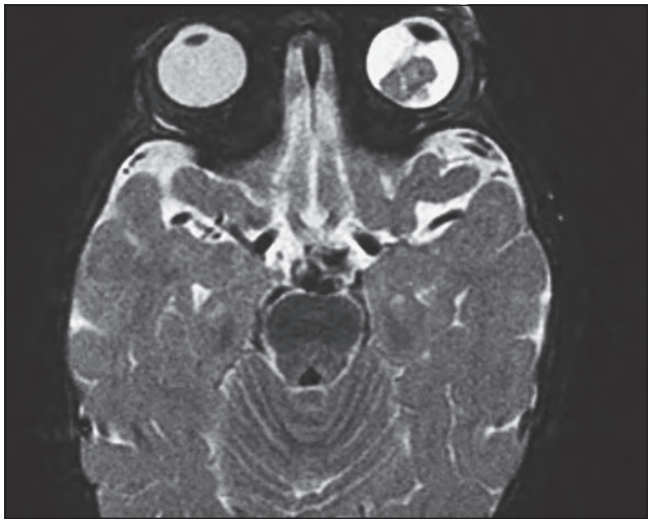


Figura 4. Imagen de resonancia magnética que muestra un ojo ocupado por un tumor.

Tabla 1. Clasificación internacional oftalmológica

Grupo A
- Pequeños tumores y ninguno > 3 mm
- Ningún tumor se encuentra a menos de 2 diámetros papilares (DD) (3 mm) de la fóvea o a 1 DD (1.5 mm) del nervio óptico
- Sin siembras vítreas, ni desprendimiento de retina

Grupo B
- Tumor o tumores confinados a la retina, en cualquier ubicación
- Sin siembras vítreas
- No hay un desprendimiento de retina mayor a 5 mm a partir de la base del tumor

Grupo C
- No hay masa tumoral, acumulación o bolas de nieve en el vítreo o en el espacio subretiniano
- Existe una fina/difusa o localizada siembra vítrea
- Desprendimiento de retina mayor que para el grupo B a desprendimiento total de retina

Grupo D
- Desprendimiento de retina mayor que el señalado en el grupo B o desprendimiento de retina con tumor en la zona del desprendimiento
- Siembras vítreas masivas con bolas de nieve o masas no vascularizadas en el vítreo

Grupo E
- Se presenta una o más de las siguientes características:
  - Tumor en el segmento anterior
  - Tumor anterior a la cara anterior del vítreo
  - Glaucoma neovascular
  - Hemorragia vítrea que oscurece el tumor o hifema significativo
  - Ptisis o preptisis *bulbi*
  - Presentación similar a celulitis orbitaria

Tabla 2. Clasificación internacional anatomopatológica

E0	Pacientes tratados de manera conservadora
EI	Ojo enucleado, resecado histológicamente
EII	Ojo enucleado, tumor microscópico residual
EIII	Extensión residual
EIIIA	Enfermedad orbitaria manifiesta
EIIIB	Extensión periocular o nódulo cervical
EIV	Enfermedad metastásica
a)	Metástasis hematológica (sin daño del SNC)
EIVA-1	Lesión única
2.	Lesiones múltiples
b)	Extensión al SNC (con o sin cualquier otro sitio o región con metástasis)
1.	Lesión prequiasmática
2.	Masa en el SNC
3.	Enfermedad leptomeníngea y en el LCR

internacional es la más utilizada cuando el ojo (u ojos) es enucleado (Tabla 2).

Enfermedad bilateral

De manera general, el diagnóstico de la enfermedad bilateral se presenta en edades más tempranas que el de la enfermedad unilateral, cuando el paciente con grandes tumores está incapacitado para conducirse. Los padres suelen pedir ayuda médica a los 12-16 meses de edad aproximadamente. El tratamiento también difiere del planeado para la enfermedad unilateral. Antes se asumía que la enucleación debía llevarse a cabo en el ojo más afectado, pero, en la actualidad, la respuesta terapéutica puede ser mejor en los casos más avanzados. Por tanto, si el plan terapéutico incluye el salvamento con quimioterapia, ambos ojos deben permanecer para poder observar la respuesta a la quimioterapia. Los esquemas con carboplatino protegen de la invasión al SNC, por lo que posponer la enucleación no representa un riesgo para el paciente cuando recibe este tipo de tratamiento. La respuesta racional debe considerar la utilización de la menor cantidad posible de fármacos inductores de segundas neoplasias, dado que estos pacientes tienen una alteración en el gen *Rb*.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del RTB es clínico. No es indispensable enuclear para iniciar el tratamiento[11]. La leucocoria en un paciente menor de cuatro años es dato suficiente para sospechar la enfermedad y realizar al menos un ultrasonido ocular que permita hacer un diagnóstico de mayor precisión. La exploración del fondo del ojo bajo sedación con dilatación pupilar es la modalidad para llevar a cabo el diagnóstico definitivo.

Para fines de diagnóstico temprano, siempre que un paciente menor de cuatro años presente estrabismo, deberá descartarse razonablemente el RTB.

FACTORES PRONÓSTICOS

El tratamiento se dirige a procurar la vida y preservar la función; por tanto, se puede hablar de dos tipos de factores pronósticos. En primer lugar, se hallan los factores pronósticos para la preservación del ojo afectado: un tumor estadificado como A-C tiene una probabilidad de rescate mayor al 60%; los estadios D, del 40% y, en nuestra experiencia, los estadios E tienen un 20% de rescate, y una enucleación es la medida más adecuada para tratar a estos pacientes[12].

En segundo lugar, se hallan los factores pronósticos que ponen en riesgo la vida del paciente: la afección del nervio óptico al corte es el factor pronóstico negativo más importante y universalmente aceptado. En nuestra experiencia, la afección aislada a la coroides no es un factor

pronóstico desfavorable. Igual suerte tiene la afección a la lámina cribosa, dado que en series controladas no ha mostrado ser estadísticamente significativa como variable pronóstica.

La enfermedad metastásica, exceptuando la afección nodal o al hueso como único sitio de metástasis, es incurable a reserva de ser tratada con megadosis de quimioterapia y rescate con células madre (trasplante de médula ósea). La afección ganglionar es susceptible de ser tratada con radioterapia y dosis convencionales de quimioterapia[13,14].

TRATAMIENTO

El tratamiento del RTB tiene varias finalidades:

- Tratamiento local para preservar el ojo afectado. En los casos de enfermedad bilateral, debe intentarse la preservación de ambos ojos.
- Tratamiento adyuvante regional y sistémico para preservar la vida.
- Tratamiento de rescate por recaída.
- Paliación.

El tratamiento local para la preservación del ojo afectado depende del tamaño del tumor. La fotocoagulación con láser puede utilizarse para tratar la enfermedad limitada a la retina con pequeños tumores, utilizando un láser de argón o xenón[15]. El uso de esta modalidad está limitado a la enfermedad primaria con dimensiones menores, sin evidencia de siembras vítreas (estadios tempranos de la enfermedad)[16,17]. El tratamiento está dirigido a coagular los vasos que nutren la zona afectada. Las sesiones se aplican mensualmente. La crioterapia se utiliza para el tratamiento de la enfermedad ecuatorial o de lesiones periféricas menores; se lleva a cabo congelando la lesión en sesiones mensuales y se puede repetir hasta en tres ocasiones.

La crioterapia está contraindicada si existen siembras vítreas. La principal complicación de esta modalidad es el desprendimiento de la retina.

La termoterapia utiliza ultrasonido, microondas o radiación infrarroja para calentar la zona afectada del ojo. La energía calórica puede administrarse a todo el ojo o a zonas específicas para alcanzar temperaturas de hasta 60 °C en la zona de la enfermedad. Aunada a esta modalidad, se puede utilizar la quimioterapia (termoquimioterapia), creando con calor un incremento de la absorción de la quimioterapia por las células malignas[18,19]. El carboplatino administrado en forma sistémica puede incrementar el efecto citotóxico[20].

La quimioterapia subconjuntival se ha administrado en un intento por preservar la función del ojo afectado[21]. Actualmente esta modalidad se encuentra en desuso, debido a la gran aceptación de otras modalidades como la quimioterapia intravítrea e intraarterial.

La quimioterapia intraarterial es una modalidad que introduce un catéter por la arteria femoral para llegar a la arteria oftálmica y administrar pequeñas dosis de fármacos con la finalidad de rescatar el ojo u ojos afectados. Pueden utilizarse fármacos como el carboplatino, el melfalán y el topotecan. Puede utilizarse como primera línea terapéutica en la enfermedad limitada al globo ocular o como terapia de rescate para conservar la visión en un ojo en progresión o en caso de resistencia a la terapéutica tradicional[12,22].

La radioterapia externa con cobalto 60 es una medida utilizada en etapas intraoculares avanzadas en un intento por rescatar ojos en *Reese-Ellsworth IV-V* en lugares donde no existen las modalidades antes descritas para rescatar un ojo único con enfermedad presente. La dosis utilizada para niños mayores de dos años es de 35-40 Gy en 19 sesiones. Los efectos desagradables incluyen la catarata posradiación[23] y la presencia de segundas neoplasias en las áreas radiadas a los 5-20 años de haber acontecido[24].

Quimioterapia sistémica

El carboplatino es el medicamento más utilizado con buenos resultados en el tratamiento del RTB. Algunos grupos lo utilizan en combinación con vincristina y etopósido, y reportan buenos resultados[25]. La respuesta depende básicamente del tamaño del tumor, más que de la combinación de fármacos utilizada. Debe monitorearse la respuesta a través de una exploración oftalmológica para definir la respuesta.

En caso de respuesta favorable, puede consolidarse hasta con seis cursos totales y pueden utilizarse modalidades no radicales a juicio del oftalmólogo, dependiendo del tamaño y localización intraocular de la enfermedad residual.

Si el paciente ha sido enucleado y la enfermedad se encuentra limitada al ojo, el procedimiento quirúrgico es suficiente para ofrecer la curación en el 92% de los casos.

Sin duda alguna, en el estadio orbitario, cuando la enfermedad ha rebasado las barreras anatómicas del ojo y presenta enfermedad epiescleral al corte del óptico o en la órbita (músculos y grasa), es indispensable la utilización de radioterapia en la órbita con quimioterapia adyuvante a altas dosis, con una supervivencia de hasta el 65% a los cinco años[26].

La enfermedad metastásica al SNC y la médula ósea es incurable, a pesar de cualquier tipo de quimioterapia utilizada. La única forma conocida de curar a los pacientes con RTB metastásico es la quimioterapia a altas dosis con rescate de células madre de médula ósea[27].

El impacto de la supervivencia en el RTB depende del estadio: las etapas tempranas, retiniana y ocular, con o sin

infiltración a la coroides, gozan de un pronóstico cercano al 100%, con rescate de hasta el 30% de los casos del ojo u ojos afectados en países de economías medias como el nuestro[5], no así los estadios orbitarios no metastásicos, que, a pesar de recibir radioterapia en la órbita más quimioterapia, no alcanzan el 70% de supervivencia[5]. La supervivencia con enfermedad metastásica extraorbitaria alcanza apenas el 20% en la serie del RtbMex, en especial si es ganglionar, ya que cuando alcanza el SNC y/o la médula ósea, el pronóstico es fatal a corto plazo.

El tratamiento paliativo consiste en administrar radioterapia a las zonas comprometidas como el hueso, el SNC y el canal raquídeo para aliviar el dolor. La administración de quimioterapia a pequeñas dosis o por vía oral puede ser una excelente opción para aliviar los síntomas.

En esta entidad, el diagnóstico temprano a través de una sencilla exploración (búsqueda de reflejo de ojo rojo) puede evitar un número importante de enfermos enucleados, así como disminuir la toxicidad, diagnosticando enfermos en estadios tempranos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cerdá-Nicolás M, Alemany P, Peydró-Olaya A. [Retinoblastoma: morphologic, ultrastructural and scanning electron microscopy study]. Arch Neurobiol (Madr). 1989;52(6):301-6.
2. Shuangshosti S, Chaiwaun B. A study of 39 retinoblastomas with particular reference to mor- phology, celular differentiation and tumor origin. Histopathology. 1989;15(2):113-24.
3. Devesa SS. The incidence of retinoblastoma. Am J Opthalmol. 1975;80(2):263-5.
4. Greene DR. Diagnosis and management of malignant solid tumors in infants and children. Boston: Martinus Nijhof; 1985. p. 90-128.
5. Leal-Leal C, Flores-Rojo M, Medina-Sansón A, et al. A multicentre report from the Mexican Retinoblastoma Group. Br J Ophthalmol. 2004;88(8):1074-7.
6. Greene DM. Retinoblastoma. Diagnosis and management of malignant solid tumors in infants and children. Boston: Martinus Nijhof; 1985. p. 90.
7. Schappert-Kimmijser J, Hemmes GD, Nijland R. The heredity of retinoblastoma. Ophthalmologica. 1966;151(2):197-213.
8. Knudson AG Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. Proc Natl Acad Sci USA. 1971;68(4):820-3.
9. Lueder GT, Judisch GF. Endophityc vs exophytic of unilateral retinoblastoma: Is there any real difference? J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 1991;28(4):240.
10. Grabowski EF, Abramson DH. Intraocular and extraocular retinoblastoma. Hematol Oncol Clin North Am. 1987;1(4):721-35.
11. Bedford MA. Management of retinoblastoma. Mod Probl Ophthalmol. 1977;18:101-5.
12. Leal-Leal CA, Asencio-López L, Higuera-Calleja J, et al. Globe Salvage With Intra-Arterial Topotecan-Melphalan Chemotherapy in Children With a Single Eye. Rev Invest Clin. 2016;68(3):137-42.
13. Murphree AL. International Classification of Intraocular Retinoblastoma. Keynote lecture presented at the XI International Congress of Ocular Oncology, Hyderabad, India, 2004. p. 23-7.
14. Chantada G, Fandino A, Casak S, et al. Treatment of overt extraocular retinoblastoma. Med Pediatr Oncol. 2003;40(3):158-61.
15. Shields CL, Shields JA, Kiratli H, De Potter PV. Treatment of retinoblastoma with indirect ophthalmoscope laser photocoagulation. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 1995;32(5):317-22.
16. Shields JA. The expanding role of laser photocoagulation for intraocular tumors. 1993 H. Christian Zweng Memorial Lecture. Retina. 1994;14(4):310-22.
17. Shields JA, Shields CL, Parsons H, Giblin ME. The role of photocoagulation in the management of retinoblastoma. Arch Ophthalmol. 1990;108(2):205-8.
18. Lagendijk JJ. A microwave heating technique for the hyperthermic treatment of tumours in the eye, especially retinoblastoma. Phys Med Biol. 1982;27(11):1313-24.
19. Shields CL, Santos MC, Diniz W, et al. Thermotherapy for retinoblastoma. Arch Ophthalmol. 1999;117(7):885-93.
20. Murray TG, Cicciarelli N, McCabe CM, et al. In vitro efficacy of carboplatin and hyperthermia in a murine retinoblastoma cell line. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1997;38(12):2516-22.
21. Abramson DH, Frank CM, Dunkel IJ. A phase I/II study of subconjunctival carboplatin for intraocular retinoblastoma. Ophthalmology. 1999;106(10):1947-50.
22. Abramson DH, Marr BP, Francis JH. Intra-arterial Chemotherapy for Retinoblastoma. JAMA Ophthalmol. 2016;134(10):1202.
23. Osman IM, Abouzeid H, Balmer A, et al. Modern cataract surgery for radiation-induced cataracts in retinoblastoma. Br J Ophthalmol. 2011;95(2):227-3.
24. Wong JR, Morton LM, Tucker MA, et al. Risk of subsequent malignant neoplasms in long-term hereditary retinoblastoma survivors after chemotherapy and radiotherapy. J Clin Oncol. 2014;32(29):3284-90.
25. Rodriguez GC, Wilson MW, Haik BG, et al. Treatment of intraocular retinoblastoma with vincristine and carboplatin. J Clin Oncol. 2003;15;21(10):2019-25.
26. Chawla B, Hasan F, Seth R, et al. Multimodal Therapy for Stage III Retinoblastoma (International Retinoblastoma Staging System): A Prospective Comparative Study. Ophthalmology. 2016;123(9):1933-9.
27. Rodriguez GC, Wilson MW, Haik BG, et al. Treatment of metastatic retinoblastoma Ophthalmology. 2003;110(6):1237-40.

CAPÍTULO 60

Rabdomiosarcoma y otros sarcomas de tejidos blandos en la edad pediátrica

L.E. Juárez Villegas

INTRODUCCIÓN

Los tumores malignos mesenquimatosos son conocidos como sarcomas. Las células mesenquimales maduran normalmente a músculo esquelético, músculo liso, grasa, tejido fibroso, hueso y cartílago[1]. De estas células pueden surgir también los tumores malignos, que serán designados de acuerdo al tejido del cual deriven; así, se presentan rabdomiosarcoma (RMS) (músculo esquelético), leiomiosarcoma (músculo liso), liposarcoma (grasa), fibrosarcoma (tejido fibroso), osteosarcoma (hueso) y condrosarcoma (cartílago), además de otros sarcomas de tejidos blandos menos frecuentes.

La incidencia del RMS es de un poco menos de la mitad de todo el resto de sarcomas de tejidos blandos en conjunto[1]. Estos sarcomas son conocidos como sarcomas de tejidos blandos no rabdomiosarcomas (STBNR) y comprenden un grupo heterogéneo de más de 30 tipos diferentes de tumores, algunos de ellos más comunes entre los lactantes y niños que en los adultos[2].

EPIDEMIOLOGÍA

El RMS es el sarcoma de tejidos blandos más frecuente en la edad pediátrica, ocupa aproximadamente el 5% de todos los tumores malignos y es el tercer tumor sólido extracraneal después del neuroblastoma y tumor de Wilms[3].

La incidencia anual de RMS en menores de 19 años es de 4.9 casos/1,000,000, con 400 casos nuevos por año en los EE.UU.; de los 12,000 casos de STBNR diagnosticados en los EE.UU. en 2014, 700 se presentaron en menores de 20 años[1,2]. En México, no se conoce la incidencia real de estos tumores.

Dos terceras partes de los casos de RMS se presentan en menores de nueve años; con respecto a los STBNR, en lactantes se reportan comúnmente fibrosarcomas y tumores rabdoides malignos, y en adolescentes, sarcoma sinovial y tumor maligno de la vaina del nervio periférico.

RABDOMIOSARCOMA

Los dos grandes tipos histológicos del RMS son el embrionario y el alveolar. Los embrionarios se presentan más frecuentemente en la cabeza y cuello y el aparato genitourinario, con una distribución bimodal: la primera entre los 0 y 5 años de edad y un discreto incremento en la adolescencia. El tipo alveolar afecta comúnmente a escolares y adolescentes, y sus sitios de presentación son variados, con un predominio de las extremidades en adolescentes y en sitios parameníngeos en escolares. En los EE.UU. se han reportado variaciones étnicas y de género, encontrando que las niñas afroamericanas representan menos de la mitad de las que se diagnostican entre las caucásicas[4].

Aunque el RMS se puede presentar en cualquier sitio del organismo, muestra patrones que relacionan el sitio de presentación con la edad e histología; por ejemplo, los RMS de cabeza y cuello se presentan más frecuentemente en pacientes menores de ocho años, y si éste es primario de órbita, la histología muy probablemente será embrionaria; en contraste, el que se presenta en extremidades habitualmente corresponde con histología alveolar y adolescentes. En lactantes se presenta un tipo histológico llamado botroides (denominado de esta forma por su aspecto en racimo de uvas), en el aparato genitourinario, sobre todo en vejiga o vagina.

No existe un factor etiológico para la aparición del RMS; sin embargo, se ha asociado a algunos síndromes: Li-Fraumeni, que se asocia a mutaciones del gen supresor de tumor *p53*; Beckwith-Wiedemann, síndrome de talla alta asociado con alteraciones del 11p15, localización del gen del factor de crecimiento parecido a insulina tipo II, y síndrome de Costello (retraso en el crecimiento posnatal, facies tosca, piel flácida y retraso en el neurodesarrollo), del que se reportan 10 casos de RMS dentro de los alrededor de 100 descritos[5]. Se ha relacionado con neurofibromatrosis en algunos casos[1].

El uso de drogas recreativas como la marihuana dentro del año previo al nacimiento del niño incrementa tres veces el riesgo de RMS, mientras que el uso de cocaína se ha

asociado a un incremento de cinco veces; este riesgo se incrementa dos veces cuando el consumidor es el padre[1]. También se ha reportado un incremento del riesgo de RMS embrionario de hasta 10 veces con la exposición prenatal a rayos X en el primer trimestre[6].

Se han descrito alteraciones genéticas consistentes en ambos tipos histológicos de RMS. En el tipo alveolar se encuentra la t(2;13) y la t(1;13), que involucran genes que tienen que ver con la regulación de la transcripción durante el desarrollo neuromuscular temprano[1].

El RMS embrionario se asocia a la pérdida de heterocigosidad del 11p15, que involucra la pérdida del material genético materno y la duplicación del paterno en este *locus*.

El RMS forma parte del grupo de neoplasias malignas de células pequeñas, redondas y azules. En los cortes histológicos se reconocen los patrones de células densamente empaquetadas, con septos que semejan alveolos pulmonares (RMS alveolar) o con un estroma rico y células fusiformes, sin la formación de septos (embrionario). El diagnóstico se completa con la inmunohistoquímica, que es positiva para proteínas musculares como actina, miosina, desmina, mioglobina, bandas Z y MyoD[1].

El cuadro clínico depende del sitio de presentación:

- Cabeza y cuello. Cerca del 40% de los RMS se presentan en esta área y su edad media de presentación es a los seis años; de este total, el 50% se presenta en sitios parameníngeos (cavidad nasal, senos paranasales, fosa pterigoidea/infratemporal, nasofaringe y oído medio), el 25% en órbita y el resto en cualquier otra localización de la cabeza o cuello. La manifestación más frecuente es el aumento de volumen o tumor en la región afectada. En la órbita puede ocasionar exoftalmos y oftalmoplejia; en la región nasal y senos paranasales, además del aumento de volumen, se presenta congestión u obstrucción nasal, auditiva o sinusal, que se puede acompañar de secreción mucopurulenta o sanguinolenta; en las presentaciones pterigoideas o infratemporales se encuentra parálisis de nervios craneales. Cuando existe extensión al sistema nervioso central, se pueden presentar cefalea, vómito e hipertensión. En el oído medio se produce secreción mucopurulenta o sanguinolenta, además de disminución de la agudeza auditiva.

La diseminación de los RMS de cabeza y cuello se reporta más frecuentemente en los sitios primarios parameníngeos, y es a pulmón y hueso, mientras que el resto de los sitios primarios se extiende a ganglios linfáticos regionales.

- Aparato genitourinario. El 25% de los RMS son de esta localización, los sitios primarios más comunes son vejiga y próstata. Los de vejiga crecen intraluminales o en el trígono o cerca de él, causando obstrucción o hematuria, característicamente son de tipo botroides y habitualmente se diagnostican en niños menores de cuatro años. Los tumores prostáticos se manifiestan con grandes tumores pélvicos que provocan obstrucción urinaria e incluso constipación. Otros sitios de presentación son el paratesticular, que se manifiesta por tumor indoloro, en el que se tiene que establecer diagnóstico diferencial con hidrocele, quiste de epidídimo y varicocele; y el vaginal, en el que es posible visualizar el tumor en la exploración, que se acompaña ocasionalmente de sangrado.

Los tumores de vejiga y vagina suelen ser localizados, a diferencia de los prostáticos, que tienen diseminación a hueso o médula ósea; los paratesticulares diseminan a ganglios inguinales en menores de 10 años, a diferencia de los mayores de esta edad, en los que se presenta diseminación a ganglios retroperitoneales en el 50% de los casos.

- Extremidades. Las extremidades representan el 20% de los RMS primarios, su manifestación principal es la presencia de aumento de volumen o tumor, se puede acompañar de enrojecimiento y aumento de la sensibilidad; son de histología alveolar en el 50-75% de los casos y tienen diseminación a ganglios linfáticos regionales en un 20-40%. Afecta en la adolescencia, lo que en ocasiones retrasa el diagnóstico por la frecuencia de traumatismos y la escasa comunicación entre padres e hijos.
- Otros sitios. Intratorácicos, retroperitoneales, perineales, del tracto biliar, hígado, cerebro, tráquea, corazón, mama y ovarios. Los datos clínicos representan la compresión de estructuras y varían de acuerdo al grado de obstrucción. Los sitios que son evidentes se manifestarán por tumor.

Diagnóstico

El diagnóstico del RMS se establece después de una historia clínica completa y la correcta interpretación de los estudios auxiliares. Los signos y síntomas son comunes e inespecíficos, por lo que la sospecha determina el curso de la enfermedad. Ante cualquier tumor o datos clínicos descritos con anterioridad se debe realizar estudio de imagen de acuerdo al primario. Ante cualquier evidencia de tumor en ultrasonido (pelvis), tomografía (tórax y abdomen) y resonancia magnética (sistema nervioso central y extremidades), el paciente debe ser referido al oncólogo pediatra.

Tratamiento y pronóstico

El pronóstico depende sobre todo del sitio de presentación y la etapa, siendo la órbita, vejiga y paratesticular sitios de buen pronóstico, a diferencia de las extremidades y sitios paranasales, que se relacionan con mal pronóstico.

El tratamiento se basa en las tres estrategias principales, que son cirugía, quimioterapia y radioterapia.

SARCOMAS DE TEJIDOS BLANDOS NO RABDOMIOSARCOMAS

Al igual que los RMS, se pueden presentar en cualquier sitio del organismo y el abordaje diagnóstico también es el mismo. Los tipos más comunes son el sarcoma sinovial, carcinoma de células claras, fibrosarcoma y sarcoma indiferenciado de hígado, entre otros.

El abordaje se realiza de la misma forma que en el RMS y sólo se establece la diferencia después de la confirmación histológica.

Se presenta a cualquier edad, y las estrategias de tratamiento se determinan en cada caso particular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wexler LH, Skapek SX, Helman LJ. Rhabdomyosarcoma. En: Pizzo PA, Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Filadelfia: Wolters Kluwer; 2016. p. 798-826.
2. Spunt SL, Million L, Coffin C. The Nonrhabdomyosarcoma Soft Tissue Sarcomas. En: Pizzo PA, Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Filadelfia: Wolters Kluwer; 2016. p. 827-54.
3. Dasgupta R, Rodeberg DA. Update on rhabdomyosarcoma. Semin Pediatr Surg. 2012;21(1):68-78.
4. Stiller CA, Parkin DM. International variations in the incidence of childhood soft tissue sarcomas. Paediatr Perinat Epidemiol. 1994;8(1):107-19.
5. Hennekam RC. Costello syndrome: an overview. Am J Med Genet C. 2003;117C(1):42-8.
6. Grufferman S, Ruymann F, Ognjanovic S, Erhardt EB, Maurer HM. Prenatal X-ray exposure and rhabdomyosarcoma in children: a report from the Children's Oncology Group. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009;18(4):1271-6.

CAPÍTULO **61**

Urgencias oncológicas en pediatría

F.E. Arreguín-González y M.R. Aguilar-Ortiz

INTRODUCCIÓN

La incidencia de cáncer en la edad pediátrica va en aumento, y con ello las urgencias relacionadas con esta enfermedad, las cuales pueden presentarse como manifestaciones iniciales, durante el tratamiento o incluso en una fase terminal del cáncer. Estas condiciones son situaciones que ponen en riesgo la vida, de modo que un reconocimiento temprano y una intervención oportuna reducen considerablemente la morbimortalidad a corto tiempo, incrementan la supervivencia a largo tiempo y mejoran la calidad de vida[1].

En los últimos 50 años se ha logrado combatir el cáncer y abatir sus tasas de mortalidad, con un esfuerzo multimodal con la utilización de agentes quimioterapéuticos, evolución de los procedimientos quirúrgicos y de la terapéutica con radiación. A pesar de esta evolución, se necesita de un medio adecuado, así como de terapia de soporte que prevenga, anticipe y trate las complicaciones y toxicidades propias del tratamiento[2].

Todos los médicos de primer contacto debemos estar familiarizados con los datos de sospecha de cáncer, para poder realizar un interrogatorio completo y una minuciosa exploración física dirigida. Los estudios de laboratorio y gabinete iniciales deben ir encaminados al diagnóstico de sospecha[3].

Existen varias urgencias oncológicas, las cuales, de forma práctica, podemos dividir como se muestra en la tabla 1. En este capítulo se revisarán la fisiopatología, presentación clínica, diagnóstico y tratamiento de algunas de las urgencias oncológicas que con mayor frecuencia se presentan en la edad pediátrica.

Tabla 1. Clasificación de la práctica de urgencias oncológicas

Urgencias metabólicas	Hipercalcemia
	Hipoglicemia
	Hiponatremia
	SLT
	Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética
Urgencias cardiotorácicas	SVCS
	Tamponade cardíaco
	Neumotórax/neumomediastino
	Derrame pericárdico
	Derrame pleural
	Hemoptisis masiva
Urgencias neurológicas	Crisis convulsivas
	Hidrocefalia
	Hipertensión intracraneana
	Herniación cerebral
	Accidente cerebrovascular
	Síndrome de compresión medular
Urgencias hematológicas	Hiperleucocitosis
	Anemia
	Trombocitopenia
	Trombosis
	Coagulación intravascular diseminada
Urgencias abdominales	Pancreatitis
	Hemorragia gastrointestinal
	Obstrucción intestinal
	Absceso perirrectal
	Colecistitis y obstrucción biliar
	Hepatomegalia masiva
	Colitis neutropénica
	Perforación intestinal
	Estreñimiento
	Invaginación intestinal
Urgencias infecciosas	Fiebre y neutropenia
Urgencias genitourinarias	Cistitis hemorrágica
	Oliguria/anuria

SÍNDROME DE LISIS TUMORAL

Definición

El síndrome de lisis tumoral (SLT) ocurre cuando las células neoplásicas liberan su contenido hacia el torrente sanguíneo, ya sea como debut de la enfermedad o

Tabla 2. Definiciones de SLT por laboratorio y clínica

Alteración metabólica	Criterios de laboratorio para SLT	Criterios clínicos para SLT
Hiperuricemia	Ácido úrico ≥ 8 mg/dl en adultos o por encima del límite normal para edad en niños	
Hiperfosfatemia	Fósforo ≥ 4.5 mg/dl en adultos o ≥ 6.5 mg/dl en niños	
Hipercalemia	Potasio ≥ 6 mmol/l	Arritmias cardíacas Muerte súbita
Hipocalcemia	Calcio corregido ≤ 7.0 mg/dl o calcio iónico ≤ 1.12	Arritmias cardíacas, muerte súbita, crisis convulsivas, irritabilidad neuromuscular (tetania, parestesias, espasmo carpopedal, signo de Trousseau, Chvostek, laringoespasmo), hipotensión, falla cardíaca
Falla renal aguda	No aplica	Incremento en los niveles de creatinina sérica (0.3 mg/dl) o una sola medición mayor de 1.5 veces el límite superior acorde a edad, presencia de oliguria (gasto urinario ≤ 0.5 ml/kg/h por 6 h)

En SLT por laboratorio se requieren dos o más anormalidades metabólicas presentes en un periodo de 24 h, desde tres días antes de inicio del tratamiento hasta siete días posteriores. Para el diagnóstico de SLT clínico es necesaria la presencia de un dato por laboratorio alterado más un dato clínico.
Adaptado de Howard, et al.[6]. Disponible en: www.nejm.org.

posterior al inicio del tratamiento[4]. En el sistema de clasificación de Cairo y Bishop[5] se reconocen dos entidades bien diferenciadas: SLT por laboratorio y SLT por clínica (Tabla 2). El SLT requiere por lo menos dos o más anormalidades metabólicas, las cuales se pueden presentar incluso siete días después del inicio del tratamiento: hiperuricemia, hipercalemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia. La presentación clínica de este síndrome se da cuando los cambios en el laboratorio van acompañados de elevación en la creatinina, crisis convulsivas, alteraciones cardíacas o muerte.

La incidencia y severidad de este síndrome dependen de varios factores, tales como tipo de neoplasia, potencial de lisis celular, características propias del paciente y terapia de soporte administrada[6].

Tipo de neoplasia

Cuanto más grande sea la masa tumoral, mayor es el riesgo de lisis, de modo que aquellos pacientes con enfermedad voluminosa (≥ 10 cm), metástasis extensas, infiltración a órganos por células neoplásicas, involucramiento de médula ósea, cuenta leucocitaria > 50,000, deshidrogenasa láctica (dos veces valor normal) o presencia de infiltración renal se encuentran en esta categoría.

Potencial de lisis tumoral

Se refiere a aquellas neoplasias que tienen una alta tasa de replicación o que son sensibles al tratamiento (quimioterapia/radioterapia), como, por ejemplo, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de Burkitt, linfoma linfoblástico y algunos tumores sólidos, entre otros.

Características propias del paciente

Como, por ejemplo, nefropatía existente, deshidratación previa, orina ácida, datos de bajo gasto cardíaco, exposición previa a nefrotóxicos, ya que todos estos factores incrementan el riesgo de falla renal.

Terapia de soporte inadecuada

Administración insuficiente de volumen de líquidos y administración exógena de potasio y fósforo en las soluciones y/o por vía oral, entre otras.

Fisiopatología

Cuando las células tumorales se rompen, se libera potasio, fósforo y ácidos nucleicos al torrente sanguíneo, los cuales son metabolizados a hipoxantina, xantina y finalmente a ácido úrico. Este metabolito es poco soluble en agua y es eliminado por el riñón; sin embargo, cuando los niveles de uricemia son > 7 mg/dl, se precipita y causa obstrucción tubular, lo cual se ve favorecido por un pH urinario ácido e hipovolemia. La hipercalemia puede causar problemas severos, incluso arritmias fatales. Los niveles intracelulares de fósforo en las células neoplásicas pueden ser varias veces superiores a las de las células normales, de modo que la hiperfosfatemia trae como consecuencia un incremento en la excreción urinaria y una disminución de la reabsorción tubular, lo que provoca hipocalcemia secundaria y produce irritabilidad neuromuscular, arritmias cardíacas, crisis convulsivas y daño renal por precipitación de cristales de fosfato de calcio. También hay liberación de citocinas, que pueden causar una respuesta inflamatoria

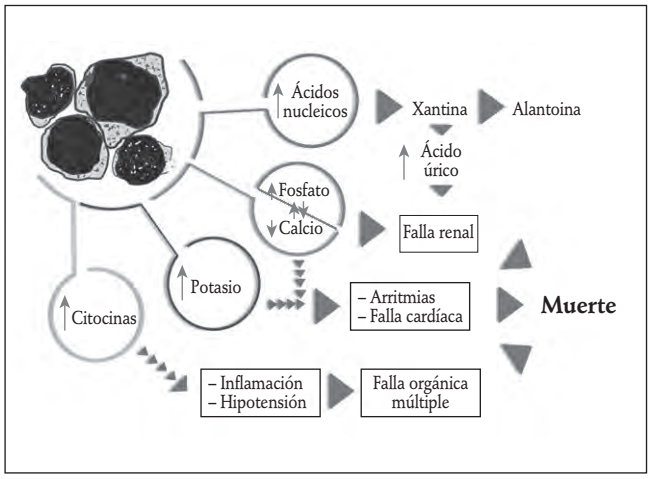


Figura 1. Fisiopatología del SLT.
Imagen de Rubén Sebastián Barajas.

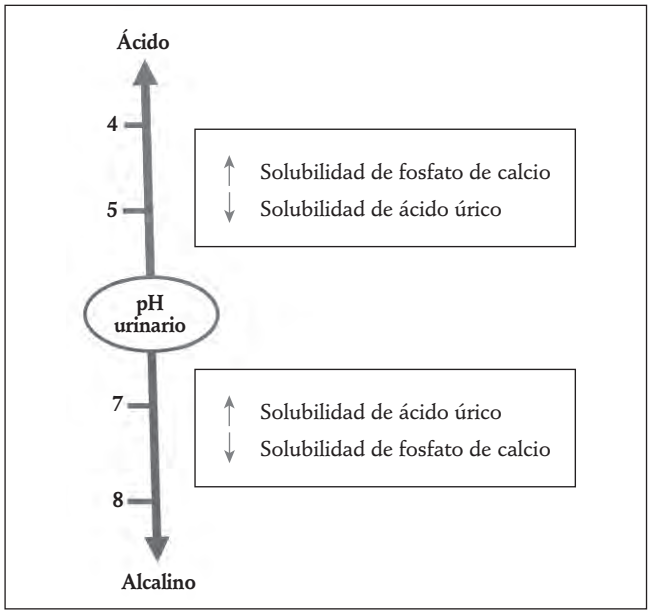


Figura 2. Solubilidad y pH.
Imagen de Rubén Sebastián Barajas.

sistémica, falla orgánica múltiple y muerte[7,8]. La falla renal y el acúmulo de estos solutos es lo que hace que este síndrome sea tan peligroso. Niveles elevados de ácido úrico y fosfatos son los que ponen a los pacientes en un alto riesgo de falla renal asociada a la precipitación de cristales, ya que los cristales de ácido úrico se precipitan en presencia de fosfato de calcio y este, a su vez, en presencia de ácido úrico. Asimismo, un pH urinario elevado (básico) incrementa la solubilidad de ácido úrico pero disminuye la solubilidad de fosfato de calcio, mientras que un pH urinario bajo (ácido) disminuye la solubilidad de ácido úrico y puede causar nefropatía por xantinas[6,9,10] (Figs. 1 y 2).

Presentación clínica

Generalmente se presenta en aquellos pacientes con enfermedades hematológicas de alta tasa de replicación, como la leucemia linfoblástica, el linfoma de Burkitt y la leucemia mieloide; sin embargo, también puede presentarse en tumores sólidos, especialmente en aquéllos con gran carga tumoral[11]. Los niños pueden debutar con este síndrome o incluso presentarse posterior al inicio del tratamiento citorreductor (quimioterapia y/o radioterapia) y durar semanas posteriores.

El SLT clínico se puede presentar con una sola manifestación (falla renal, arritmias, crisis convulsivas o muerte). La hiperuricemia provoca manifestaciones gastrointestinales (náusea, vómito, diarrea, anorexia) y alteraciones renales (oliguria y/o anuria). La hipercalemia (por encima de 5.0 mEq/l) puede provocar arritmias cardíacas, fibrilación ventricular y muerte. Las manifestaciones clínicas de hipocalcemia dependen no sólo del nivel de calcio iónico, sino también de la velocidad en la que se instala, y puede provocar tetania, parestesias, espasmos musculares, crisis convulsivas, alteraciones cardíacas (prolongación del segmento ST y del intervalo QT), arritmias ventriculares y muerte. La falla renal puede presentarse como disminución en el gasto urinario, datos de uremia o uropatía obstructiva, de modo que el monitoreo de la función renal es obligatorio en estos pacientes[12-14].

Tratamiento

El manejo del SLT es un reto para el médico y debe ser dinámico. El principal objetivo es la preservación de la función renal[6]. Todos los pacientes que se encuentran en riesgo de SLT deben recibir hidratación intravenosa para mejorar la perfusión renal, la filtración glomerular y minimizar el riesgo de acidosis. Esta reposición es la estrategia terapéutica indicada inicialmente, siendo los cristaloides (cloruro de sodio al 9%) los de elección. Éste es el pilar fundamental, de modo que la dosis de reposición debe ser entre 3 y 5 l/m^2/día, aunque el manejo es dinámico e individualizado. El gasto urinario debe mantenerse por encima de 100 ml/m^2/h o ≥ 1 ml/kg/h. En algunos casos, podrán utilizarse diuréticos como furosemida o manitol, después de haber sido corregida la hipovolemia y nunca como primera intención. Existen diversos algoritmos, basados en riesgo, para dirigir el tratamiento de esta urgencia[15] (Tabla 3); sin embargo, estos sólo deben ser una guía, ya que conviene recordar que el tratamiento ha de ser individualizado. La alcalinización de la orina mediante bicarbonato de sodio en las soluciones disminuye la solubilidad del ácido úrico, pero disminuye la de fosfato de calcio, de modo que su uso debe ser muy cuidadoso. La solubilidad del ácido úrico se incrementa más de 10 veces

Tabla 3. Algoritmo para evaluación del paciente con sospecha de SLT

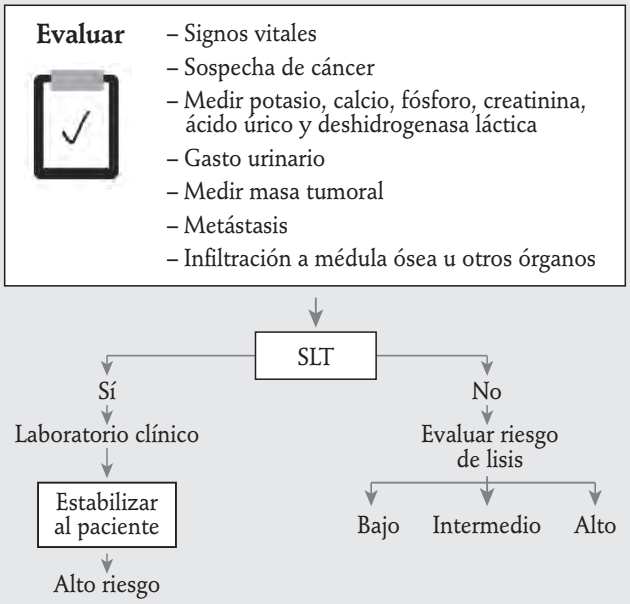


Imagen de Rubén Sebastián Barajas.

en un pH urinario alcalino, de modo que evita su precipitación tubular, pero no es capaz de aumentar la eliminación de xantinas. En hospitales del primer mundo, se evita la alcalinización de la orina si es que se cuenta con rasburicasa, pues otra complicación inherente al tratamiento de la alcalinización es el agravamiento de una hipocalcemia preexistente. En consecuencia, y debido a estos efectos adversos, la alcalinización urinaria no constituye en la actualidad una terapéutica recomendada; sin embargo, en nuestro medio continúa siendo una alternativa. Una vez que se presenta hiperfosfatemia, el empleo de bicarbonato de sodio debe ser descontinuado[6]. La disminución de los niveles séricos de ácido úrico con el uso de alopurinol y particularmente con el uso de rasburicasa puede mejorar la función renal y disminuir la hiperfosfatemia. Si bien el uso de alopurinol previene la formación de ácido úrico nuevo, el ya formado no se destruye, incluso puede presentarse acumulación de xantinas y provocar nefropatía. El uso de rasburicasa es mucho más efectivo que el alopurinol para la destrucción del ácido úrico formado, ya que lo convierte a alantoína, que es varias veces más soluble[16]; sin embargo, su alto costo hace de este medicamento un recurso difícil de obtener en la mayoría de centros hospitalarios, por lo que su indicación es preferente en aquellos pacientes con un alto riesgo de desarrollar lisis tumoral. Aquellos niños estratificados como de bajo riesgo deben ser tratados exclusivamente con líquidos intravenosos con

Tabla 4. Tratamiento recomendado del SLT según el riesgo

Tratamiento según el riesgo	
Bajo	Hiperhidratación
	Alopurinol
	Monitorizar laboratorios a diario
	Balance hídrico
	Gasto urinario
Intermedio	Hiperhidratación
	Alopurinol/rasburicasa
	Monitorizar laboratorios cada 8-12 h
	Balance hídrico
	Gasto urinario
Alto	Hiperhidratación
	Rasburicasa
	Monitorizar laboratorios cada 6-8 h
	Balance hídrico
	Gasto urinario

Imagen de Rubén Sebastián Barajas.

o sin alopurinol (Tabla 4). El manejo y la prevención de arritmias cardíacas y de la irritabilidad neuromuscular se lleva a cabo mediante un control estricto de electrólitos séricos cada 4-6 h y un manejo dinámico de ciertas medidas que se exponen en la tabla 5. La hipocalcemia puede provocar la muerte, por lo que es importante controlar los niveles de fósforo, ya que ello puede prevenir la hipocalcemia. Ésta debe ser tratada con reposición de calcio

Tabla 5. Tratamiento del SLT

Indicaciones de terapia de reemplazo	
Desequilibrio metabólico y electrolítico*	Creatinina > 10 mg/dl
	Uricemia > 10 mg/dl
	Hipercalemia > 6 meq/l
	Hiperfosfatemia > 10 meq/l
	Hipocalcemia sintomática
	Acidosis metabólica refractaria
Uremia sintomática	Encefalopatía
	Sangrado
	Encefalopatía
Sobrecarga de líquidos grave	– Hipertensión†
	– Edema pulmonar
	– Insuficiencia respiratoria
	– Insuficiencia cardíaca

*No responde a tratamiento médico.
†Secundaria a sobrecarga hídrica.
Imagen de Rubén Sebastián Barajas.

Tabla 6. Indicaciones de diálisis

Problema	Medida	Comentarios adicionales
Insuficiencia renal e hipovolemia	Líquidos intravenosos (soluciones para hiperhidratación) a 3,000-5,000 ml/m^2/día con solución salina exclusivamente o solución glucosada al 5% + solución salina (1:2) + 40 mEq/l de $NaHCO_3$	Mantener gasto urinario ≥ 100 ml/m^2/h
	Furosemida 0.5-1 mg/kg por vía intravenosa	Evitar potasio, calcio y fósforo en las soluciones
	Manitol 0.5 g/kg	Si se utiliza $NaHCO_3$, mantener pH urinario entre 7 y 7.5
		No utilizar diuréticos en hipovolemia
		Vigilancia estrecha del gasto urinario y balance hídrico
Hiperuricemia	Alopurinol 300 mg/m^2/día por vía oral (DM 800 mg)	El alopurinol tiene interacción con 6MP y azatioprina
	10 mg/kg/día	La rasburicasa está contraindicada en embarazo y deficiencia de G6PD. Si se utiliza, debe evitarse la alcalinización con bicarbonato
	Por vía intravenosa, 200 mg/m^2/día (DM 600 mg)	Utilizar con cautela, ya que no es dializable. En hiperfosfatemia severa se emplea terapia de reemplazo
	Rasburicasa 0.15-0.2 mg/kg/día por vía intravenosa un máximo de 5 días	Monitoreo cardíaco
Hiperfosfatemia	Minimizar fósforo en soluciones	Evitar potasio en soluciones
	Hidróxido de aluminio 15 ml/8 h por vía oral	Hipercalemia refractaria es indicación de terapia de reemplazo renal
	Sevelámero 800 mg/8 h (adultos)	
Hipercalemia	Albuterol 20 mg nebulizada	
	Solución glucosada al 25% (2 ml/kg) + insulina (0.1 unidad/kg)	
	Furosemida 1 mg/kg/dosis	
	Gluconato de calcio al 10% (100-200 mg/kg/día)	
	Resinas de intercambio iónico 1 g/kg	
Hipocalcemia	Gluconato de calcio al 10% (100-200 mg/kg/día) lento y diluido	Sólo en hipocalcemia sintomática

únicamente cuando haya manifestaciones clínicas, recordando que un exceso de calcio puede provocar un producto calcio fósforo (CaXP) mayor de 60 m^2/dl, lo cual provoca cristalización de fosfato de calcio y falla renal subsecuente[17].

A pesar de ser un tratamiento eficaz y oportuno, en algunos pacientes será necesario la terapia de reemplazo renal, cuyas indicaciones son similares en aquellos niños con falla renal por otras causas, incluyendo aquellos niños con SLT que presenten hipocalcemia sintomática con hiperfosfatemia severa. El empleo de dichas técnicas, y en particular de hemodiálisis, debe ser realizado en todos aquellos pacientes en los que las alteraciones metabólicas persistan a pesar del manejo de SLT o frente a la aparición de daño renal[18,19] (Tabla 6).

El monitoreo y el tratamiento de estos pacientes deben ser meticulosos y muy estrechos, con un manejo dinámico. El gasto urinario es la pieza clave en el seguimiento. Aquellos pacientes catalogados como de riesgo intermedio y alto riesgo deben tener monitoreo cardíaco y medición de niveles de electrólitos séricos, creatinina sérica y ácido úrico cada 4-6 h tras el inicio del tratamiento. En aquellos pacientes con riesgo intermedio el monitoreo puede ser cada 8-12 h y en los de bajo riesgo cada 24 h durante el tiempo considerado de riesgo acorde al tipo de cáncer.

La detección oportuna y el manejo inicial del SLT debe ser realizado por el médico de primer contacto y el paciente debe ser referido inmediatamente a un centro especializado para manejo del cáncer por un oncólogo/hematólogo pediatra.

SÍNDROME DE VENA CAVA SUPERIOR

Generalidades

Dentro de las urgencias mecánicas (compresivas) se encuentra el síndrome de vena cava superior (SVCS), cuya presentación resulta por compresión directa, obstrucción o incluso trombosis causada por una neoplasia. En niños se utiliza el término *síndrome de mediastino superior* cuando existe compresión traqueal, de modo que la mayor parte de las veces coexiste la dificultad respiratoria con el SVCS y estos términos se pueden utilizar de forma indistinta.

En pediatría, las causas más frecuentes de masas torácicas que pueden causar este síndrome son linfomas (70%), seguidos de leucemias, neuroblastoma, tumores de células germinales, sarcomas y tumores de timo[20,21]. La aparición de este síndrome puede ser gradual o abrupta, y condicionar alteraciones vasculares, neurológicas y dificultad respiratoria[22].

Fisiopatología

La vena cava superior tiene una pared muy delgada con una baja presión intraluminal, la cual está rodeada de ganglios linfáticos y por el timo, es la que recoge todo el trayecto sanguíneo proveniente de cabeza, cuello y extremidades superiores hacia la vasculatura derecha del corazón, de modo que cualquier compresión (dada por masa tumoral, adenopatías, trombos, etc.) puede causar edema, presión y disminución en el retorno venoso. Aunado a esto, la tráquea y el bronquio derecho principal de los niños se comprimen con mayor facilidad que en los adultos, de modo que se puede producir una obstrucción de vía aérea hasta en un 60% de los niños con masas mediastinales.

Presentación clínica

Puede presentarse con manifestaciones iniciales de edema facial, tos, dificultad respiratoria y estridor (dato de alarma que refleja un estrechamiento del diámetro luminal de la faringe y laringe), así como disfagia secundaria al edema. Posteriormente se puede agravar con plétora o cianosis facial, cervical o de las extremidades superiores. A esto se puede agregar cefalea, alteraciones neurológicas, mareo, confusión, alteraciones visuales y síncope como resultado de disminución del gasto cardíaco[23]. La dificultad respiratoria se acentúa con la posición supina.

Diagnóstico

Con una radiografía de tórax en dos proyecciones (posteroanterior y lateral) se puede confirmar la presencia de una masa mediastinal. Puede presentarse también derrame pleural y pericárdico, sobre todo en aquellos pacientes con linfomas. Aquellos niños cuyos tumores ocupen más del 45% del diámetro transtorácico tienen mayor riesgo de presentar síntomas[24]. La tomografía computarizada proporciona mejor información diagnóstica; sin embargo, en pediatría esto resulta difícil, ya que se requiere anestesia y posición supina, la cual se asocia con un incremento en el riesgo de colapso de vía aérea. De modo que si se va a realizar algún estudio diagnóstico de imagen es necesario que haya coordinación entre el oncólogo pediatra, anestesiólogo, otorrinolaringólogo e incluso terapia intensiva. Si se sospecha que la sintomatología es provocada por un trombo, deberá realizarse un ecocardiograma.

Tratamiento

Aquellos pacientes con dificultad respiratoria deben estar en posición prona y habrá que valorar la aportación de oxígeno suplementario. El tratamiento debe dirigirse en base al resultado histopatológico, de modo que éste debe ser realizado por el subespecialista sin demora y con el método menos invasivo, ya que el riesgo de falla cardíaca o respiratoria se incrementa con sedación o anestesia general. Sin embargo, en ocasiones es necesario iniciar un tratamiento empírico. Esta decisión siempre debe ser valorada por un subespecialista, debido a la radio-/quimiosensibilidad de algunos tumores, los cuales pudieran llevar posteriormente a un diagnóstico no certero tras el tratamiento empírico. Puesto que más del 50% de los tumores que causan SVCS son leucemias y linfomas, el uso de dexametasona 0.5-2 mg/kg/día o metilprednisolona 1 mg/kg/6 h (40 mg/m^2/día) puede reducir el edema. En ocasiones, es necesario el inicio de quimioterapia para tumores sólidos (tumores germinales, sarcomas, etc.). Cuando el SVCS está causado por trombosis, la instalación de terapia fibrinolítica es la adecuada, aunque esto no es frecuente en pediatría, así como el uso de stents traqueales (sobre todo en paliación)[25-27].

COMPRESIÓN MEDULAR

Definición y etiología

Es una urgencia mecánica que se presenta en aproximadamente el 5% de los pacientes con cáncer y puede provocar daño neurológico permanente si no se identifica y se trata en las primeras horas[28]. La mayor parte de los tumores que producen el síndrome de compresión medular son extradurales, pero también puede haber diseminación hematógena a la columna vertebral con extensión epidural subsecuente, que provoca compresión extrínseca. La extensión leptomeníngea directa es poco frecuente. La

presencia de una fractura patológica de cuerpo vertebral puede comprimir directamente la médula ósea y provocar edema y compromiso vascular, con disfunción neurológica subsecuente.

Presentación clínica

El síntoma más frecuente es el dolor[29]. En cualquier paciente pediátrico con cáncer que presente dolor lumbar debe descartarse compresión medular. También pueden presentarse déficits neurológicos, como anormalidades en la marcha, alteraciones sensoriales, retención o incontinencia urinaria, etc.

Diagnóstico y tratamiento

Se requiere de una buena exploración física y neurológica para determinar el nivel de la lesión. Generalmente las alteraciones neurológicas tienden a ser simétricas. La resonancia magnética con gadolinio es el método de elección para evaluar la columna, con una sensibilidad y una especificidad superiores al 90%[28].

El tratamiento debe iniciarse de forma urgente si se sospecha compresión medular. El uso de esteroide dexametasona 1-2 mg/kg por vía intravenosa está indicado, aun sin la confirmación diagnóstica histopatológica. La radioterapia es adecuada para aquellos tumores radiosensibles, así como la descompresión quirúrgica cuando es posible.

HIPERLEUCOCITOSIS

Definición

Se define como una cuenta leucocitaria en sangre periférica > 100,000/mm^3. En la edad pediátrica esta condición puede presentarse en aquellos pacientes con leucemia linfoblástica aguda hasta en un 15% y con leucemia mieloide aguda (LMA) en un 20%, y con mayor frecuencia en aquellos niños con leucemia mieloide crónica[2].

La hiperleucocitosis se define como un aumento de leucocitos en sangre periférica > 100,000/mm^3, lo que es clínicamente significativo cuando sobrepasa los 200,000/mm^3 en LMA y los 300,000/mm^3 en leucemia linfoide aguda (LLA)[18]. Cuando hay presencia masiva de blastos circulantes, pueden sobrevenir complicaciones agudas debido a leucostasis tanto en la vasculatura cerebral como pulmonar, e incluso SLT.

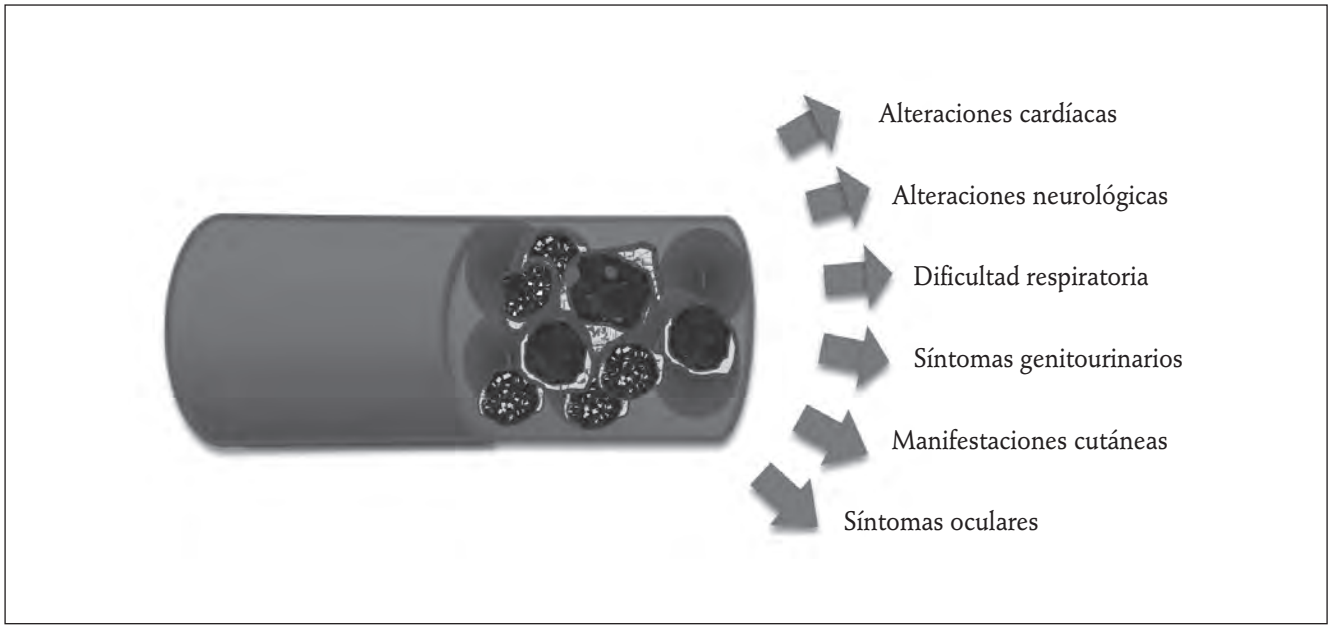


Figura 3. Fisiopatología de la hiperleucocitosis. El citocrito, aumentado por los mieloblastos circulantes, causa obstrucción mecánica de los vasos pequeños y malperfusión consecutiva en la microvasculatura (p. ej., cerebro y pulmones). Además de la obstrucción mecánica, los mieloblastos se adhieren al endotelio, lo que induce la expresión del receptor de adhesión de células endoteliales, como E-selectina, P-selectina, molécula de adhesión intracelular-1 y molécula 1 de adhesión celular vascular. Los mieloblastos pueden promover su propia adhesión al endotelio vascular no activado secretando el factor de necrosis tumoral α, interleucina 1b o factores estimulantes adicionales (secuencia de eventos representados por los tres primeros pasos). Los cambios adicionales después de la activación de células endoteliales impulsada por citocinas pueden ser una pérdida de la integridad vascular y modificación del fenotipo endotelial del antitrombótico al protrombótico. La desintegración endotelial permite la migración de mieloblastos y extravasación de sangre y microhemorragias. La invasión tisular de los mieloblastos está mediada por metaloproteinasas (particularmente por la metaloproteinasa 9), que se expresan en la superficie celular y se secretan en la matriz extracelular (*adaptado de Röllig C, Ehninger G. How I treat hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia. Blood. 2015;125(21):3246-52*). Imagen de Rubén Sebastián Barajas.

Fisiopatología

El incremento en el número de leucocitos aumenta la viscosidad sanguínea y hay mayor tendencia a formar agregados de células y trombos, los mismos que causan daño al endotelio de vasos sanguíneos y producen hemorragias secundarias, que pueden presentarse a nivel del sistema nervioso central, corazón, pulmón, sistema genitourinario, etc. Además, se produce activación de otras moléculas de adhesión, como la molécula de adhesión intracelular-1 o P-selectina, que producen daño pulmonar, y degeneran y liberan el contenido intracelular al espacio intersticial, lo cual produce daño alveolar[29-31].

Estudiando la reología de los mieloblastos y linfoblastos, Lichtman (1973) observó que la viscosidad total de la sangre (citocrito) es raramente alterada en la hiperleucocitosis, debido a una disminución concomitante de la masa eritrocitaria, y que la deformabilidad de los mieloblastos y los linfoblastos disminuye, teóricamente permitiendo su agregación en vasos pequeños, en especial para los mieloblastos más grandes.

Tanto por la deformabilidad disminuida como por la interacción endotelial de los mieloblastos, parece ser el mecanismo más importante que la propia viscosidad plasmática (Fig. 3).

Presentación clínica

Las manifestaciones clínicas se hacen evidentes principalmente cuando la cifra de leucocitos sobrepasa los 200,000/mm^3 en LMA y los 300,000/mm^3 en LLA, y pueden presentarse síntomas respiratorios (disnea, taquipnea, hipoxia, insuficiencia respiratoria aguda), síntomas neurológicos (déficits focales, cefalea, confusión, letargo, delirio, crisis convulsivas, entre otros), alteraciones genitourinarias (priapismo, falla renal aguda), síntomas cardiovasculares (isquemia cardíaca, edema pulmonar, dactilitis, isquemia intestinal), síntomas oculares (papiledema, hemorragias retinianas), así como cianosis y plétora (Fig. 4).

Las complicaciones más severas de la leucostasis y lisis tumoral son falla respiratoria, hemorragia pulmonar y hemorragia intracraneal.

La hemorragia intracraneal suele presentarse en el momento del diagnóstico de pacientes con LLA y LMA, especialmente con el subtipo M3 (promielocítica). Las manifestaciones neurológicas pueden variar desde cefalea y confusión hasta somnolencia, estupor y coma.

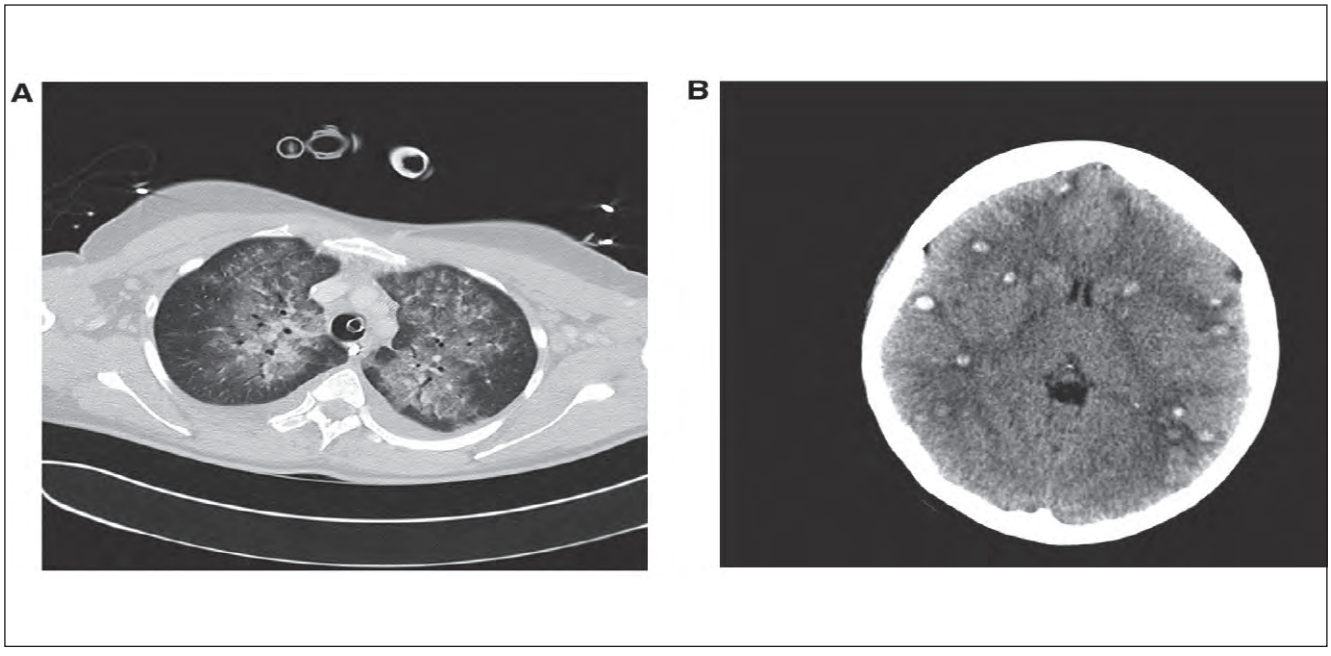


Figura 4. Diagnóstico por imagen. A: la imagen de tomografía computarizada con contraste (ventana de pulmón) a través de los campos superiores de los pulmones demuestra infiltrados parenquimatosos, así como opacidades difusas en vidrio despulido sugestivas de leucostasis e infiltración de mieloblasto. Obsérvese también el derrame pleural bilateral. La insuficiencia respiratoria requirió soporte de ventilación mecánica, como lo indica el tubo endotraqueal. Se puede observar un catéter venoso central en la vena braquiocefálica derecha y una sonda nasogástrica en el esófago. B: plano horizontal de tomografía computarizada craneal simple que muestra múltiples lesiones hiperdensas en ambos hemisferios cerebrales, que indican lesiones hemorrágicas. El edema cerebral acompañante se caracteriza por la pérdida de la diferenciación de la sustancia gris-blanca, la compresión de los ventrículos laterales y el borrado de los espacios (*adaptado de Röllig C, Ehninger G. How I treat hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia. Blood. 2015;125(21):3246-52*).
Imagen de Rubén Sebastián Barajas.

Diagnóstico

Para el diagnóstico es necesario una biometría hemática completa, pruebas de función renal y perfil de coagulación, ya que generalmente se acompaña de coagulopatías, lo que incrementa el riesgo de hemorragias. Conviene descartar también el riesgo de lisis tumoral (electrólitos séricos y ácido úrico). En la radiografía de tórax puede observarse un infiltrado pulmonar difuso.

Tratamiento

El tratamiento debe instaurarse inmediatamente, y como el riesgo de lisis tumoral es latente, también se debe iniciar manejo para éste. Se recomienda evitar el incremento de viscosidad sanguínea con transfusiones de glóbulos rojos. Si el recuento plaquetario es < 20,000 mm^3, se deben transfundir concentrados plaquetarios para disminuir el riesgo de hemorragia.

El tratamiento debe dirigirse a la enfermedad de base y ser indicado por el oncólogo/hematólogo, por lo que debe referirse inmediatamente. La realización de leucoaféresis o exsanguinotransfusión puede disminuir el número de leucocitos y mejorar la coagulopatía.

Hiperhidratación

Existen pocos ensayos controlados y aleatorizados con respecto a los beneficios de la hiperhidratación, aunque existen múltiples estudios pequeños, especialmente en LLA, que han demostrado un decremento significativo en el recuento de glóbulos blancos, solamente con hidratación solamente, evitando así la necesidad de intervenciones como la leucoaféresis[32].

Leucoaféresis

Es un procedimiento sobre el cual existen múltiples controversias al respecto como recomendación para el manejo de hiperleucocitosis, pues se debe tener en cuenta el riesgo teórico de empeorar una coagulación intravascular diseminada o de incrementar el riesgo de hemorragia intracraneal y que no se ha demostrado el potencial impacto de esta intervención en la mortalidad aguda.

Según las directrices de la Sociedad Estadounidense de Aféresis, la utilización de leucoaféresis se enumera como una recomendación fuerte con evidencia de calidad moderada para el tratamiento de la leucostasis y considerada como recomendación débil para su profilaxis, y no debe utilizarse únicamente para la prevención o el tratamiento de SLT en pacientes con hiperleucocitosis[33].

BIBLIOGRAFÍA

1. McCurdy MT, Shanholtz CB. Oncologic emergencies. Crit Care Med. 2012;40(7):2212-22
2. Pearson HA. History of pediatric hematology oncology. Pediatr Res. 2002;52(6):979-92
3. Prusakowski M , Cannone D. Pediatric Oncologic Emergencies. Emerg Med Clin N Am. 2014;(32):527-48
4. Lewis M, Wahner-Hendrickson A, Moynihan T. Oncologic Emergencies: Pathophysiology, Presentation, Diagnosis and Treatment. CA Cancer J Clin. 2011;61(5):287-314
5. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. Br J Haematol. 2014;127(1):3-11
6. Howard SC, Jones D, Pui CH. The tumor lysis syndrome. Review Article. N Engl J Med. 2011;364(19):1844-54
7. Nakamura M, Oda S, Sadahiro T, et al. The role of hypercytokinemia in the pathophysiology of tumor lysis syndrome (TLS) and the treatment with continuous hemodiafiltration usin a polymethylmethacrylate membrane hemofilter. Transfur Apher Sci. 2009;40(1):41-7
8. Howard SC, Ribeiro RC, Pui CH. Acute complications. En: Pui CH, ed. Childhood leukemias. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press; 2006. p. 709-49
9. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. N Engl J Med. 2008;359(17):1811-21. Erratum in: N Engl J Med. 2010;362(23):2235
10. Shimada M, Johnson RJ, May WS Jr, et al. A novel role for uric acid in acute kidney injury associated with tumour lysis syndrome. Nephrol Dial Transplant. 2009;24(10):2960-4
11. Gemici C. Tumour lysis syndrome in solid tumors. Clin Oncol. 2006;1(8): 773-80.
12. Burghi G, Berrutti D, Manzanares W. Síndrome de lisis tumoral en terapia intensiva: encare diagnóstico y terapéutico. Med Intensiva. 2011;35(3):170-8
13. Montesinos P, Lorenzo I, Martin G, et al. Tumor lysis syndrome in patients with acute myeloid leukemia: identification of risk factors and development of a predictive model. Haematologica. 2008;93(1):67-74
14. Truong TH, Beyene J, Hitzler J, et al. Features at presentation predict children with acute lymphoblastic leukemia at low risk for tumor lysis syndrome. Cancer. 2007;110(8):1832-9
15. Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. Br J Haematol. 2010;149(4):578-86
16. Hochberg J, Cairo MS. Rasburicase: future directions in tumor lysis management. Expert Opin Biol Ther. 2008;8(10):1595-604.
17. Mughal TL, Ejaz A, Foringer JR, Coiffier B. An integrated clinical approach for the identification, prevention, and treatment of tumor lysis syndrome. Cancer Treatments Rev. 2010;36(2):164-76
18. Hochberg J, Cairo MS. Tumor lysis syndrome: current perspective. Haematologica. 2008;93(1):9-13
19. Gertz MA. Managing tumor lysis syndrome in 2010. Leuk Limphoma. 2010;51(2):179-80
20. Ingram L, Rivera G, Shapiro D. Superior vena cava syndrome associated with childhood malignancy. Analysis of 24 cases. Med Pediatr Oncol. 1990;18(6):476-81
21. King RM, Telander RL, Smithson WA, et al. Primary mediastial tumors in children. J Pediatr Surg. 1982;17(5):512
22. Gupta V, Ambati SR, Pant P, et al. Superior vena cava syndrome in children. Indian J Hematol Blood Transfus. 2008;24(1):28-30
23. Lewis MA, Wahner-Hendrickson A, Moynihan TJ. Oncologic Emergencies: Pathophysiology, Presentation, Diagnosis and Treatment. CA Cancer J Clin. 2011;61(5):287-314
24. Perger L, Lee EY, Shamberger RC. Management of children and adolescents with a critical airway due to compression by an anterior mass. J Pediatr Surg. 2008;43(11):1190-7
25. Lee J, Won JH, Kim HC, et al. Emergency dilation by self-expandable traqueal stent for upper airway obstruction in a patient with giant primary thyroid lymphoma. Thyroid. 2009;19(2):193-5.
26. Bajzar L, Chan AK, Massicotte MP, et al. Thrombosis in children with malignancy. Curr Opin Pediatr. 2006;18(1):1-9
27. Monagle P, Chalmers E, Chan A, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: American college of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008;133(Suppl 6):887S-968

28. Lee DA, Margolin J. Emergencies in pediatric cancer patients. En: Poplack DG, Kim MS, editors. UpToDate. Waltham (MA): UpToDate; 2013
29. Lewis DW, Packer RJ, Raney B, Rak IW, Belasco J, Lange B. Incidence, presentation, and outcome of spinal cord disease in children with systemic cancer. Pediatrics. 1986;78(3):438-43.
30. Lichtman MA. Rheology of leukocytes, leukocyte suspensions, and blood in leukemia. J Clin Invest. 1973;52(2):350-8
31. Porcu P, Cripe LD, Ng EW, et al. Hyperleukocytic leukemias and leukostasis: a review of pathophysiology, clinical presentation and management. Leuk Lymphoma. 2000;39(1-2):1-18
32. Basade M, Dhar AK, Kulkarni SS, et al. Rapid cytoreduction in childhood leukemic hyperleukocytosis by conservative therapy. Med Pediatr Oncol. 1995;25(3):204-7
33. Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, et al, Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice--evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth Special Issue. J Clin Apher. 2013;28(3):145-284.

CAPÍTULO **62**

Tumores abdominales en niños y adolescentes

P. Lezama del Valle

INTRODUCCIÓN

En la edad pediátrica, la lista de neoplasias malignas es encabezada por los llamados «tumores líquidos», es decir, las leucemias y los linfomas, y les siguen una serie de «tumores sólidos», entre los que predominan los tumores del sistema nervioso central y una serie de tumores extracraneales. Varios de los tumores sólidos extracraneales se localizan en el abdomen, como los tumores renales, los tumores hepáticos, los neuroblastomas y los tumores ováricos, entre otros. Se utiliza el término *tumor abdominal* o *masa abdominal* con fines nosológicos para establecer una ruta diagnóstica y poder evaluar las distintas posibilidades diagnósticas. Es fundamental destacar que, si bien existen tanto tumores malignos como condiciones benignas que pueden manifestarse como una masa abdominal palpable, la presencia de dicho hallazgo debe considerarse una urgencia verdadera y debe realizarse una complementación diagnóstica inmediata, pues de una detección oportuna puede depender el pronóstico de un paciente.

No todos los crecimientos abdominales son debidos a un tumor, ni todos los tumores de localización abdominal dan lugar a aumento del perímetro abdominal o masa palpable. Debe diferenciarse si el abdomen está distendido por dilatación de asas abdominales, por líquido de ascitis, por visceromegalias –que tienen un algoritmo diagnóstico distinto– o por un tumor. Los llamados tumores abdominales son lesiones ocupativas de espacio, y como un paso inicial es necesario identificar si se encuentran en el espacio retroperitoneal o en la cavidad peritoneal propiamente dicha. En ambos compartimentos existen una serie de posibilidades tanto benignas como malignas, y podemos hacer dos grandes divisiones teniendo el primer año de vida como punto de corte. Esto es debido a que en menores de un año, si bien pueden ocurrir lesiones malignas, existen una serie de condiciones benignas a considerar, y en los mayores de un año ya se encuentran con mayor frecuencia neoplasias malignas.

En los niños menores de un año, las lesiones más frecuentes ocurren en el espacio retroperitoneal, y dentro del mismo destacan las lesiones renales. La hidronefrosis, que puede ser por uropatía obstructiva o por reflujo vesicoureteral grave, constituye el «tumor» más frecuente. Pueden existir también displasias renales, como los riñones poliquísticos y multiquísticos. En menores de un año también puede haber neoplasias renales, como el nefroma mesoblástico y el nefroblastoma. El nefroma mesoblástico es un tumor sólido de bajo potencial maligno, aunque puede ser localmente agresivo, con riesgo de recaída local tras la extirpación quirúrgica. Respecto al nefroblastoma, aunque la edad de presentación más común es en preescolares, también puede aparecer en menores de un año en un número limitado de casos. En el retroperitoneo, las lesiones extrarrenales pueden ser benignas, como la hemorragia suprarrenal, pero debe tenerse en cuenta como la posibilidad más importante al neuroblastoma. En dicho compartimento también pueden ocurrir en este grupo de edad tumores de células germinales. Continuando con los menores de un año, en la cavidad peritoneal pueden ocurrir lesiones ocupativas de espacio de naturaleza benigna por malformaciones congénitas, como el quiste de colédoco, las duplicaciones intestinales, o los quistes de epiplón o mesenterio, pero también pueden existir teratomas gástricos, teratomas retroperitoneales y lesiones ováricas, tanto quísticas como teratomas; y puede haber tumores hepáticos benignos (hemangioma, hamartoma) y malignos (hepatoblastoma).

En pacientes mayores de un año y hasta la adolescencia las posibilidades incluyen en mayor proporción lesiones malignas. Son más frecuentes las masas de localización retroperitoneal de origen renal, y entre ellas predomina el nefroblastoma o tumor de Wilms; también puede haber con mucho menos frecuencia otros tumores renales como el tumor rabdoide, el sarcoma de células claras y el carcinoma de células renales. La hidronefrosis sigue siendo un diagnóstico diferencial en masas renales. A nivel retroperitoneal y de localización extrarrenal predomina el neuroblastoma, tanto de localización suprarrenal como los

originados en los ganglios simpáticos. En la glándula suprarrenal también pueden existir tumores originados en la corteza suprarrenal, como los adenomas o carcinomas, que son muy raros. En la cavidad intraperitoneal pueden ocurrir condiciones benignas, como un absceso apendicular, un absceso hepático o un pseudoquiste del páncreas y lesiones anexiales benignas. Las neoplasias a considerar incluyen tumores hepáticos, como el hepatoblastoma, el carcinoma hepatocelular y el sarcoma hepático indiferenciado, y linfomas del mesenterio o el tubo digestivo, y otras lesiones menos frecuentes como los tumores del páncreas[1].

La sintomatología puede dividirse en síntomas inespecíficos, síntomas específicos y síntomas de diseminación. Los primeros son masa palpable, distensión abdominal, náuseas, vómitos, irritabilidad, dolor abdominal, cambios en el hábito intestinal (estreñimiento o diarrea), ataque al estado general y falta de ganancia ponderal. Es muy importante recalcar este último síntoma, pues los niños antes de perder peso primero dejan de crecer y tienen detención de la ganancia pondoestatural esperada; sin embargo, la ausencia de estos síntomas generales no descarta que se trate de un tumor maligno, pues muy frecuentemente son tumores palpables de evolución indolente, sin otro dato. Los síntomas específicos orientan hacia el sitio de origen del tumor, e incluyen hematuria, hipertensión arterial, sangrado del tubo digestivo, ictericia, oclusión intestinal, sangrado o masa vaginal, diarrea crónica de tipo secretor (asociada a secreción de neuropéptidos en neuroblastoma), opsomioclonías (de origen autoinmune en neuroblastoma), sudoración y prurito (en linfomas), pubertad precoz (en tumores adrenales y germinales) y síndrome de Cushing (en tumores adrenales). Finalmente, los síntomas de diseminación incluyen dolor óseo localizado, dolor óseo difuso, adenomegalias a distancia, nódulos cutáneos, paraparesia (por invasión del canal raquídeo en tumores paravertebrales) y síntomas respiratorios.

Después de un interrogatorio exhaustivo que incluya preguntar si hay historia de cáncer en la familia y la presencia de los síntomas descritos anteriormente, lo siguiente es el examen físico minucioso, incluyendo la somatometría y los signos vitales completos. Al examinar el abdomen debe evaluarse si la masa abdominal tiene bordes definidos o no, sin está en continuidad con el hígado, si se extiende a la fosa renal ipsilateral y si es móvil o fija. Deben examinarse los genitales y no puede omitirse el examen rectal.

Todos los pacientes deben tener exámenes de laboratorio generales, y algunos tumores tienen marcadores. La deshidrogenasa láctica es un marcador inespecífico y puede elevarse en linfomas, neuroblastoma, rabdomiosarcoma, tumores hepáticos y tumores germinales. En los tumores hepáticos debe hacerse además determinación de α-fetoproteína, y en los tumores germinales los marcadores deben incluir los dos anteriores y la fracción β de la gonodotropina coriónica humana. Otros marcadores, como el CA 125 para tumores de ovario en mujeres adultas o el antígeno carcinoembrionario, no tienen mayor aplicación en oncología pediátrica.

Con respecto a los estudios de imagen, una radiografía simple nos puede mostrar la distribución del gas intestinal, y con ella valorar si existe desplazamiento de las partes fijas del colon, lo cual ocurre en tumores retroperitoneales, o de las asas de intestino delgado, en algunos intraperitoneales, pero su utilidad es muy limitada. El mejor estudio para escrutinio o evaluación inicial es el ultrasonido, pues nos puede aportar mucha información, como el órgano de origen, la consistencia (sólido, quístico o complejo), la bilateralidad en el caso de órganos pares y la extensión, como invasión vascular tumoral, ganglios regionales o nódulos hepáticos. Si el ultrasonido detecta un tumor abdominal, el siguiente estudio para definir mejor el diagnóstico puede ser un estudio de tomografía computarizada o una resonancia magnética, en ambos casos con contraste intravenoso. La tomografía computarizada tiene la ventaja de que con los equipos modernos se obtiene de manera muy rápida, permite administrar contraste en el tubo digestivo y puede extenderse al tórax para descartar metástasis pulmonares si fuese necesario, pero tiene la desventaja de la radiación ionizante administrada. La resonancia magnética tiene a favor que no se administra radiación al paciente, pero tiene en contra que es un estudio relativamente prolongado, que frecuentemente se requiere sedación y que no es útil para valorar el tubo digestivo ni el parénquima pulmonar. En algunos casos específicos se pueden utilizar otros estudios de medicina nuclear, incluido el estudio de tomografía de emisión de positrones.

Todo este abordaje debe realizarse en un máximo de 48 h, y el paciente idealmente debe hospitalizarse para hacerle este proceso de manera expedita. El considerar una masa abdominal como una verdadera urgencia permitirá la detección de tumores malignos de una forma más rápida.

A continuación, se detallan algunos aspectos de los tumores abdominales más frecuentes.

TUMOR DE WILMS

También llamado nefroblastoma, es la neoplasia más común de riñón en la edad pediátrica, y en México es el tumor abdominal más frecuente. Representa aproximadamente el 5% de las neoplasias malignas. En los EE.UU., esta neoplasia tiene una incidencia de 1/10,000 niños, con aproximadamente 450-500 casos por año. La edad de presentación es de tres a cinco años, pero el promedio de diagnóstico es a los 36.5 meses para los varones y 42.5 meses para las niñas. Se vincula a hernihipertrofia,

aniridia y malformaciones genitales. Se han descrito como participantes los genes *WTI* y *WT2*, ambos en el brazo corto del cromosoma 11. Los estudios cooperativos multicéntricos y la terapéutica multimodal han llevado a una supervivencia del 90-95% en pacientes con estadios tempranos y exámenes histológicos favorables. La presentación más común es una tumoración abdominal (83%), y hay hipertensión en el 25-60% de los casos. La hematuria microscópica ocurre en una tercera parte de los casos, pero la macroscópica es poco frecuente. Una vez sospechado el diagnóstico, la realización de estudios de imagen tiene como propósito corroborar la presencia de una tumoración renal, conocer si está limitada a un riñón o es bilateral (5%) y si hay enfermedad metastásica, así como planear la resección. La cirugía es seguida de quimioterapia con agentes múltiples, y en algunos casos además de radioterapia. En algunos pacientes puede haber ruptura o hemorragia del tumor después de un traumatismo menor. Estos pacientes pueden constituir un problema diagnóstico y se presentan con dolor abdominal repentino, distensión abdominal, fiebre, hipertensión y en algunos casos hematuria[2].

NEUROBLASTOMA

Es una neoplasia que se origina en las células del sistema nervioso simpático, de las cadenas paravertebrales y la médula suprarrenal. Tiene localización abdominal en el 75% de los casos, y de éstos, el 66% es suprarrenal. Es más frecuente en niños que en niñas y tiene una incidencia de 1:5,000-10,000. Más de la mitad de los casos ocurre en niños menores de dos años de edad y el 90% en menores de cinco años. Se han descrito regiones de supresión en el cromosoma 1 y la implicación de los oncogenes *MYCN* y *RAS*. Es frecuente que los pacientes con neuroblastoma se presenten en etapas avanzadas, con enfermedad metastásica en el 50-69% de los casos. Además de la presencia de masa abdominal, pueden mostrar nódulos cutáneos, equimosis periorbitaria («ojos de panda» o «de mapache») y dolor óseo. En pacientes con extensión intrarraquídea extradural en «reloj de arena», existen datos de compresión medular. En este caso las pruebas de laboratorio deben incluir catecolaminas en orina. En los estudios de imagen, además de tomografía computarizada y en casos especiales resonancia magnética, se realiza estudio gammagráfico con metayodobencilguanidina. El neuroblastoma tiene en general un comportamiento menos agresivo en pacientes menores de un año de edad. Dependiendo del estadio, el tratamiento incluye cirugía, o quimioterapia seguida de cirugía tardía, más quimioterapia, y en casos selectos radioterapia. Nuevas modalidades incluyen inmunoterapia y trasplante de médula ósea en pacientes de alto riesgo. La supervivencia es muy variable, y va desde el 95% en pacientes con enfermedad localizada y de bajo riesgo hasta un 10-20% en pacientes con enfermedad diseminada y criterios de alto riesgo[3].

TUMORES HEPÁTICOS

Los tumores malignos primarios de hígado incluyen principalmente al hepatoblastoma y carcinoma hepatocelular. El primero es más común y se presenta en niños menores de cinco años, con el 50% de los casos en niños menores de dos años. Además de los estudios de imagen, es necesario realizar cuantificación de α-fetoproteína. La supervivencia en general ha mejorado en esta neoplasia con la administración de quimioterapia antes de la cirugía definitiva para mejorar la resección, aunque en casos selectos ésta puede hacerse como primera instancia. El carcinoma hepatocelular es una neoplasia poco frecuente que tiene presentación bimodal, con el primer pico de incidencia a los cinco años de edad y el segundo en la adolescencia. Aunque puede presentarse en pacientes sin antecedente de enfermedad hepática, con frecuencia se relaciona con fibrosis hepática o cirrosis consecutiva a hepatitis viral, enfermedad hepática metabólica (tirosinemia) o cirrosis biliar. Se trata también con quimioterapia y cirugía, pero desafortunadamente una tercera parte de los pacientes tiene enfermedad multifocal y son pocos los candidatos a resección completa[4].

Los tumores ováricos en niñas y adolescentes son diferentes a los de las mujeres adultas. Pueden presentarse desde el periodo neonatal hasta la adolescencia, y pueden ser de origen epitelial, o quísticos, benignos o de células germinales. Los tumores de células germinales pueden ser de tipo seminomatoso, que en el ovario es representado por el disgerminoma, o de tipo no seminomatoso, e incluyen a los teratomas, tanto maduros como inmaduros, a los tumores del saco vitelino y a los que tienen componente de coriocarcinoma. El disgerminoma es un tumor sólido que puede tener marcadores tumorales negativos. Un teratoma puede tener componente quístico o sólido-quístico, y puede tener calcificaciones; en el caso de los teratomas maduros, los marcadores serán negativos, y en caso de ser inmaduro puede tener elevación de la α-fetoproteína. Este mismo marcador está elevado en los que tienen componente de senos endodérmicos o del saco vitelino, mientras que aquéllos con componente de coriocarcinoma tienen elevación de la fracción β de la gonadotrofina coriónica humana. Es una ocurrencia común que los tumores malignos de células germinales sean mixtos, es decir, que tengan varios componentes, y por ello pueden tener elevados ambos marcadores, además de la deshidrogenasa láctica, que ya se comentó previamente que es inespecífica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reyes Retana Valdés R, Lezama del Valle P. Tumores abdominales. En: Hospital Infantil de México. Urgencias en Pediatría. 5.ª ed. McGraw-Hill Interamericana; 2002. p. 890-3.
2. Malkan AD, Loh A, Bahrami A, et al. An approach to renal masses in pediatrics. Pediatrics. 2015;135(1):142-58.
3. Davidoff AM. Neuroblastoma. Semin Pediatr Surg. 2012;21(1):12-4.
4. Aronson DC, Meyers RL. Malignant tumors of the liver in children. Semin Pediatr Surg. 2016;25(5):265-75.
5. Cecchetto G. Gonadal germ cell tumors in children and adolescents. J Indian Assoc Pediatr Surg. 2014;19(4):189-94.

CAPÍTULO **63**

Cuidados paliativos y de soporte en oncología

S. Allende Pérez, E. Monreal Carrillo y E. Verastegui Avile

Las enfermedades no transmisibles, entre las que se encuentra el cáncer, se están convirtiendo en la principal amenaza de salud en los países de ingresos medios y bajos. América Latina y el Caribe tienen un reto importante para responder al aumento de la morbimortalidad ocasionada por enfermedades como el cáncer, pues, aunque su incidencia es menor que en los países desarrollados, su mortalidad es mayor, principalmente porque el diagnóstico se realiza en etapas avanzadas de la enfermedad y la calidad de los servicios de salud no es uniforme.

El reto radica en controlar la enfermedad, mejorar la calidad de vida, controlar los síntomas físicos y mejorar el estado emocional. Aunque muchos pacientes llegan en estadios avanzados de la enfermedad, desean recibir tratamiento oncológico para mejorar sus condiciones actuales.

Como parte de la atención en el cáncer se debe contemplar reducir el uso de los servicios médicos, principalmente de los servicios de urgencias y las hospitalizaciones largas e infructuosas, que deterioran la cálida de vida del paciente y la familia. Se debe implantar el manejo, estabilización de cada caso de cáncer avanzado y derivarlo al primer nivel de atención junto con un plan de atención paliativa para el seguimiento del médico y la enfermera de la comunidad, porque es en casa donde la mayoría de los pacientes quieren estar.

Sin embargo, los cuidados paliativos se suelen implementar de manera tardía en los pacientes cuyo curso de la enfermedad desencadena múltiples síntomas, ya sea para control en una consulta ambulatoria o aquéllos que requieren de hospitalización.

Para tener un impacto significativo en la calidad de vida y en el cuidado al final de la vida de los pacientes, los servicios de atención deben ser proporcionados a principios del curso de la enfermedad en manejo conjunto con el oncólogo tratante, el paliativista y el médico de primer contacto.

El manejo integral en oncología es cada vez más necesario para promover la atención global a las múltiples necesidades físicas, psicológicas, sociales y espirituales de los pacientes con cáncer.

¿QUÉ SON LOS CUIDADOS PALIATIVOS?

El diccionario de la Real Academia Española de la Lengua define el verbo paliar como la acción de mitigar, suavizar, atenuar o disimular la violencia de una enfermedad.

La Organización Mundial de la Salud en 2002 definió los cuidados paliativos como un enfoque que mejora la calidad de vida de los pacientes y familiares que se están enfrentando a los problemas asociados a una enfermedad potencialmente mortal, a través de la prevención y el alivio del sufrimiento realizando una identificación temprana, una evaluación adecuada y aplicando tratamientos para el dolor y otros problemas físicos, psicosociales y espirituales[1].

Actualmente, el cuidado paliativo se conforma por un equipo transdisciplinario con el objetivo de prevenir y tratar el dolor, sufrimiento y otros síntomas dando al paciente el mejor soporte para mejorar la calidad de vida de los pacientes con enfermedades graves y potencialmente mortales, así como proporcionar ayuda a sus familiares[2].

Los cuidados paliativos[3]:

- Proporcionan alivio del dolor y otros síntomas que generan angustia.
- Afirman la vida y consideran la muerte como un proceso natural.
- No pretenden acelerar ni aplazar la muerte.
- Integran los aspectos psicológicos y espirituales en la atención del paciente.
- Ofrecen un sistema de soporte para ayudar a los pacientes a vivir lo más activamente posible hasta la muerte.
- Ofrecen un sistema de soporte para ayudar a las familias a lidiar durante la enfermedad del paciente y en su duelo.
- Utilizan un enfoque de equipo para atender las necesidades de los pacientes y sus familias.

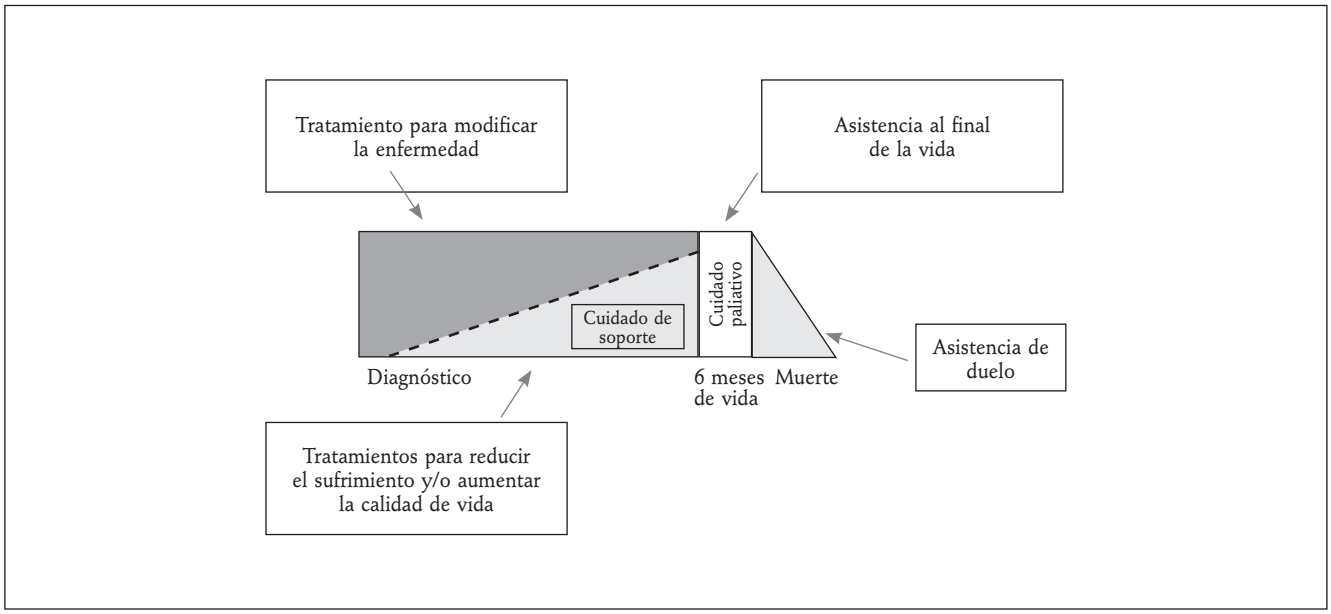


Figura 1. Modelo de cuidados paliativos y soporte sintomático (*adaptado de Ferris FD, Balfour HM, Bowen D, et al. Model to Guide Hospice Palliative Care. Ottawa: Canadian Hospice Palliative Care Association; 2002*).

- Mejoran la calidad de vida y también pueden influir positivamente en el curso de la enfermedad.
- Son aplicables de forma temprana en el curso de la enfermedad, junto con otras terapias que tienen por objeto prolongar la vida, como la quimioterapia o la radioterapia.

El objetivo final de la atención paliativa es mejorar la calidad de vida para el paciente y la familia independientemente del diagnóstico, y para lograrlo es esencial reconocerlo. El alivio óptimo no será posible a menos que se traten todos los elementos apoyándose en un equipo multidisciplinario en el que cada uno esté relacionado con los diferentes ámbitos del dolor total[4]. Los cuidados paliativos están disponibles para que los pacientes vivan tan activamente como sea posible, y dicho cuidado puede administrarse en las etapas iniciales, así como junto a otros tratamientos enfocados en prolongar la vida[5] (Fig. 1).

REGULACIÓN MEXICANA DE LOS CUIDADOS PALIATIVOS

México ha realizado grandes avances legislativos en materia de los cuidados paliativos, y actualmente cuenta con la Ley de Cuidados Paliativos, publicada en 2009[6], así como con el reglamento y la Norma Oficial Mexicana publicada, en 2014[7], dirigida a pacientes con enfermedad terminal. Recientemente, en un esfuerzo por mejorar el acceso a los cuidados paliativos, alivio del dolor e impulsar el uso de los opioides, el Consejo de Salubridad General publicó un acuerdo en el que declara la obligatoriedad de los procesos señalados en la Guía del Manejo Integral para adultos y niños[8,9], en el cual queda explícito que el alivio del dolor es el objetivo fundamental en este esfuerzo, el cual requiere una evaluación de su intensidad, la vigilancia continua de la analgesia para garantizar el alivio del dolor, minimizar los efectos secundarios de los tratamientos, su uso adecuado y evitar desvíos.

Adicionalmente se cuenta con el respaldo legislativo en torno al tipo de atención que deberá ser implementada para la atención de estos pacientes, que incluye: consulta externa, hospitalización, teleconsulta, visita domiciliaria y atención en el primer nivel de atención y urgencias. Todos los hospitales y centros que brindan atención a pacientes con cáncer deben incluir el tratamiento paliativo activo y temprano, así como al final de la vida.

El médico paliativista es un aliado estratégico para el abordaje conjunto de los casos complejos. El oncólogo no debe abandonar sus casos al final de la vida, y debe acompañar a su paciente en todas las etapas de la enfermedad y facilitar su regreso a casa integrando a médico y enfermera del primer nivel de atención, que serán los que realizarán el seguimiento en casa[10].

¿CUÁNDO REFERIR UN PACIENTE A CUIDADOS PALIATIVOS?

Actualmente se han sugerido criterios mayores y menores que orientan sobre cuándo enviar a un paciente a

cuidados paliativos. La tabla 1 resume los criterios mayores de acuerdo a un panel de expertos[11].

Es fundamental que el equipo multidisciplinario encargado de la planeación terapéutica de diagnóstico oncológico realice una evaluación continua y dirigida enfocada en la detección y prevención sintomática, y así determinar el momento oportuno para un envío oportuno para un control sintomático[12].

Los criterios de envió se muestran en la figura 2.

La calidad de la atención y el uso de los servicios médicos para los pacientes oncológicos son elementos clave en el debate sobre la optimización efectiva de los recursos médicos para mejorar la calidad de vida.

Los tratamientos antineoplásicos son frecuentemente de uso intensivo y de costos muy elevados.

Los cuidados paliativos, con su enfoque en el control de los síntomas, soporte psicosocial y asistencia en la toma de decisiones, es un área de oportunidad importante para mejorar la calidad de vida.

Tabla 1. Criterios mayores para envío a cuidados paliativos

Criterios basados en las necesidades del paciente
– Sintomatología física severa (p. ej., dolor, disnea, náusea [7/10])
– Síntomas emocionales severos (depresión, ansiedad [7/10])
– Solicitud del paciente de adelantar su muerte
– Sufrimiento emocional o espiritual severo
– Orientación de directrices avanzadas y toma de decisiones
– Por solicitud del paciente
– Delirio
– Metástasis cerebrales o leptomeníngeas
– Compresión medular
Criterios basados en el pronóstico
– Paciente con diagnóstico de cáncer avanzado, incurable y con una esperanza de vida inferior a 1 año
– Cáncer metastásico avanzado con progresión de la enfermedad a pesar de tercera línea de tratamiento

Evaluación Inicial
Criterios de admisión al Programa de Apoyo y Cuidados en Oncología

Criterio		Puntación
Enfermedad de base		
Cáncer avanzado, metastásico o recurrente		
Otra Patología Grave	Asigne 2 puntos para cada uno	
Padecimientos no relacionados al cáncer avanzados/graves		
Insuficiencia Renal Grave		
Enfermedad hepática avanzada		
Enfermedad pulmonar avanzada		
Enfermedad cardiovascular avanzada		
Complicaciones relacionadas al cáncer o sus tratamientos frecuentes refractarias a manejo	Asigne 1 puntos para cada uno	
Estatus funcional del paciente ECOG		
0	Activo, puede realizar sus actividades normalmente	0 puntos
1	Ambulatorio pero con restricciones para realizar sus actividades diarias (trabajo ligero en casa, en trabajo)	0 puntos
2	Ambulatorio y capaz de cuidarse a sí mismo pero incapaz de realizar cualquier actividades. Activo más del 50% del día	1 punto
3	Cuidado a sí mismo limitado, en cama o en reposo más del 50% del día	2 puntos
4	Postrado, incapaz de cuidarse a sí mismo	3 puntos
Otros Criterios		
El equipo/paciente/familia necesita apoyo para decidir las metas del tratamiento		1 punto
El paciente tiene dolor u otro síntoma con pobre control la mayor parte del día		1 punto
El paciente tiene problemas psicosociales o espirituales graves fuera de posible control		1 punto
El paciente ha acudido más de una vez al mes a los servicios de urgencias o atención inmediata		1 punto
El paciente ha tenido ingresos frecuentes al hospital en los últimos meses		1 punto
El paciente ha estado ingresado en el hospital por una complicación grave por más de 1 semana sin mejoría		1 punto
El paciente ha permanecido en terapia intensiva por más de 1 semana sin mejoría		1 punto
El paciente se encuentra en terapia intensiva con un mal pronóstico		1 punto

Figura 2. Solicitud de interconsulta a cuidados paliativos.

MODELOS DE ATENCIÓN

La Academia Americana de Hospicios y Cuidados Paliativos recomienda que las intervenciones paliativas se inicien junto con el tratamiento activo en el momento del diagnóstico. A medida que la salud del paciente se deteriora, aumentan las intervenciones paliativas. De aquí que el modelo de atención de cuidados paliativos haya evolucionado, de un servicio centrado en el manejo de pacientes al final de la vida a una disciplina especializada enfocada en brindar cuidados de soporte a pacientes con enfermedades crónicas e incurables[13], con la integración temprana del manejo de soporte junto con los tratamientos encaminados a prolongar la vida y mejorar su calidad, el control sintomático, la satisfacción del paciente y la familia, la supervivencia y los costos.

La Sociedad Americana de Oncología Clínica ha emitido una recomendación provisional para incluir los cuidados paliativos tempranamente en el manejo oncológico[14].

Las habilidades básicas del oncólogo para el manejo de enfermos con cáncer avanzado puede dirigirse a los aspectos generales de la evaluación, diagnóstico y tratamiento del dolor que incluya el manejo básico de opioides para el dolor moderado-severo, así como el manejo de los principales síntomas, como disnea, fatiga, insomnio, constipación, diarrea, ansiedad, tristeza, sufrimiento, así como también la comunicación realista y discusión sobre el pronóstico, metas de tratamiento claras y alcanzables, sufrimiento y órdenes de no reanimación.

Así pues, es importante identificar la fase terminal, que se define como aquélla que no tiene tratamiento específico curativo, con incapacidad para retrasar su evolución y ocasiona la muerte en un tiempo variable (generalmente inferior a seis meses), es progresiva, provoca síntomas intensos, multifactoriales, cambiantes y conlleva un gran sufrimiento (físico, psicológico y espiritual) en la familia y el paciente[15].

La referencia temprana de los pacientes con diagnóstico oncológico a un equipo de cuidados paliativos mejora la calidad de vida, el estado de ánimo y la supervivencia[10].

Desafortunadamente, muchos de los casos de neoplasia son detectados en estadios avanzados. En México, tan

sólo en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan), aproximadamente el 10% de los pacientes que se atienden por primera vez se encuentran en etapas avanzadas de la enfermedad, no siendo candidatos a ningún tratamiento oncológico, por lo que son atendidos únicamente para un control sintomático[5].

Las principales barreras en la referencia temprana a un servicio de cuidados paliativos (SCP) son:

- Acceso limitado porque no todos los hospitales cuentan con el recurso.
- Evitar ser referidos a un SCP por desconocimiento de las ventajas que ofrece en control sintomático y calidad de vida VS su asociación con cuidados al final de la vida y la muerte.
- Renuencia a la limitación del esfuerzo terapéutico por temor a discutir asuntos relacionados con la progresión de la enfermedad y el final de la vida[10].

CONTROL DE SÍNTOMAS

El contenido de la evaluación paliativa examina de manera estructurada la presencia de dolor y otros síntomas físicos, psicológicos, psiquiátricos, cognitivos, concepto de enfermedad y pronóstico, necesidades de atención, preocupaciones existenciales y sociales.

Extremar la evaluación de los síntomas con delicadeza es importante no sólo con el exquisito interrogatorio y exploración física para detectar los síntomas en descontrol y su etiología, sino también en la búsqueda de sufrimiento relacionado con el cáncer o su tratamiento, bienestar psicosocial y otras preocupaciones.

Los síntomas que presentan los pacientes con cáncer avanzado son múltiples y variados, y su evaluación puede no ser sencilla ante la gran variedad de comorbilidades físicas, psicológicas y socioculturales. El descontrol de los síntomas impacta negativamente, pues genera sufrimiento debido al malestar, la pérdida de funcionalidad y dependencia de sus familiares.

Existen síntomas que pueden llegar a ser difíciles de controlar y que requieren un abordaje especializado, en el cual los cuidados paliativos se suman al equipo oncológico en la búsqueda del mayor confort. Algunos de estos síntomas, por mencionar algunos, son el dolor, la agitación y la anorexia, que pueden llegan a ser síndromes de gran complejidad.

Dolor

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor lo define como «una experiencia sensitiva y emocional desagradable, asociada a una lesión tisular real o potencial». Es uno de los síntomas que con mayor frecuencia aparece en los pacientes con cáncer. Su manejo adecuado se considera un derecho humano por muchas asociaciones médicas[16,17].

Puede ser tratado satisfactoriamente por la mayoría de los médicos cuando cuentan con la capacitación necesaria; sin embargo, el dolor oncológico es una de las manifestaciones insuficientemente manejadas debido a la incompetencia, la ignorancia y la mitificación del uso de opioides[18].

La presencia de dolor no controlado, al igual que otros síntomas propios de la enfermedad o de los tratamientos curativos, disminuyen la calidad de vida, afectan al estado socioeconómico de la familia, etc.[19].

El dolor por cáncer se relaciona con el crecimiento tumoral en el 70% de los casos, en el 20% con su tratamiento –p. ej., quimioterapia o cirugías– y en el 10% restante no está vinculado con ninguno de los anteriores[20] (Tabla 2).

Sin embargo, es importante la adecuada semiología del síntoma para identificar factores que, de manera indirecta, puedan influir en la disminución del umbral al dolor como aspectos psicológicos y sociales, así como el pronóstico de vida de los pacientes.

Anorexia-caquexia

El síndrome de anorexia-caquexia es una causa de desnutrición en etapas avanzadas, especialmente en cáncer de pulmón y gastrointestinales, genera deterioro en la calidad de vida, la capacidad funcional, autoimagen, autoestima, así como disminución en las expectativas de sobrevida. Puede parecer que el paciente se alimenta con la cantidad adecuada de calorías y proteínas, pero a causa de factores relacionados con el tumor, se impide el mantenimiento de músculo y grasa, lo que provoca, en cambio, pérdida de peso[21,22].

En el momento del diagnóstico, entre el 20 y 40% de los pacientes presentan este síndrome, mientras que en las fases avanzadas la prevalencia es del 70-80%. El síndrome de anorexia-caquexia puede ser la causa directa del fallecimiento en alrededor del 20% de estos casos[23].

A lo largo de la enfermedad, y conforme se van modificando las características del paciente, los objetivos de la nutrición también se modifican; en etapas tempranas, el objetivo es asegurar que el paciente reciba los nutrientes necesarios para mantener las demandas de la enfermedad y el tratamiento, mantener su inmunocompetencia y reducir el riesgo de infecciones, mejorar síntomas como fatiga y tristeza, promover una correcta cicatrización y una adecuada calidad de vida[24].

Desafortunadamente, los estudios demuestran que un tratamiento nutricional agresivo que incluya alimentación e hidratación, ya sea enteral o parenteral, no ha demostrado una mejora significativa en la sobreviva de los pacientes ni en la disminución del tumor, especialmente al final de la

Tabla 2. Origen del dolor por cáncer y su manejo		
Dolor somático	Actividad tumoral de partes blandas (metástasis cutáneas, musculares, ganglionares) o lesiones en la piel por radioterapia, linfaedema, carcinomatosis meníngea e intraparenquimatosas, metástasis óseas y úlceras por presión. Dolor postoperatorio o secundario a procedimientos diagnósticos como punción lumbar y biopsias	Dolor leve-moderado: antiinflamatorios no esteroideos, esteroides, miorrelajantes, antiespasmódicos y bisfosfonatos y opioides débiles, como codeína y tramadol
Dolor visceral	Hepatalgia por metástasis hepáticas y dolor a nivel pulmonar por derrame pleural, permeación linfangítica mediastinal con síndrome de vena cava	Dolor severo: opioides potentes como morfina, metadona, hidromorfona, oxicodona, fentanilo en parches y buprenorfina en parches
Dolor neuropático y/o dolor mixto	Neuropatía periférica en manos y pies por quimioterapia, compresión o sección medular, compresión de una o varias raíces nerviosas por aplastamiento vertebral	Dolor leve-moderado: antidepresivos (amitriptilina, duloxetina, venlafaxina), anticonvulsivos (gabapentina, pregabalina), esteroides, anestésicos locales, opioides débiles como tramadol o codeína
	Plexopatía braquial por actividad tumoral ósea o ganglionar o secundaria a radioterapia.	Dolor severo: opioides potentes con actividad sobre la modulación neural, metadona, buprenorfina, oxicodona y morfina

vida[25], por ello es importante considerar los riesgos y beneficios de cualquier soporte nutricional y discutirlos con los pacientes antes de que su condición se deteriore. Deben evitarse tratamientos fútiles, incómodos o innecesarios para el paciente[24].

El tratamiento incluye medidas farmacológicas y no farmacológicas, y es importante el manejo de los aspectos que pueden contribuir a la anorexia. Los tratamientos clínicamente comprobados incluyen el acetato de megestrol, que tiene un efecto en la estimulación del apetito y el aumento de peso, pero no en la calidad de vida ni en el incremento de la masa muscular. Sin embargo, aumenta el riesgo de edema y de fenómenos tromboembólicos. Para minimizar los efectos secundarios se recomienda la titulación de la dosis iniciando con 160 mg/día. Los corticosteroides mejoran el apetito; sin embargo, su uso prolongado ocasiona múltiples efectos secundarios[26,27].

La utilidad de otros tratamientos, como los ácidos grasos omega 3/ácido eicosapentaenoico, docosahexaenoico, L-carnitina, inhibidores selectivos de COX-2, mirtazapina, talidomida y grelina, está siendo estudiada[28].

Náusea y vómito

La náusea es un síntoma frecuente en cáncer avanzado y causa de importante sufrimiento en el paciente y la familia. La etiología puede ser amplia e incluye algunos medicamentos (p. ej., opioides), desórdenes gastrointestinales (gastroparesis), alteraciones en el sistema nervioso central (metástasis cerebrales), falla orgánica (insuficiencia renal o hepática), alteraciones vestibulares y causas metabólicas (hipercalcemia, hiponatremia) y constipación, entre otras. El tratamiento debe incluir además el uso de antieméticos en el abordaje etiológico integral; en pacientes sin causa obvia, el tratamiento sintomático incluye el uso de metoclopramida, ondansetrón, dexametasona o haloperidol.

Constipación

Es frecuente en pacientes con cáncer avanzado por disminución de la actividad física, la dieta, la edad y la polifarmacia, particularmente en este grupo de pacientes el uso de opioides. Los criterios para definir constipación funcional crónica varían de acuerdo a los hábitos intestinales previos del paciente, aunque la mayoría de los estudios utilizan los criterios de Roma III. La prevención de la constipación con el uso de laxantes es la mejor estrategia de manejo cuando existen factores predisponentes. En pacientes sin datos de obstrucción puede estar indicado el uso de enemas o desimpactación. La metilnaltrexona es un antagonista opioide de acción periférica aprobado para su uso en la constipación asociada al uso de opioides. Su uso crónico es por vía subcutánea 8-12 mg cada tres días.

Delirio

El delirio es frecuente en los pacientes que se encuentran con enfermedades graves como el cáncer, y particularmente común en los pacientes que son atendidos en los servicios de cuidados paliativos oncológicos, con una prevalencia que va del 26 al 62% en el momento de la admisión, y del 58 al 90% en las últimas semanas/horas de vida[29]. Genera gran sufrimiento en el paciente y su familia, llegando a generar gastos innecesarios en los diferentes ámbitos hospitalarios[30].

La frecuencia de los diferentes subtipos de delirio es muy variado, probablemente por los métodos de clasificación. El subtipo más frecuente reportado es el hipoactivo (15-79%), seguido por el mixto (11-55%) y el hiperactivo

Tabla 3. CAM		
Comienzo agudo y curso fluctuante. ¿Ha observado un cambio agudo en el estado mental del paciente? (Si es NO, no siga el test)	Sí	No
Alteración de la atención. ¿El paciente se distrae con facilidad y/o tiene dificultad para seguir una conversación? (Si es NO, no siga el test)	Sí	No
Pensamiento desorganizado. ¿El paciente manifiesta ideas o conversaciones incoherentes o confunde a las personas que le rodean?	Sí	No
Alteración del nivel de conciencia. ¿Está alterado el nivel de conciencia del paciente? (Nota: nivel de conciencia: vigilante, letárgico, estuporoso)	Sí	No

Para el diagnóstico de delirio son necesarios los dos primeros criterios y por lo menos uno de los dos últimos.

(6-46%)[31]. Sin embargo, a pesar de la alta prevalencia reportada es frecuentemente subdiagnosticado[32].

Dependiendo de la etiología, el delirio puede ser reversible en el 30-50% de los casos[33]. Existen diferentes instrumentos de tamizaje para la evaluación del delirio; el más simple es el Método de Evaluación de Confusión (CAM), que es utilizado en el Servicio de Cuidados Paliativos del INCan (Tabla 3).

El haloperidol es el fármaco de elección en pacientes con delirio[34]. La *National Comprehensive Cancer Network* de 2016 recomienda iniciar con dosis bajas por vía intravenosa o subcutánea 1-2.5 mg. En casos de agitación psicomotora, la recomendación es repetir la dosis de 1 mg hasta el control del síntoma.

El tratamiento principalmente se basa en buscar y corregir las causas subyacentes, y el haloperidol debe iniciarse simultáneamente con el manejo de la posible etiología (cambio del tipo de opioide, hidratación, manejo de alteración metabólica o infecciosa, etc.) e incluso antes de conocerla para minimizar la angustia del paciente y la familia. En los casos en los que no se logra el control del delirio después de 24-48 h, debe considerarse escalar la administración de neurolépticos, cambiar a otros neurolépticos, como clorpromacina u olanzapina, o incluso el uso de combinación[35]. El objetivo es un paciente despierto, alerta, tranquilo, cómodo, sin dolor, cognitivamente intacto y que sea capaz de mantener una comunicación coherente con el personal y su familia[36].

CONCLUSIONES

El enfoque sintomático paliativo, además de mejorar la calidad de vida de los pacientes con cáncer y sus familias, ayuda a tener una visión realista de las metas de tratamiento a corto y largo plazo. También puede ayudar al equipo de salud a incorporar aspectos esenciales en la atención de sus pacientes y acompañarlas en las distintas etapas de la enfermedad, así como al tránsito de hospitales de especialidad al primer nivel de atención, en donde la gran mayoría de los pacientes quieren estar. El papel del equipo en el primer nivel de atención debe ser tener contacto con el equipo tratante para tener un modelo óptimo de medicina paliativa integrativa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sepulveda C, Marlin A, Yoshida T, Ullrich A. Palliative care: the World Health Organization's global perspective. J Pain Symptom Manage 2002; 24: 91/96.
2. Sepulveda C, Marlin A, Yoshida T, Ullrich A. Palliative care: the World Health Organization's global perspective. J Pain Symptom Manage 2002; 24: 91/96.
3. National Council for Hospice 25and Specialist Palliative Care Services. Definition of Supportive and Palliative Care (Briefing Bulletin 11). Londres: NCHSPCS; 2002.
4. Saunders C, Baines M. Living with Dying. The management of the terminal disease. Oxford University Press. 1983;2:12-1.
5. Allende-Pérez S, Verastegui-Aviles E, Mohar-Betancourt A, Meneses-García A, Herrera-Gómez A. Cuidados paliativos integrados: la experiencia de cinco años en el Instituto Nacional de Cancerología de México. Salud Pública Mex. 2016;58(2):317-24.
6. Ley General de Salud en Materia de Cuidados Paliativos. consultado el 10 enero 2017 en http://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/25374/paliar_02.pdf
7. Norma Oficial Mexicana NOM-011-SSA3-2014, Criterios para la atención de enfermos en situación terminal a través de cuidados paliativos consultada el 10 de enero de 2017 en: http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5375019&fecha=09/12/2014
8. Acuerdo por el que el Consejo de Salubridad General declara la Obligatoriedad de los Esquemas de Manejo Integral de Cuidados Paliativos consultado el 10 de enero de 2017 en http://www.csg.gob.mx/descargas/pdfs/2015/Acuerdo_CSG_esquema_cuidados_paliativos.pdf
9. Acuerdo por el que se declara la obligatoriedad de los esquemas de manejo integral de cuidados paliativos, así como los procesos señalados en la Guía del Manejo Integral de Cuidados Paliativos en el Paciente Pediátrico consultada el 10 de enro de 2017 en http://www.csg.gob.mx/descargas/pdfs/2016/Acuerdo_manejo_cuidados_paliativos_pediatricos.pdf
10. Allende SR, Verastegui AE, Mohar BA, et al. Incorporación de los Cuidados Paliativos al Plan Nacional de Cáncer: Consenso. Gaceta Mexicana de Oncología. 2013;12(4):211-2.
11. Hui D, Mori M, Watanabe SH, et al. Referral criteria for outpatient specialty palliative cancer care: an international consensus. Lancet Oncol. 2016;17(12):e552-9.
12. Gough NJ, Smith C, Ross JR, Riley J, Judson I. Symptom burden, survival and palliative care in advanced soft tissue sarcoma. Sarcoma. 2011;2011:325189.
13. Hui D, Bruera E. Models of integration of oncology and palliative care. Ann Palliat Med. 2015;4(3):89-98.
14. Smith TJ, Temin S, Alesi ER, et al. American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion: The Integration of Palliative Care in to Standard Oncology Care. J Clin Oncol. 2012;30(8):880-7.
15. Sepúlveda C. Los cuidados paliativos: perspectiva de la Organización Mundial de la Salud. Dolentium Hominum. 2005;58(1):16-9.
16. Radbruch L, Payne S, de Lima L, Lohmann D. The Lisbon Challenge: acknowledging palliative care as a human right. J Palliat Med. 2013;16(3):301-4.
17. Gwyther L, Brennan F, Harding R. Advancing Palliative Care as a Human Right. J Pain Symptom Manage. 2009;38(5):767-74.
18. Puebla Díaz F. Tipos de dolor y escala terapéutica de la OMS: dolor iatrogénico. Oncol. 2005;28(3):33-7.
19. Saini S, Bhatnagar S. Cancer Pain Management in Developing Countries. Indian J Palliat Care. 2016;22(4):373-7.
20. Gwyther L, Brennan F, Harding R. Advancing Palliative Care as a Human Right. J Pain Symptom Manage. 2009;38(5):767-74.
21. Gillespie L, Raftery AM. Nutrition in palliative and end-of-life care. Br J Community Nurs. 2014;Suppl:S15-20.

22. Toso S, Piccoli A, Gusella M, et al. Altered tissue electric properties in lung cancer patients as detected by bioelectric impedance vector analysis. Nutrition. 2000;16(2):120-4.
23. Toso S, Piccoli A, Gusella M, et al. Altered tissue electric properties in lung cancer patients as detected by bioelectric impedance vector analysis. Nutrition. 2000;16(2):120-4.
24. Holmes S. Importance of nutrition in palliative care of patients with chronic disease. Nurs Stand. 2010;25(1):48-56.
25. Bruera E, Neumann CM. Management of specific symptom complexes in patients receiving palliative care. CMAJ. 1998;158(13):1717-26.
26. Berenstein EG, Ortiz Z. Megestrol acetate for the treatment of anorexia-cachexia syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(2):CD004310.
27. Miller S, McNutt L, McCann MA, McCorry N. Use of corticosteroids for anorexia in palliative medicine: a systematic review. J Palliat Med. 2014;17(4):482-5.
28. Madeddu C, Dessì M, Panzone F, et al. Randomized phase III clinical trial of a combined treatment with carnitine + celecoxib ± megestrol acetate for patients with cancer-related anorexia/cachexia syndrome. Clin Nutr. 2012;31(2):176-82.
29. Leonard M, Raju B, Conroy M, et al. Reversibility of delirium in terminally ill patients and predictors of mortality. Palliat Med. 2008;22(7):848-54.
30. Quinlan N, Marcantonio ER, Inouye SK, et al. Vulnerability: The crossroads of frailty and delirium. J Am Geriatr Soc. 2011;59(Suppl 2):S262-8.
31. Scarpi E, Maltoni M, Miceli R, et al. Survival prediction for terminally ill cancer patients: revision of the palliative prognostic score with incorporation of delirium. Oncologist. 2011;16(12):1793-9.
32. Caraceni A, Nanni O, Maltoni M, et al. Impact of delirium on the short term prognosis of advanced cancer patients. Italian Multicenter Study Group on Palliative Care. Cancer. 2000;89(5):1145-9.
33. Stagno D, Gibson C, Breitbart W. The delirium subtypes: a review of prevalence, phenomenology, pathophysiology, and treatment response. Palliat Support Care. 2004;2(2):171-9.
34. Young J. Diagnosis, prevention, and management of delirium: summary of nice guidance. BMJ. 2010;341:c3704.
35. Hui D, Dev R, Bruera E. Neuroleptics in the management of delirium in patients with advanced cancer. Curr Opin Support Palliat Care. 2016;10(4):316-23.
36. Peter G, Bush L. Delirium in patients with cancer: assessment, impact, mechanisms and management. Nature reviews clinical oncology. 2015;12(2):77-92.

CAPÍTULO 64

Calidad de vida en el paciente oncológico

L. Vega Vega

A pesar de los grandes avances científicos y tecnológicos, el cáncer sigue impactando en la calidad de vida y la supervivencia de un gran número de pacientes. A nivel mundial, los últimos datos provenientes del «Informe Mundial sobre el Cáncer 2014» de la *International Agency for Research on Cancer* señalan que en 2012 hubo aproximadamente 14 millones de casos nuevos y 8.2 millones de defunciones por esta causa, así como 32.6 millones de personas sobrevivientes a la enfermedad. Por regiones, África, Asia, América Central y Sudamérica concentran más del 60% de los casos nuevos y el 70% de las defunciones por cáncer[1].

Históricamente, la evaluación de los tratamientos oncológicos se ha centrado en variables biomédicas, fundamentalmente la tasa de respuesta, el intervalo libre de enfermedad o la supervivencia. La preocupación por valorar las repercusiones que la enfermedad y su terapéutica producían en la vida de los pacientes dio lugar en 1949 a la escala de incapacidad de Karnofsky, que evaluaba el impacto de la quimioterapia sobre el desempeño de la actividad diaria de los pacientes con cáncer; pero este tipo de instrumentos no evaluaba los efectos que el cáncer y su tratamiento ejercen en las dimensiones psicológicas y sociales de la salud. Con el tiempo, no sólo se extendió el interés por la calidad de vida a otras áreas, sino que se desarrollaron los métodos para evaluarla[2].

La *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) ha creado un grupo de estudio de calidad de vida que ha llegado a un consenso sobre lo que debe incluir la evaluación de este concepto en el campo de la oncología[3].

Esta definición ha creado la necesidad de aproximaciones más holísticas, ampliando el concepto de *salud* a la totalidad de la vida del paciente, sin restringirse sólo a las manifestaciones biológicas. La aparición de criterios de valoración dependientes del paciente resalta aún más este cambio de paradigma.

Actualmente, no es adecuado basarse sólo en datos objetivos que reflejen el punto de vista del personal médico, también deben desarrollarse conceptos y herramientas de medición que capten de una forma más amplia y confiable los factores que influyen en el resultado final desde la perspectiva del paciente. Los factores que deben estar incluidos son: los síntomas físicos propios del cáncer, los debidos al tratamiento, los aspectos funcionales (capacidad para realizar actividades cotidianas como vestirse, comer, etc.), los aspectos psicológicos y los aspectos sociales y familiares[4].

El estudio de la calidad de vida en pacientes oncológicos ha experimentado últimamente un gran auge, debido al reconocimiento de que muchos cánceres avanzados son incurables, lo cual ha llevado a potenciar los cuidados paliativos. Muchos pacientes, al saber su condición, suelen estar más interesados en no perder su autonomía física y en padecer el menor número de síntomas que en la prolongación de la vida (a veces a costa de mucha toxicidad).

Por otro lado, la escasez de recursos económicos justifica la incorporación de nuevos fármacos que, si no incrementan la supervivencia, al menos produzcan un beneficio sintomático apreciable.

El cambio en la mentalidad respecto a las posibilidades de tratamiento de algunos cánceres ha permitido el auge e interés en los temas relacionados con la calidad de vida. Esto es debido a que en muchos casos no es posible prolongar la supervivencia con los tratamientos actuales, lo que ha hecho que cobren importancia los parámetros relacionados con el bienestar físico y mental del individuo. Por ello resulta muchas veces más interesante mejorar la calidad de vida de los pacientes que lograr una mejora de unos meses en su supervivencia[5].

DEFINICIÓN DE CALIDAD DE VIDA

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define como calidad de vida la percepción que un individuo tiene de su lugar en la existencia, en el contexto de cultura y del sistema de valores en los que vive y en relación con sus expectativas, sus normas y sus inquietudes[6]. Aunque a

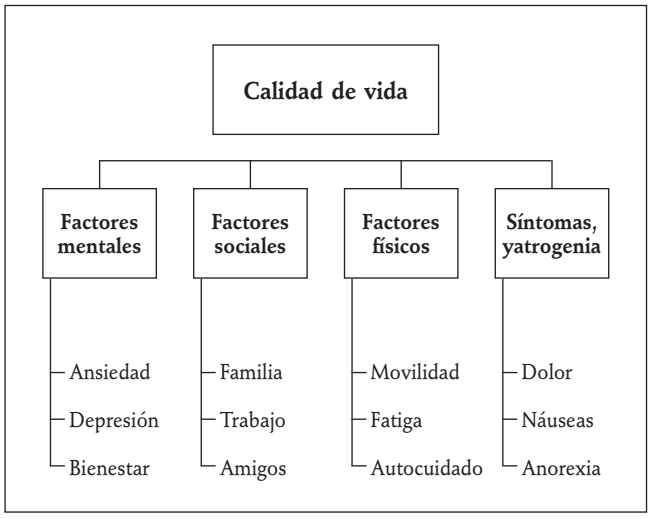


Figura 1. Esquema multifactorial de la calidad de vida (*adaptado de Tehekmedyian, et al.*).

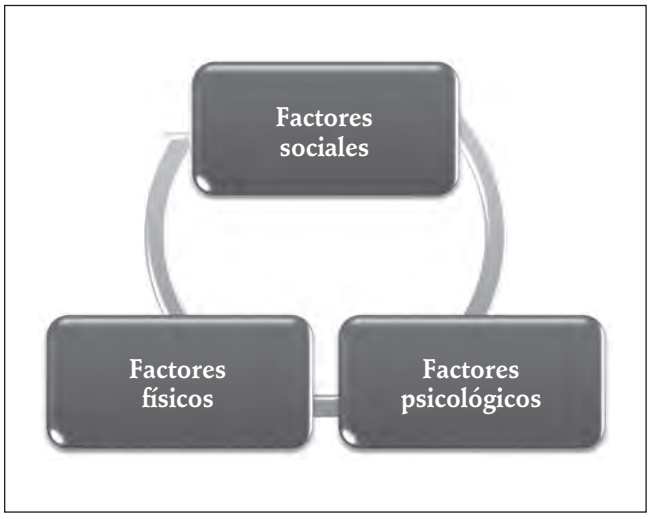


Figura 2. Definición operacional de calidad de vida[9].

partir de esta definición podemos comprender las connotaciones que implica la expresión «calidad de vida», ha sido extremadamente difícil plasmar el concepto en términos médicos y llegar a una definición precisa, sobre todo en pacientes con cáncer. Por esta razón, con frecuencia el término es utilizado de manera confusa.

A continuación, se mencionan algunas de las definiciones más utilizadas para el término *calidad de vida*:

- «Es la evaluación subjetiva de la vida entendida un todo».
- «Es la valoración de los pacientes sobre la satisfacción con su propio nivel de funcionamiento comparándolo con el que creen que es posible o ideal»[7].

La que se ha considerado como mejor definición es la que percibe la calidad de vida como una estructura multidimensional que, a su vez, está constituida por una serie de factores o dimensiones. En la figura 1 se puede ver una representación que incluye también los síntomas provocados por el tratamiento[8].

En la figura 2 se representan estos factores con el enfoque biopsicosocial descrito en la literatura[9].

Los factores físicos son los que están relacionados con la funcionalidad, morbilidad y capacidad de realizar actividades físicas. Dentro de los factores psicológicos se encuentran la ansiedad o depresión secundarias a la enfermedad o al tratamiento. Como parte de los síntomas relacionados con el tratamiento podemos mencionar principalmente las náuseas, vómitos y anorexia, entre otros. Los factores sociales son los que alteran la vida social del paciente, principalmente familia, trabajo y amistades[8].

Es importante considerar situaciones que son parte de la vida normal de un individuo y que se ven afectadas, como imagen corporal, sexualidad y aspectos espirituales.

Una manera de mejorar la calidad de vida es abordando al paciente con cáncer con un enfoque integral que nos permita ayudarle a mejorar los diferentes aspectos que pueden provocar sufrimiento[10].

Basándonos en el modelo biopsicosocial, es importante considerar como prioritarios los siguientes aspectos.

Manejo adecuado del dolor

Usualmente la palabra cáncer entre la población general está asociada a muerte, pero también a sufrimiento por dolor. Por ser común sobre todo en etapas avanzadas del cáncer, este síntoma merece especial atención y adecuado manejo. Desafortunadamente, es común el tratamiento subóptimo del dolor en los enfermos de cáncer, ya sea por desconocimiento o porque prevalecen mitos como el temor a crear adicción en los pacientes tratados con opiáceos. La definición de dolor por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor se refiere a la experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con un daño tisular presente o potencial, o descrita por el paciente en términos de dicho daño[11].

Saunders describió el «dolor total» como el centro del sufrimiento del paciente y con un impacto multidimensional, como se puede ver en la figura 3[12].

El estándar de oro para la evaluación del dolor es la autorreferencia, es decir, que el paciente nos describa las características del dolor; sin embargo, por su situación clínica o por su edad el paciente podría no estar en posibilidades de informarnos verbalmente sobre la intensidad o el tipo de dolor que presenta. En estos casos podemos apoyarnos de una escala visual análoga (Fig. 4).

Figura 3. Dolor total[12].

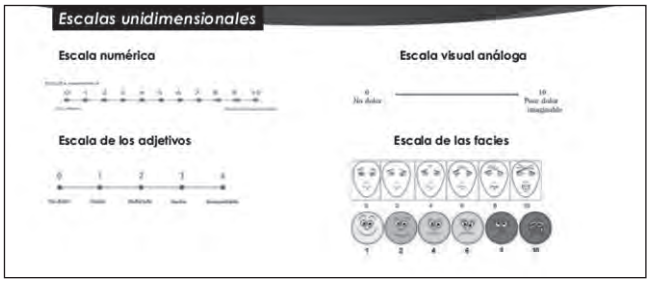


Figura 4. Evaluación del dolor[13].

La clasificación del dolor de acuerdo al tiempo de evolución, intensidad y tipo de dolor nos permitirá dar un manejo más adecuado.

El abordaje integral del dolor incluye:

- Tratamiento farmacológico: opioides, no opioides, adyuvantes.
- Tratamiento no farmacológico: masajes, calor/frío, hipnosis, entre otros.
- Procedimientos analgésicos: anestesia regional, bloqueo o cordotomías, entre otros[14].

Un problema importante en cuanto al manejo del dolor en enfermos de cáncer es la falta de acceso adecuado a analgésicos opioides. México se encuentra entre los países con insuficiente uso de opioides para este tipo de pacientes de acuerdo a los informes de *Human Rights Watch y de International Narcotics Control Board,* que reportan el consumo de morfina por país como un indicador del adecuado manejo del dolor. Nuestro país tiene apenas un 38% de pacientes con acceso a opioides para control del dolor[15].

Manejo de síntomas asociados al cáncer o al tratamiento

Indudablemente, tanto el cáncer como el tratamiento para erradicarlo producen síntomas y malestar en los pacientes que ameritan tratamiento como parte de la atención a la calidad de vida. Dentro de ellos debemos mencionar los más frecuentes, náuseas y vómitos, que son susceptibles de tratamiento con inhibidores de 5HT3 solos o en combinación con adyuvantes. Otros síntomas que se pueden presentar son diarrea, constipación y fiebre, entre otros. La disnea es un síntoma importante y frecuente en pacientes con actividad tumoral a nivel pulmonar, y que requiere manejo farmacológico y no farmacológico.

Apoyo psicooncológico

El proceso de aceptación al diagnóstico y al tratamiento, y sus complicaciones inherentes requieren el apoyo de psicooncología para atender los aspectos emocionales que pueden llevar al paciente a sufrir depresión o ansiedad. La familia también es susceptible de recibir este apoyo y se ve beneficiada en un abordaje centrado en la familia.

Apoyo en integración social

El apoyo en los aspectos sociales es importante, dado que se altera totalmente la dinámica de la vida del paciente en aspectos que van desde lo laboral hasta la filiación a grupos como parte de la socialización. Atender estos aspectos es muy importante para que el paciente no se sienta relegado o abandonado y para que pueda ser apoyado en resolver aspectos sociales que impactan su vida desde el punto de vista material y humano.

Apoyo espiritual

La espiritualidad es un aspecto relevante, ya que confiere apoyo al paciente desde un punto de vista existencial y de trascendencia. Este factor se convierte en una fortaleza para el paciente, que puede potenciar su capacidad de enfrentar el proceso de enfermedad y tratamiento de una mejor manera.

Apoyo nutricional

Dependiendo de la localización, el cáncer puede limitar la alimentación por vía oral, pero aun en casos en los que la neoplasia no afecta a la cavidad oral o aparato digestivo, el paciente puede presentar rechazo a la alimentación como parte de los efectos adversos del tratamiento con quimioterapia como náusea, vómito, disgeusia. Tanto la

quimioterapia como la radioterapia pueden producir mucositis, que impide la adecuada ingesta de alimentos.

Sobre todo en aquellos casos en los que la enfermedad está activa y hay progresión tumoral, los pacientes pueden presentar un síndrome de anorexia-caquexia con un estado catabólico importante que provoca desnutrición grave y que puede llegar a ser causa directa de la muerte.

Para todas estas situaciones hay opciones de tratamiento tanto farmacológico como no farmacológico, ya que en ocasiones es necesario colocar una sonda de alimentación.

Todos los factores que hemos descrito son elementos importantes a cuidar para ofrecer al paciente la mejor calidad de vida posible; por lo tanto, es evidente que se requiere un manejo interdisciplinario para ofrecer un tratamiento integral que cubra y mejore todos estos aspectos de la calidad de vida de un paciente con cáncer.

La mejor manera de que un paciente con cáncer reciba estos beneficios es integrando un equipo humano con los recursos necesarios para ofrecer una solución multifactorial a un problema multidimensional. Para orientar en los aspectos anteriormente señalados, en México se ha diseñado la Guía de Práctica Clínica para Cuidados Paliativos por parte de la Secretaría de Salud Federal[16].

En la medida en que podamos evaluar la calidad de vida del paciente podremos ayudarle de una mejor manera. Se cuenta con cuestionarios o escalas para evaluar la calidad de vida del paciente. Estas evaluaciones deben considerar todas las variables que integran el concepto multifactorial de *calidad de vida*. Un cuestionario fácil, cuantitativo y aplicable al mayor número de situaciones es el ideal.

Con base en la OMS, que define el estado de salud como el bienestar biopsicosocial y no como la ausencia de enfermedad, está claro que quien mejor puede evaluar la calidad de vida es el mismo paciente. El paciente es el que establece el mejor control con el que puede comparar su calidad de vida en determinado momento.

La escala de Karnofsky durante mucho tiempo ha sido la más utilizada, aunque ahora se acepta que no es la ideal, ya que es una escala de desempeño físico.

Existen otras como el cuestionario de Spitzer (*Quality of Life Index*), la Functional *Living Index Cancer* y la de la EORTC, cuyo uso se ha difundido ampliamente, siendo esta última la más aceptada actualmente.

También se han diseñado escalas para cierto tipo de neoplasias, en específico para cáncer de pulmón, cáncer de mama y cáncer de colon, por ejemplo.

La protección de la calidad de vida del paciente y su seguimiento mediante evaluaciones y adecuaciones en el manejo multidisciplinario se ven beneficiadas cuando se cuenta con un programa de cuidados paliativos en las instituciones médicas que atienden a enfermos de cáncer[17].

Los cuidados paliativos por definición son los cuidados totales, activos y continuados a los pacientes y a sus familias, proporcionados por un equipo multidisciplinario, cuando la expectativa médica no es la curación. El objetivo del tratamiento no es prolongar la vida, sino mejorar en lo posible las condiciones presentes del paciente y la familia, cubriendo sus necesidades físicas, psicológicas, sociales y espirituales y, si es necesario, el apoyo se extiende al periodo del duelo.

El personal de salud debe recibir capacitación en cuidados paliativos en todos los niveles de atención, ya que el enfoque del cuidado paliativo es propiciar que si el paciente no tiene una expectativa de curación pueda regresar a su hogar para la etapa final de la vida, y que pueda ser susceptible de recibir en visitas domiciliarias al equipo de salud que vigilará que el paciente se encuentre en las mejores condiciones posibles.

Anteriormente se pensaba que los cuidados paliativos debían ofrecerse a los pacientes incurables cuando el tratamiento curativo había fracasado, pero actualmente la conducta es incorporar los cuidados paliativos desde el inicio para conocer al paciente y a su familia, así como para apoyar en el manejo de síntomas que pueden afectar a la calidad de vida del paciente.

En la figura 5 se puede observar cómo el equipo de cuidados paliativos debe integrarse al manejo del paciente desde el inicio para pasar a incrementar su presencia si el paciente no tiene expectativa de curación. Esto sucede a diferencia del equipo oncológico, que tiene la mayor participación al inicio; pero si el tratamiento falla o hay progresión tumoral, va cediendo espacio al manejo por el equipo de cuidados paliativos.

La preocupación por valorar las repercusiones que la enfermedad y su terapéutica producen en la vida de los pacientes dio lugar a la evaluación de su calidad de vida. Debido a los importantes efectos secundarios del tratamiento, el cáncer es una de las enfermedades en las que más relevancia adquiere conocer la calidad de vida de los

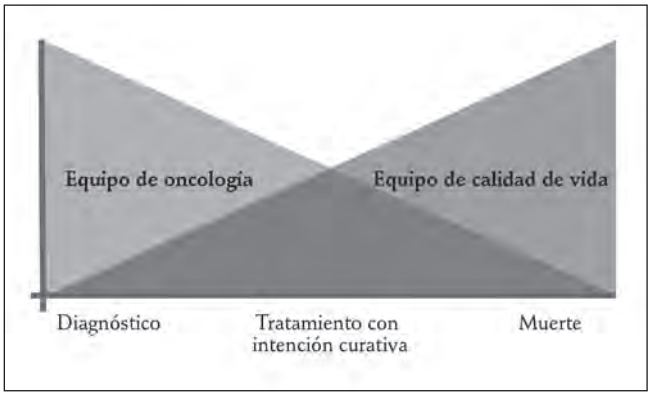


Figura 5. Intervención del equipo oncológico y de cuidados paliativos.

pacientes, entendida como el conjunto compuesto por los síntomas físicos propios del cáncer, los producidos por el tratamiento, los aspectos funcionales, los aspectos psicológicos y los aspectos sociales y familiares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer (4 de febrero). 2017; p. 2. Disponible en: www.inegi.org.mx
2. González P, Bousoño M, González M, Pérez C, Bobes J. Evaluación de calidad de vida. Monografías Psiquiátricas. 1993.
3. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst. 1993;85(5):365-76.
4. García Riaño D. Calidad de vida: aproximación histórico-conceptual. Boletín de Psicología. 1991;30:55-94.
5. Yarbro JW. Changing cancer care in the 1990s and the cost. Cancer. 1991;67(6 Suppl):1718-27.
6. Orley J, Saxena S. Foro Mundial de la Salud. Organización Mundial de la Salud. 1996.
7. Ganz PA. Quality of life and the patient with cáncer. Individual and policy implications. Cancer. 1994;74(4 Suppl):1445-52.
8. Lisart F. Calidad de vida en Oncología Clínica. R Farm Hosp. 1995;19(6):315-22.
9. Moinpour CM, Feigl P, Metch B. Quality of life end points in cancer clinical trials: Review and recommendations. J Natl Cancer Inst. 1989;81(7):485-95.
10. Fonseca M. Rev Chil Cir. 2013;65(4).
11. International Association for the Study of Pain. 1979. Disponible en: www.iasp-pain.org
12. Saunders C, Baines M. Living with Dying. The management of the terminal disease. Oxford University Press; 1983. p. 12-3.
13. Choiniere M, Amsel R. A visual analogic thermometer for measuring pain intensity. J Pain Symptom Manage. 1996;11(5):299-311.
14. Plancarte R, Guajardo J, Guillén R. Cancerología 1. 2006. p. 273-81.
15. Human Rights Watch. Cuidar cuando no es posible curar. 2014. Disponible en: www.hrw.org
16. Arteaga E, et al. Guía de Práctica Clínica en Cuidados Paliativos. México. Secretaría de Salud, 2010.
17. Martín JD, Sánchez MJ, Sierra JC. Evaluación de calidad de vida en pacientes con cáncer. Una revisión. Revista Colombiana de Psicología. 2005;14:34-45.

CAPÍTULO 65

Internet y cáncer

M.R. Aguilar Ortiz y F.E. Arreguín González

INTRODUCCIÓN

Actualmente existen varias fuentes de información consideradas como medios masivos de comunicación, y recientemente la revolución informática ha permitido que cada hora se suban a la red global de la información miles de horas de vídeos y que cada minuto se cree un nuevo blog, con la posibilidad de que el acceso y producción de información se multiplique y democratice, impresionando en un acceso casi inmediato a la información y de esta forma generando nuevas tendencias en cuanto a las necesidades de información[1].

El paradigma del cuidado de la salud tradicional y paternalista ha cambiado rápidamente hacia un modelo con mayor énfasis en la toma de decisiones de manera conjunta, con mayor sensibilidad por las necesidades, preferencias y valores del paciente con cáncer, con el papel de catalizador o facilitador que han tenido las tecnologías de la información y comunicación, lo que se traduce en que el paciente con cáncer quiera involucrarse más activamente en el proceso de toma de decisiones médicas[2,3].

Durante la última década hemos sido testigos de una explosión de la información en línea, especialmente sobre los cuidados de la salud y el cáncer. En paralelo se ha realizado un gran número de investigaciones que han analizado la calidad de esa información, la percepción de esos datos por parte de los pacientes y cómo ésta afecta a la relación médico-paciente. Algunos estudios han indicado que en internet existe una gran cantidad de recursos de información para pacientes con cáncer y que incluso la red se está utilizando ya como una fuente secundaria de información sobre el padecimiento. El crecimiento de Internet ha permitido a los buscadores de información en salud el acceso a una cantidad de información sin precedentes. Debido a la naturaleza del internet, la cual es siempre cambiante, ha sido difícil la evaluación de las variables de desenlace referentes al cuidado de la salud.[4,5]

FUENTES DE INFORMACIÓN PARA PACIENTES, SUPERVIVIENTES Y CUIDADORES

En países desarrollados se han realizado estudios que reportan que el 31-40% de los usuarios de internet han utilizado la red para buscar información sobre la salud en los últimos 12 meses, mientras que en los pacientes con cáncer los reportes varían ampliamente, tal vez por la variación en el muestreo, pues los estudios se realizaron en distintos periodos de tiempo y con distintas poblaciones. Sin embargo, en un metaanálisis más extenso se estimó que alrededor del 39% de los pacientes con cáncer tenían acceso a la red, con un 15-20% adicional que tenían acceso de manera indirecta por medio de familiares y/o amigos. Se reportaron variaciones de acuerdo a factores demográficos, tipos específicos de cáncer y otros factores menos específicos como la edad, el sexo femenino, el ingreso económico o el grado de educación. Se tiene evidencia que sugiere que cada vez internet representa una mayor fuente de información en salud, que es distinta a la directamente ofrecida por el personal de salud[4].

Se ha reportado que los supervivientes bien informados incrementan su confianza en sus interacciones con los proveedores de salud, que tienen un mayor apego a las decisiones tomadas, evidenciado con un mayor número de peguntas, solicitud de exámenes y opciones terapéuticas, y, por último, que están mejor preparados para las discusiones sobre su enfermedad[6].

FUENTES DE INFORMACIÓN PARA LOS PROFESIONALES DE LA SALUD

A diferencia de lo observado en los pacientes con cáncer, la frecuencia de médicos que utilizan internet como fuente de información es muy alta. Sorprendentemente, a pesar de esta alta prevalencia, los médicos son demasiado cautelosos e incluso escépticos sobre la capacidad de sus pacientes de evaluar la calidad de la información, con

pensamientos como que existe dificultad en la interpretación de la información médica y se incrementa el nivel de confusión y ansiedad[4].

CALIDAD DE LA INFORMACIÓN

Hasta la fecha, los esfuerzos se han centrado principalmente en la categorización de la calidad de la información, pero es importante señalar que, a pesar de la gran abundancia de estudios que evalúan la «calidad», no existe una metodología y criterios estandarizados, pues se han reportado diferencias en los métodos de estudio, el rigor metodológico, los criterios de inclusión, la población y los objetivos. Dada la naturaleza del cáncer, que pone en riesgo la vida, y el alto nivel de desórdenes emocionales agregados, es imperativo que la calidad de la información en salud relacionada con el cáncer se verifique estricta y adecuadamente[4].

ENSEÑANZA

Es necesario desarrollar plataformas de internet orientadas al cuidado de la salud, con diseños que incluyan métodos de evaluación y con un contenido que tenga credibilidad, precisión y comprensibilidad para el consumidor de información en salud de tipo promedio. A medida que más dispositivos con acceso a la red entren al mercado, se deberán desarrollar y monitorizar los patrones de consumo de la información en salud, y ésta deberá adaptarse a las necesidades de cada momento[7].

Existen múltiples fuentes para la enseñanza, educación y divulgación científica de temas relacionados con la salud y el cáncer, así como para su integración a la práctica, pero en este capítulo sólo se comentan algunas de ellas:

- *National Cancer Institute* (NCI) (https://www.cancer.gov/publications/pdq).
  Dentro de las múltiples fuentes de información podemos resaltar el sitio del NCI, que incluye guías en extenso *Physician Data Query* (PDQ®) que cubren la mayoría de temas, incluyendo consejo genético, síndromes de cáncer hereditario, pruebas genéticas, avances tecnológicos y enfermedades en específico.
- *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp).
  Es una alianza entre 27 de los principales centros de tratamiento del cáncer en el mundo, que trabajan juntos desarrollando guías de práctica clínica para la mayoría de las neoplasias y, además, enfocan sus investigaciones en mejorar la calidad de vida, eficacia y efectividad del tratamiento del cáncer. Se ofrece un número de herramientas y conocimiento que pueden ayudar en la toma de decisiones en el manejo del cáncer.
- Cure4Kids (https://www.cure4kids.org/).
  Es una plataforma en línea para profesionales de la salud diseñada con el objetivo de mejorar el cuidado de los niños con cáncer y otras enfermedades que ponen en riesgo la vida. Se ofrece educación en línea y herramientas de colaboración, sin costo para los usuarios registrados.

Actualmente la accesibilidad limitada a la información a través de internet a disposición de los pacientes de oncología, principalmente los de habla hispana, contribuye a las disparidades en los recursos sanitarios y resultados de la enfermedad. Es imperativo que se disponga de más información en idioma español para pacientes oncológicos y sus familiares. Así se podrá disminuir la disparidad en la atención médica y la toma de decisiones en conjunto, y se conseguirá una mejoría en los resultados y el apego a los tratamientos.

- OncoLink (http://www.oncolink.org).
  Fue una de las primeras y más grandes fuentes de información basadas en internet; en septiembre de 2005 se lanzó su sección en español (http://es.oncolink.org)8.
- Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO) (http://www.smeo.org.mx/).
  La SMeO, en conjunto con distintas asociaciones de lucha contra el cáncer, ha diseñado una página con información y noticias referentes a la divulgación de temas de interés para familiares y pacientes con cáncer. Ha participado en una campaña nacional de sensibilización para crear una percepción positiva de los padecimientos oncológicos en México. (http://www.cancerenpositivo.org/).
  También cuenta con un portal dirigido a sus socios, en donde se comparten publicaciones, como la publicación oficial de la sociedad, la Gaceta Mexicana de Oncología, y cuenta con un apartado destinado a la investigación y los grupos cooperativos de investigación.
- AMOHP.mx (http://www.amohp.mx/).
  La Agrupación Mexicana de Onco-Hematología Pediátrica (AMOHP) cuenta con una red de sitios en línea que incluyen módulos como eAMOHP (información útil para el vaivén diario en la práctica médica referente al cáncer infantil, con recursos interactivos, virtuales, y artículos de interés para el equipo multidisciplinario en la atención al niño con cáncer, además de videoconferencias y sesiones clínicas, pretendiendo fortalecer la enseñanza para lograr un aprendizaje actualizado y de calidad para todas las personas que intervienen en la atención de los pacientes con cáncer), iAMOHP (plataforma enfocada en

la investigación que pretende ser la base para la colaboración, creación, organización y desarrollo de protocolos de investigación, y facilitar la colaboración de los diferentes grupos de trabajo en México y el mundo) y WikiAMOHP (sistema de trabajo informático utilizado en los sitios web que permite a los usuarios modificar o crear su contenido de forma rápida y sencilla), con el objetivo de marcar una nueva era en la colaboración, accesibilidad, aprendizaje e información para sus socios y para la población en general, en apoyo a la lucha contra el cáncer infantil y el desarrollo de la hematología y la oncología pediátricas en México.

PROMESAS Y RETOS

Internet es una herramienta de grandísimo valor, y, de acuerdo a las tendencias, seguirá creciendo y revolucionando muchos aspectos de nuestras vidas. Sin embargo, la capacidad de difundir y distribuir información y datos a través de las distintas poblaciones y naciones presenta en este mismo hecho tanto oportunidades como desafíos. Las plataformas de información en línea se utilizan cada vez más en el cuidado de la salud, proporcionando un acceso a la información al paciente y sus familiares cada vez mayor, al igual que para los investigadores y clínicos. El NCI predijo, a principios de este siglo, que las tecnologías de la información basadas en internet crearían una revolución en la comunicación de los profesionales de la oncología y los pacientes con cáncer. El acceso a internet se ha incrementado dramáticamente en la pasada década, a diferentes ritmos de crecimiento, pero en todos los estratos sociodemográficos y socioeconómicos. El manejo de la información personal de salud en línea y la adopción de herramientas en línea relacionadas con la salud también han incrementado durante ese mismo periodo, aunque a un ritmo menor. Una importante lección que se puede extraer de todo ello es que una simple exposición a la información resulta insuficiente para mejorar el tratamiento oncológico y de soporte. Por ejemplo, un sitio de internet bien intencionado que proporcione información hasta cierto punto demasiado técnica para el paciente promedio y de difícil comprensión podrá conllevar confusión o inactividad. Otro ejemplo es la disparidad en la forma de completar la información y su integración a través de las diferentes instituciones; su análisis y presentación en portales en línea puede generar más perjuicios, al crear brechas inadvertidas en los servicios. Si logramos contrarrestar estas barreras, podremos llegar a una nueva era de la oncología clínica, en donde la información basada en la evidencia sea presentada por cada miembro del equipo de salud, a pacientes y familiares, permitiendo así una participación multidisciplinaria e integral[9].

BIBLIOGRAFÍA

1. C. Feo-Acevedo, O. Feo-Acevedo. Impacto de los medios de comunicación en la salud pública. Saúde Debate. 2013;37(96):84-95.
2. Lee CJ, Gray SW, Lewis N. Internet use leads cancer patients to be active health care consumers. Patient Educ Couns. 2010;81 Suppl:S63-9.
3. Eysenbach G. The Impact of the Internet on cancer outcomes. CA Cancer J Clin. 2003;53(6):356-71.
4. Huang GJ, Penson DF. Internet health resources and the cancer patient. Cancer Invest. 2008;26(2):202-7.
5. Ofran Y, Paltiel O, Pelleg D, Rowe JM, Yom-Tov E. Patterns of information-seeking for cancer on the internet: an analysis of real world data. PLoS One. 2012;7(9): e45921.
6. Dolce MC. The Internet as a source of health information: experiences of cancer survivors and caregivers with healthcare providers. Oncol Nurs Forum. 2011;38(3):353-9.
7. CM. Johnson, JP. Turley. A new approach to building webbased interfaces for healthcare consumers. electronic Journal of Health Informatics (eJHI). 2007;2(2):e2.
8. Simone CB 2nd, Hampshire MK, Vachani C, Metz JM. The utilization of oncology web-based resources in spanish-speaking internet users. Am J Clin Oncol. 2012;35(6):520-6.
9. Hesse BW, Greenberg AJ, Rutten LJ. The role of Internet resources in clinical oncology: promises and challenges. Nat Rev Clin Oncol. 2016;13(12):767-76.