

Primera Edición

Fundamentos de

ONCOLOGIA

Dr. Edwin Cevallos Barrera



2006

edited, designed and pre-published

by

F. Mauricio Mena J.

Imprenta M&J
Freddy Mena D

**AVAL ACADEMICO HOSPITAL DE ONCOLOGIA CENTRO
MEDICO NACIONAL SIGLO XXI MEXICO**



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN REGIONAL CENTRO
DELEGACIÓN NO. 3 SUROESTE DEL DISTRITO FEDERAL
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, C.M.N. SIGLO XXI
DIRECCIÓN

"2003 Año del CCL Aniversario del Natalicio de Don Miguel Hidalgo y Costilla, Padre de la Patria"

28 julio 2003.

Oficio Núm. 37.B5.04.2153/
"EL I.M.S.S. AL SERVICIO DE LOS DERCHOHABIENTES"

Doctor
EDWIN CEVALLOS BARRERA
Médico Internista Radio - Oncólogo
Presente

En atención a su solicitud del día de hoy, le informo a usted que se otorga el aval académico para la publicación del libro "Fundamentos de Oncología", aceptando que se utilice el nombre Hospital de Oncología, C.M.N. Siglo XXI, para incluirlo en la pasta del mismo; tanto en su versión impresa como digital.

Sin otro particular, reciba un saludo cordial.

Atentamente
"Seguridad y Solidaridad Social"

DR.- JUAN RAMON AYALA HERNÁNDEZ.
Director.

JRAH/bea.



pasado, en el que la Informática, la Cibernética, o la Red Internacional (Internet), el alumno dispone de todos los medios de consulta y el maestro con su buen criterio, su experiencia o capacidad de escrutinio, así como de su didáctica está posibilitado de orientar la adquisición del conocimiento.

La evolución en los medios de diagnóstico: TAC, Resonancia Magnética, Ecosonografía, Anticuerpos Monoclonales, así como la información que nos traen las ciencias básicas como la biología molecular, la genética, la biología celular, más el arsenal terapéutico, relativo a las vacunas, radiación con fotones o electrones, la IMRT, la IGRT, la braquiterapia con HDR o la medicina nuclear, son hechos que han revolucionado los conocimientos de los docentes para impartirlos a sus discípulos.

A todo este cúmulo de información hay que añadir algo que a veces soslayamos y es el trato que merecen los pacientes. Nadie ha enseñado esta práctica y es preciso decirlo, pues debemos pensar que el paciente no solo está enfermo físicamente; también enferma su espíritu y especialmente aquel que está acosado por una enfermedad maligna, merece un trato y una consideración especiales, más aun si se trata de un infante enfermo, sin olvidar que el médico, agotado sus humanos esfuerzos, siempre tendrá palabras de consuelo.

El libro sometido bondadosamente a nuestra revisión trae a la mente un tema incontrovertible y del que podemos pergueñar algunos comentarios. La práctica médica diaria, debe obligarnos a pensar, sin obsesiones en la presencia de enfermedades malignas. Sabemos, que como todo lo malo la malignidad adquiere mil caras.

Debemos estar advertidos que frente a una inocente signología o sintomatología, puede estar disfrazada una enfermedad maligna, cuyo diagnóstico precoz, (hay que insistir en ello) significará también un tratamiento precoz en beneficio del enfermo.

Alguna vez sugerimos que una Educación Médica Continuada debería estar en manos de las Sociedades Científicas, eliminando así las embajadas de los extremismos. Muchas de ellas aceptaron con entusiasmo la propuesta y hasta pensaron en imprimir manuales que los llamarían: (para dar un ejemplo) "Cardiología Para el Médico General", "Traumatología Para el Médico General", "Psiquiatría Para el Médico General", etc. demostrando así la buena disposición para colaborar en esta tarea. En el libro "Fundamentos de Oncología", se trata todos los temas de las neoplasias más frecuentes, con amplitud. Es un trabajo de mucha dedicación, es casi un tratado de especialidad. Los desechos tóxicos industriales, los factores del medio ambiente, e incluso (se menciona) los factores neuro psicopatológicos, alterarían el comportamiento inmunogenético celular. Nos atrevemos a decir que el estudio de la célula nos tendrá reservados aún muchos secretos en su intimidad.

Felicito sinceramente al Dr. Edwin Cevallos Barrera por su libro.

Su estudio, su tesón, su esfuerzo, servirán de orientación en la lucha contra esta enfermedad, que en nuestro siglo reconoce muchas otras causas que antes no se sospechaban

DR. GIL BERMEJO VALLEJO
MEDICO CIRUJANO GENERAL
MIEMBRO DEL CONSEJO DIRECTIVO DE SOLCA
EX MINISTRO DE SALUD PÚBLICA DE LA REPUBLICA DEL ECUADOR
EX JEFE DEL SERVICIO DE CIRUGIA DEL HOSPITAL GENERAL DE FUERZAS ARMADAS

médico -no curador- sino el amigo, tiene su rol.

Por lo tanto un estado de salud implica una manera de vivir autónoma, solidaria y gozosa.

La educación médica tiene que ver con la formación de pregrado, la de post grado y la continua o permanente. La educación médica tuvo una transformación fundamental como resultado del “Informe Flexner” publicado en 1910, donde el autor, con una alta concepción científica y social de la medicina consideraba que la formación del profesional médico, además de tener un conocimiento científico bien fundamentado, debería asociarlo a un alto concepto de humanismo y de responsabilidad social. Sus conceptos tienen validez hasta hoy en día y los esfuerzos para desarrollar un curriculum equilibrado han llevado a un diseño diversificado que incluye las ciencias biológicas, las ciencias sociales y del comportamiento, humanidades, bioética, cibernética y ciencias de la computación

El aprendizaje como proceso de hetero, co y autoevaluación y diferente de la educación, debe orientarse a una evaluación formativa que permita verificar el dominio de los objetivos de aprendizaje (cognitivos, actitudinales y procedimentales), establecidos para cada problema. Pero claro, la educación tradicional cumplió un importante papel en la historia si consideramos como objetivos alcanzados el de garantizar, que la mayor parte de los aprendices repitieran los conceptos impartidos por los maestros, sin embargo no permitía la formación de individuos analíticos, creativos, no formaba investigadores o científicos, y ni siquiera garantizaba la comprensión de alguno de los fundamentos de la ciencia médica y peor aun de la oncología básica. Ahora bien, para una época de la revolución industrial de trabajos mecánicos, y repetitivos, de la primera mitad del siglo pasado no se necesitaba más. Dicha sociedad había definido como una de sus prioridades obtener la uniformización y rutinización de los productos, de los procesos y de los mismos individuos. A esta sociedad la escuela tradicional (conductista), le respondía con creces, pues era la escuela de la segunda ola de la que nos hablaba Toffles (1985): “la escuela de la obediencia, la puntualidad y el trabajo mecánico y repetitivo”.

En los albores de un nuevo siglo, merece que miremos parte de lo vivido en el anterior, y a este llegamos con la mirada fija en el nuevo reto de enfrentar un mundo más convulsionado, más unipersonal, menos predecible, en el que el modelo de la competitividad del ser humano y el médico, está enmarcada sobre una base de una división horizontal del trabajo pero vertical de la decisiones, que ciertamente pasó a reemplazarse sobre una empresa que hoy por hoy debe ser considerada como una organización del conocimiento.

Hoy en día las teorías cognitivas han permitido avanzar en la identificación de la naturaleza y las características del aprendizaje, de sus variables, así como las bases neuro psicológicas de los procesos correspondientes. La reflexión e investigación adelantada por las teorías cognitivas han permitido avanzar de manera significativa en tres aspectos:

- 1.- La identificación de la naturaleza y las características del aprendizaje, el papel de la comprensión en este proceso,
- 2.- Las bases neuro psicológicas del proceso de aprendizaje, y
- 3.- Las otras variables del aprendizaje como son: la práctica, la capacidad, la motivación, la resonancia familiar entre otros.

La perspectiva pedagógica cognitiva (constructivista), pretende un cambio conceptual, la dotación de un organizador avanzado, la revisión y motivación de experiencias, la testificación de un evento, el planteamiento del problema, la libre expresión de opiniones y criterios, el cuestionamiento socrático y discrepante, el desarrollo de analogías, la resolución crítica de los problemas con el debate basado en sus méritos, y la síntesis de los hallazgos, conforme a la

El acceso al conocimiento es dependiente del poder de adquisición del consumidor.

PARTICIPATIVA

La información es materia prima que debe ser transformada por la crítica para transformarse en conocimiento.

El proceso del conocimiento es básicamente elaboración a partir de la información.

El acceso al conocimiento es dependiente del poder de elaboración del sujeto cognoscente. La crítica, depende de tres niveles de elaboración que están interrelacionados:

Interpretar o descifrar el significado de una tabla, una gráfica, un código o signo propio de determinada disciplina o materia (matemáticas, estadísticas, probabilidades), y constituye el aspecto más elemental de la interpretación.

Enjuiciar a cada una de las interpretaciones y aspectos o componentes considerados debe ser enjuiciado y diferenciado en sus aciertos y en sus falsedades.

Proponer e idear propuestas que superen el objeto de la crítica.

Otro avance importante en los objetivos de estudio de la educación médica ha tenido que ver con la integración del estudiante en la vida comunitaria. Además de mantener un perfil profesional del más alto nivel, se ha hecho énfasis en los aspectos humanísticos y humanitarios de la profesión, la necesidad de escuchar a los pacientes y de tener una actitud más acorde con las reales necesidades de la comunidad. La comunidad puede contribuir efectivamente con sugerencias específicas y planes de acción, lo que se refleja en la mejor implementación de los programas de prevención y campañas educativas. También se debe hacer énfasis en la preparación de los futuros médicos para suministrarles los conocimientos y destrezas en las disciplinas administrativas y de alta gerencia en salud, legislación y conocimientos de los métodos sobre los que se estructuran los servicios de salud.

Con el advenimiento de la informática, se han abierto otras puertas para adquirir información, transformarla en conocimiento y para transmitir el mismo. Esta ciencia permite el almacenamiento y facilita la manipulación y procesamiento de una vasta cantidad de información, que sirve de apoyo del conocimiento, la documentación y la comunicación. La creación de una red internacional de computadoras, comunicadas por vía telefónica, conexiones de microondas o por satélites, es conocida como Internet y permite el acceso inmediato a numerosas fuentes de información: revistas, libros, bibliotecas, bancos de datos, etc. Este medio es de un valor incalculable y permite al médico estar al tanto de los últimos métodos de diagnóstico y tratamiento, así como le facilita intercambiar sus archivos con colegas o instituciones en todo el mundo. Su utilidad en la educación médica de pre y post grado ya ha sido demostrada en varias instituciones y constituye una fuente de consulta muy útil.

Una manera de hacer el aprendizaje más fácil, más agradable y presentarlo de una manera más efectiva, es con el empleo de multimedia, que se refiere al uso de las computadoras utilizando combinaciones de voz, texto, datos, gráficas e imágenes estáticas o en movimiento. La utilización de estos recursos puede ser de mucho valor, siempre y cuando se empleen dentro de un marco pedagógico, previamente definido. Otro medio para llevar información fuera de las aulas y aún a sitios distantes es con el empleo de la telemática (usando información, la tecnología de las comunicaciones y un servicio), que permite llevar a los médicos en áreas remotas la información actualizada en educación médica, atención en salud e investigación en problemas de salud.

La práctica de la oncología requiere que el especialista no solo esté capacitado para tratar a su paciente, sino que posea los conocimientos necesarios para identificar factores de riesgo, aconseje a sus pacientes sobre métodos de prevención y pueda hacer un diagnóstico temprano. Los programas de educación para especialistas y médicos generales son muy importantes, pero



es en los años de pregrado es donde se debe establecer en las facultades de medicina un currículo que capacite al estudiante para entender el problema del cáncer, y así preparar a las generaciones futuras con los conocimientos y la habilidad para enfrentar y controlar el problema más afectiva y efectivamente.

El médico en formación y el recién egresado debe tener en su curriculum nociones sobre la biología de la célula cancerosa, entender sobre la diferencia entre una célula normal a una maligna, en relación con su estructura, a los cambios metabólicos y otras características. Cómo las alteraciones genéticas van a producir cambios en la transformación y el crecimiento celular y cuál es la bioquímica de la carcinogénesis. Los conocimientos de biología molecular les permitirá entender los procesos de crecimiento y diferenciación, la acción de los oncogenes y los factores estimuladores e inhibidores del crecimiento. Para entender las causas del cáncer, deben saber la importancia de factores físicos, químicos, ambientales y nutricionales que influyen en la carcinogénesis. Deben aprender los mecanismos de crecimiento y progresión de la enfermedad, las relaciones del tumor con el huésped y los mecanismos de diseminación de los tumores y la aparición de metástasis. La importancia de los factores virales como factores de riesgo (virus del papiloma humano -por ejemplo-), estilos de vida (promiscuidad), variaciones geográficas, y la manera como se pueden tomar medidas de prevención.

Para entender la evolución de los diferentes tumores se debe conocer de su histo-patología, con sus diferentes grados de diferenciación, la cinética celular, los factores inmunológicos y cómo es posible hacer un seguimiento con la ayuda de los marcadores tumorales. Se debe reconocer la importancia de la epidemiología, para determinar la incidencia, prevalencia, mortalidad y supervivencia asociada con los diferentes tipos de tumores. El conocer la distribución por edades y por localización geográfica, la identificación de los factores de riesgo, para poder establecer programas de prevención. El registro de los casos, evaluación de los datos y criterios para establecer programas de tamizaje, teniendo en cuenta las condiciones prevalentes, la logística de los estudios y los factores económicos. Todo lo anterior debe ir orientado hacia lograr un diagnóstico temprano de la enfermedad y así tratar de mejorar las tasas de curación.

Es importante que conozca la historia natural de los diferentes tipos de cáncer, cómo emplear las diferentes modalidades diagnósticas imagenológicas y de laboratorio en una forma secuencial y lógica, para llegar a un diagnóstico y cómo se debe proceder para obtener confirmación histológica, con la descripción patológica mencionada antes. También es necesario conocer si existen marcadores tumorales que puedan ayudar en el diagnóstico y particularmente en el seguimiento de los pacientes; se debe determinar el estado clínico de la enfermedad y tener alguna indicación del pronóstico, para poder enfocar adecuadamente un plan terapéutico, asistir en la evaluación de los resultados del tratamiento y facilitar intercambio de información para un manejo integral del cáncer.

No se debe descuidar la enseñanza del manejo de las diferentes alteraciones físicas y psicológicas de los pacientes con cáncer y la necesidad de ofrecerles programas de rehabilitación. En los casos en que exista indicación para el empleo de tratamientos experimentales, el paciente debe tener la oportunidad de decidir si participa o no en tales tipos de estudio. Para que pueda tomar una decisión, se le debe informar ampliamente de los pros y contras, los efectos secundarios y los posibles beneficios del tratamiento. Es esencial el poder identificar los múltiples síndromes para neoplásicos asociados con varios tipos de cáncer y que en muchos casos pueden enmascarar o retardar el diagnóstico.

Oncología médica es la especialidad rama de medicina interna dedicada al cuidado y tratamiento del paciente con cáncer. Fue reconocida como sub especialidad por el American

Board of Medical Specialities en 1972 y el comité creado para definir el campo de la especialidad, estableció las guías para el entrenamiento en la nueva especialidad. En ellas se establecía que el campo de acción del oncólogo médico incluía todas las enfermedades neoplásicas y las siguientes áreas de cáncer: Etiología, Diagnóstico, Prevención, Manejo de pacientes, Epidemiología, Efectos sobre el huésped, Biología tumoral, Orientación hacia la investigación, Detección y Gerontología.

El objetivo del programa era hacer del oncólogo un médico no solo capaz de tratar pacientes con cáncer, sino mantener una educación continua, con el propósito de estar al día en los últimos eventos relacionados con la especialidad, y poder ejercer un juicio crítico para poder las decisiones más apropiadas para cada paciente; también se le insistía en la necesidad de mantener un interés por la investigación, para poder diseñar e interpretar estudios clínicos y así mantenerse al tanto de los últimos avances terapéuticos. Con la explosión en la última década de nuevos conceptos en biología molecular, genética, modificadores de la respuesta biológica, bioterapia, etc., se hizo imperativo el actualizar los requerimientos para el entrenamiento del médico oncólogo y en 1977 la Sociedad Americana de Oncología Clínica publicó un documento que sirviera de marco para el desarrollo de un currículum actualizado ASCO.

El papel del especialista en oncología no puede estar limitado al diagnóstico y al tratamiento; su labor en el campo de la medicina preventiva es la que se va a reflejar en diagnóstico más temprano del cáncer, que permita su erradicación y esto es lo que va a alterar la supervivencia de los pacientes. Campañas que puede iniciar, con adecuada educación de los pacientes y su ejemplo, indicándoles cómo mejorar su dieta, advirtiéndoles los peligros de fumar, evitando la exposición solar y acudiendo a exámenes de rutina y pruebas diagnósticas de fácil acceso, van a lograr mucho más que las medidas terapéuticas que pueda tomar. Al planear un esquema de tratamiento debe conocer la importancia de consultar con otros especialistas, pues un enfoque multidisciplinario le va a permitir tomar una decisión más acertada. Para decidir sobre un tratamiento debe apoyarse en la información que le ofrece la medicina basada en la evidencia. Las decisiones se deben tomar en hechos sustentados por investigaciones bien documentadas. No podemos aceptar decisiones médicas basados en experiencias anecdóticas y la creencia de que tal vez va a servir (Gifford, 2000).

Enmarcado en este contexto, la presente obra cuenta en cada capítulo con una información ordenada y acorde con las necesidades del estudiante.

- 1.- GENERALIDADES
- 2.- ONCOANATOMIA
- 3.- BIOLOGIA MOLECULAR
- 4.- EPIDEMIOLOGIA
- 5.- ETIATOGENIA
- 6.- CLINICA Y EXAMENES DE LABORATORIO
- 7.- PATOLOGIA
- 8.- ETAPIFICACION
- 9.- TRATAMIENTO

Ahora bien el fundamento oncológico científico no puede estar divorciado de la humanización de la medicina oncológica, por ello finalmente, en un capítulo especial y quizá el más importante abordamos sobre este tópico.

Cómo una palabra amable y una comunicación afectiva con sus pacientes van a lograr mucho más que los fármacos que se empleen. El ayudar al paciente y a su familia a entender la





	páginas
8 CANCER DE PIEL Y MELANOMA DR. JAVIER RIVADENEIRA VARGAS MEDICO CORPORACIÓN DE SALUD CORAZON DE JESÚS DRA. MARITZA RIVADENEIRA VARGAS DIRECTORA DE LA CORPORACIÓN MÉDICA CORAZON DE JESUS QUITO DR. EDWIN CEVALLOS BARRERA MEDICO INTERNISTA RADIO ONCOLOGO HG1 Y SOLCA QUITO	113
9 CANCER DE TIROIDES Dr. PEDRO HERRERA GIL, MEDICO CIRUJANO ONCOLOGO EX JEFE DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA HG1 QUITO Dra. MARGARITA ACURIO MEDICO RESIDENTE DE ENDOCRINOLOGIA HOSPITAL MILITAR HG1 QUITO DR. EDWIN CEVALLOS BARRERA MEDICO INTERNISTA RADIO ONCOLOGO HG1 Y SOLCA QUITO	127
10 CANCER DE MAMA DR. JUAN ALEJANDRO SILVA MEDICO ONCÓLOGO JEFE DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA DEL HOSPITAL DE ONCOLOGIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI MÉXICO DF DR. SERGIO MERA MARIN MEDICO ONCÓLOGO JEFE DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA DEL HOSPITAL MILITAR HG1 QUITO DR. EDWIN CEVALLOS BARRERA MEDICO INTERNISTA RADIO ONCOLOGO HG1 Y SOLCA QUITO	141
11 CANCER DE PULMON DR. JAVIER KELLY GARCIA MEDICO JEFE DEL SERVICIO DE CIRUGIA CARDIOTORACICA DEL HOSPITAL DE ONCOLOGIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI MÉXICO DR. RENE MUÑOZ BERMEO ONCOLOGO CLINICO HOSPITAL ONCOLOGICO SOLON ESPINOSA AYALA SOLCA QUITO DR. EDWIN CEVALLOS BARRERA MEDICO INTERNISTA RADIO ONCOLOGO HG1 Y SOLCA QUITO	167
12 CANCER DE ESTÓMAGO DR. LUIS RUIZ LLERENA MEDICO ONCOLOGO DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA HOSPITAL GENERAL DE FFAA HG1 QUITO DR. LUIS BALSECA BRITO, MEDICO GASTROENTEROLOGO ENDOSCOPISTA JEFE DEL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL DE FFAA HG1 QUITO Dr. LUIS DE LOS REYES MEDICO RADIO ONCOLOGO HOSPITAL SOLON ESPINOZA AYALA SOLCA QUITO DR. EDWIN CEVALLOS BARRERA MEDICO INTERNISTA RADIO ONCOLOGO HG1 Y SOLCA QUITO	191
13 CANCER DE COLON DR. EDMUNDO NAVERRETE G. DR. MAXIMILIANO ONTANEDA LUCIANO DR. EDWIN AVALOS DR. EDWIN CEVALLOS BARRERA MEDICO INTERNISTA RADIO ONCOLOGO HG1 Y SOLCA QUITO	201



	páginas
14 CANCER DE RECTO DR. EDMUNDO NAVERRETE G. DR. MAXIMILIANO ONTANEDA LUCIANO DR. EDWIN AVALOS DR. EDWIN CEVALLOS BARRERA MEDICO INTERNISTA RADIO ONCOLOGO HG1 Y SOLCA QUITO	215
15 CANCER DE ANO DR. PEDRO LUNA JEFE DE CIRUGIA DEL HOSPITAL DE ONCOLOGIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI MEXICO DF DRA. LURDES HERNÁNDEZ MEDICO DE BASE DEL HOSPITAL DE ONCOLOGIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI MEXICO DF DR. EDWIN CEVALLOS BARRERA MEDICO INTERNISTA RADIO ONCOLOGO SOLCA Y HG1 QUITO	225
16 CANCER DE PROSTATA DR. LUIS A. LINARES. MEDICO UROLOGO RADIO ONCÓLOGO JEFE DEL SERVICIO DE RADIOTERAPIA DEL NEW ORLEANS CANCER INSTITUTE, LUISINA ESTADOS UNIDOS DR. EDWIN CEVALLOS BARRERA MEDICO INTERNISTA RADIO ONCOLOGO HG1 Y SOLCA QUITO DR. FAUSTO TAFUR. UROLOGO. DIRECTOR MEDICO SOLCA QUITO. DRA. SANDRA TAFUR GRANDA MEDICO PATOLOGA HOSPITAL ONCOLOGICO SOLON ESPINOSA AYALA SOLCA QUITO	229
17 CANCER DE CERVIX DR. MARCO ROMERO PÍÑOS MEDICO CIRUJANO ONCOLOGO JEFE DEL SERVICIO DE CIRUGIA DEL HOSPITAL SOLON ESPINOSA AYALA SOLCA NÚCLEO DE QUITO DR. RENE MUÑOZ BERMEO ONCOLOGO CLINICO HOSPITAL ONCOLOGICO SOLON ESPINOZA AYALA SOLCA QUITO DR. EDWIN CEVALLOS BARRERA MEDICO INTERNISTA RADIO ONCOLOGO HG1 Y SOLCA QUITO	251
18 CANCER DE ENDOMETRIO DR. RAMIRO HIDALGO MEDICO CIRUJANO ONCOLOGO JEFE DEL DEPARTAMENTO DE DOCENCIA DEL HOSPITAL SOLON ESPINOSA AYALA SOLCA NÚCLEO DE QUITO DR. GALO DUQUE R MEDICO ONCOLOGO RADIOTERAPEUTA HOSPITAL ONCOLOGICO SOLCA CUENCA DR. EDWIN CEVALLOS BARRERA MEDICO INTERNISTA RADIO ONCOLOGO HG1 Y SOLCA QUITO	265
19 EMERGENCIAS ONCOLOGICAS DR. SERGIO TORRES VARGAS MEDICO CIRUJANO ONCÓLOGO HOSPITAL DE ONCOLOGIA CMN SIGLOS XXI MEXICO DF DR. RENE MUÑOZ BERMEO ONCOLOGO CLINICO HOSPITAL ONCOLOGICO SOLON ESPINOZA AYALA SOLCA QUITO DR. LUIS LASTRA MEDICO RESIDENTE ONCOLOGIA DEL HOSPITAL MILITAR HG1 QUITO DR. FERNANDO VALLEJO MEDICO RESIDENTE ONCOLOGIA DEL HOSPITAL MILITAR HG1 QUITO	277

DR. EDWIN CEVALLOS BARRERA MEDICO INTERNISTA RADIO
ONCOLOGO HG1 Y SOLCA QUITO

20 DOLOR Y CANCER

307

DR. JOSÉ DE JESÚS SALVADOR VILLAFANA TELLO JEFE DE LA CLÍNICA
DEL DOLOR Y CUIDADOS PALIATIVOS. HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI MÉXICO.

DRA. MARÍA LUISA PÉREZ C. PROFESOR ADJUNTO Y CUIDADOS
PALIATIVOS HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL
SIGLO XXI MÉXICO.

DR. EDWIN CEVALLOS BARRERA, MÉDICO INTERNISTA RADIO
ONCÓLOGO HG1

DR. DIEGO VALAREZO. MÉDICO RESIDENTE ONCOLOGÍA HG1

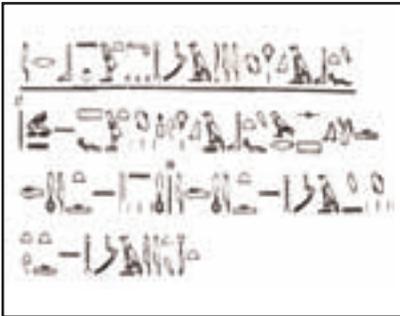
DR. HÉCTOR CÁRDENAS. MÉDICO RESIDENTE ONCOLOGÍA HG1

HISTORIA DE LA ONCOLOGIA

Dr. SERGIO RODRIGUEZ CUEVAS,
Dr. PEDRO HERRERA GIL,
Dr. EDWIN CEVALLOS BARRERA

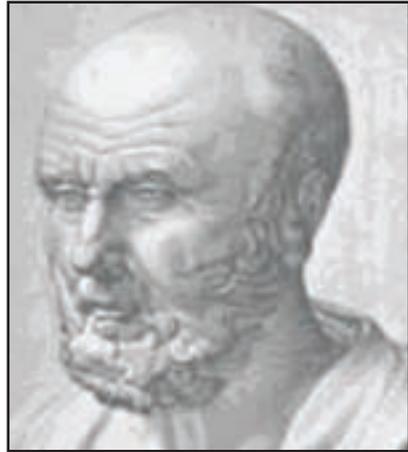
Capítulo 1

La cirugía sigue siendo el método terapéutico que ofrece, en forma aislada, la mejor oportunidad de curación y juega el papel más importante de la oncología. Este papel tiene significación histórica, ya que hasta el desarrollo de la radioterapia a principios del siglo pasado y del manejo sistemático con drogas y hormonas iniciado hace seis décadas, la cirugía fue el único método efectivo en el tratamiento del cáncer.



Documento del primer caso conocido de cáncer de mama 1600 años AC. (Papiro de Edwin Smith)

La cirugía para el tratamiento del cáncer se inició 1600 años AC, como se documenta en los papiros Egipcios, donde en dos de ellos, conocidos como de "**Edwin Smith**" y de "**George Ebers** existen descripciones del cáncer. En el papiro de **Smith**' se describen tratamientos quirúrgicos, mientras que en el de **Ebers** se describen tratamientos farmacológicos, mecánicos y mágicos. No fue sino hasta el apogeo de la medicina Griega, 400 años AC, cuando apareció la primera descripción del cáncer maligno de un tumor y su semejanza morfológica con el cangrejo, y permitió que **Hipócrates** le diera el nombre de Karkinos y Karkinoma a un grupo de enfermedades que el estudió, y que incluían cánceres de la mama, del útero, del estómago y de la piel.



HIPOCRATES

HIPOCRATES, 460 a 375 años AC, recopiló un sinfín de descripciones referentes al cáncer de piel, mama, útero y órganos internos. La patología tumoral dominaba entonces las concepciones acerca del origen del cáncer.

A su modo de ver la deficiencia o exceso de sangre, moco o bilis constituían la base de toda enfermedad. La escuela Hipocrática sugería que era mejor no tratar las formas agresivas de esos tumores.

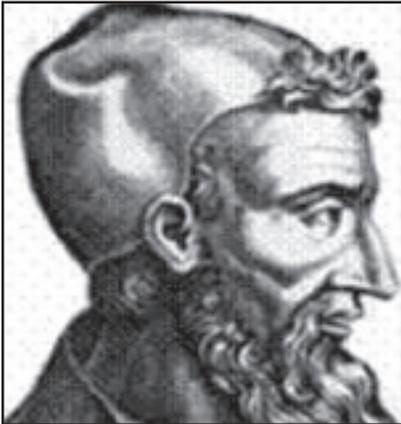
Esta escuela permaneció vigente aun en tiempos de **Galeno de Pergamo**.

GALENO 131 a 203 años DC, fue fundador de la anatomía y patología experimentales, también consideraba como origen del cáncer el resultado de la alteración del "neuma" compuesto de partes sólidas y de los cuatro líquidos a saber: sangre, bilis negra, bilis amarilla, moco; pero básicamente por incremento o acumulación de la bilis negra. Este aparecía en los sitios donde se



Instrumentos quirúrgicos, (79 años AC), descubiertos en las excavaciones realizadas en Pompeya y Herculano

acumulaba la bilis: cara, labios, mama, útero, etc. en la era romana, en el segundo siglo de nuestra era, quien efectuó excisiones de tumores malignos, diferenciándolos claramente de los benignos, y concluyó también que a los tumores malignos era mejor no tratarlos. Este criterio Hipocrático Galénico permaneció vigente por 1500 años, adjudicando la causa del cáncer al predominio de la atrabilis.



Galeno de Pergamo

En el medioevo la cirugía tuvo pocos adelantos, pero se documenta la descripción de la traqueotomía por **Paul de Aegina** en el siglo VII y el aforismo de **William de Salicet**

en el siglo XIII que refiere " esta enfermedad no puede ser verdaderamente curada si no se efectúa la amputación de la parte afectada, incluyendo las venas y las raíces del tumor", principio que posteriormente fue aplicado como base de la cirugía oncológica.

En la medicina árabe, sobre todo en la de los siglos X al XIII, abundan los datos y teorías acerca del cáncer, así **Rhazes de Persia** describió ya el cáncer del útero y **Avicena** recomendaba administrar arsénico a los enfermos de cáncer. Esta terapéutica tuvo seguidores hasta bien entrado el siglo XX.



Santa Agata es la patrona del cáncer mamario siglo III fue amputada sus dos senos con una cizalla

En el siglo XIII, la medicina tuvo un receso, pues en el **Concilio de Tours** y más tarde en el **IV Concilio de Letrán**, la iglesia prohibió el libre ejercicio de la medicina, los monjes especulaban muy celosamente con sus conocimientos de medicina, pues la iglesia determinaba cuales libros debían leerse.

Fue **Ambrosio Paré** durante el renacimiento quien puso en práctica ese principio efectuando resecciones quirúrgicas de tumores, introduciendo el uso de ligaduras de los vasos, amputaciones de las extremidades y recomendaba cirugía para el cáncer". Solo si podía extirparse totalmente". Poco después vino el explosivo desarrollo del conocimiento anatómico en el siglo XVI cuando **Benivieni** publicó sus observaciones de autopsias en 1507, en las que participaron **Leonardo da Vinci**, **Miguel Angel** y **Alberto Durer**. En 1543, el gran anatomista **Andrea Vesalio** catedrático de la Universidad de Padua, publicó su trascendental obra "De Humanis Corporis Fabrica" describiendo e ilustrando con detalle músculos, huesos, vasos sanguíneos, nervios y órganos internos.



Avicena

En esa misma época, **Paracelso** rompe con el pasado quemando públicamente los libros de **Galeno** y **Avicena** y retoma la medicina

basada en la observación y en la clínica, llegando a la conclusión de que el cáncer era producido por un exceso de sales minerales en la sangre. A lo largo del siglo XVI se continuaba considerando al cáncer incurable a pesar del uso generalizado de pastas con arsénico para tratar su sintomatología.

En 1553, **Ingrassia** recopila la descripción detallada de 287 tipos de tumores, y es el verdadero primer tratado de oncología y **Marcus Aurelius Severino** (1580-1656) aconsejó extirpar los ganglios axilares crecidos en el cáncer de mama. El siglo XVII continuó con las importantes aportaciones al conocimiento del cáncer gracias al descubrimiento de los vasos linfáticos por **Gaspere Aselli** quien sugirió la existencia de anomalías en ellos como causa del cáncer, poniendo atención sobre los ganglios linfáticos, que con más frecuencia eran extirpados cuando estaban aumentados de tamaño en sitios cercanos al tumor, pasando a ser el factor clave en el desarrollo de extirpaciones quirúrgicas más extensas del cáncer. Así **Fabricius Hildanus** extirpaba los ganglios crecidos en las operaciones de mama y **Johann Scultetus** efectuó mastectomías totales.

El mismo filósofo francés **René Descartes** elaboró su teoría de la linfa, que durante más de un siglo contó con numerosos seguidores. Fue en esa época que **William Harvey** describió la circulación continua de la sangre y así se olvidó la teoría humoral de las enfermedades y el cáncer ya no fue atribuido a trastornos de la bilis, postulado por **Galeno**.

En ese siglo, gracias al invento del microscopio que habían hecho **Johannes y Zacharias Jensen** en 1590, se pudo investigar las estructuras y funciones de los órganos humanos, ya que **Leeuwenhoek** produjo microscopios con aumentos de 270 veces describiendo por primera vez las bacterias e iniciando el estudio de la célula y consecuentemente se estableció el inicio de la patología moderna sobre todo después de la publicación de **Giovanni Morgagni** (1766)



Procedimientos para mastectomía de Scultetus en el siglo XVII

de su obra " Los sitios y las causas de las enfermedades", y de **Matthew Baillie** con su "Tratado de patología ilustrada" donde describieron en detalle diferentes cánceres.

Para esa época **Malpighi** (1661 años DC), usando el microscopio inventado en 1529, categóricamente descartó la presencia de bilis negra en los tumores, y más bien reporta la presencia de linfa con diferentes densidades, acidez, alcalinidad, etc.

En ese siglo aparece la primera descripción de las observaciones de las causas de muerte por el **Dr. John Heysham** en Inglaterra, padre de la epidemiología. Todo esto llevó a un conocimiento mas profundo de los tumores y en los albores del siglo XVIII **Deshaies Gendron** (1700) publicó su " Tratado de la naturaleza, conocimiento y cura del cancer" y **Bernardino Ramazzini** (1701) en su obra "De morbis artificum" hace notar la alta frecuencia de cáncer de mama en las monjas, atribuyendo a su vida célibe la causa y de esa manera fue el primero en relacionar un cáncer con una ocupación y estilo de vida.

Esta observación fue luego secundada por **John Hill** (1761) al encontrar mayor riesgo de cáncer entre los consumidores de tabaco y en 1788 por **Sir Percivall Pott**, quien describió la carcinogénesis química que ocasionaba el contacto del hollín en los escrotos de los limpiadores de chimeneas. En Francia, **Bernard Peyrhle** ganó el premio a la mejor tesis de la **Academia de Ly—n** en 1776 por sus experimentos para confirmar o

descartar las hipótesis relacionadas con el cáncer, estableciendo así aun cuando sus esfuerzos parezcan absurdos retrospectivamente, la oncología experimental.

Peyrilhe (1735 a 1804 años DC), fue el que desarrolló la primera investigación de cáncer, y lo presentó en la academia de Lyon, como contestación a la encuesta: Qué es el Cáncer?, se conoce que fue una investigación sistemática de la totalidad del problema, y trató de un origen en una toxina cancerosa, abordó la naturaleza de la enfermedad, el modo de crecimiento y el tratamiento de la misma. Se esforzó en demostrar un virus canceroso, pero no lo consiguió. En 1775, **Pott**, describió en cáncer de escroto en los deshollinadores de chimeneas. **Albernethy** (1804 años DC), intento definir el viejo término de "sarcoma" aplicándolo a distintos tumores blandos.

En Inglaterra, **John Hunter** eminente cirujano, consideraba tres causas del cáncer: la edad, la predisposición hereditaria y el clima, considerando que entre los 40 y los 60 años existía el mayor riesgo. El consideraba que si el cáncer era móvil, podía tratarse quirúrgicamente, pero si los ganglios estaban crecidos, el no recomendaba cirugía.

El siglo XIX fue una explosión de descubrimientos, el desarrollo de microscopios más potentes hicieron posible el examen detallado de las células y de la actividad celular, así **Johannes Muller** en

1838 puso en evidencia que las células cancerosas eran marcadamente diferentes de las de los tejidos circunvecinos, poniendo énfasis en el origen de las células. **Rudolph Virchow** publicó en 1858 su obra "Zellularpathologie" y postuló su tesis "Omnia cellula e cellula", toda célula proviene de otra célula, y que la enfermedad era resultante de los trastornos en la estructura y función de las células.

El análisis cuidadoso de los datos estadísticos mostró a **Domenico Rigone-Stern** que la frecuencia de cáncer aumenta con la edad, que es menos frecuente en los habitantes del campo que en los de la ciudad y que las personas no casadas tenían mayor riesgo de desarrollar esta enfermedad. **Joseph Lister**, introduce la antisepsia 1867, que rápidamente disminuye las tasa de mortalidad operatoria, el **Dr. Long** inventó la anestesia con éter en 1842 que rápidamente se difundió después de su utilización por **Morton** (odontólogo estadounidense 1846) en la extirpación de un tumor de la mandíbula. Gracias a esto, fue en Europa, en este siglo XIX, donde se hicieron los más grandes avances en cirugía y fueron dos gigantes de la cirugía de esa época **Theodore Billroth y Theodore Kocher** (cirujano suizo y premio Nobel).

Aparecieron descritas la gran mayoría de las técnicas quirúrgicas utilizadas hasta la actualidad como son: la resección del cáncer de recto (**Lisfranc 1833**), la sigmoidectomía con anastomosis término-terminal (**Reyford 1833**), la tiroidectomía (**Roux 1835**), la gastroyeyunoanastomosis (**Billroth 1855**), la esofagectomía (**Billroth-Czerny 1872**), la laringectomía (**Billroth 1873**), la nefrectomía (**Lagenbalch 1875**), la prostatectomía (**Von Volkmann 1878**), la gastrectomía (**Pean 1879**), la histerectomía (**Sims 1880**), la resección de tumores cerebrales (**Horsley 1887**), la resección abdomino perineal (**Mannsell 1894**), la sutura de los vasos sanguíneos (**Murphy 1896**), ya en los albores del siglo pasado, la prostatectomía radical (**Young 1904**) y la histerectomía radical (**Wertheim 1906**).

En lo referente al desarrollo de la braquiterapia, se conoce que **Alexander Graham Bell**, fue el primero en describir la idea de implantar fuentes radioactivas en la próstata, pues en una carta que data de 1890, propone insertar una burbuja de cristal con radio en su interior. Sin embargo el primer procedimiento actual fue descrito por un urólogo francés en 1913, y a este le siguieron varios investigadores que usaron fuentes de oro radioactivo no selladas, implantadas en la próstata a través de un abordaje perineal abierto.

Posteriormente se desarrolla la era histológica, mediante el uso del microscopio acromático, desarrollado en París en 1824. **Schwann**, en 1939 creó la doctrina de la estructura celular como principio universal y descubrió los núcleos y nucleolos celulares, así mismo **J Muller** observó que los diversos tipos de corrientes de cáncer se distinguían tan solo por las distintas proporciones y agrupamientos de las masas celulares y del estroma.



MASTECTOMIA (1884) DR. JOSEPH PANCOAST

Waldeyer amplió las observaciones del cáncer de los órganos internos y demostró el origen del cáncer de estómago, hígado y riñón a partir de las células epiteliales de estos

órganos, siendo el primero en describir el aislamiento de esas células por induración del tejido conectivo y sostuvo que los tumores se desarrollaban a partir de esas células aisladas.

El primer reporte que tenemos en México de un procedimiento quirúrgico oncológico es el del **Dr. Severino Galeowski**, quien en 1838 resecó un cáncer del labio, en bloque con mandíbula.

También de relevante importancia es mencionar el primer tratamiento quimioterápico antineoplásico efectuado en México, fue en 1861 por el **Dr. José María Vertiz**, al utilizar inyecciones de ácido acético en el tumor, aún antes que **Lissauer**, quien 1865 informó de la utilización de la solución de Fowler (arsenito de sodio) para el tratamiento de las leucemias.

En los Estados Unidos de Norteamérica, **Halsted y Meyer** en 1890 describieron la mastectomía radical, introduciendo conceptos aún vigentes como la escisión con límites lejanos al tumor y la escisión del órgano afectado en bloque con los ganglios linfáticos regionales. El mismo **William Halsted** introdujo posteriormente (1904) el uso de los guantes de hule en cirugía. A partir de entonces se multiplicaron los procedimientos quirúrgicos aplicados a todos los sistemas de nuestro organismo, tratando de mejorar los resultados de supervivencia a largo plazo o de curabilidad.

Así en 1901 **Sir George Beatson** efectuó el primer tratamiento ablativo endocrino, la ooforectomía como terapéutica del cáncer mamario, marcando el inicio de la hormonoterapia en el cáncer. Las técnicas de la cirugía de las glándulas endócrinas y los aspectos endocrinológicos de la cirugía en general fueron esclarecidos por varios cirujanos como **Kocher** (tiroides), **Banting-Best** (páncreas-insulina), **Halsted** (paratiroides), **Cushing** (hipófisis) y **Huggins** en 1945, (cirujano americano canadiense, premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1966) quien reconoció la interrelación entre el crecimiento tumoral y el

rol estimulante de las glándulas endócrinas y utilizó la adrenalectomía en el control del cáncer de próstata.

A partir de la segunda guerra, mundial y gracias al descubrimiento de los antibióticos, del adelanto en la anestesiología y a la posibilidad de utilizar grandes volúmenes de sangre y líquidos intravenosos, los procedimientos quirúrgicos mayores pudieron efectuarse con mayor probabilidad de éxito y aparecen descritas operaciones tales como la supermastectomía (**Urban 1952**), las excenteraciones pélvicas (**Brunschwig 1947**), el **Comando (Martin 1947)**, la hemipelvectomía y la operación más radical que jamás se haya efectuado, la hemicorporectomía, llegando así al clímax de la radicalidad en el tratamiento quirúrgico del cáncer. Todo esto sin embargo, no logró modificar substancialmente las cifras de curación.

LA RADIOTERAPIA

Los rayos X fueron descubiertos en 1895 por el físico alemán **Wilhelm Conrad Roentgen**. En 1897 el profesor **Freun** demostró la desaparición del melanoma con el uso de Rayos X. En 1898 **Becquerel** descubrió la radioactividad. Tres años después realizó lo que se considera el primer experimento de radio biología cuando inadvertidamente dejó un contenedor con 200 mg. de radio en su bolsillo por 6 horas. Posteriormente describió el eritema de la piel que se presentó durante 2 semanas y que desapareció súbitamente. La ulceración que se desarrolló requirió de varias semanas para sanar.

A principios de este siglo, **Pierre** con su esposa **Marie Curie** descubrieron el radio, el cual fue utilizado por primera vez en 1901; para tratar un cáncer de piel, marcando el inicio de la radioterapia en el tratamiento del cáncer. **Marie**, fue galardonada dos veces con el premio Nobel de Medicina.

En París en las décadas de 1920 y 1930 se realizaron experimentos con testículos de carnero, los cuales se irradiaron con rayos X.

Se demostró que es imposible esterilizar los animales con una dosis única sin una reacción severa de la piel del escroto, mientras que si la dosis era fraccionada en un periodo de tiempo, la esterilización podía ser obtenida con sólo una pequeña lesión aparente en la piel. Se deducía que los testículos eran un modelo de tumor de rápido crecimiento mientras que la piel representaba una respuesta de tejido normal. En base a lo anterior se introdujo el fraccionamiento a la radioterapia clínica.

Debido a la elevada morbilidad y mortalidad de los procedimientos quirúrgicos radicales y a la similitud de los resultados obtenidos con la radioterapia, la cirugía radical cayó en un largo letargo y solo aparecieron esporádicos avances en las primeras cuatro décadas del siglo pasado.

En 1908, se hicieron los primeros intentos de la cirugía torácica por **Sauerbruch** y no fue sino hasta 1933, cuando **Evarts Graham** efectúa la primera neumonectomía por cáncer. Por otra parte, a partir de la Primera Guerra Mundial se construyeron tubos de rayos X más potentes que permitieron obtener una penetración mayor e hicieron posible la radioterapia profunda.

La braquiterapia tuvo una evolución conceptual similar encontrándose su primera participación a principios de siglo. Así como el fraccionamiento se reconoció como ventajoso para la irradiación externa lo fue la promoción para la braquiterapia. Por ejemplo, utilizando fuentes de baja actividad por largos periodos de tiempo se creía que mejoraba el índice terapéutico aunque los estudios de radiobiología de los efectos de tasa de dosis se siguieron en décadas posteriores. Esto se convirtió en la principal característica del manejo "París" para la radioterapia para el cáncer cérvico uterino. En Manchester Inglaterra se realizaron ajustes de las fuentes de radio, obteniéndose una tasa de dosis consistente y una distribución de la dosis más homogénea a través del volumen tumoral y menos afectación de los tejidos circundantes; esto guió a una aplicación más

sistémica de los conceptos de Paris. En tiempos más recientes se han desarrollado sistemas en braquiterapia que emplean el uso de aplicadores no radioactivos, por lo cual las fuentes radioactivas eran introducidas sólo después de que la posición y relación entre las fuentes era asegurada. Estas modificaciones disminuyeron la exposición a radiación del personal profesional.

Aparecieron las unidades de telecuriterapias cuya fuente eran grandes cantidades de radio el cual permitía la administración de rayos gama a distancia en contraste con la colocación de radio encapsulado en cavidades corporales o directamente a los tumores (braqui curiterapia). La experiencia clínica con estas unidades sugirieron avances de radiaciones de alta energía sobre los generadores de Rayos X de 200 kVp. Entre 1930 y 1950 se desarrollaron generadores de rayos X de energía más alta. En los 50's surgieron las unidades de Cobalto 60 y se desarrolló el primer generador acelerador lineal.

Con el advenimiento de la II Guerra Mundial y el uso de bombas atómicas se alcanzó gran desarrollo en la radiobiología enfocándose a la parte no terapéutica estableciéndose las bases de la mutagénesis y la carcinogénesis.

A partir de 1951, la bomba de cobalto se convirtió en uno de los principales métodos terapéuticos del cáncer, vigente hasta nuestros días. La quimioterapia ha sido utilizada desde que en la Primera Guerra Mundial se utilizó la **iperita** (gas mostaza) con fines bélicos, dándose cuenta del efecto de ésta sobre la médula ósea, que llevó a su utilización, en los años cuarenta, como fármaco antineoplásico.

En la década de los 70, se desarrolla y difunde el tratamiento con radiaciones, utilizando los aceleradores lineales, y se desarrolla también los colimadores multihojas, de diferentes tamaños, energías, y tanto con fotones como electrones.

En las últimas décadas, han permitido el desarrollo de nuevas modalidades de

tratamiento con Radicirugía al incorporar microcolimadores a los cabezales de los aceleradores lineales. El tratamiento con radioterapia de intensidad modulada y planeación inversa, la braquiterapia conformacional con alta tasa de dosis con implantes subsecuentes o definitivos de semillas radioactivas.

LA QUIMIOTERAPIA

Hoy en día son muchos los fármacos anticancerosos disponibles para su utilización sola, combinada con otros fármacos o con la cirugía y radioterapia.

FARMACOS ANTINEOPLASICOS

Clásicamente las drogas antineoplásicas, se les ha denominado agentes quimioterápicos, pero anteriormente esta denominación también se la daba a aquellos medicamentos utilizados en el tratamiento de las enfermedades infecciosas. Desde el siglo I DC, el médico griego **PEDANIOS DIOSCORIDES**, que sirvió a los ejércitos romanos, elaboro un catálogo de medicamentos, el mismo que fue obra de consulta por más de 15 siglos. Posteriormente varios hombres de ciencia como **Von Hohenheim** (mercurio, azufre), **Davy** (óxido nítrico), y otros hicieron algunos descubrimientos, **FRANCOIS MAGENDIE** (1783-1835), es el precursor de la farmacología experimental, y realizó pruebas sistémicas de las drogas en animales y humanos, a él se debe el descubrimiento y aceptación de la **morfina** como droga. **Serturner**, químico alemán descubrió en 1806 que del opio se podían obtener otras drogas además de la morfina.

Claude Bernard (1813-1878), describió el curare, droga utilizada por guerreros de la jungla, podía ser capaz de relajar los músculos. **James Blake** (1815-1893), médico inglés que migró a los Estados Unidos en 1847, menciona que la estructura química de las drogas, es la que determina tal o cual función en el organismo. Además que no todos los tejidos responden de igual manera.

Para ese entonces se hacían las primeras investigaciones sobre la composición de ciertas sustancias naturales que tenían efectos benéficos en cierto tipo de enfermedades, se infería entonces que las drogas podían en algún momento ser sintetizadas químicamente o producidas artificialmente, se las debía denominar agentes quimioterapéuticos; dando una connotación del origen y efecto de las mismas.

Con relación a las “nuevas drogas”, sin embargo solo hasta este siglo, con **Paul Ehrlich** (1854-1915), se demostró que era posible, -conforme al anhelo del siglo anterior-, crear drogas, que curen las enfermedades. Varias investigaciones se hicieron en relación a otras enfermedades, pero sirvieron de base para el desarrollo de los antineoplásicos. En 1923 **FREDERICK BANTING**, halló el medio de extraer la insulina, hormona capaz de tratar a pacientes con diabetes; ello le valió obtener el premio Nobel de ese año.

En 1925, **Wolbach y Howe** describieron las alteraciones histopatológicas en relación al déficit de vitamina A. Ello permitió enfocar el estudio del rol de los retinoides en la diferenciación celular y transformación neoplásica. Para los años 70, se demostró que el uso de **Vitamina A** reduce el riesgo de cáncer y en las siguientes décadas se usaron los retinoides en diferentes neoplasias como son pulmón, mama, cabeza y cuello, piel, vejiga, esófago, estómago. En 1928, **Alexander Fleming** (1881-1955), descubre la **penicilina**, en el hongo del pan. **Henry Dale**, (1875-1968), biólogo inglés cuyas investigaciones sobre el moho del centeno llevaron a sintetizar la **acetilcolina**, se hizo acreedor al premio Nobel de medicina en 1936, que lo compartió con el austriaco **Otto Loewi**.

GERHARD DOMAGK, bioquímico alemán, en 1935 inicia la edad de oro de las drogas, con el descubrimiento de la sulfa (la primera denominada prontosil) como antibiótico que fue capaz de salvar a su propia hija de una infección por estreptococos. En

1943 **Carl Dam**, bioquímico danés, al estudiar el colesterol de los pollos, descubrió la vitamina K, y su poder coagulante. **Edward Doisy**, la sintetizó de las plantas y juntos compartieron el premio Nobel de ese año.

En el ámbito de la oncología en el año de 1865, **Lissahuer** hace la primera descripción del tratamiento de leucemias y otras enfermedades neoplásicas con **arsenito de potasio** (solución de Fowler), utilizándolo sistémicamente. Sin embargo esta droga es dejada de utilizar por sus propiedades tóxicas. En 1875 **Cutler y Bradford** describieron la primera remisión clínica de una leucemia mieloide crónica, utilizando hierro, arsénico, y aceite de hígado de bacalao. En 1912, se reportó el efecto benéfico del benzol, en la leucemia mieloide crónica, pero también fue abandonado por su efecto tóxico. Entre 1910 y 1935 casi no se habían hecho adelantos en las enfermedades infecciosas y el cáncer.

En el año de 1939, **Franz Hermann Muller**, demuestra también la relación del tabaco con el cáncer de pulmón, y recién a inicios del siglo XX se establecen las medidas de control de consumo de tabaco en lugares públicos.

Los reportes más completos del uso de agentes antineoplásicos datan de 1940, cuando **Huggins y Hodges**, demostraron que los pacientes con cáncer de próstata mejoraban, con la administración de estrógenos.

Las implicaciones de la observación, de **Krumbhaar y Krumbhaar** en 1919, en los soldados de la primera guerra mundial, que después de la exposición al **gas mostaza**, habían desarrollado aplasia de los órganos linfoides y de la médula ósea, fueron apreciadas solo hasta 20 años después, durante la segunda guerra mundial, cuando **Goodman y Gilman**, confirmaron las observaciones hechas por los **Kumbhaar**, y experimentaron inyectando esta sustancia, a animales trasplantados con **linfosarcoma**. Junto a él trabajaron hematólogos de la

Universidad de Yale, como **Jacobson, Wintrobe, Dameshek, Rhoads, Gilman, Karnofsky, y Skipper**; quienes harían importantes contribuciones en el conocimiento de los antineoplásicos. **Rhoads**, logró sintetizar análogos de la mostaza nitrogenada en 1947.

En 1948, **Sidney Farber**, describió la primera remisión de una leucemia aguda, utilizando **antagonistas del ácido fólico**, y un año más tarde se sintetiza el amethopterin (MTX-**metotrexate**), el cual lo estudio en animales de experimentación, específicamente ratones con implantes de células de leucemia L1210.

Luego se utilizó esta droga en otros tumores sólidos y los resultados se vieron cinco años más tarde, cuando se comprobó su utilidad en metástasis de tumores sólidos (**coriocarcinoma**), en el hombre.

HISTORIA DE LOS ANTINEOPLASICOS	
1865	ARSENITO DE POTASIO
1875	Fe, As, ACEITE H. BACALAO
1912	BENZOL
1941	ESTROGENOS ANDROGENOS
1945 1946	MOSTAZA NITROGENADA
1948 1950	ADRENO CORTICOIDES METOTREXATE
1950 1955	BUSULFAN 6-MERCAPTO PURINA ACTINOMICINA D

Hoy se conoce que su mecanismo de acción es multifactorial pero en todos los casos tiene que ver con la interrupción de la utilización del folato en la síntesis del ADN.

El fármaco se une reversiblemente a la dihidrofolato reductasa, lo cual se asocia con acumulación de dihidrofolato inactivo e inhibición de la vía biosintética. Además, inhibe directamente enzimas dependientes de folato. La acumulación intracelular de MTX puede estar influida por otras drogas, como vincristina. Estos mecanismos constituyen la base racional del uso de esquemas que combinan **MTX, vincristina, L-**

asparaginasa y dexametasona (MOAD) en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda (LLA). El MTX parece más eficaz en tumores que se replican rápidamente, como ocurre en leucemias y linfomas. Pero también es eficaz en tumores sólidos de crecimiento más lento, especialmente cuando se lo emplea en combinación con 5-fluoruracilo (5-Fu) o timidina. De hecho, la administración secuencial de MTX y 5-Fu, que maximiza el efecto farmacológico sinérgico, se ha asociado con mejores resultados en cáncer de cabeza y cuello. La administración de leucovorina evita o reduce considerablemente la toxicidad.

Administrado por vía intravenosa penetra en el sistema nervioso central, proceso que es útil en la profilaxis neurológica de la Leucemia Linfocítica (LLA). Es uno de los pocos fármacos que pueden administrarse por vía intratecal. Rara vez es causa de reacción local grave que conduce a desmielinización. La toxicidad se manifiesta principalmente a nivel de médula ósea y gastrointestinal (mucositis). Los análogos de nucleósidos de arabinosa actúan como bases falsas compitiendo por la incorporación de las bases verdaderas en el ADN. **El arabinósido de citosida (Ara-C)** es de mayor importancia en la terapia antileucémica. Se activa por quinasas e inactiva por deaminasas, cuyo balance determina la cantidad total de droga activa a la cual se exponen las células tumorales. La principal causa de resistencia parece ser la reducción en los niveles de quinasas activadoras.

El Ara-C tiene una vida media muy corta por su degradación. Esto se reduce con la administración subcutánea y en infusión continua. Dado que atraviesa la barrera hematoencefálica, puede aparecer toxicidad neurológica cuando se utilizan dosis altas. La toxicidad hematológica y gastrointestinal es dependiente de la dosis. El Ara-C sigue siendo la droga de primera línea en inducción de remisión de LLA y leucemia mieloide (LMA). Asimismo, forma parte de la terapia de consolidación.

Por la misma época en 1949 **Philip Hench**, reporta el descubrimiento de la **cortisona**.

Los antimetabolitos de purina, **6-mercaptopurina (6-M)** y **6-tioguanina (6-T)** se utilizaron primariamente, y aún se siguen empleando, en el tratamiento de la LLA y LMA.

La 6-M y la 6-T deben activarse para ejercer su acción. La toxicidad es fundamentalmente hematológica y gastrointestinal, rara vez se observa hepatotoxicidad. Los dos fármacos aún se utilizan en el tratamiento de la leucemia aguda, especialmente como terapia de mantenimiento. Pueden administrarse por vía oral, aunque la 6-M tiene una absorción variable. Los fármacos mencionados están relacionados con la azatioprina, habitualmente utilizada en el tratamiento de patología autoinmune y en el rechazo de injertos. En la actualidad son de mayor interés los análogos de adenosina, los cuales han modificado sustancialmente el manejo de la leucemia crónica y linfoma.

La fludarabina se metaboliza con rapidez, parece actuar intracelularmente como un sustrato alternativo para la síntesis de ADN y su principal toxicidad es hematológica y neurológica.

Se la emplea en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (LLC), con elevado índice de respuesta completa y mejoría sustancial de la calidad de vida. Hoy por hoy la fludarabina sigue siendo una droga útil en el tratamiento de los linfomas.

La pentostatina inhibe la deaminasa de adenosina. En dosis bajas origina náuseas e inmuno supresión y en cantidades más altas se asocia con toxicidad renal y neurológica.

Reviste una indicación especial en el manejo de ciertas leucemias crónicas y es considerada el fármaco de elección en la leucemia de células vellosas. Actualmente es analizada en linfomas de células T y parece ser de utilidad en ciertas formas cutáneas como micosis fungoide y síndrome de Sezary.

5-fluoropirimidinas. El uso racional de estos fármacos tiene que ver con la utilización distintiva de uracilo por parte de células normales y malignas.

Los fármacos son eficaces en el tratamiento de tumores sólidos, como neoplasias gastrointestinales, cáncer de mama y cánceres de células escamosas de cabeza y cuello.

HISTORIA DE LOS ANTINEOPLASICOS	
1955 1960	5 -FLUORURACILO PROGESTINAS CICLOFOSFAMIDA MITOTANE, VINCA ALCALOIDES MITOMICINA C
1960- 1965	HIDROXIUREA PROCARBAZINA CITARABINA MITRAMICINA NITROSUREAS DAUNORUBICINA
1965- 1970	L-ASPARGINASA DACARBAZINA CISPLATINO
1970- 1980	DOXORUBICINA BLEOMICINA
1980- 1990	TAMOXIFENO LEUPROLIDE ETOPOSIDO STREPTOZOCCIN INTERFERON MITOXANTRONE OCTREOTIDE IFOSFAMIDA IRINOTECAN TOPOTECAN TAXANES CARBOPLATINO TEMOZOLOMIDE
1990- 2005	FLUDARABINA PENTOSTATIN CLADRIBINE AMIFOSTINE DEXRASOXANE PACLITAXEL TRIMETREXATE TOMUDEX HERCEPTIN BEVACIZUMAB PERTUZUMAB RITUXIMAB CETUXIMAB ALEMTUZUMAB SEVALIN GEMCITABINE CAPECITABINE VINORELBINE ANASTROZOL ERLOTINIB IMATINIB GEFINITIB OXALIPLATINO HEPTAPLATIN

Los mecanismos de acción son múltiples. La sensibilidad de distintos tejidos depende de los niveles de enzimas que activan o desactivan las drogas.

El 5-fluoruracilo (5-Fu), uno de los fármacos más empleados, habitualmente se administra por vía intravenosa. Su farmacocinética varía según la dosis y el esquema de aplicación.

Sin embargo, la infusión continua y su duración son factores esenciales en el perfil de seguridad.

El 90% de la droga se metaboliza en el hígado. Tiene amplia variabilidad interindividual en el metabolismo y farmacocinética, independientemente de la vía de administración.

El espectro de toxicidad se relaciona con la dosis, vía de aplicación y esquema de la terapia. No obstante, los efectos adversos principales ocurren a nivel gastrointestinal y hematológico. Cuando se lo administra en infusión continua, mucositis y diarrea son las manifestaciones adversas más comunes.

La infusión por vía hepática puede asociarse con el desarrollo de esclerosis biliar y hepatitis química.

A pesar de las limitaciones, el fármaco sigue siendo uno de los principales en el manejo de neoplasias gastrointestinales. Se lo ha utilizado recientemente en combinación con irinotecán, un nuevo agente en el tratamiento de estos tumores.

El uso clínico del 5-Fluoruracilo se focaliza en la quimioterapia combinada en cáncer digestivo, cáncer de mama y cáncer de cabeza y cuello, junto con radioterapia. Presenta sinergismo con el **cisplatin**.

En cáncer de esófago, rectal y gástrico, su uso combinado con cisplatino y radiación se asocia con ventaja significativa en la sobrevida. En combinación con leucovorina sigue siendo una línea de tratamiento estándar en el cáncer de colon. La infusión arterial hepática se emplea en casos de enfermedad metastásica. En cáncer de mama se lo usa en conjunto con MTX y ciclofosfamida; este esquema reduce el riesgo de patología recurrente.

Antraciclinas. estos fármacos han desempeñado un papel importante en el tratamiento de leucemias, linfomas y tumores sólidos. El índice de cura obtenido con esquemas que incluyen antraciclina, en pacientes con Leucemia mieloidea (LMA), enfermedad de Hodgkin y ciertos linfomas no-Hodgkin constituye uno de los avances más notorios en oncología.

El principal mecanismo de toxicidad de las antraciclina se establece mediante la inducción de complejos de ADN y topoisomerasa II. La doxorubicina, daunorubicina y epirubicina deben administrarse por vía intravenosa, mientras que la valrubicina se suministra por vía intravesical. Las antraciclina no atraviesan la barrera hematoencefálica. Las aldo cetoreductasas convierten los preparados originales en metabolitos alcohólicos, con escasa actividad terapéutica a excepción del idarrubicinol, que tiene una equivalencia similar a la del compuesto original. Las antraciclina son eliminadas por el hígado hacia la bilis. La excreción urinaria es del 10%. Su vida media es de 20 a 90 horas, mayor para la **doxorubicina** y más corta para **daunorubicina y epirubicina**. Las antraciclina liposomales tienen una vida media significativamente más larga y no son metabolizadas.

La principal toxicidad es hematológica, daño a membranas mucosas e insuficiencia cardíaca, en todos los casos relacionados con la dosis. La administración profiláctica de **dexrazoxano** parece reducir el riesgo de cardiotoxicidad sin que se altere la actividad

antitumoral.

En los últimos años, se han desarrollado nuevos medicamentos como la doxorubicina liposomal pegilada (Caelix®), esta droga es una antraciclina citotóxica que ha demostrado beneficio en varias neoplasias, como segunda línea en cáncer de ovario con un perfil de morbilidad tolerable.

HORMONOTERAPIA

George Beatson en 1896, observó que las pacientes con cáncer de mama y sometidas a ooforectomía respondían favorablemente a este. De allí surge un sinnúmero de estudios tendientes a ensayar otras modalidades o forma de tratamiento como los mencionados en el cuadro siguiente.

HISTORIA DE LA TERAPIA HORMONAL	
1896	BEATSON OFORECTOMIA
1922	COURMELLES IRRADIACION OVARIO
1939	ULDRICH ANDROGENOS
1953	HUGGINS ADRENALECTOMIA
1971	COLE ANTIESTROGENOS
1973	GRIFFITHS INH. AROMATASA
1982	KLINJ-DEJONJ AGOSNITAS LH-RH
1987	ROMIEU ANTIPROGESTINAS
1994	HOWELL ANTIESTROGENOS PROGESTAGENOS

Sin embargo **Brittner**, fue el primer científico en determinar en estudios experimentales la incidencia aumentada de cáncer de mama en ratones, sometidos a estímulo estrogénico.

Allí nace la hipótesis del exceso hormonal y su relación con diferentes tipos de cáncer, entre

ellos están: mama, endometrio, próstata, ovario, tiroides, cérvix, hueso y tumores genitales de adultos jóvenes.

Este modelo hormonal, determina que la neoplasia es consecuencia de un excesivo estímulo hormonal, en un determinado órgano blanco, alterando el crecimiento y función normal, de las células de dicho órgano, este mecanismo es independiente de los otros modelos que actúan como iniciadores, tal es el caso de las radiaciones y agentes químicos.

Independientemente de la forma como se inicie el proceso, en un medio alterado de crecimiento y disfunción celular, existiría una activación de oncogenes, y la inactivación de genes supresores (TP53, o BRCA1), que determinan una secuencia de eventos que culminan con el apareamiento de un fenotipo anormal.

La activación de los oncogenes puede deberse a una mutación, traslocación, o amplificación cromosómica que alteran el fenotipo celular, dichos daños se pueden mantener durante varias divisiones celulares, esta división celular anormal, en función de la inhibición de algunos anti-oncogenes (sustancias supresores de oncogenes), asociado a otros factores puede determinar alteraciones irreparables en el DNA o genes que controlan el ciclo celular, favorecen el apareamiento de un fenotipo maligno.

Como quiera que funcione este modelo hormonal se puede establecer que más 35% de los tumores masculinos y del 40% de los tumores femeninos responden a un estímulo hormonal.

Tamoxifeno

Este fue sintetizado por **Harper y Walpole** en 1966, en Gran Bretaña, como droga antifertilizante, pero en 1970 su propiedad antiestrogénica permite realizar uno de los primeros estudios que ensayó tamoxifeno y lo desarrolló **Howell**, en 274 pacientes con carcinoma avanzado de mama, en los que 9%

tuvieron respuesta completa con una sobrevida de 6 años, 21% tenían respuesta parcial, 20% tenían enfermedad estable con una media de sobrevida de tres años y 50% tenían progresión con una media de sobrevida de 14 meses. En resumen aquellos que respondieron tenían una sobrevida de 2-3 años más que aquellos que no respondieron.

Toremifene

Es un agente similar al tamoxifen y constituye un antiestrogénico utilizado en el tratamiento del carcinoma metastásico de mama, un estudio randomizado comparando a los dos productos determina que son equivalentes.

Megestrol y Medroxiprogesterona

Son unas progestinas sintéticas, derivadas de la 17-OH-progesterona, el megestrol ha sido comúnmente utilizado en el tratamiento del carcinoma avanzado de mama, un total de 160 mg/día y en el carcinoma endometrial con dosis de 320 mg/día. Por varios años además se lo utilizó en el tratamiento de la anorexia y caquexia en pacientes con cáncer y síndrome de inmunodeficiencia adquirida, con dosis que variaban desde 160 a 1600 mg/día. Utilizado en dosis bajas de 40 mg/d reduce los bochornos u oleadas de calor de las pacientes con carcinoma de mama que reciben terapia androgénica. Por años, se indicó el tratamiento 4 veces al día pero hoy se conoce que se puede administrar en una sola toma.

AGENTES HORMONALES

- AMINOGLUTETIMIDA
- ANASTROZOLE
- EXEMESTANE
- FLUTAMIDA
- FULVESTRANT
- GOSERELIN
- LETROZOL
- LEUPROLIDE
- MEGESTROL
- MITOTANE
- NILUTAMIDA
- TAMOXIFEN
- TOREMIFENE

**REFERENCIAS
BIBLIOGRAFICAS**

1. Ewing James. Oncología Editorial Salvat Historia de la Oncología. Pag. 6-18. 1948
2. De Moulin, D.- A short history of Breast Cancer. Martinus Nijhobb. Boston 1983.
3. Gros, D.- El pecho al descubierto. Ed. la Campana. Barcelona, 1988.
4. Gros D. Les seins aux fleurs rouges Stock. Paris, 1993.
5. Gruhn J.G. Breast Cancer. The evolution of concepts. field & Wood, Medical Periodicals Pennsylvania 1994.
6. Pluchinotta, Storia illustrata dalla Senologia. Fra scienza e mito. Ciba Geigy Ediciones.
7. Pluchinotta, A. I. Secoli della Senologia. Del Bisturi al Farmaco.1995.
8. Pluchinotta, A. Incanto e anatomia del seno. Edizioni Charta. Milano, 1997.
9. Yalom, M. A History of the Breast. Harper Collins Publishers, London, 1997.
10. N Engl J Med 2002; 347: 1.233-1.241
11. N Engl J. Med 2002; 347:1227-1232
12. N Engl J Med Agosto 2002; vol: 347: 567-574
13. Oncology 2005; vol 8: 187



Albert Einstein

Convencido que el ser humano es capaz de desarrollar su intelecto tanto como lo desee, en ocasiones jugaba con las palabras arreglando frases de acuerdo a las circunstancias.

CANCER: ENFERMEDAD BIO-GENÉTICA-MOLECULAR

DRA. ALEJANDRA MANTILLA MORALES,
DR. EDWIN CEVALLOS BARRERA

Capítulo 2

GENERALIDADES

Desde 1865 **Gregor Mendel** descubrió la determinación hereditaria, pero solo cuando **Watson y Crick**, en 1953, diseñaron la estructura del DNA, avanzando realmente en el conocimiento de los genes. Fue así que en 1969 **George Todazo y Robert Huebner** describieron por primera vez los oncogenes, y ello permitió descubrir la secuencia de acciones necesarias para el desarrollo de una neoplasia.

En la actualidad se conocen una gran cantidad de estos oncogenes, las alteraciones que sufren, como mutaciones que pueden activar un proto oncogenes o bien traslocaciones (Burkit) ó deleciones, e incluso mutaciones de ambos alelos, como en el caso del retinoblastoma, por lo que el estudio de los cromosomas y los mapeos genéticos son ahora parte integral del conocimiento del oncólogo, que necesita conocer con precisión los mecanismos de supresión o estímulo de los oncogenes, para así poder dar caza a los genes causantes del cáncer y en un futuro, ojalá no muy lejano, pasar a ser un verdadero oncólogo genético

que recoleque segmentos genéticos traslocados, que inserte genes supresores o que elimine oncogenes sobreexpresados o mutados y que promueva que las células dañadas, precancerosas, mediante el uso de medicamentos, o bien vayan a la apoptosis o bien hacia la diferenciación celular normal.

Se debe conocer los carcinógenos químicos, para ejercer la prevención, así como la acción de los virus sobre el DNA celular, cuyo estudio lo inició **Peyton Rous** al describir el sarcoma de Rous de las aves y que gracias a los cultivos de tejidos desarrollados desde 1911 por **Alexis Carrel**, se ha podido demostrar una gran cantidad de cánceres de origen viral. Con el conocimiento preciso de las alteraciones cromosómicas presentes en cada neoplasia, y con la aparición de nuevos agentes quimioterápicos e inmunológicos, tal vez en un futuro no muy lejano podremos dejar de practicar los procedimientos radicales altamente mutilantes, para poder dedicarnos a la cirugía genética, y corregir las alteraciones moleculares que causan el cáncer.

En la mayoría de las células en condiciones basales presenta más del 90% del ácido

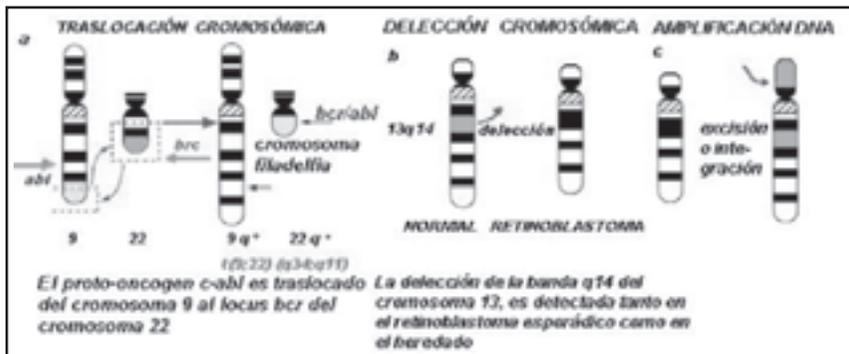


FIGURA.- 1 EJEMPLOS DE TRASLOCACION, DELECCION AMPLIFICACION CORMOSOMICA.

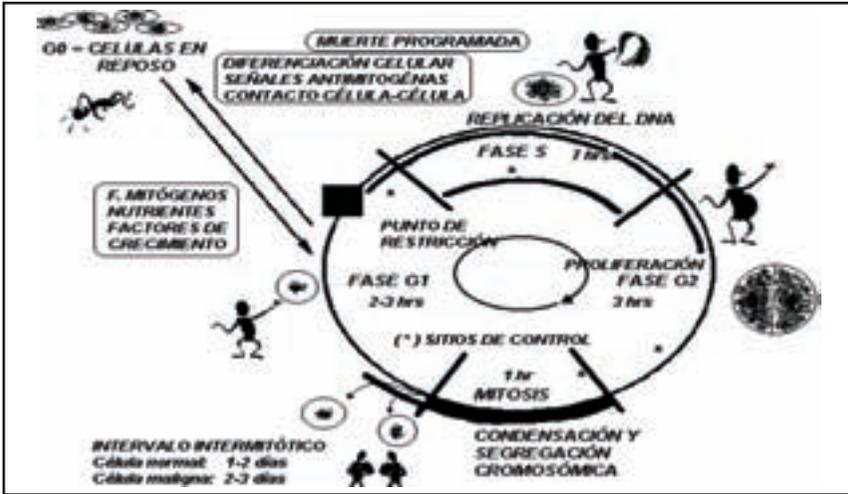


FIG 2.- EL CICLO CELULAR

deoxirribonucleico (ADN) inactivo en forma de cromatina, la expresión de genes requiere la exposición de las secuencias de ADN que los flanquean, estas secuencias de ADN interactúan con proteínas nucleares que modifican la conformación del gen en la cromatina facilitando o inhibiendo la transcripción del material genético. El cáncer se debe entender como una enfermedad genética producto del acúmulo de alteraciones en múltiples genes modificando la proliferación, diferenciación y el fenotipo de la célula. Las alteraciones genéticas en células neoplásicas pueden hacerse evidentes en el cariotipo como translocaciones, deleciones, amplificaciones en forma de pequeños dobles o regiones de tinción homogénea.

Estos cambios pueden encontrarse en cariotipos diploides o aneuploides. (fig 1).

El mantenimiento del cariotipo normal depende de enzimas que participan en la reparación del ADN dañado, y en la duplicación del ADN, así como de proteínas que participan en la mitosis. Además la maquinaria bioquímica que regula el ciclo celular también tiene puntos de control para asegurar que la división celular no se lleve a

cabo hasta que se complete la duplicación del ADN y los daños sufridos en este sean reparados. Alteraciones en cualquiera de estos eventos dan lugar a inestabilidad genética y cromosómica de las células, que contribuye en forma importante en el proceso de carcinogénesis. (1-2)

CICLO CELULAR

En cada población celular hay tres subpoblaciones. El primer grupo corresponde a aquellas células que están dividiéndose en forma continua. El segundo está compuesto por células diferenciadas que dejan el ciclo de crecimiento y mueren sin dividirse. El tercer subgrupo son células que no están en proliferación, pero si existe un estímulo apropiado tienen la capacidad de dividirse.

En el adulto normal el número de células que se produce es igual al número de células que muere, si el número de células que se produce excede el número de células que muere en un periodo determinado de tiempo, existe crecimiento.

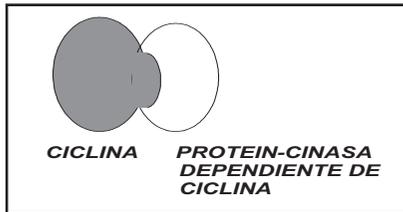
El conjunto de eventos ordenados y consecutivos que permiten la replicación del ADN y la división celular se conoce como

ciclo celular. Las fases del ciclo celular se han dividido en cuatro: mitosis, S (síntesis), G1, G2 y G0. Cabe mencionar que en la fase S hay síntesis del ADN ;en la fase G2 el material genético se ha duplicado y se elabora la maquinaria enzimática y protéica necesaria para que se lleve a cabo la división celular. Cuando la célula cesa de dividirse y se especializa en alguna función específica necesaria para el organismo se encuentran en la fase G1. Las células que por su alta especialización pierden su capacidad de división se salen del ciclo celular y entran en la fase G0. (fig 2).

Existen múltiples estímulos externos que pueden inducir a las células a dividirse, estos actúan sobre los receptores de membrana o intracitoplásmicos para que la célula inicie la progresión a través del ciclo celular sintetizando diferentes tipos de proteínas. Las proteínas que participan en el ciclo celular cumplen su ADN con el propósito de asegurarse que después de un correcto estímulo la célula replique en forma adecuada y completa antes de la división de la misma.

Existen tres grupos de proteínas que participan en forma importante en la regulación del ciclo celular: las ciclinas, las cinasas dependientes de ciclinas (CDK) y las enzimas inhibidoras de cinasas dependientes de ciclinas (3).

FIGURA 3
COMPLEJO CICLINA CdkS



Las CDK son enzimas fosforiladoras que sólo se activan cuando forma complejos con ciclinas (Fig 3). Se han identificado ocho CDKs, sin embargo no todas participan en forma directa en el ciclo celular (4). Algunas CDKs son activadas por más de una ciclina, produciéndose así complejos secuenciales

que se mantienen activos por periodos prolongados durante el ciclo celular. Además de las ciclinas, la activación de las CDKs también requiere de una cinasa activadora de CDK (5).

Han sido identificadas 14 ciclinas y la concentración de estas oscila a lo largo del ciclo. Cuando la concentración es alta las ciclinas se pueden unir a las cinasas dependientes de ciclinas y formar un complejo activo que fosforila diferentes proteínas reguladoras de la proliferación (6). Cuando la CDK es activada las ciclinas se destruyen y su concentración disminuye.

Los estímulos para proliferación aumentan las concentraciones de las s ciclinas E y D conocidas en conjunto como ciclinas de la fase G1. Las Ciclinas D1, D2 y D3 forman complejos con CDK4 y CDK6, las dos últimas ciclinas también forman complejos con CDK2. Este grupo de proteínas contribuye a la fosforilación del producto del gen RB y de sus proteínas asociadas p107 y p130 (7).

En etapas tempranas de la fase G1 el producto del gen Rb (pRb) se encuentra en la forma no fosforilada que se une e inactiva al factor de transcripción E2F el cual tiene un papel importante en la preparación del núcleo para la replicación del ADN. Mientras que pRb no esté completamente fosforilada E2F no puede ser liberada y la síntesis de ADN no se lleva a cabo (8). La activación de CDK4 y CDK6 por los tres tipos de ciclinas D y la activación de CDK2 por las ciclinas D2 y D3 en respuesta a estímulos de proliferación es el inicio del proceso de fosforilación que elimina los efectos inhibidores de pRb. Al iniciarse la fosforilación de pRb las concentraciones de ciclinas D aumentan durante toda la fase G1 hasta que alcanzan su pico máximo justo antes del inicio de la fase S (fig 4).

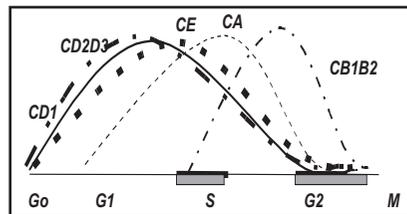


Figura 4 Expresión de ciclinas durante el ciclo celular

Al inicio de la fase S las concentraciones declinan por lo que ya no pueden activar CDK4/6. Sin embargo en esta etapa pRb no está suficientemente fosforilada para liberar E2F, por lo que la función de fosforilación continúa el siguiente complejo de ciclina-cinasa, la ciclina E y la CDK2. Este complejo ejerce su actividad máxima durante la transición de G1 a S, por lo que se piensa que la acción del complejo ciclina E-CDK2 desencadena el paso a la fase S (3) (fig 4).

Una vez que la célula entra en la fase S del ciclo, las concentraciones de ciclina E disminuyen y la activación de CDK2 se lleva a cabo a través de la ciclina A (fig 4). La concentración de ciclina A aumenta gradualmente durante las etapas tardías de la fase G1 y la formación de algunos complejos con CDK2 es un prerrequisito para entrar a la fase S del ciclo. Una vez que se entra a la fase S el complejo ciclina A-CDK2 tiene un papel importante en el mantenimiento de la síntesis de DNA, ya que activa las proteínas necesarias para la duplicación del ADN en diferentes sitios (9).

En las etapas tardías de la fase S la ciclina A activa otra cinasa la CDK1. Esto señala el fin de la fase S y el inicio de la fase G2.

La señal para el inicio de la mitosis está dada por el factor promotor de la fase M (MPF), este consiste en la CDK1 y sus ciclinas activadoras de mitosis A o B. Mientras que el complejo ciclina A-CDK1 tiene un papel más

importante en completar la fase S y la preparación para la mitosis, el complejo ciclina B-CDK1 controla el inicio, la progresión y el término de la mitosis (3).

La mitosis comienza cuando la CDK1 unida a la ciclina B ha sido fosforilada en la treonina 14 y tirosina 15 por WEE1, en la treonina 161 por CAK y desfosforilada en la treonina 14 y tirosina 15 por CDC25 (10-11). La activación de CDK1 de esta manera da lugar a la fosforilación de proteínas estructurales del núcleo incluyendo nucleonina, vimentina y laminina nuclear. La profase se inicia cuando CDK1 está completamente fosforilada, posteriormente se llevan a cabo los eventos que permiten asegurar que el mismo número de cromosomas se encuentren en cada célula hija. Al término de la división celular la ciclina B se destruye y la célula entra en fase G1 o G0.

Varias líneas de investigación sugieren que p53 regula los puntos de control del ciclo celular responsables de que se mantenga la integridad del genoma. Se ha demostrado que **p53** induce el secuentro del ciclo celular en la fase G1 después de que el ADN sufre un daño, además p53 participa en el control transcripcional. Como muchos factores de transcripción, p53 se localiza en el núcleo y puede unirse a secuencias de ADN específicas (12).

Como ya se mencionó pRb no fosforilada puede formar complejos estables al

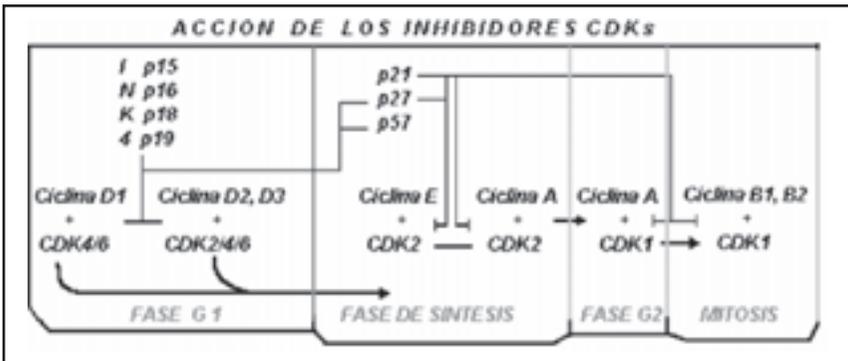


FIG. 5.-ACCION DE LOS INHIBIDORES CDK's

interaccionar con proteínas celulares incluyendo la familia de E2F es un factor de transcripción que puede estimular la transcripción de genes celulares implicados en la inducción de la fase S, como timidin cinasa, myc, mib, dehidrofolato reductasa y polimerasa de ADN (13). Se puede concluir que pRb funciona secuestrando otras proteínas celulares con actividad promotora del crecimiento.

La relación entre p53 y pRb en el ciclo celular se basa en la acción de dos genes que son regulados por p53: MDM2 y p21. El gen MDM2 está bajo control transcripcional de p53, el producto de MDM2 es una proteína (*mdm2*) que tiene sitios de unión con p53; esta proteína se une a p53 y actúa como regulador negativo inhibiendo la actividad transcripcional de **p53** (14).

Se ha encontrado un dominio de *mdm2* que interacciona con pRb restringiendo su función (15). Así mismo se ha postulado que la sobreexpresión de *mdm2* inactiva tanto a **p53** como a pRb en forma similar de como lo hacen algunos productos de oncovirus (16). Otra forma de interacción de p53-pRb, es a través p21. El gen p21 es un inhibidor de CDK e inactiva el complejo ciclina D-CDK4/6 que como ya se mencionó participa en la fosforilación de pRb (17). En este contexto, p21 funciona como efector en el arresto del ciclo celular en G1 y G2 (sitios de restricción), en respuesta a la activación por p53, ya que inhibe la acción de CDK 2, CDK1 y CDK4/6. (Fig5).

Existen dos principales grupos de inhibidores de CDK (ICK), la familia del p21 y la familia de los inhibidores de CDK4 (INK4). La familia de p21 consiste en p21, p27, p57. Estas proteínas tienen el potencial de inhibir diferentes CDKs. La familia de INK4 consiste en p15, p16, p18 y p19 (3). Hasta el momento se ha descrito que tienen un papel importante en la fase G1, donde miembros de esta familia inhiben la acción de CDK4 (fig 6).

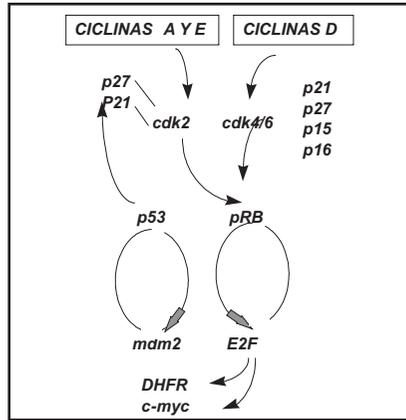


FIGURA 6
REPRESENTACION
DE UN MODELO MOLECULAR
PARA p53 Y pRb

ONCOGENES

Hay algunos genes cuya actividad anómala puede contribuir a la carcinogénesis. Muchos de estos genes tienen como función la regulación de la proliferación y diferenciación celular y se conocen como proto-oncogenes. Estos se localizan en diferentes compartimientos celulares y se expresan en diferentes fases del ciclo celular (fig 7).

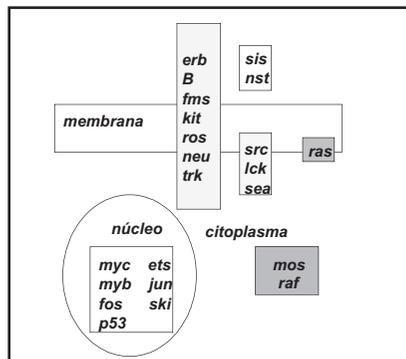


Figura 7. Localización de productos de oncogenes a nivel celular

Los proto-oncogenes pueden convertirse en oncogenes por un daño genético. Estos oncogenes tienen la capacidad de inducir a una célula para que pueda tener un crecimiento neoplásico. Se han identificado menos de 100 proto-oncogenes, este número se irá incrementando con el tiempo. La mayoría de los proto-oncogenes se han conservado en la evolución filogenética.

Los oncogenes codifican proteínas denominadas oncoproteínas, cuyos productos se parecen a la de los proto-oncogenes normales, sin embargo las oncoproteínas no pueden ser reguladas, y su producción por las células transformadas no depende de factores de crecimiento u otras señales externas. Los oncogenes se pueden

clasificar dependiendo del proto-oncogen del que derivan. Estos se dividen en cuatro grupos que codifican para los siguientes productos: Factores de crecimiento, receptores de factores de crecimiento, proteínas implicadas en la transducción de señales y proteínas reguladoras nucleares (18) (Tabla 1).

FACTORES DE CRECIMIENTO.

Se han descrito varios factores de crecimiento polipeptídicos (FC) que estimulan la proliferación de células normales, las mutaciones en algunos de los genes que codifican para FC pueden volverlos oncogénicos. Este es el caso del

TABLA 1.- ONCOGENES SELECCIONADOS, SU MODELO DE ACTIVACION Y TUMORES HUMANOS ASOCIADOS			
CATEGORIA	PROTO ONCOGEN	MECANISMO	TUMOR ASOCIADO
Factores de Crecimiento			
-PDGF-β	sis	SOBREEXPRESIÓN	ASTROCIOMA OSTEOSARCOMA
-F. C. Fibroblastos hst-1		SOBREEXPRESIÓN hst-2	CÁ. GÁSTRICO CÁ. DE VEJIGA CÁ. DE MAMA MELANOMA
Receptores de Factores de Crecimiento			
-Familia de receptores EGF	erb.B1	SOBREEXPRESION	CARCINOMA EPIDERMOIDE DE PULMÓN
	erb-B2	AMPLIFICACIÓN	CÁNCER DE MAMA, OVARIO
	erb-B3	SOBREEXPRESIÓN	CÁNCER DE MAMA
-receptor CSF-1	FMS	PUNTO DE MUTACIÓN	LEUCEMIA
Proteínas involucradas en señales de transducción			
-ligas GTP	ras	PUNTO DE MUTACIÓN	VARIOS: PULMÓN, COLON PÁNCREAS Y ALGUNAS LEUCEMIAS
-No receptores de abl Tirosin-cinasa		TRASLOCACIÓN	LEUCEMIA MIELOIDEA CRÓNICA
Proteínas reguladoras nucleares			
-Activadores	activadores	TRASLOCACIÓN LINFOMA DE BURKITT	LINFOMA DE BURKITT
Transcripcional es N-myc	myc	AMPLIFICACIÓN	NEUROBLASTOMA
	L-myc	AMPLIFICACIÓN	CÁNCER DE PULMÓN DE C.PEQ.

proto-oncogen c-sis, que codifica la cadena beta del factor de crecimiento derivado de plaquetas (FCDP).

Se ha encontrado que varios tumores humanos como el astrocitoma y osteosarcoma producen FCDP, además se ha observado que estos mismos tumores pueden expresar receptores para FCDP. Es frecuente que los productos de algunos oncogenes causen expresión excesiva de los genes de factores de crecimiento. Además de cis se ha identificado la activación de oncogenes que codifican homólogos de los factores de crecimiento fibroblástico (FCF), por ejemplo hst-1 e int-2.

RECEPTORES DE FACTORES DE CRECIMIENTO.

Varios receptores de factores de crecimiento son proteínas transmembrana, con un dominio externo que se une al ligando, y un dominio citoplásmico con actividad de tirosina cinasa. En condiciones normales la actividad de cinasa es transitoria y es estimulada por la unión de factores específicos, seguida de la fosforilación de la tirosina de varios sustratos que forman parte de la cascada mitótica.

Los productos de oncogenes de este grupo tienen una activación continua de la actividad de tirosina cinasa en el dominio citoplásmico, sin que se ligue el factor de crecimiento. Esto da lugar a señales constantes de proliferación. A este grupo pertenece el gen c-fms, que codifica al factor estimulador de colonias; la familia del gen del receptor de factor de crecimiento epidérmico: c-erb B1, c-erb B2, c-erb B3.

Tanto el gen *ret*, como el gen *trk* que codifica para una proteína que muestra gran afinidad por el factor de crecimiento de nervio, se han visto afectados en carcinomas papilares de tiroides. El gen *ret* además presenta mutaciones en carcinomas medulares de tiroides y síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo IIA y IIB.

PROTEINAS TRANSDUCTORAS DE SEÑALES.

La mayoría de estas proteínas se encuentran en la lámina interna de la membrana plasmática, donde reciben señales del exterior de la célula y las transmiten al núcleo celular. Estas proteínas pueden agruparse en dos clases principales: proteínas ligadoras de trifosfato de guanosina (GTP) y tirosina cinasa no asociadas a receptores.

Proteínas ligadoras de GTP. En este grupo se incluye al proto-oncogen *ras*. En estado inactivo las proteínas *ras* se unen a GDP; al recibir estímulo de proliferación *ras* se activa cambiando GDP por GTP. El *ras* activado activa a su vez reguladores de proliferación como cinasas MAP y la proteína-cinasa C. En condiciones normales la activación de *ras* es transitoria debido a que tiene una actividad GTPasa intrínseca e hidroliza GTP a GDP, recuperando así su forma inactiva. La liberación de GDP ligado a *ras* inactivo es catalizada por los factores liberadores de guanina. La actividad de la GTPasa resulta acelerada por las proteínas activadoras de GTPasa, causando hidrólisis rápida de GTP a GDP. Las proteínas *ras* mutadas ligan las proteínas activadoras de GTPasa, pero su actividad GTPasa no aumenta adecuadamente, esto condiciona que las proteínas se encuentren en su forma activada produciendo un envío de señales de proliferación anormal.

Tirosina cinasa no asociada a receptor. Estas proteínas están situadas en la lámina interna de la membrana plasmática y fosforilan proteínas en respuesta a estímulos de proliferación. Las mutaciones de las cinasas de tirosina que aumentan su actividad de cinasa las convierte en oncogenes. El proto-oncogen *c-abl* tiene actividad de cinasa de tirosina y se ve activado al presentarse alguna translocación como en la leucemia mieloide crónica, t(9-22).

PROTEINAS REGULADORAS NUCLEARES.

La replicación de ADN y la división celular, son regulados por genes cuyos productos permanecen en el núcleo, en el que controlan la transcripción de genes relacionados con la proliferación. Se han identificado en el núcleo productos de los oncogenes myc, myb, jun y fos. El producto del proto-oncogen c-myc después de su traducción es transportado al núcleo. Forma un heterodímero con otra proteína, la proteína max, el complejo c-myc/max se une a secuencias específicas de ADN y activa la transcripción de genes próximos relacionados con el crecimiento, como c-sis.

MECANISMOS DE ACTIVACIÓN DE ONCOGENES

Los mecanismos a través de los cuales un proto-oncogen se activa y convierte en oncogen son varios: Mutagénesis de inserción, transducción retroviral, translocación, amplificación y mutación puntual, los dos primeros requieren de la participación de virus (19) (fig.8).

La transducción puede convertir un proto-oncogen en oncogen a través de 3 mecanismos: 1) poniendo bajo el control del genoma viral la expresión del gen, 2) fusionando parte o todo el proto-oncogen en el gen estructural, y 3) produciendo daño como mutaciones puntuales y pequeñas deleciones en los dominios de codificación del proto-oncogen.

En la mutagénesis de inserción el virus insertado en el ADN de la célula estimula la expresión anómala del proto-oncogen vecino. La inserción del virus pueden inducir un cambio estructural en el proto-oncogen adyacente al sitio de unión.

La traslocación puede afectar a los proto-

oncogenes en cualquiera de las siguientes dos maneras. 1) Se relocaliza el gen en la vecindad de controles de transcripción que pueden dar la información de que se sobreexpresen el proto-oncogen. 2) La segunda forma de daño permite que se fusionen dos segmentos de genes cuya transcripción da lugar a una proteína híbrida con actividad de cinasa de tirosina compuesta por dominios de ambos genes. En principio los dos genes pueden ser considerados proto-oncogenes, sin embargo puede ser necesario que sólo uno de los genes contribuya a la actividad bioquímica de la proteína híbrida y el otro gen sea pasivo.

La amplificación del proto-oncogen aumenta la cantidad de material genético que se transcribe a ARN y esto aumenta la concentración del producto del gen.

Las mutaciones puntuales en los proto-oncogenes dan lugar al cambio de un aminoácido en el producto del gen, este cambio puede transformar a la célula.

Cuando existe una mutación en un alelo de algún oncogen, la célula expresa ese cambio a nivel molecular, por lo que los oncogenes son genes dominantes.

GENES SUPRESORES

Existen muchos tumores que presentan deleción cromosómica o pérdida de la heterocigocidad que sugieren que se originan después de la pérdida de un gen supresor (tabla 2).

Los productos de genes supresores proveen de señales que limitan la proliferación celular. Estos genes están involucrados en la tumorigénesis cuando han perdido su función ambos alelos por lo que son genes recesivos.

A este grupo de genes pertenecen el gen Rb, el gen supresor p53, la proteína inhibidora de CDK p16, el gen WT-1 asociado al tumor de Wilms, el gen NF-1 cuya mutación es responsable de la neurofibromatosis tipo 1. Dentro del grupo de genes supresores

existen algunos cuyos productos proteicos se localizan en la membrana celular y en el citoplasma, de estos se pueden mencionar al gen asociado a la poliposis familiar múltiple (APC), el gen con delección en el cáncer de colon (DCC), y el gen asociado a la neurofibromatosis tipo 2 (NF-2). La proteína del gen Rb participa en forma importante en la regulación del ciclo celular modificando su estado activo no fosforilado al inactivo fosforilado como se mencionó anteriormente.

Algunas oncoproteínas virales como la proteína E1A del adenovirus, el antígeno T del virus SV40 y la proteína E7 del virus del papiloma humano la inactivan (20).

El gen p53 es el que se encuentra con mayor frecuencia mutado en las neoplasias humanas. Este gen codifica a una proteína que funciona como factor de transcripción. La mayoría de las mutaciones en p53 causan pérdida en la capacidad de unión de esta proteína con el ADN. Los alelos mutantes de p53 pueden afectar la proliferación celular, aparentemente interfiriendo con la función del gen p53 no mutado, por lo que estos alelos mutados más que ser recesivos o nulos son funcionales en una forma dominante negativa, comprometiendo la actividad del alelo no mutado que se coexpresa en la célula (20).

Muchas investigaciones han demostrado que p53 induce la transcripción de una proteína de 21 kilodaltons (p21) que inhibe varios complejos ciclin-CDK.

ALTERACIONES GENÉTICAS EN CÁNCER HUMANO

Actualmente se acepta que el cáncer se produce a través de un proceso de múltiples pasos, los cuales que se llevan a cabo por la mutación de genes celulares y la selección clonal de varias progenies que han adquirido propiedades de crecimiento agresivo. Los blancos de estas mutaciones son los oncogenes, genes supresores y los genes reparadores de ADN.

La mayoría de las mutaciones que contribuyen al cáncer humano son de origen somático y por lo tanto están presentes solamente en las células neoplásicas de los pacientes.

Estudios recientes han demostrado la importancia que tienen las mutaciones en los genes de reparación del ADN, estas mutaciones en ambos alelos de las células inactivan la función del gen dando lugar a un aumento en las mutaciones de otros genes, incluyendo proto-oncogenes y genes supresores.

Aunque poco frecuentes existen enfermedades que predisponen al cáncer como resultado de la inactivación de genes reparadores del ADN, podemos mencionar al Xeroderma pigmentoso, el síndrome de Cockayne y la ataxia telangiectasia.

En el cromosoma 2p se ha localizado el gen MSH2 cuya función es la reparación del ADN dañado, los dos alelos de este gen se han visto alterados en pacientes con cáncer de colon familiar no asociado a poliposis. En estos tumores se encuentran alteraciones características en secuencias de ADN repetidas denominadas microsatélites.

Cada microsatélite está compuesta por una repetición de mononucleótido, dinucleótido, trinucleótido o tetranucleótido de longitud variable (A)_n, (CA)_n, (CAG)_n, (CAGT)_n.

En las células no neoplásicas de pacientes con carcinoma de colon familiar no se observan estas repeticiones microsatélites, ya que la reparación del ADN no se afecta porque al menos uno de los dos alelos se mantiene funcionando.

En el cromosoma 3p se encuentra otro gen de reparación de ADN el MLH1. Otros genes descritos con esta función son el PMS1 y el PMS2. Se ha identificado la activación constante de oncogenes específicos en algunas neoplasias humanas, la mayoría de las mutaciones son de tipo somático, excepto

TABLA 2.- GENES SUPRESORES DE TUMORES CLONADOS Y SUS FUNCIONES				
SÍNDROME O. CANCER	GEN	TUMOR PRIMARIO	LOCALIZACIÓN	MODO DE ACCIÓN
LI-FRAUMENI	p53	SARCOMAS, MAMA T. CEREBRALES	NUCLEO	FAC. REGULADOR/ TRANSCRIPCIÓN
RETINO BLASTOMA	Rb	RETINOBLASTOMA, OSTEOSARCOMA	NUCLEO	REGULADOR TRANSCRIPCIONAL
POLIPOSIS FAMILIAR ADENOMA TOSA	APC	CÁ. DE COLON	CITOPLASMA	DESCONOCIDO
NEUROFIBROMATOSIS 1	NF-1	NEUROFIBROMAS	CITOPLASMA	ACTIVADOR p21 ras .GTPasa
NEUROFIBROMATOSIS 2	NF-2	SCHWANOMAS	CITOPLASMA	LIGA MEMBRAMA Y CITOESQUELETO
TUMOR DE WILMS	WT-1	NEFROBLASTOMA	NUCLEO	FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN
von-HIPPEL-LIMNDAU	VHL	CARCINOMA RENAL	CITOPLASMA ?	INHIBIDORES DE ELONGACIÓN TRANSCRIPCIÓN
CÁNCER DE MAMA FAMILIAR	BCRA-1	MAMA, OVARIO	NUCLEO ?	FACTOR TRANSCRIPCIÓN DESCONOCIDO
	BCRA-2	CÁ. DE MAMA	DESCONOCIDO	
CÁNCER COLORECTAL	DCC	CÁ DE COLON	MEMBRANA	MOLÉCULA DE ADHESIÓN CELULAR
MELANOMA FAMILIAR	P-16	MELANOMA Y OTROS	NUCLEO	INHIBIDOR DE CICLIN CINASAS -DEPENDIENTE
CÁNCER DE COLON	HMSH2	CÁ. DE COLON	NUCLEO	REPARA NUCLEÓTI DOS DESIGUALES
	hMLH	CÁ. DE COLON	NUCLEO	IDEM
	hPMS1	CÁ. DE COLON	NUCLEO	IDEM
	hPMS2	CÁ. DE COLON	NUCLEO	IDEM

para la mutación del oncogen ret que presenta mutación de tipo germinal en pacientes con carcinoma medular de tiroides, NEMIIA y NEMIIIB.

La activación de los oncogenes puede ser por mutación puntual (Hras, K-ras, y N-ras), traslocación (myc, bcl2, ciclina D1, bcr-abl), y amplificación (myc, N-myc, L-myc, neu, RFCE, y ciclina D1) (Tabla 3). La traslocación puede activar oncogenes o producir proteínas híbridas con actividad de cinasa

Además, el conocer la translocación específica de las neoplasias, los sitios de ruptura y fusión de los genes, y las proteínas quiméricas producidas por esta fusión en algunas neoplasias puede ayudar al

diagnóstico de neoplasias linfoides y tumores sólidos (tabla 4).

Aunque las deleciones de origen somático o heredadas afectan al gen RB-1 en algunos retinoblastomas y osteosarcomas (<10 %), las alteraciones gruesas del gen Rb no se presentan en la mayoría de los tumores. La mayoría de las mutaciones que inactivan el gen Rb son mutaciones puntuales o pequeñas inserciones o deleciones que resultan en una proteína anormal.

Aunque la inactivación del gen Rb en células germinales en humanos predispone al desarrollo de retinoblastoma y osteosarcoma, las mutaciones somáticas en Rb han sido identificadas en varias neoplasias.

TABLA 3 .- SITIOS DE RUPTURA DE CROMOSOMAS. FUSIÓN DE GENES EN TUMORES SÓLIDOS			
TIPO	GEN AFECTADO	PROTEÍNA DE FUSIÓN	ENFERMEDAD
inv10 (q11.2,q21)	ret (10q11.2) D10S170 (q21)	DESCONOCIDO + tirocin cinasa	CA. PAPILAR DE TIROIDES
t(11,22) (q24;q12)	fli-1 (11q24) EWS (22q12)	LIGAS Gln-Ser-Tir + DNA	SARCOMA DE EWING
t(21,22) (?;q12)	erg (21q22) EWS (22q12)	LIGAS Gln-Ser-Tir + DNA	SARCOMA DE EWING
t(12;16) (q13;p11)	ATF-1 (12q13) EWS (22q12)	Gln-Ser-Tir+Bzip	MELANOMA PARTES BLANDAS
t(12,16) (q13;p11)	CHOP (12q13) fus	Gln-Ser-Tir+ (DNA LIGNDINA?) /ZIP	LIPOSARCOMA
t(2, 13) (q35;q14)	pax3 (2q35) FKHR (13q14)	PB/HD + DNA ligandina	RABDOMIOSARCOMA
t (X,18) (p11.,q11.2)	syt 18q11.2) ssx (Xp11.2)	NO IDENTIFICADO NO IDENTIFICADO	SINOVIOSARCOMA

Aproximadamente el 90% de los carcinomas indiferenciados de células pequeñas de pulmón tiene mutaciones en Rb; entre el 25 y el 30% de los carcinomas de células no pequeñas de pulmón, y del 10 al 30% de los carcinomas de mama, vejiga, próstata, cabeza y cuello (20).

La mayoría de las mutaciones somáticas presentes en p53 son mutaciones sin sentido, estas se encuentran principalmente del exón 5 al 9. Estas mutaciones tienen efecto en la capacidad de unión de la proteína con el ADN

Aunque la mutación somática es el mecanismo más frecuente de inactivación de p53, en algunas neoplasias su función se puede ver afectada de otra manera. En algunos carcinomas de cervix asociados a infección por virus del papiloma humano la proteína p53 se une al producto del virus proteína E6 y es degradada. En algunos sarcomas de tejidos blandos hay sobreexpresión de mdm2 que forman complejos que inactivan a p53 (20).

Hay que hacer incapié que la transformación de una célula normal a célula neoplásica, es

un proceso complejo que requiere de múltiples pasos e implica muchos cambios en la maquinaria genética y en el fenotipo de las células.

La maquinaria celular que controla la proliferación tiene una organización tal que, la mutación de un solo gen no la desregula totalmente. Sólo cuando múltiples sitios de control se ven afectados por la presencia de muchas mutaciones, esta maquinaria se ve afectada y la célula tiene un crecimiento neoplásico. Ya se ha mencionado que los oncogenes, los genes supresores y los genes reparadores del ADN dañado juegan un papel importante en este control.

Se ha visto que otro mecanismo de control en el crecimiento celular es a través del acortamiento de los telómeros (estructuras de ADN que forman los segmentos terminales y de protección de los cromosomas). En forma natural, los telómeros presentan acortamiento cada que hay replicación de ADN, como consecuencia los telómeros de células de ancianos son más cortos que los de las células de recién nacidos. El acortamiento de los telómeros

TABLA 4.- MUTACIONES DE ONCOGENES DE ALGUNAS NEOPLASIAS			
GEN	MECANISMO ACTIVACIÓN	PROPIEDADES PROTEICAS	TIPO DE TUMOR
<i>K-ras</i>	Punto de mutación	p21GTPasa	PANCREAS COLORECTAL PULMON, OTROS LEUCEMIAS
<i>N-ras</i>	P. de mutación	p21GTPasa	LEUCEMIA MIELOIDE
<i>H-ras</i>	P. de mutación	p21GTPasa	VEJIGA Y OTROS
<i>EGFR (erb-b)</i>	Amplificación, rearreglos	Receptor de factor de crecimiento	GLIOMAS, CARCINOMAS
<i>neu (erb-b2)</i>	Amplificación	Receptor de factor de crecimiento	MAMA, OVARIO, OTROS CARCINOMAS
<i>myc</i>	Traslocación cromosómica Amplificación	Factor de transcripción	L. BURKITT, CA. CEL. PEQ. PULMÓN OTROS
<i>N-myc</i>	Amplificación	Factor de transcripción	NEUROBLASTOMA CÁNCER DE PULMÓN DE CEL. PEQUEÑAS
<i>L-myc</i>	Amplificación	Factor de transcripción	CA. CEL. PEQ. PUL
<i>bcl-2</i>	Traslocación cromosómica	Antiapoptosis proteica	LINFOMA CEL. B. (tipo folicular)
<i>CYCD1</i>	Amplificación, traslocación cromosómica	Ciclina D (fase G1 ?)	LINFOMA CEL. B. ADENOMA DE PARATIROIDES.
<i>bcr-abl</i>	Traslocación cromosómica	Tirosin-cinasa no receptor quimérico	LMC, LLA (Cell T)
<i>ret</i>	Rearreglo	Tirosin-cinasa no receptor quimérico	CA. PAP. TIROIDES
<i>trk</i>	Rearreglo	Tirosin-cinasa no receptor quimérico	CA. COLORECTAL
<i>hst</i>	Amplificación	F. de crecimiento (FGF-like)	CA. GÁSTRICO
<i>APL-RARa</i>	Traslocación cromosómica	F. de transcripción quimérica	L. PROMIELOCITICA AGUDA
<i>E2A-pbx1</i>	Traslocación cromosómica	Proteína (nuclear) ligadora de p53	SARCOMAS
<i>MDM2</i>	Amplificación	F. de transcripción	SARCOMAS GLIOMAS
<i>ttg</i>	Traslocación cromosómica	Factor de transcripción	LLA de células T
<i>Cdk-4</i>	Amplificación	Ciclin-cinasa dependiente	SARCOMAS

Abreviaturas GTPasa guanosin trifosfatasa, FGF factor de crecimiento de fibroblastos, CML leucemia mieloide crónica, LLA leucemia linfocítica aguda

llega a ser tal que no pueden proteger ni estabilizar las porciones terminales de los cromosomas, dando como resultado la fusión con otros cromosomas entrando la célula en crisis y muerte (24).

Durante el desarrollo normal se expresa telomerasa en etapas embrionarias y después la síntesis de esta enzima es reprimida. La función de esta proteína es la de agregar segmentos de nucleótidos en las porciones

terminales de los cromosomas. La presencia de esta enzima en células neoplásicas evita entonces el acortamiento de los telómeros facilitando así la inmortalización de la célula (24).

Por el acúmulo de cambios genéticos que pueden tener las células cancerosas, en una neoplasia podemos encontrar subpoblaciones celulares con fenotipos diferentes, lo que la hace tener una población

heterogénea con capacidades diferentes como: capacidad de invasión, diferente respuesta a fármacos, capacidad de formación de vasos, diferentes tasas de crecimiento, capacidad de dar metástasis entre otras.

ANGIOGENESIS

La proliferación de células neoplásicas depende también del aporte que tengan de oxígeno y nutrientes. En tumores de menos de 0.5 mm de diámetro los nutrientes pueden llegar a través de difusión; en tumores de mayor tamaño las células requieren tener acceso a vasos sanguíneos.

Aunque es un proceso continuo, la angiogénesis tumoral se ha dividido en los siguientes pasos: liberación de factores angiogénicos, alteración en la morfología de las células endoteliales, liberación de enzimas proteolíticas, migración de células endoteliales y morfogénesis capilar (25)(Fig9).

TERAPIA GENÉTICA DEL CÁNCER

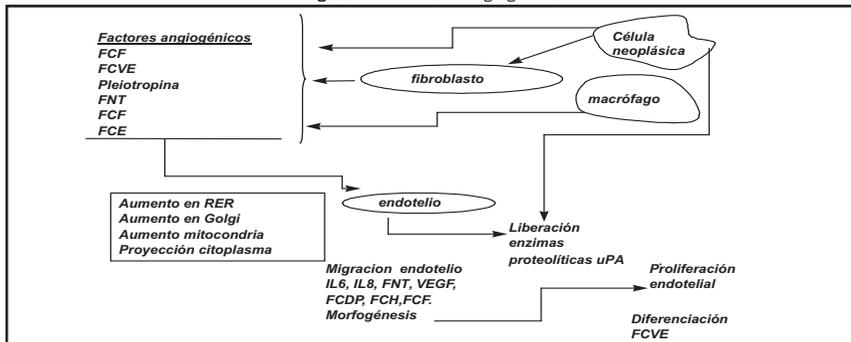
Conocido el escenario de la biología molecular y los trastornos genéticos que pueden ocurrir, la posibilidad de aplicar el concepto de "terapia genética" está en marcha. El desarrollo extraordinario de las

técnicas de ADN recombinante convirtió poco a poco lo que no parecía más que un sueño en una realidad alcanzable. Factores de gran importancia que contribuyeron a la creación de un clima de optimismo creciente fueron los éxitos previamente alcanzados en tres líneas fundamentales de investigación:

- 1.- El desarrollo de técnicas de transferencia y expresión estable de genes heterólogos en células de mamíferos en general, y humanas en particular;
- 2.- La aplicación de protocolos de terapia genética a la curación de enfermedades de origen monogénico, como en el caso del reemplazo ex vivo del gen de la adenosina deaminasa (ADA) en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia combinada causado por la deficiencia de dicha enzima. y
- 3.- La identificación y caracterización de genes específicos implicados en el origen y desarrollo del cáncer humano, tales como los oncogenes y los genes supresores de tumores, y de los mecanismos moleculares de su participación en el proceso neoplásico.

La investigación del cáncer, o de otras enfermedades humanas, basada en la utilización de modelos animales, e incluso en el uso de líneas celulares tumorales humanas, como alternativa experimental tiene el inconveniente de que los datos que se obtienen en animales pueden no reflejar lo que ocurriría en pacientes sometidos a los mismos tratamientos. La investigación básica dedicada a mejorar aspectos técnicos de la transferencia genética que permitan alcanzar

Figura 9 Fases en la angiogénesis



niveles de eficacia terapéutica en humanos son similares a los obtenidos en animales, por lo tanto, de forma coordinada con el desarrollo de protocolos clínicos. Solamente de esta manera se podría obtener información detallada de las respuestas (molecular, inmunológica, etc.) del organismo humano a la intervención terapéutica.

La continuación y expansión de la investigación básica y, especialmente, clínica en el área de la terapia genética del cáncer está justificada, además de las consideraciones anteriores, por lo que hasta la actualidad se considera como el mayor logro de la misma la demostración de que la transferencia genética es claramente factible y, sobre todo, de que la mayoría de las modalidades utilizadas no representa riesgos adicionales significativos para la salud de los pacientes, con efectos secundarios mínimos. Aunque se han probado numerosas combinaciones de vectores, sistemas de transporte, genes transferidos, células diana, etc., los protocolos que se utilizan más frecuentemente en la actualidad se pueden agrupar en dos tipos: métodos directos, que pretenden corregir una alteración genética concreta en las células tumorales (la inactivación de un oncogén determinado o el reemplazo de un gen supresor de tumores); y métodos indirectos, que tratan de estimular la inmunidad antitumoral de los pacientes o la eficacia antitumoral de otras modalidades terapéuticas como la quimioterapia o la radioterapia. Esta sección recoge un análisis breve de la situación actual de la aplicación de las técnicas con más potencial de cara al futuro.

INACTIVACIÓN DE ONCOGENES

Las alteraciones moleculares que activan los proto-oncogenes les convierten en entidades moleculares nuevas (oncogenes) cuya capacidad transformante se expresa fenotípicamente de forma dominante. Es decir, la alteración de uno de los dos alelos de un proto-oncogen determinado resulta en la

adquisición de una función transformante que se manifiesta a pesar de la existencia en las mismas células de otro alelo normal del mismo proto-oncogén.

La única solución directa viable en este caso es el empleo de técnicas que bloqueen específicamente la expresión del oncogen. Por ser los oncogenes de la familia ras los que se han encontrado activados más frecuentemente en tumores animales y humanos, la mayoría de los protocolos han utilizado alguno de los genes ras como diana para interrumpir el desarrollo tumoral.

Dos técnicas fundamentales han sido utilizadas:

- 1.- El ADN y ARN antisentido, y
- 2.- Las ribozimas.

En la actualidad hay pocos protocolos que han llegado al nivel de Fase I utilizando técnicas antisentido o ribozimas, y es muy pronto en el desarrollo de los protocolos activos para juzgar su eficacia terapéutica. Sin embargo, durante los últimos años se han producido avances extraordinarios en estos métodos, principalmente en cuanto a la generación de moléculas antisentido modificadas para aumentar su estabilidad y su penetración en las células diana; la síntesis en escala industrial de oligonucleótidos antisentido resultando en una disminución espectacular de los precios; y el uso de liposomas como vehículos para su transporte a los tumores.

Un ejemplo actual es este último vehículo en la práctica oncológica es el uso de la doxorubicina liposomal indicada en el tratamiento del Sarcoma de Kaposi relacionado a SIDA, cáncer de ovario, cáncer de mama y otros tumores sólidos.

REEMPLAZO DE GENES SUPRESORES DE TUMORES.

Dado que el gen supresor de tumores denominado p53 es el gen que se ha encontrado alterado con más frecuencia en



tumores humanos, es lógico que se haya utilizado muy frecuentemente en protocolos de reemplazamiento genético. Al contrario que en el caso de los oncogenes citado anteriormente, es la pérdida de la función normal de los genes supresores de tumores (no la adquisición de una actividad transformante dominante) lo que contribuye al desarrollo neoplásico, siendo necesaria la alteración de ambos alelos para que se exprese el fenotipo transformado. Por tanto, este tipo de alteración genética es el candidato ideal para el empleo de técnicas de reemplazo genético que pretenden transferir una copia del gen normal a las células tumorales y así restablecer una función perdida. En la actualidad un buen número de protocolos de terapia genética se basan en la transferencia de p53 normal mediante retrovirus y adenovirus recombinantes, o por inyección directamente en los tumores de ADN purificado. Un avance importante en este campo ha sido el desarrollo de un tipo de adenovirus que solamente se replica en células que contienen versiones mutadas de p53, a las que termina matando. En protocolos activos de los que se tiene suficiente información se ha llegado a observar la disminución del tamaño de los tumores en un 25% de los pacientes, principalmente en casos de carcinoma hepatocelular y carcinoma de pulmón (NSLCC = no small lung cells carcinoma), sin efecto secundario aparente. La limitación principal de esta técnica es la falta de vectores que permitan el tratamiento sistémico sin provocar una respuesta inmune anti-vector en los pacientes.

TERAPIA CON GENES QUE ESTIMULAN LA SENSIBILIDAD A FÁRMACOS CITOTÓXICOS (GENES SUICIDAS)

Estos protocolos se basan en la transferencia a las células tumorales de un gen cuyo producto es capaz de metabolizar un fármaco inactivo y convertirlo en un derivado tóxico que mata las células en que se generó. En la actualidad hay una serie de protocolos activos que emplean principalmente dos sistemas

enzimáticos. La timidin quinasa derivada del virus del herpes (HSV-*tk*), que genera derivados trifosfato del ganciclovir que inhiben la síntesis de ADN, y la citosina deaminasa (CD) derivada de la *Escherichia coli*, que convierte la 5-fluorocitosina (5-FC) en 5-fluorouracilo (5-FU), un conocido agente quimioterápico. Un componente importante en el mecanismo de acción antitumoral de estas técnicas radica en la difusión de los productos citotóxicos de las células en que se generaron a las células que las rodean (el denominado *ibystander effects*, en la bibliografía en inglés o *camicase*). De este modo, el número de células tumorales destruidas es superior al de células que recibieron el gen responsable de la conversión metabólica de los productos citotóxicos.

El gen de la citosina deaminasa se ha utilizado principalmente en protocolos diseñados para el tratamiento de metástasis hepáticas de tumores gastrointestinales, empleando el promotor del gen de la alfa-fetoproteína o del antígeno carcinoembrionario (CEA) para favorecer la expresión en el hígado. Aunque los resultados fueron inicialmente alentadores, el mayor problema de este tipo de protocolo es el desarrollo de resistencia a 5-FU por las células tumorales, que ocasiona una reducción significativa del efecto inhibitorio del desarrollo tumoral. En la actualidad, el empleo del gen CD ha sido prácticamente abandonado, aunque se realizan esfuerzos a nivel pre-clínico para combinar protocolos basados en la transferencia del gen CD y otras modalidades de terapia genética, que se mencionaran más adelante, diseñadas especialmente para modular la resistencia a agentes quimio terapéuticos.

El gen HSV-*tk* se ha utilizado, y se sigue utilizando, en el tratamiento de varios tipos de tumores, incluyendo tumores primarios localizados como gliomas, mesotelomas o carcinomas de próstata, metástasis hepáticas y peritoneales. En la actualidad hay decenas de protocolos activos basados en el uso del gen HSV-*tk*. En general los resultados de los

diversos protocolos parecen indicar que aunque se pueden alcanzar niveles significativos de supresión del crecimiento tumoral, el nivel de curación alcanzado con estos tratamientos es realmente bajo. La limitación más importante parece ser la consecución de niveles adecuados de transferencia del gen a las células tumorales y, por consiguiente, la magnitud del efecto, "ibystander". Además, una posible solución de este problema, como sería la inyección intravenosa o intra peritoneal, tiene a su vez otra limitación importante, ya que puede resultar en lesiones hepáticas graves. Igual que con el caso del gen CD, la aplicación futura del gen HSV-tk puede depender de su empleo en combinación con otras modalidades de terapia contra el cáncer, incluyendo otras variedades de terapia genética.

TERAPIA CON GENES QUE AUMENTAN LA RESISTENCIA DE LAS CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS A FÁRMACOS CITOTÓXICOS

Esta técnica es un ejemplo claro de la utilización de protocolos de terapia genética para potenciar la acción antitumoral de otras modalidades de tratamiento del cáncer. La técnica es un ejemplo claro de la utilización de protocolos de terapia genética para potenciar la acción antitumoral de otras modalidades de tratamiento del cáncer. La técnica se basa en la transferencia del gen MDRI *ex vivo* a células de la médula ósea, y luego reinyectarlas a los pacientes. El producto del gen NWRI es una glicoproteína localizada en la membrana celular, que bombea los agentes citotóxicos al exterior de las células. La idea es proteger a las células hematopoyéticas del efecto tóxico que causarían dosis de agentes quimio terapéuticos superiores a las normales. De este modo se podría incrementar la eficacia antitumoral de la quimioterapia, al ser posible el uso de dosis más elevadas de los fármacos antitumorales, pero evitando el aumento paralelo de efectos secundarios para los pacientes. En la actualidad existen varios protocolos activos que utilizan diversos vectores para transferir el

gen MDRI a tumores de mama o de ovario tratados con taxol, u otros tumores tratados con adriamicina, vincristina y actinomicina D. Aunque aún es temprano para evaluar los resultados de estos protocolos, hay que considerar que pueden existir ciertas limitaciones como, por ejemplo, que células tumorales presentes en la médula ósea reciban el gen MDRI y causen la aparición de tumores resistentes al tratamiento al ser reinyectadas en los pacientes, o que el uso de dosis elevadas de agentes quimio terapéuticos resulte en efectos secundarios por cito toxicidad en tejidos no hematopoyéticos, entre otros.

INMUNOTERAPIA GENÉTICA.

Sin lugar a dudas, el grupo más numeroso de protocolos de terapia genética del cáncer activos hasta la actualidad se encuadran dentro del concepto general de inmunoterapia genética. Aunque con diferentes variaciones de tipo técnico, el objetivo fundamental de todos estos protocolos es la estimulación de la respuesta inmune de los pacientes contra el tumor primario o las lesiones metastásicas. La idea consiste en modificar genéticamente ya sea las células tumorales, los linfocitos T o las células dendríticas introduciéndoles genes apropiados, cuya expresión resulte en un incremento de la respuesta inmune. Uno de los métodos empleados más frecuentemente consiste en la administración a los pacientes de células tumorales a las que se han transferido genes que codifican determinadas citoquinas (IL-2, IL-4, IL-7, IL-12, TNFA, IFN-G o GM-CSF) u otros genes como los que codifican ciertas moléculas que tienen función co-estimuladora de la respuesta inmune, facilitando la presentación de antígenos por componentes del sistema de histocompatibilidad. La combinación de citoquinas y moléculas co-estimuladoras ha generado resultados esperanzadores. En particular, el uso simultáneo de IL-2 y de B7 como molécula co-estimuladora, aumenta la activación de las células T a través de la interacción de B7 con el receptor de superficie CD28.

Otro método de inmunoterapia genética consiste en la transferencia de genes de citoquinas a linfocitos infiltrantes de tumores (TILs). Estos protocolos se basan en la idea de que, puesto que los TILs tienden a localizarse en asociación con células tumorales, se puede incrementar la concentración local de citoquinas en el tumor y de este modo evitar los conocidos efectos secundarios que causaría la administración sistémica de las mismas. A pesar de haberse obtenido resultados clínicos algo alentadores con este método, su atractivo como opción terapéutica se ha visto disminuido, al menos por el momento, debido a experimentos realizados con células a las que se les introdujeron marcadores selectivos (resistencia al antibiótico neomicina). El hecho de que los TILs recuperados de los tumores después de reinyectar los linfocitos resistentes a neomicina no fueran en su mayoría resistentes al antibiótico ha puesto en duda la noción de que los TILs viajan predominantemente a los tumores.

Un grupo cada vez mayor de protocolos de inmunoterapia genética se basan en la transferencia, *ex vivo*, directamente a las células dendríticas, que son precisamente las células del sistema inmunitario que se especializan en la presentación de antígenos, con genes que codifican antígenos tumorales (CEA y otros) o incluso ARN total de las células tumorales; la re-infusión de las células dendríticas modificadas causa la activación de linfocitos T citotóxicos contra los tumores. El mecanismo de estimulación de la respuesta inmunológica por este método es objeto de debate en la actualidad, pero parece claro que esta técnica tiene gran potencial. La versión más reciente, que el uso de ARN total en lugar de un gen individuales de las células tumorales, ha demostrado ser efectiva incluso cuando el ARN se inyecta directamente en el tumor, sin ningún tipo de vector especializado para su transferencia. Además, al utilizar ARN total, tiene la ventaja de permitir la expresión en las células dendríticas de numerosas proteínas específicas de las células tumorales, con lo que se previene en buena

parte el posible efecto negativo debido a la heterogeneidad de la expresión de antígenos tumorales en las células cancerosas.

En conjunto, los diversos protocolos de inmunoterapia del cáncer presentan una serie de problemas que disminuyen su nivel de eficacia. En primer lugar, desde un punto de vista de aplicación práctica y de cara a su posible empleo de forma generalizada, todos estos protocolos implican una seria inversión en tiempo y en dinero, al incluir fases *in vivo* (colectión y re-inyección de células de los pacientes) y *ex vivo* (cultivo celular, construcción de vectores recombinantes, transferencia genética, selección de las células que recibieron el gen transferido, y cultivo de las mismas hasta tener suficientes células para la re-inyección). En segundo lugar, la eficacia terapéutica de protocolos de los que se ha podido obtener información suficientemente significativa sobre la respuesta de los pacientes al tratamiento parece depender mucho del estadio del desarrollo tumoral, basándose en parámetros como el tamaño de los tumores y de la existencia o ausencia de metástasis, al comienzo del tratamiento, casi exclusivamente en casos de tumores pequeños no metastásicos se pudieron observar resultados positivos. Por último, se conocen muy pocos antígenos tumorales específicos cuya participación en el reconocimiento por el sistema inmunitario se haya demostrado de forma concluyente. A pesar de que el desarrollo futuro de técnicas como la transferencia de RNA tumoral a células dendríticas podría disminuir considerablemente la magnitud de este problema, en la actualidad el repertorio de antígenos tumorales individuales que se pueden utilizar en inmunoterapia es muy reducido, lo que sugiere que parte de la investigación futura debería centrarse en la detección y caracterización de antígenos tumorales nuevos, en particular aquellos que puedan participar en procesos de rechazo de células tumorales.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Tal vez la acusación más seria que se ha hecho

en contra de la utilización clínica de técnicas de terapia genética haya sido el que los protocolos se hayan usado sin rigor científico suficiente, más motivados por las prisas de muchos de haber sido los primeros en alcanzar la gloria en este campo, que como resultado de la aplicación sería de conocimientos básicos sólidamente demostrados acerca de la respuesta del organismo humano a tratamientos de eficacia contrastada a nivel pre-clínico, en modelos animales relevantes. El análisis crítico de la información presentada brevemente en esta revisión y de los resultados detallados publicados cada vez más frecuentemente en revistas especializadas deja claro que la acusación de falta de rigor científico está justificada, pero solo en parte. No se puede devaluar automáticamente la cantidad enorme de experimentos realizados a nivel molecular y celular o en modelos animales. La investigación básica se ha llevado a cabo, y se seguirá llevando a cabo, con el rigor científico apropiado. Es la aplicación al organismo humano la que se realizó sin la información suficiente, y cuyas expectativas han resultado en la situación actual de pesimismo casi generalizado.

La recomendación de los expertos consultados por los N.I.H. es, por tanto, tremendamente lógica, concentrar más esfuerzos en comprender los mecanismos moleculares del cáncer (en sus múltiples manifestaciones) y desarrollar o mejorar técnicas de transferencia de genes, disminuyendo por ahora el énfasis en las aplicaciones terapéuticas. En algunos círculos de investigadores básicos y clínicos estas recomendaciones se han interpretado como una prohibición de la terapia genética del cáncer, pero ésta no es una **visi—n** realista de las mismas. La lectura detenida de los documentos redactados por los dos comités asesores de los N.I.H. indica que lo que se pretende no es parar de golpe la terapia genética del cáncer, sino cambiar su rumbo, sugiriendo áreas que necesitan desarrollo y directrices para la definición y consecución de objetivos a mediano y largo

plazo. Se trata de disminuir el nivel excesivo de optimismo que se había creado de forma injustificada, y de replantear las expectativas futuras tanto de la comunidad científica como de la población en general para evitar caer en sueños imposibles.

El desarrollo y la mejora de vectores para la transferencia de genes aparece como un área de investigación cuya importancia es crítica para el futuro de la terapia genética del cáncer. En concreto, la investigación debe centrarse en:

- (a) Modificar los vectores de origen viral para reducir su toxicidad e inmunogenicidad.
- (b) Aumentar la eficiencia de los vectores de origen no vírico para la transferencia genética.
- (c) Incrementar la especificidad de los vectores por las células o tejidos diana y.
- (d) Controlar los niveles y la duración de la expresión de los genes en las células diana una vez transferidos.

En realidad, lo ideal sería poder llevar a cabo toda esta línea de investigación en humanos, pero no es posible por razones obvias de tipo ético. Por tanto, una parte importante de la investigación futura debe incluir el establecimiento de modelos animales nuevos que reflejen lo más fielmente posible la situación humana. Sistemas experimentales basados en el uso de animales transgénicos en sus diferentes modalidades que podrían ser modelos ideales para predecir no solo si una estrategia determinada sería factible y eficaz, sino también para definir las condiciones óptimas en que se podría aplicar en humanos.

Naturalmente el desarrollo de nuevos vectores y el establecimiento de nuevos modelos animales van a llevar tiempo. Mientras tanto, la mejor opción para el avance de la terapia genética del cáncer podría ser la puesta en marcha de protocolos clínicos en que se combinen aspectos de terapia genética suficientemente contrastados a nivel pre-clínico con otras modalidades de tratamiento contra el cáncer. Existen datos que apoyan el uso de protocolos de terapia genética combinada: se ha demostrado un

claro sinergismo combinando la terapia basada en la transferencia del gen supresor de tumores *p53* y el cisplatino (CDDP) en el tratamiento de tumores humanos de pulmón implantados en ratones desnudos, o la terapia basada en la combinación de la transferencia de los genes *HSV-tk* o *CD* con la radiación, en el control de varios tipos de tumores humanos en estadios de malignidad avanzados. La aplicación de este tipo de combinaciones de terapia genética y otras modalidades terapéuticas podría, cuando menos, proporcionar datos importantes sobre la respuesta del organismo humano al tratamiento, y si "como se mencionó anteriormente" se aplicase a muestras de pacientes escogidos utilizando criterios más adecuados que los seguidos hasta la actualidad, podría resultar en efectos curativos mucho más significativos que los obtenidos mediante la aplicación de protocolos basados exclusivamente en técnicas de terapia genética, sin combinarlas con otros tratamientos.

En conclusión, a pesar de toda la propaganda en contra y el clima de pesimismo reinante de eventos respecto a los resultados obtenidos, la terapia genética del cáncer ni se ha terminado, ni va a desaparecer. Al contrario, si se aplica criterios rigurosamente científicos, podría encontrarse en el umbral de la consecución de sus mejores éxitos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Trends Biochem Scie 19:83,1994.
- 2.- Cell Biogenetic Mlecular Cancer 1993;75:1027
- 3.- Gillet CE, Barnes DM. Cell cycle. J Clin Pathol: Mod Pathol 1998;51:310-316.
- 4.- Morgan DO. Cyclin-dependent Kinasa: engines, clocks and microprocessors. Ann Rev Cell Dev Biol 1997;13:261-91.
- 5.- Solomon MJ, Lee T, Kirschner MW. Role of phosphorylation in p34 CDC2 activation: identification of an activating kinasa. Mol Biol Cell 1992;3:13-27.
- 6.- Chellappan SP, Giordano A, Fisher PB.

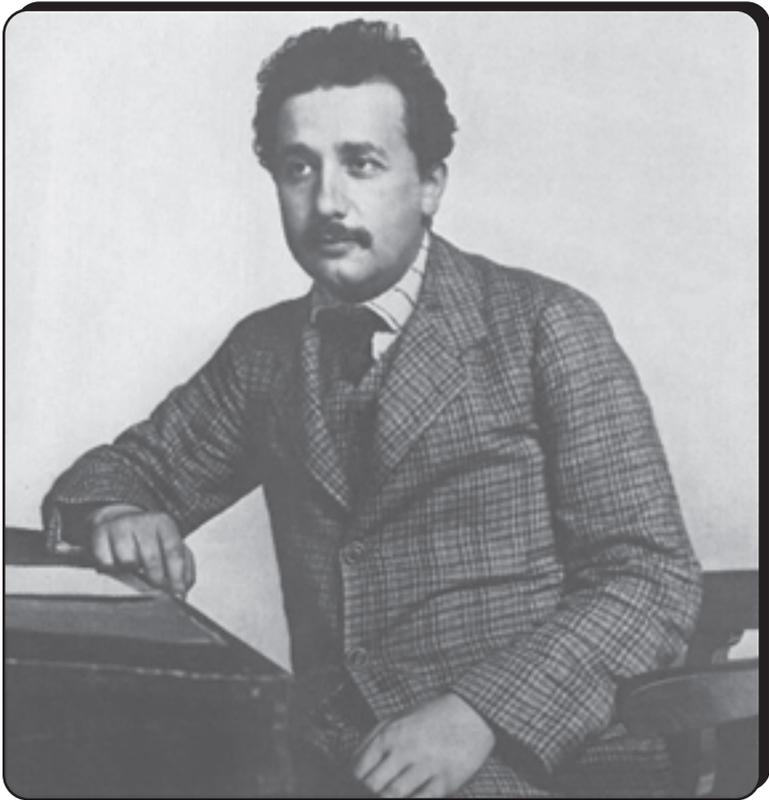
Role of cyclin-dependent kinasa and their inhibitors in cellular differentiation and development. IN: Vogt PK, Reed SI eds. Cyclin dependent Kinasa CCDk) in inhibitors. Berlin: Springer-Verlog, 1998:57-105.

- 7.- Sherr CJ. D-type cyclins. Trends Biochem Scie 1995;20:187-190.
- 8.- De Feo-Jones D, Huang PS, Jones RE, Haskell KM, Vuocolo GA, Hanotik MG, Huter HE, Oliff A: Cloning of cDNAs for cellular proteins that bind to the retinoblastoma gen product. Nature 1991, 352:251-254.
- 9.- Stillman B. Cell cycle control of DNA replicatinon. Science 1996;274:1659-64.
- 10.- Mc Gowan CH, Russel P. Cell cycle regulation of human WEE1. EMBO F 1995;14:2166-75.
- 11.- Morgan DO. Principles of CDK regulation. Nature 1995;374:131-4.
- 12.- Castan MB, Onkyekwere O, Sidransky D, Vogelstein B, Craig RW. Participation of p53 protein in the cellular response to DNA damage. Cancer Res 1991, 51:6304-6311.
- 13.- Johnson DJ, Schwarz JK, Nevins JR. Expression of transcription factor E2F1 induces quiescent cells to enter S phase. Nature 1993;365:349-352.
- 14.- Momand J, Zambetti GP, Olson DC, Geroge D, Levine AJ. The mdm-2 oncogene product forms a complex with the p 53 protein and inhiits p53 mediated trasnactivation. Cell 1992;69:1237-1245.
- 15.- Nature 1995;375:694-698.
- 16.- Cordon Cardo C. Mutation of cell cycle regulators. Biological and clinical implications for human neoplasia. AJP 1995;147: 545-558.
- 17.- Harper JW, Adami GR, WeiN, KeyomarsiK, Elledge SJ. The p21 CDK-interacting protein Cip 1 is a potent inhibitor of Gq cyclin-dependent kinasa. Cell 1993;75:805-816.
- 18.- Bishop JM, Hanafusa H. Proto-oncognes in normal and neoplastic cells. In: Bishop M and Weinberg R eds. Scientific American Molecular Oncology New York: Scientific American Inc. 1996:66-73.
- 19.- Pawson T. The biochemical mechanisms

- of oncogen action. In: Bishop M and Weinberg R eds. Scientific American Molecular Oncology New York: Scientific American Inc. 1996:85-109.
- 20.- Fearon ER. Genetic lesions in human cancer. In: Bishop M and Weinberg R eds. Scientific American Molecular Oncology New York: Scientific American Inc. 1996:143-177.
 - 21.- Fisher R, Lescoe MK, Rao MRS, et al. The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpoliposis colon cancer. *Cell* 1993;75: 1027.
 - 22.- Thibodeau SN, Bren G, Schaid D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science* 1993;260:816.
 - 23.- Kim NW, Piatyszek MA, Prowse KR, et al. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science* 1994; 266: 2011.
 - 24.- Fox SB, Gatter KC and Harris AL. Tumor angiogenesis. *JPathology* 1996;179: 232-237.
 - 25.- Conry RM, Lobuglio AF, Curiel DT. Polynucleotide-mediated immunization therapy for cancer. *Semin Oncol* 1996; 23: 135-147.
 - 26.- Friedmann T. Human gene therapy - an immature genie, but certainly out of the bottle. *Nature Med* 1996, 2.. 144-147.
 - 27.- Gibson I. Antisense approaches to the gene therapy of cancer- "Reenac". *Cancer*
 - 28.- *Metastasis Rev* 1996; 15: 287-299.
 - 29.- Hall SJ, Chen S-H, Woo SLC. The promise and reality of cancer gene therapy. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 785-789.
 - 30.- Hargest R, Williamson R. Prophylactic gene therapy for cancer. *Gene Ther* 1996.1 3: 97-102.
 - 31.- Harris CC. Structure and function of the p53 tumor suppressor gene: clues or rational cancer therapeutic strategies. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1442-1455,
 - 32.- Huang @S, He'imbrook DC. Oncogene products as therapeutic targets for cancer. *Curr Opin Oncol* 1997, 9: 94- 100.
 - 33.- Hwu P. Current challenges in cancer gene therapy. *J Intern Med* 1997; 242 (Suppl, '7419),... 109-114.
 - 34.- Irie A, Kijima H, Ohkawa T, Bouffard DY, Suzuki T, Curcio LD et al. Anti-
 - 35.- 'bozymes for cancer gene therapy. *Adv Pharmacol* 1997; 40: 2
 - 36.- oncogene ri 07-257@ Lashford LS. Possibilities of gene therapies for cancer. *Arm Med* 1997; 29: 1-4.
 - 37.- Liu M. Transfected human dendritic cells as cancer vaccines. *Nature Biotechnol* 1998, 16: 335-336.
 - 38.- Mastrangelo MJ, Berd D, Nathan FE, Lattime EC. Gene therapy for human cancer: an essay for clinicians. *Semin Oncol* 1996.1 23: 4-21.
 - 39.- Nair SK, Boczkowski D, Morse M, Cumming RI, Lyerly HK, Gilboa E. Induction of primary carcinoembryonic antigen (CEA)-specific cytotoxic T lymphocytes in vitro using human dendritic cells transfected with RNA. *Nature Biotechnol* 1998.1, 16: 364369.
 - 40.- Orkin SH, Motuisky AG. Report and recommendations of the panel to assess the NIH investment in research on gene therapy. *NIH Panel Report*, 1996.
 - 41.- Parmiani G, Arienti F, Sule-Suso J, Melani C, Colombo MP, Ramakrishna V et al. Cytokine-based gene therapy of human tumors. An overview. *Folia Biol* 1996. 42: 305309.
 - 42.- Roth JA, Cristiano RJ. Gene therapy for cancer: what we have done and where are we going? *J Natl Cancer Inst* 1997, 89: 21-39.
 - 43.- Runnehaum IB. Basics of cancer gene therapy. *Anticancer Res* 1997; 17: 2887-2890.
 - 44.- Scott RE. Differentiation, differentiation/gene therapy and cancer. *Pharmacol Ther* 1997; 73: 51-65.
 - 45.- Verma I. Gene therapy: hopes, hypes and hurdles. *Molec Med* 1994; 1: 2-3.
 - 46.- Vile RG. Gene therapy for cancer, the course ahead. *Cancer Metastasis Rev* 1996; 15: 403-410.
 - 47.- Vile RG, Diaz RM, Castleden S, Chong H. Targeted hene therapy for cancer: herpes simplex virus thymidine kinase mediated cell killing leads to anti-tumour immunity that can be augmented by co-expression of cytokines in the tumor cells.

- Biochem Soc Trans 1997, 25. 717-722.
- 48.- Wwichselbaum RR, Kufe D. Gene therapy of cancer. Lancet 1997, 349 (Suppl 11). 1 012.
- 49.- Whartenby KA, Abraham GN, Calabresi PA, Abboud CN, Calabresi P, Marrogi A, Freeman SM. Gene-modified cells for the treatment of cancer. Pharmacol Ther 1995; 66: 175-190
- 50.- Yang NS, Sun WH, McCabe D. Developing particle-mediated gene-transfer technology for research into gene therapy of cancer. Mol Med Today 1996.1 2 -. 476-48 1.
- 51.- Zhang J, Russell SJ. Vectors for cancer gene therapy. Cancer Metastasis Rev 1996, 15. 385-401.

Una bella dama conociendo el intelecto de este destacado científico, le planteó la siguiente posibilidad:
Señor con su inteligencia y con mi belleza tendríamos hijos perfectos
A lo que Albert contestó:
Señorita ¿no ha pensado en la posibilidad de que resulten con mi belleza y con su inteligencia?



La imaginación suele ser tan importante como el conocimiento
Albert Einstein



LEUCEMIAS EN ADULTOS

DRA. JULIA SORIA SILVA,
DR. PATRICIO HIDALGO DILLON,
DR. EDWIN CEVALLOS BARRERA.

Capítulo 3

GENERALIDADES

La leucemia es la proliferación maligna de las células hematopoyéticas (1), cuya acumulación progresiva se acompaña de una disminución en la producción de los elementos sanguíneos normales (2).

CLASIFICACIÓN

Se clasifica en dos amplios grupos, con base en la agresividad de la enfermedad: 1) aguda y 2) crónica. Estos dos grupos se subclasifican en mieloides y linfoides de acuerdo al origen de la clona de la célula progenitora leucémica. Por tanto, con el uso de estos dos sistemas de clasificación que vinculan la agresividad de la enfermedad y el origen de la célula, se reconocen cuatro tipos de leucemia: Leucemia mielóide aguda (LMA), Leucemia mielocítica crónica (LMC), Leucemia linfoblástica aguda (LLA) y Leucemia linfocítica crónica (LLC).

De cada clasificación principal pueden identificarse subtipos adicionales, con base en criterios morfológicos, citoquímicos, inmunológicos y citogenéticos de las células malignas. Las leucemias agudas que afectan a las líneas celulares mielocítica, monocítica, eritrocítica o megacariocítica, se clasifican como subtipos de leucemia mielóide aguda, ya que estos tipos celulares se desarrollan de la célula progenitora común UFC- GEMM (3).

Además de lo señalado antes, se reconocen otros tres subtipos de leucemia aguda: de línea celular mixta, indiferenciada y de la célula asesina natural / mielóide (4). La leucemia de línea celular mixta, como su nombre lo implica, se caracteriza por blastos tanto linfoides como mieloides.

La leucemia indiferenciada se distingue por blastos que no se pueden identificar como linfoides o mieloides mediante las técnicas conocidas en la actualidad. La leucemia de la célula asesina natural / mielóide coexpresan antígenos mieloides y antígenos vinculados con la célula NK mientras carecen de HLA-DR y antígenos vinculados con linfocitos T, CD3 y CD8, la mayor parte de casos semejan morfológicamente la LMA M3 B, con membranas nucleares invaginadas, cantidades de citoplasma de escasa a moderada, gránulos azurófilos de finos a moderadamente gruesos, mieloperoxidasa finamente granulosa y positividad a Sudán negro B. No muestran la t (15; 17) ni la fusión PML/RAR alfa.

EPIDEMIOLOGIA

En varios estudios epidemiológicos ha sido difícil cuantificar el grado de exposición a varios alteraciones ambientales. Los estudios epidemiológicos son ahora conducidos en grandes poblaciones de pacientes relacionando las características morfológicas, citogenéticas e inmunofenotípicas.

Se relaciona el tabaquismo, radiaciones electromagnéticas, infecciones de la infancia, marihuana durante el embarazo (niños con leucemia), exposición a bajas dosis de radiación nuclear, y un número de riesgos químicos. También se ha dado importancia a la exposición a carcinógenos en el lugar de trabajo y el fenómeno de exposición parenteral ocurrido antes del nacimiento de un niño afectado y como podría resultar en mutaciones en los gametos.

No es frecuente la leucemia y relación familiar, excepto entre gemelos idénticos en los cuales se observa frecuencia aumentada

en los 6 meses del diagnóstico de un niño afectado (5).

Las leucemias y linfomas en Estados Unidos representan el 8% de todos los cánceres masculinos y 6% de todos los cánceres femeninos. Las muertes varían de 3.8 por 100 mil en mujeres y de 6.3 por 100 mil en los varones. El promedio de la incidencia de leucemia aguda en la población general es de 1 a 3 casos por cada 100 mil habitantes/año, con ligero predominio masculino. La leucemia aguda linfoide en el adulto constituye aproximadamente el 15 al 20% de las leucemias agudas. La leucemia aguda mieloide evidencia una incidencia que aumenta exponencialmente con la edad; de menos de un caso por 100 mil habitantes/año para personas de menos de 30 años a 14 por 100 mil a los 75 años.

ETIOLOGIA

No hay un antígeno de superficie específico que pueda ser detectado por anticuerpos monoclonales disponibles, aunque algunos productos proteicos de mutaciones como los oncogenes *ras* y *fms* y algunas translocaciones han sido recientemente descritas. Es posible que los productos proteicos alterados producidos por esos genes tengan un rol en la patogénesis, proliferación, o progresión y podría servir como marcadores en algunos pacientes.

Los complejos mecanismos que producen el bloqueo en la diferenciación no han sido bien definidos. Hay riesgo aumentado de leucemia en pacientes con desórdenes genéticos tales como la anemia de Fanconi, que se asocia con inestabilidad cromosómica, y el daño al DNA representa la lesión primaria.

Agentes que inducen daño en el DNA y virus que pueden ser incorporados dentro del DNA han sido asociados con leucemia aguda, por ejemplo la leucemia/linfoma de células T asociada con infección de HTLV-1 así como desórdenes linfoproliferativos de células B (linfoma/leucemia de Burkitt) y

desórdenes asociados con la infección del virus de Epstein-Barr. Los retrovirus RNA también son leucemogénicos en muchas especies, incluyendo pollos, ratones, gatos y vacas.

Las leucemias ocurren con frecuencia incrementada después de exposición a radiaciones, también después de ciertos tipos de quimioterapia y con exposición continua al benceno. Sin embargo, estos factores son identificados en solo una pequeña fracción de pacientes con leucemia aguda.

LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA (LLA)

Esta enfermedad es causada por una acumulación de linfoblastos, es la enfermedad maligna más común en niños pequeños con dos picos de incidencia, uno entre los 2 y 5 años de edad y otro en mayores de 40 años.

CLINICA

SINTOMAS Y SIGNOS

El inicio de la enfermedad suele ser abrupto y continua de manera progresiva. Las características clínicas son secundarias a dos factores:

- 1.- Falla de la médula ósea con anemia, trombocitopenia y neutropenia.
- 2.- Infiltración de otros órganos con dolores óseos, linfadenopatías, esplenomegalia moderada, hepatomegalia y síndrome meníngeo, en pocas ocasiones infiltración a testículo o compresión mediastinal.

EXAMENES DE LABORATORIO

Los estudios de laboratorio deben incluir examen de la sangre periférica, aspirado de médula ósea, estudio citoquímico, genético e inmunofenotipificación. Así como estudio de líquido cefalorraquídeo, bioquímica sanguínea para buscar hiperuricemia, aumento de la deshidrogenasa láctica y

menos comúnmente hipercalcemia, las pruebas de función del hígado y riñón como dato previo al tratamiento

citoquímica. (tabla 1)

ESTUDIOS DE IMAGEN

RAYOS X.- Las radiografías pueden mostrar aumento del mediastino por agrandamiento del timo o ganglios de las leucemias de células T, también podría encontrarse lesiones líticas óseas.

TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTARIZADA.- Tiene utilidad únicamente para descartar o confirmar infiltración a tejidos santuarios como son: Sistema Nervioso Central, testículo, retina o globo ocular, etc.

CLASIFICACIÓN:

Se toma en cuenta la clasificación FAB, en base a la morfología de las células y la

CLASIFICACION INMUNOFENOTIPICA

El grupo cooperativo MIC (morfología, inmunología, citogenética), publicó en 1986 directrices que consideraban, en relación con la categoría B o T de la leucemia aguda, el cariotipo, los marcadores inmunológicos y la morfología FAB. La tabla 2 nos ilustra los detalles de esta clasificación.

TRATAMIENTO

Una vez establecido el diagnóstico de leucemia aguda, durante las siguientes 24 a 48 horas se prepara al paciente para iniciar la quimioterapia citotóxica, ya que cuanto mejor estado general tenga el paciente más capaz será de tolerar la quimioterapia.

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE LAS LEUCEMIAS LINFOBLÁSTICAS AGUDAS SEGÚN EL GRUPO FAB			
CRITERIOS CITOLÓGICOS	TIPO MORFOLÓGICO		
	L1	L2	L3
TAMAÑO CELULAR	PREDOMINIO DE CÉLULAS PEQUEÑAS	CÉLULAS GRANDES Y HETEROGÉNEAS	CÉLULAS GRANDES Y HOMOGÉNEAS
CROMATINA	HOMOGÉNEA	VARIABLE HETEROGÉNEA	HOMOGÉNEA Y EN FINO PUNTEADO, MITOSIS >5%
FORMA DEL NUCLEO	REGULAR OCASIONALMENTE HENDIDO O CON INDENTACION	IRREGULAR, GENERALMENTE HENDIDO O INDENTADO	REGULAR, OVAL O REDONDO
NUCLEOLOS	NO VISIBLES O PEQUEÑOS Y ATENUADOS	UNO O MÁS, A MENUDO PROMINENTE	UNO O MÁS, A MENUDO PROMINENTE
CITOPLASMA	ESCASO	VARIABLE MODERADAMENTE ABUNDANTE	MODERADAMENTE ABUNDANTE
BASOFILIA CITOPLASMÁTICA	LIGERA	VARIABLE	MUY INTENSA
VACUOLIZACIÓN	HABITUALMENTE AUSENTE	HABITUALMENTE AUSENTE	PROMINENTE
HISTOQUÍMICA			
PAS	(+) EN GRUMOS	(+) EN GRUMOS	NEGATIVA
FOSFATASA ÁCIDA	(+) EN T	(+) EN T	NEGATIVA

TABLA 2. CLASIFICACIÓN MIC DE LAS LEUCEMIAS LINFOBLÁSTICAS AGUDAS				
FENOTIPO B				
Categoría y cariotipo	Marcadores celulares			
	CD19	TdT	CALLa (CD10)	FAB
LLA precursor B precoz t(4;11) t(9;22)	+	+	-	L1, L2
LLA común 6q-, casi haploide, t o del (12p), t(9;22)	+	+	-	L1, L2
LLA pre B t(1;19), t(9;22)	+	+	-	L1
LLA B t(8,14), t(2;8), t(8;22), 6q-	+	-	+/-	L3
FENOTIPO T				
Categoría y cariotipo	CD7	CD2	TdT	FAB
LLA pre T	+	-	+	L1, L2
LLA T T(11;14), 6q-	+	+	+	L1, L2

Terapia de soporte general:

- 1.- Inserción de un catéter venoso central para dar la quimioterapia, productos sanguíneos, antibióticos IV y para toma de muestras.
- 2.- Administración de fluidos IV (diuresis 100ml/h) y alopurinol, a veces con alcalinización de la orina para prevenir el síndrome de lisis tumoral. Monitoreo de electrolitos séricos.
- 3.- Soporte hemorrápico de acuerdo a necesidad.
- 4.- Profilaxis y tratamiento de infección por neutropenia severa, predominantemente por bacterias Gram positivas (estafilococo, estreptococo), gram negativas (pseudomona aeruginosa, E coli, proteus, klebsiella y anaerobios).
- 5.- Prevención del vómito.
- 6.- Control de las menstruaciones con medroxiprogesterona.
- 7.- Prevención de embarazos.
- 8.- Apoyo psicosocial.
- 9.- Optimización de la enfermedad comórbida.

Terapia Específica:

La terapia específica de la LLA es la quimioterapia y a veces la radioterapia. Los

objetivos de la quimioterapia son erradicar el clon leucémico y restablecer la hematopoyesis normal en la médula ósea. Hay que recordar dos principios: a) solamente se observa una supervivencia a largo plazo en aquellos pacientes en los que se consigue una respuesta completa y b) con excepción del trasplante de médula ósea como tratamiento de rescate, la respuesta al tratamiento inicial predice el destino del paciente.

Los protocolos difieren en infantes, niños y adultos considerando que tienen diferente pronóstico.

Aunque el tratamiento de la leucemia es tóxico y la infección es la principal causa de muerte, el tiempo medio de supervivencia de una leucemia no tratada es de 2 a 3 meses. Las dosis de la quimioterapia no deben reducirse nunca debido a la citopenia, puesto que dosis reducidas todavía producen los efectos secundarios no deseados y no tienen el potencial para erradicar el clon leucémico

La quimioterapia es usada en varias fases las cuales usualmente tienen 4 componentes:

Inducción de la remisión:

Es la quimioterapia inicial intensiva que se

administra para erradicar el clon leucémico e inducir remisión definida como conteaje de blastos menor de 5% en médula ósea, conteajes sanguíneos normales en sangre periférica y sin otro signo o síntoma de enfermedad. Prednisona o dexametasona, vincristina y asparaginasa son las drogas usualmente usadas y son muy efectivas para adquirir una remisión sobre el 90% de niños y en un 80 a 90% de adultos (en quienes la daunorrubicina es también adicionada).

Se debe recordar que remisión no es lo mismo que curación, pero pacientes que fallan en alcanzar la remisión tienen un pobre pronóstico.

Fase de postinducción, consolidación/intensificación: Trata de conseguir la remisión completa en un intento mayor de erradicar las células leucémicas residuales aunque indetectables. Usa altas dosis de poliquimioterapia, típicamente los protocolos usan vincristina, ciclofosfamida, citarabina, daunorrubicina, etopósido, tioguanina o mercaptopurina dadas como bloques en diferentes combinaciones a las mismas o similares dosis que las utilizadas para inducir la remisión.

Terapia dirigida al Sistema Nervioso Central: Pocas drogas dadas sistémicamente alcanzan el líquido cefalorraquídeo, por lo tanto es requerido un tratamiento específico. Las opciones son dar altas dosis de metotrexato IV, metotrexato intratecal o citarabina o irradiación craneal. Pruebas clínicas aún comparan estos regímenes.

Fase de mantenimiento: Son dosis bajas de fármacos diseñadas para administrarse ambulatoriamente por meses o años.

Este es dado por 2 años en niñas y en adultos y por tres años en niños con dosis diarias orales de mercaptopurina y dosis semanales de metotrexato y refuerzos IV cada tres meses.

Tratamiento de recaída:

Es insatisfactorio, si esta ocurre luego de iniciada la quimioterapia, el resultado es muy pobre. Es usual dar quimioterapia y luego trasplante de células madre usando donante de células madre histocompatible. Se considera también el trasplante autólogo con células madre en primera o segunda remisión (7).

RADIOTERAPIA

Una vez obtenida la remisión medular, el problema que se plantea es la persistencia de algunos focos leucémicos extramedulares subclínicos que pueden dar lugar a recidivas. En la LLA, el sitio más frecuente de recidiva es el sistema nervioso central y las gónadas.

En el primer caso por la existencia de la barrera hematoencefálica, y en el segundo por la menor temperatura testicular, se explica una menor eficacia de los antineoplásicos.

PROFILAXIS DEL SNC

Casi el 50% de los pacientes afectados de LLA en remisión presentarán una recidiva de origen meníngeo si no se tratan convenientemente.

La irradiación al encéfalo con una dosis de 24Gy en 12 fracciones, asociado a la utilización de metotrexato intratecal, reduce las recidivas a un 5%.

INFILTRACION AL SNC

En el caso de la meningitis leucémica, se pueden dar dos situaciones:

1.- Si el paciente no ha recibido tratamiento previo con radioterapia, puede recibir irradiación de tratamiento al eje cráneo espinal, más metotrexato intratecal, y seguir con mantenimiento con reinducciones periódicas por 2 años.

2.- Si el paciente ha sido tratado con radioterapia profiláctica debe recibir solo quimioterapia intratecal, y sistémicos. Post poner la radiación por 2 a 3 años.

TECNICA.- Clásicamente en la irradiación del encéfalo se ha utilizado la técnica de casco, con la finalidad de cubrir el espacio retro orbitario (cono del nervio óptico). Con dos campos laterales y hasta el espacio C2-C3. Se protege el globo ocular y el conducto auditivo. En el caso de adultos, dosis de 20-24 Gy, son suficientes para control local de la enfermedad, en el caso de niños se reduce a una dosis de 15-18 Gy.

Quando se irradia el eje cráneo espinal, se debe adicionar al campo craneal, dos campos que permitan radiar el eje espinal, un campo que va desde la unión de C2-C3, hasta L2-L3, y otro de L2-L3 hasta S3, de 4-6 cm de ancho. La separación de los campos debe considerarse, para evitar neurolisis por radiación.

LA INFILTRACIÓN TESTICULAR

Es frecuente en pacientes que suspenden el tratamiento, en cuyo caso la radiación es el tratamiento de elección. En este caso pueden darse dos situaciones:

- 1.- Una afección testicular durante el tratamiento de mantenimiento, en cuyo caso la irradiación testicular debe ir asociada a quimioterapia de reinducción.
- 2.-Una afección junto con un brote medular, en cuyo caso se debe esperar la remisión medular para proceder a irradiar ambos testículos. Una dosis de 12 Gy en 6 fracciones es suficiente, con un campo directo anterior, protegiendo el pene y el testículo sano

PRONOSTICO

Existe una gran variación en la posibilidad que los pacientes puedan ser curados dependiendo de algunas variables biológicas como se expresa en la tabla 3.

TABLA 3.- FACTORES PRONÓSTICOS EN LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA		
PRONÓSTICO	BUENO	MALO
LEUCOCITOS	BAJO CONTAJE	ALTO (MÁS DE 50X10/L)
SEXO	FEMENINO	MASCULINO
INMUNOFENOTIPO	C-ALL (CD10+)	LLA B
EDAD	NIÑOS	ADULTOS O INFANTES MENORES DE 2 AÑOS
CITOGÉNÉTICA	NORMAL O HIPERDIPLOIDIA (MAYOR DE 50) REORDENAMIENTO	CROMOSOMA Ph (+), REORDENAMIENTO 11Q23
TIEMPO DE ACLARAMIENTO DE LOS BLASTOS EN SANGRE	MENOS DE 1 SEMANA	MÁS DE 1 SEMANA
TIEMPO DE REMISIÓN	MENOS DE 4 SEMANAS	MÁS DE 4 SEMANAS
ENFERMEDAD DEL SNC AL DIAGNÓSTICO	AUSENTE	PRESENTE
ENFERMEDAD RESIDUAL MINIMA	NEGATIVA EN 1 A 3 MESES	TODAVIA POSITIVA EN 3 A 6 MESES

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA)

La leucemia mieloide aguda describe un grupo heterogéneo de desórdenes hematológicos caracterizado por un bloqueo en la diferenciación terminal de las células hematopoyéticas, resultando en una acumulación progresiva de células pobremente funcionales y relativamente inmaduras que inhiben la producción y diferenciación de células normales. Comúnmente incluye desórdenes que afectan las líneas celulares de granulocitos, monocitos - macrófagos, eritroide y megacariocitos. Ocurre en todos los grupos de edad, es la forma más común de leucemia aguda en adultos e incrementa con la edad, la LMA forma una mínima fracción (entre 10 a 15% de las leucemias en niños).

Es importante distinguir entre la LMA primaria la cual aparece de novo y LMA secundaria la cual puede desarrollar de mielodisplasia y otras enfermedades hematológicas o seguida de tratamientos previos con quimioterapia. Ambos tipos son asociados con distintos marcadores genéticos y tienen diferente pronóstico. Además, las anomalías citogenéticas y la respuesta inicial al tratamiento tienen una mayor influencia en el pronóstico.

CLINICA

Las características clínicas semejan a las de la LLA, anemia y trombocitopenia son a menudo severas. Es posible que la infección que no responde a la terapéutica apropiada sea el primer signo de leucemia. Esta suele ser menor, pero en ocasiones puede ser más grave (neumonía, meningitis). Cuando hay fiebre presente, esta suele vincularse con una infección subyacente. La tendencia al sangrado causada por trombocitopenia y coagulación intravascular diseminada es una característica de la variante M3. Células tumorales pueden infiltrar varios tejidos.

Infiltración e hipertrofia gingival, compromiso de piel y enfermedad al sistema nervioso central son características de los tipos mielomonocítica (M4) y monocítica (M5). Una masa aislada de blastos leucémicos es usualmente referido como sarcoma granulocítico (antes llamado cloroma). El dolor de los huesos no es tan común en la LMA como en la LLA. Sin embargo, se nota hipersensibilidad de los huesos en el examen físico en aproximadamente 2/3 de los pacientes. Al momento del diagnóstico en el 50% de los pacientes hay esplenomegalia, hepatomegalia y linfadenopatía. El diagnóstico diferencial se lo realiza con la LLA, síndromes mielodisplásicos y reacciones leucemoides.

CLASIFICACIÓN:

Desde 1976, la asignación a algunos de los principales grupos de leucemia y subgrupos dentro de cada grupo principal, se ha basado en características morfológicas y citoquímicas establecidas por el sistema de clasificación FAB.

En el último decenio también se ha usado la inmunofenotipificación de células leucémicas y el análisis citogenético de aberraciones cromosómicas para complementar los datos morfológicos y citoquímicos. En la actualidad es ampliamente aceptado que el mejor procedimiento para clasificar a la leucemia aguda usa una combinación de criterios morfológico, citoquímico, inmunológico y citogenético. Ver tablas 4, 5, 6 y 7.

PRONÓSTICO

Sin tratamiento, 98% de los enfermos con LMA fallecen en pocos días o semanas, como consecuencia del fracaso hemopoyético, sobre todo por infección o hemorragias. Por tanto, la decisión de tratar debe ser inmediata, excluyendo del tratamiento únicamente a aquellos enfermos en los que su edad o estado general impida una mínima esperanza de vida. (tabla 8)

TABLA 4 CLASIFICACION FAB DE LAS LEUCEMIAS MIELOIDES						
Subtipo FAB	NOMBRE	DIFERENCIACION	% DEL MEDULARES			
			BLASTOS	COMPONENTE GRANULOCITICO	COMPONENTE MONOCITICO	
M0	Mieloblástica aguda con mínima diferenciación mielóide		>30, < de 3% MPO o NS +, morfología de blastos tipo L2 o muy indiferenciados			
M1	Mieloblástica aguda sin maduración	Granulocítica	>90%	<10	<10	
M2	Mieloblástica aguda con maduración	Granulocítica	30 a 90	>10	<20	
M3	Promielocítica	Granulocítica	>30 de promielocitos anómalos, de núcleo reniforme, múltiples bastones de Auer y/o astillas			
M3v	Promielocítica microgranular	Granulocítica	>30 de promielocitos anómalos de núcleo monocitoide y polvillo granular no visible			
M4	Mielomonocítica aguda	Granulocítica y monocítica	>30	>20	>20	
M4 eos	Mielomonocítica aguda variante con eosinofilia	granulocítica y monocítica	>30 de eosinófilos atípicos y alteraciones de la segmentación nuclear			
M5a	Monoblástica aguda	Monocítica	>30	<20	>80	
M5b	Monocítica	Monocítica	>30	<20	>80	
M6	Eritroleucemia	Eritrocítica y granulocítica	>30 de mieloblastos y >50 de eritroblastos			
M7	Megacarioblástica	megacariocítica	> 30, demostración de estirpe megacarioblástica por citoquímica			

TABLA 5. COMPORTAMIENTO CITOQUIMICO DE LAS LEUCEMIAS MIELOIDES AGUDAS								
REACCION CITOQUIMICA	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
MILOPER OXIDASA	-	+	++	+++	++	-/+	+	-
NEGRO SUDAN	-	+	++	+++	++	-/+	+	-
CLOACETATO ESTERASA	-	-/+	++	+++	-/+	-	+	-
ESTERASAS INESPECIFICAS	+/-	-	-	-	+	++	-	+
FAL	?	?	?	?	?	?	?	?
PAS	-	-	-	-	-	-	+	+

TABLA 6. ASOCIACION DE MARCADORES DE MEMBRANA CLASIFICACION FAB								
ANTICUERPOS	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
HLA DR	+	+	+	-	+	+	+/-	+/-
CD 34	+	+	+/-	-	+/-	+/-	-	+/-
CD 33	+/-	+	+	+	+	+	+/-	+/-
CD 13	+/-	+/-	+	+	+	+	-	?
CD 11	+/-	-	+	+/-	+	+	-	?
CD 15	-	-	+	+/-	+	+	+/-	?
CD 14	-	-	+/-	-	+	+	-	?
GLUCOFORIN A	-	-	-	-	-	-	+	-
CD41, CD42, CD61	-	-	-	-	-	-	-	+

TABLA 7. ANOMALIAS CROMOSOMICAS Y GENETICAS MAS FRECUENTES EN LAS LEUCEMIAS MIELOIDEAS AGUDAS

CLASIFICACION FAB	ANOMALIA CITOGENETICA	GENES FRECUENTES AFECTADOS
M0	-7,7q-, -5q, 5q+13, +8, +4, inv3, cariotipos complejos	EVI-1, BCL-2, MDR
M1	T(9;22), inv(3), t(3;)	EVI-1, MDR
M2	T(8;21), t(6;9)12p-, -Y	AML-1 / ETO, DEK / CAN
M3	T(15;17), t(11;17), t(5;17), +8, i(17q)	PML/ RAR α , RAR α / PLZF, Numa / RAR α , NPM/ RAR α
M4	+4, +8, anomalías 9 y 12, inv(16), t(16;16), t(6;9), -7, inv(3)	MLL (HRX), CBF /MYH11
M5	MLL (HRX), CBF β /MYH11	MLL, MDR, PLAT, MDZ-CBP, AF9/MLL
M6	MLL, MDR, PLAT, MDZ-CBP, AF9/MLL	MDR
M7	T(1;22), +8, inv(3), -7, -5, +21	N-RAS, PDGF

TRATAMIENTO

El tratamiento de la LMA comprende dos fases netamente diferenciadas que son (10):

- 1.- Obtención de la remisión completa y,
- 2.- Tratamiento post remisión.

El consenso general actualmente es el esquema de inducción denominado 3+ 7 definido hace ya 20 años, que incluye:

1. Daunoblastina: 60 mg / m²/ día x 3 días en bolo IV; se puede sustituir por idarubicina 12 mg / m²/ día x 3 días en bolo IV.

2. Citarabina o ARA C, 100mg / m²/día en perfusión continua por 7 días.

Las modificaciones de la pauta estandar consisten en sustituir la daunorubicina por otro citotóxico, modificar la dosis de ARA C o añadir un tercer fármaco.

Si el paciente persiste con leucemia residual al día 14 (más de 5% de blastos en médula ósea) se administra un segundo ciclo de quimioterapia. El examen de la médula ósea se repite al día 28, en los pacientes que presentan enfermedad residual se debe considerar que el tratamiento primario ha fracasado y cambiar a un tratamiento alternativo.

Tratamiento post remisión:

El 90% de los pacientes en remisión completa recaerían en el plazo de 4 a 6 meses si el tratamiento no continuase.

El tipo de tratamiento post remisión debería determinarse a partir de los factores pronósticos (tabla 8).

TABLA 8. FACTORES PRONÓSTICOS EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

CRITERIO	FAVORABLE	DESFAVORABLE
Citogenética	t(15;17), t(8;21), inv(16)	Del 5 o 7, mutación Flt-3 11q23, t(6;9), abn(3q) reordenamientos complejos
Respuesta de la médula ósea a la remisión de la inducción	Menos de 5% de blastos después del primer curso	Mayor del 20% de blastos después del primer curso
Edad	Menos de 60 años	Mayor de 60 años
Tipo de leucemia	M2, M3 y M4eo	M0, M5, M6 y M7
Aparecimiento	Primaria	Secundaria

Con este esquema terapéutico, se consigue de 55 a 70% de remisión completa y una tasa de supervivencia libre de enfermedad de 20 a 40 %.

El tratamiento de mayores progresos se lo observa en la leucemia promielocítica aguda (LMA M3) gracias al uso del ácido tretinoico quien induce la maduración de los promielocitos. (11,12)

LEUCEMIA LINFOCTICA CRONICA (LLC)

En el tratamiento de la LLC, el NCI, ha propuesto las siguientes guías para inicio del tratamiento:

1. Citopenias no autoinmunes.
2. Linfadenopatías sintomáticas o hepato esplenomegalia.
3. Síntomas B o fatiga.
4. Más del 10% de pérdida de peso.
5. Anemia y/o trombo citopenia autoinmunes no controladas con esteroide.

TERAPIA CON ALQUILANTES.-

Clorambucilo como terapia de pulso (40 mg/m² cada 28 días). Clorambucilo en altas dosis (15 mg/día) en continuo.

Los pacientes progresivos luego de dos meses de terapia deben pasar a fludarabina

TERAPIA CON ANALOGOS DE LAS PURINAS.-

La fludarabina mostró una tasa de Respuesta Completa (RC), e ILE superiores que Clorambucilo o CAP o mini CHOP, sin embargo no se demostró beneficio en la sobrevida. La fludarabina debe administrarse a la dosis de 25 mg/m² IV D1 a D5 cada 4 semanas por un total de seis ciclos.

TERAPIA CON ANALOGOS DE LAS PURINAS EN COMBINACION.-

La fludarabina combinada con la ciclofosfamida esta siendo comparada con la fludarabina sola en un estudio fase III del intergrupo americano y alemán. Dará la respuesta para una terapia standar a la que se podrá comparar el estudio de anticuerpos monoclonales.

TERAPIA COMINADA DE ANALOGOS DE PURINA Y ANTICUERPOS.-

El CALGB randomizó en un estudio fase II fludarabina y rituximab simultaneos vs secuenciales, siendo la respuesta global de 90% en la primera rama (RC 47%, RP 43%) y de 77% en la segunda rama (RC 28%,RP 49%).

El MD Anderson Group combino Rituximab, Fludarabine y Ciclofosfamida demostrando una tasa de RC de 66% y una RG de 95%. Campath 1 por vía SC tres veces a la semana mostró una tasa de respuesta similar a la de Fludarabina (RC 19%, RG 82%) Campath 1 como terapia de consolidación luego de cuatro ciclos de fludarabina en inducción mostró que podia convertir un 40% de pacientes en RC.

Terapia en LLC previamente tratada.-

La Fludarabina puede ser usada nuevamente si la respuesta ha durado más de 12 meses. Campath 1 ha sido aprobada para uso en pacientes refractarios a agentes Alquilantes y/o a la Fludarabina.

El Rituximab a dosis más altas que en el LNH o tres veces a la semana puede usarse en LLC en segunda línea.

Un estudio fase III en curso actualmente en Europa que evalúa el trasplante autólogo luego de una terapia de citoreducción. El paciente joven con enfermedad refractaria debería ser considerado para trasplante alogénico convencional. El minitransplante debería aconsejarse al paciente que estando en primera remisión tienen factores de mal pronóstico como: del (11q22-q23), del (17p13), estatus de no mutación de zona variable de cadenas pesadas de las inmunoglobulinas, mutaciones de p53, y durante una segunda remisión de todos los otros pacientes.

LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA (LMC)

En el tratamiento de la LMC, un nuevo medicamento el IMATINIB, ha demostrado ciertos beneficios. Así por ejemplo en la fase crónica de la LMC, el Imatinib produce

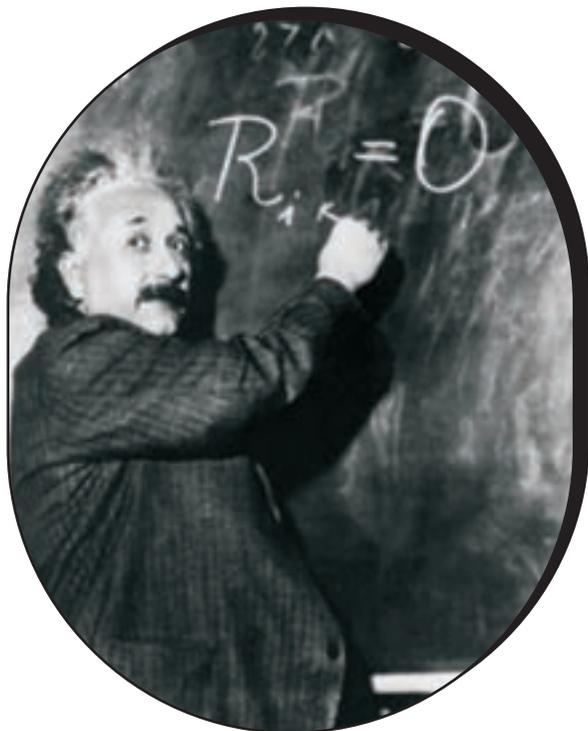
significativamente mejor respuesta hematológica y citogenética que el IFN.

En nuevos pacientes con LMC, el Imatinib produce mejor respuesta citogenética que IFN + Ara C. En la Fase Acelerada de la LMC, el tratamiento con 600 mg de Imatinib demostraron significativamente mejor respuesta y sobrevida comparada con 400 mg.

En la fase blástica de la LMC, pequeño porcentaje tienen respuesta sostenida. Su uso puede justificarse para un manejo pre-trasplante. Estudios fase II han demostrado buena respuesta y tolerancia a las altas dosis de Imatinib y las asociaciones con IFN o Ara C. Continúa controversial a su utilidad en el trasplante alogénico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Sans S J.: Hematología Clínica. 4ta. Edición. Ediciones Harcourt, SA. Madrid, España, 2001.
- 2.- Hoffbrand A.: Essential Haematology, 4th. Edition. Blackwell Science Ltd. Oxford, 2001
- 3.- McKenzie SB. Hematología Clínica. 2da. Edición. El Manual Moderno, México, 2000.
- 4.- Scott, M.A, et al.: HLA DR-, CD33-, CD56-, CD16-, myeloid/natural killer cell acute leukemia : A previously unrecognized form of acute leukemia potentially misdiagnosed as French-American-British acute myeloid leukemia-M3. Blood, 84:244, 1994.
- 5.- Schiffer Ch: Acute myeloid leukemia. Cancer Medicine, Williams and Wilkins, Baltimore, USA, 1998.
- 6.- Skel R: Quimioterapia del Cáncer. 5ta Edición. Ediciones Marbán, S.L. Madrid, España, 2000.
- 7.- Rowe J M.: Autologous stem cell transplantation versus chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia in first remission. Proceedings of the Tenth International Symposium. Dallas Texas, 2001.
- 8.- Linker CH, et al. : Autologous stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. Proceedings of the Tenth International Symposium. Dallas Texas, 2001
9. Fernández - Rañada J.: Terapia en Oncohematología. Harcourt Brace. Madrid España, 1998.
10. Tallman M., y col.: Acute promyelocytic leukemia: evolving therapeutics strategies, BLOOD, 1 february 2002. Vol 99, Number 3.
- 11.- American Society of Hematology Education Program Book, Hematology 2001, Orlando, Florida, december 2001.
- 12.- American Society of Hematology Education Program Book, Hematology 2000.
- 14.- American Society of Hematology Education Program Book, Hematology 2001.
- 15.- American Society of Hematology Education Program Book, Hematology 2002.
- 16.- American Society of Hematology Education Program Book, Hematology 2003.



Cuando se nos otorga la enseñanza
se debe percibir como un valioso regalo
y no como una dura tarea,
aquí está la diferencia de lo trascendente

Albert Einstein

GENERALIDADES

Al contrario de las leucemias, los linfomas malignos son transformaciones neoplásicas que residen predominantemente en los tejidos linfoides (1). Las dos principales variantes del linfoma maligno son el linfoma no Hodgkin (LNH) y la enfermedad de Hodgkin (EH). Aunque ambos tumores infiltran los órganos retículo endoteliales, son biológica y clínicamente distintos. La tabla 1 compara los linfomas no Hodgkin y enfermedad de Hodgkin en relación con su origen celular, sus zonas de afectación, presencia de síntomas sistémicos, las translocaciones cromosómicas y la posibilidad de curación. Estas comparaciones apoyan el concepto de que ambas son enfermedades básicamente

diferentes.

El diagnóstico histopatológico de los linfomas no Hodgkin ha sido una de las áreas de mayor confusión en la clasificación de estos linfomas. Un gran número de clasificaciones ha sido usado sin que haya habido acuerdo unánime. En 1994, la clasificación revisada americano europea de linfomas (REAL), fue publicada y ha ganado amplia aplicación.

La clasificación REAL /WHO (1998) incluye todas las malignidades linfoides como también los linfomas y es más clínicamente basada que los esquemas de clasificación anteriores. Ver tabla 2.

En términos generales se subdividen los linfomas simplemente en base a la apariencia histológica y más en términos de síndromes con características morfológicas e inmunofenotípicas y clínicas. Ver fig. 1.

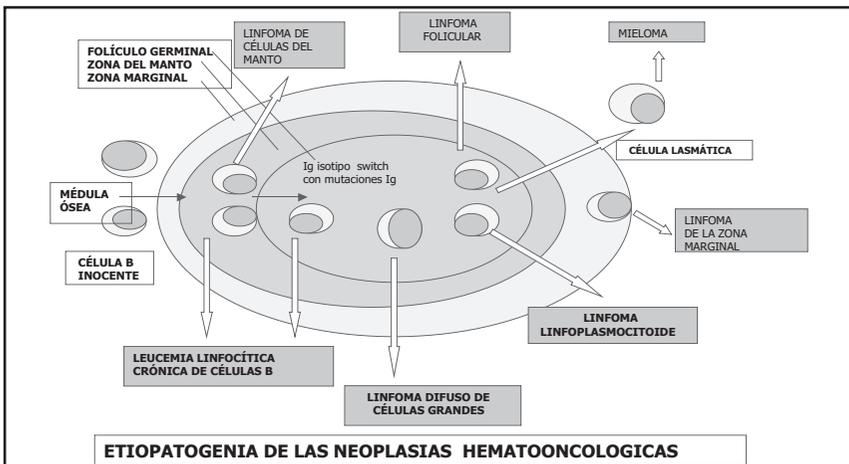


Figura 1. Origen celular de las neoplasias linfoides B. Las células B normales migran de la médula ósea y entran secundariamente al tejido linfoide, cuando ellas encuentran un antígeno, un centro germinal es formado y las células B sufren hipermutación somática de los genes de las inmunoglobulinas. Finalmente las células B salen del nódulo linfático como células B de memoria o células plasmáticas. El origen celular de las diferentes neoplasias linfoides puede ser inferido del reordenamiento de genes de la inmunoglobulina y fenotipos de membrana. El linfoma de las células del manto y una proporción de casos de LLC-B tienen genes de inmunoglobulina no mutados, mientras que el linfoma de la zona marginal, el linfoma difuso de células grandes, el linfoma de células foliculares, linfoma linfoplasmocitoide y algunos casos de LLC-B tienen genes mutados de inmunoglobulinas.

TABLA 1. DIFERENCIAS ENTRE LINFOMA DE HODGKIN Y ENFERMEDAD DE HODGKIN		
ASPECTO CLINICO	LINFOMA NO HODGKIN	ENFERMEDAD DE HODGKIN
Origen celular	90% células B, 10% células T	No se ha encontrado
Zonas de afectación: Localizada	Infrecuente	Frecuente
Diseminación a ganglios linfáticos	No contiguos	Contiguos
Extra ganglionar	Frecuente	Infrecuente
Mediastínica	Infrecuente	Frecuente
Abdominal	Frecuente	Infrecuente
Médula ósea	Frecuente	Infrecuente
Sintomatología B	Infrecuente	Frecuente
Traslocaciones cromosómicas	Frecuente	No han sido descritas
Posibilidad de curación	30 – 40%	Mayor de 75 %

CLASIFICACIÓN

TABLA 2. CLASIFICACIÓN REAL / OMS DE LAS NEOPLASIAS LINFÓIDES	
Células B (85%)	Células T y células NK (15%)
Neoplasias de Precursor de células B Leucemia / Linfoma linfoblástico de células B precursoras	Neoplasias de Precursor de células T Leucemia / Linfoma linfoblástico de células T precursoras Linfoma NK blastoide
Neoplasias de células B maduras (periféricas) Leucemia linfocítica crónica de células B / Linfoma linfocítico de células pequeñas B Leucemia prolinfocítica de células B Linfoma plasmocítico Linfoma de células B de zona marginal esplénica Leucemia de células peludas Mieloma de células plasmáticas / plasmacitoma Linfoma de células B de la zona marginal extranodal, de tipo tejido linfoide asociado a mucosas Linfoma de células del manto Linfoma folicular (centrofolicular) Linfoma de células B de la zona marginal nodal (con o sin células B monocitoides) Linfoma difuso de células B grandes Subtipo mediastínico Subtipo intravascular Subtipo primario de efusiones/ cavidades Linfoma B rico en células T Linfoma de Burkitt/ leucemia de células de Burkitt, incluye los llamados linfomas Burkitt like.	Neoplasias de células T maduras (periféricas) Leucemia linfocítica crónica células T/ Linfoma linfocítico de células pequeñas Leucemia prolinfocítica de células T Leucemia linfocítica de células T granulares Leucemia agresiva de células NK Linfoma/ Leucemia de células T del adulto (HTLV-1+) Linfoma de células T / NK extranodal, de tipo nasal o linfoma angiocéntrico Linfoma de células T, asociado a enteropatía, o linfoma intestinal de células T linfoma de células T gamma-delta hepatoesplénico (provisional en la clasificación REAL) Linfoma de células T subcutáneo, paniculitis like - Micosis fungoide- Sd. de Sezary Linfoma anaplásico de células grandes CD30+, células T / null, tipo primario cutáneo Linfoma T periférico, sin especificar Linfoma de células T angioinmunoblástico Linfoma anaplásico de células grandes, primario de tipo sistémico, células T / null

**LINFOMA NO HODGKIN
(LNH)**

ETIOLOGÍA

Se ha encontrado etiología viral en el hombre solamente en la variante africana endémica del linfoma de Burkitt, en algunos linfomas de células B de alto grado y en el linfoma de células T del adulto. El virus Epstein Barr (VEB), presenta una estrecha asociación con la patogenia del linfoma de Burkitt y del linfoma de alto grado en pacientes con inmunodeficiencia, entre ellos los individuos afectados por VIH-1. El virus humano de la leucemia de células T (HTLV-1) es el agente causal del linfoma de células T del adulto en las áreas endémicas, que comprenden el suroeste del Japón y el Caribe; el herpes virus humano tipo 8 se relaciona con linfomas de efusión pleural y sarcoma de Kaposi.; hay controversia en cuanto a la asociación del virus de la hepatitis C con linfomas no Hodgkin. Otros factores de riesgo incluyen disfunción inmune congénita como síndrome de Klinefelter, de Chediak Higashi, Ataxia-telangiectasia, Wiskott Aldrich, inmunodeficiencia variable común. Y adquirida, por ejemplo receptores de trasplante de órganos, que tienen de 2 a 15 veces aumentado el riesgo, especialmente de trasplantes múltiples, infectados con VIH, pacientes con desórdenes autoinmunes incluyendo artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico y sprue celíaco y síndrome de Sjogren, pacientes con carcinoma escamocelular, historia de transfusiones sanguíneas debido a la inmunosupresión transitoria; exposición a fármacos como difenilhidantoína, quimioterápicos, radiación, combinación de quimioterapia y radioterapia y sustancias químicas como solventes, pesticidas, herbicidas, combustibles, aceites, órgano clorados como el DDT. Se involucran también factores genéticos, estilo de vida, por ejemplo en fumadores, uso de tintes de cabello; dieta, alta ingesta de proteínas animales y grasas.

EPIDEMIOLOGÍA

El reporte de SOLCA, en Quito indica que en 15 años de trabajo se ha registrado 2326 casos de linfomas, de los cuales alrededor del 75% corresponden a linfoma no Hodgkin y el 23 % a enfermedad de Hodgkin. Puede presentarse a cualquier edad, constituyen el 18% de tumores que afectan a niños y el 12.5% a niñas hasta los 14 años, aunque son más frecuentes pasados los 50 años, la incidencia es ligeramente más alta en hombres que en mujeres, con una relación de 1.2:1.

La incidencia estandarizada es de 8.9 por 100 mil en hombres en el último período de 5 años (1995-1999) y de 6.2 en mujeres; estas tasas son ligeramente más elevadas que en los períodos anteriores (85-89 y 90-94), estas tasas son intermedias en comparación con otros países, entre 53 que publican sus datos en “Cancer Incidence in Five Continents”, Ecuador se sitúa en el puesto 29 en hombres y en el 25 en mujeres. (3). En los Estados Unidos se reportan 40.000 mil nuevos casos por año de linfoma no Hodgkin, y es la neoplasia más frecuente en pacientes entre los 20 y 40 años y constituyen la cuarta causa de muerte por cáncer en relación con el número de personas que fallecen cada año.

<p>PROBLEMAS ASOCIADOS CON INCIDENCIA AUMENTADA DE LINFOMAS NO HODGKIN</p>
<p>1. ESTADOS DE ALTERACION DE LA INMUNIDAD SIDA TRASPLANTE DE ÓRGANOS SINDROME DE SICCA ARTRITIS REUMATOIDE DEFICIT INMUNES PRIMARIOS VIRUS HTLV1 HIV EPSTEIN BARR VIRUS</p>
<p>2. EXPOSICION QUIMICA; QUIMICOS DE LA AGRICULTURA COLORANTES DEL CABELLO</p>
<p>3. MISCELANEOSENFERMEDAD DE HODGKIN PREVIA RADIOTERAPIA</p>

Con el aparecimiento del SIDA han aumentado los casos de linfoma no Hodgkin. Se reportan 7500 nuevos casos por año de enfermedad de Hodgkin.

En los linfomas no Hodgkin existe un aumento lineal en la incidencia en relación con la edad. Por el contrario, en la enfermedad de Hodgkin en los Estados Unidos y en los países desarrollados, la curva de edad y de incidencia es característicamente bimodal con un "pico" inicial en los adultos jóvenes (15 a 35 años) y un segundo "pico" después de los 50 años de edad.

No obstante no existe el primer "pico", y en los países tropicales y en vías de desarrollo existe un desplazamiento del primer "pico" hacia los años de la infancia", así como un desplazamiento de la histología desde la esclerosis nodular a un predominio de linfocitos y celularidad mixta.

En la enfermedad de Hodgkin de la infancia el predominio masculino es llamativo, de forma que más del 80% de los pacientes son varones. Esto ha llevado a algunos autores a suponer un aumento en la susceptibilidad de origen genético y ligado al sexo, o bien relacionado con los niveles hormonales.

BIOLOGÍA MOLECULAR

Casi todos los subtipos de linfoma exhiben características moleculares. Avances en

biología molecular han permitido el desarrollo de pruebas específicas y sensitivas de clones de células malignas a través de la elucidación de la estructura de inmunoglobulina única (para las células B) y genes receptores de células T (para subtipos de células T).

Reordenamiento genético como marcadores para enfermedad residual mínima (ERM)

ETAPAS

Los linfomas no Hodgkin son un grupo heterogéneo de neoplasias con variadas manifestaciones. No es confinado a tejido linfático nodal o extranodal y puede involucrar órganos sin tejido linfático aparente (testículos o cerebro).

En general los linfomas indolentes con frecuencia están diseminados al diagnóstico, mientras los linfomas agresivos tienden a ser más localizados, a menudo afectando órganos extranodales.

La meta del estadiaje es definir la extensión de la enfermedad y el pronóstico.

El sistema de estadiaje clínico patológico continúa siendo el de Ann Arbor . (tabla 3)

CLÍNICA

La historia clínica indica la presencia o ausencia de síntomas B, la pertenencia a

TABLA 3. SISTEMA DE ESTADIAJE DE ANN ARBOR PARA LINFOMAS (1971)	
Estadio	Características
I	Afección de una sola región ganglionar
II	Afección de dos o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma.
III	Afección de regiones ganglionares en ambos lados del diafragma.
IV	Afección de órganos extra ganglionar
Subestadiaje	Características
A	Asintomático
B	Fiebre, sudores nocturnos o pérdida de peso
C	(Bulky) gran tumoración (más de 10cm.)
D	sitio extralinfático, contiguo
E	Compromiso esplénico
F	Compromiso hepático

grupos de riesgo (infección por VIH) y los antecedentes de enfermedades auto inmunes, inmuno deficiencias y tratamientos inmuno depresores, circunstancias que favorecen el riesgo de sufrir LNH.

Así mismo, la anamnesis es útil como referencia de la autoobservación del enfermo respecto al ritmo de crecimiento ganglionar, con las típicas recrudescencias y remisiones, advertidas por el propio paciente en los linfomas foliculares, el examen físico debe incluir, aparte de la metódica de exploración de los territorios ganglionares clásicos, áreas frecuentemente poco exploradas, como el anillo de Waldeyer, los ganglios epitrocleares, occipitales y femorales, así como los ganglios regionales de los linfomas de origen extraganglionar.

Es útil recordar que la afección ganglionar preauricular se asocia con afección del anillo de Waldeyer y esta, a su vez, con una posible afección gástrica. Las pruebas diagnósticas para estadio se resumen en la tabla 4.

PRONÓSTICO

Las variables identificadas como significativas que influyen en el pronóstico incluyen la inmunohistología del linfoma, los aspectos clínicos a la presentación de la

enfermedad y las características biológicas que podrían estar ligadas o independientes de grupos de histología única.

Inmunohistología:

El primer sistema ampliamente reconocido de categorización de los linfomas fue el sistema de clasificación Rappaport, que identificaba cuatro subtipos de linfoma. El progreso en inmunología, citogenética y biología molecular ha llevado a determinar que los linfomas son desórdenes malignos distintos clínicamente y biológicamente. La clasificación REAL ha sido completada por la OMS, la primera considera las características inmunohistológicas de la enfermedad y la segunda incorpora la conducta clínica.

Características fenotípicas:

La clasificación REAL separa los desórdenes linfoides en tres grandes categorías: enfermedad de Hodgkin, neoplasias linfoides de células B y neoplasias linfoides de células T.

En general, los desórdenes de células T son más agresivos en su curso clínico que los desórdenes de células B. Excepciones son la micosis fungoidea, un desorden indolente y el linfoma T anaplásico de células grandes que tienen un curso similar a los linfomas de

TABLA 4. ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL PARA EL LINFOMA NO HODGKIN

Variable	0 puntos	1 punto
Edad	60 o menos	Mayor de 60
Estadio	I ó II	III ó IV
Número de localizaciones extraganglionares	< ó = a 1	de 1
Estado general	0 ó 1	> 0 = 2
Nivel de LDH	Normal	Elevado
Riesgo bajo 0 o 1; Riesgo intermedio-bajo:2; Riesgo intermedio- alto: 3; Alto riesgo: 4 ó +		
ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL PARA EL LINFOMA NO HODGKIN AJUSTADO A LA EDAD		
Variable	0 puntos	1 punto
Estadio	I ó II	III ó IV
Estado general	0 ó 1	> 0 = 2
Nivel de LDH	Normal	Elevado
Riesgo bajo 0 ; Riesgo intermedio-bajo: 1; Riesgo intermedio- alto: 2; Alto riesgo: 3.		

células grandes tipo B.

La clasificación Working Formulation y la REAL clasifican a los LNH en tres categorías, bajo grado, grado intermedio y alto grado. El mayor valor de este sistema fue la relevancia clínica en la predicción pronóstica. Se ha observado que los linfomas indolentes tienen mayor probabilidad de sobrevivir a los 5 años comparados con los linfomas agresivos.

La tabla 5 nos indica el curso clínico de acuerdo al tipo de linfoma B o T.

Aspectos biológicos

Cambios genómicos. Los reordenamientos de los genes de las inmunoglobulinas son la base de los desórdenes de las células B y los reordenamientos de los genes de los receptores de las células T son la base de los

desórdenes de las células T. Sin embargo existen otras expresiones de cambios moleculares genéticos y cromosómicos que se asocian con subtipos únicos de linfomas. Los más frecuentes cambios cromosómicos incluyen las siguientes translocaciones: en el linfoma folicular t(14;18), en el linfoma de las células del manto t(11;14), los linfomas MALT mutaciones en el gen BCL10 y t(1;14), linfoma de células grandes con el locus mutaciones en el gen BCL6, en linfomas de varios tipos se observa mutación en la proteína p53.

Proteínas serológicas como IL-6. se relaciona con linfoma de células grandes y tiene correlación con la supervivencia, la IL-10 se observa en linfomas agresivos. La proteína 2-microglobulina es una porción de la cadena ligera del antígeno HLA clase I en la superficie de los linfocitos, se encuentra en el suero de algunos pacientes con malignidades

TABLA 5. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS PARA ESTADIO DE LINFOMA NO HODGKIN		
Estudio	Esencial	Circunstancias especiales
Pruebas de Laboratorio	Biometría hemática, pruebas de función hepática, LDH	Proteínas, VSG, β2 microglobulina, Calcio, ácido úrico, serología, citogenética
TAC RMN	Tórax, abdomen, pelvis	Cabeza y cuello Compromiso del SNC Lesiones óseas
Ultrasonido		Compromiso genitourinario Compromiso tracto biliar
Pruebas nucleares Galio, Tomografía por emisión de positrones	Histologías agresivas	Rol a determinarse
Gamagrafía ósea		Compromiso óseo
Estudio de médula ósea (aspirado, citometría de flujo, citogenética)	Histologías agresivas	
Estudio del SNC (LCR)	Linfomas de alto grado Células grandes con Compromiso de médula Ósea Sitios extranodales incluyendo testículos, paranasal	
Fenotipificación	Biopsia de nódulo linfático Médula ósea	Derrames

linfoides y los niveles aumentados se relacionan con peor comportamiento clínico en los linfomas indolentes y agresivos.

Masa tumoral.- se basa en los criterios de estadiaje de Ann Arbor y el score IPI (tabla 4), que incluye grupos de riesgo bajo (0-1 factores de riesgo), intermedio bajo (2 factores de riesgo), intermedio alto (3 factores de riesgo) y alto (4 o 5 factores de riesgo); en los cuales son factores de riesgo la edad mayor de 60 años, la deshidrogenasa láctica más de lo normal, estadio Ann Arbor III/IV, paciente que no puede permanecer ambulatorio totalmente y 2 o más sitios extranodales de la enfermedad.

El punto de corte en cuanto a la masa tumoral no está bien definido pero la mayoría de investigadores consideran 10 cm para definir como gran masa tumoral. También los niveles

de LDH, -2 microglobulina.

Ciertas presentaciones extranodales tienen peor pronóstico, estas incluyen linfomas agresivos en SNC, testículos y médula ósea.

En cuanto a las características relacionadas con el tratamiento dependerá de la tasa de crecimiento tumoral y las drogas usadas, y no necesariamente de la administración de muchos quimioterápicos. En pacientes ancianos la adición de anticuerpos monoclonales anti-CD20 (rituximab) al CHOP ha demostrado mejorar la sobrevida.

LINFOMAS B INDOLENTES

Los Linfomas Indolentes representan el 35 a 40 % del total de LNH. Se caracterizan por un nivel relativamente bajo de agresividad y prolongada evolución clínica. A menudo está diseminado al diagnóstico y aunque muchos

TABLA 6. CLASIFICACIÓN REAL Y GRUPO CLÍNICO		
LINFOMAS DE CELULAS B	CURSO CLINICO	
Linfocítico pequeño/ linfocítica crónica	INDOLENTES	
Linfoma linfo plasmocitoide - leucemia inmunocitoma		
Folicular de células pequeñas clivadas (grado 1)		
Folicular celular mixto (Grado 2)		
Zona marginal de células B (MALT, monocitoide de células B)		
Folicular de células grandes(Grado 3)	AGRESIVOS	
Difuso de células B grandes		
Primario mediastinal de células B		
Difuso de células B grandes, Burkitt like		
Linfoma de Burkitt		
Anaplásico de células B grandes (muy raro)		
Linfoma de las células del manto		
Linfoblástico de células b		
LINFOMA DE CÉLULAS T		CURSO CLÍNICO
Linfomas cutáneos de células T (micosis fungoides)		INDOLENTE
Anaplásico de células grandes, CD30 +(células T-células null)	AGRESIVOS	
Linfoma periférico de células T, todos los subtipos: <ul style="list-style-type: none"> • Angiocéntrico • Angioinmunoblastico • Intestinal de células T 		
Otros		
Linfoblástico de célula T		
Leucemia/linfoma relacionado con HTLV1	USUALMENTE AGRESIVO	

pacientes son asintomáticos, de manera general raramente se curan.

Para efectos de diagnóstico se requiere primero la sospecha clínica, una muestra patológica adecuada o apropiada que pueda ser útil para el manejo clínico, obtenida en cantidad adecuada, apropiadamente preparada y estudiada detalladamente, se prefiere biopsia excisional. La biopsias con aguja de la parte central del ganglio se realizarán para las lesiones más inaccesibles.

El aspirado con aguja fina proporciona material limitado y tiene una sensibilidad relativamente baja, aproximadamente 60% para llegar al diagnóstico, esta técnica debería ser empleada rara vez. El análisis inmunofenotípico, citogenético y molecular nos puede dar información para confirmar diagnósticos específicos un diagnóstico preciso por la implicaciones pronósticas y terapéuticas

El estudio de estadije nos permite hace la selección del tratamiento y evaluar el pronóstico, y también delinear aquellos sitios envueltos que podrían ser analizados después del tratamiento para determinar la eficacia del tratamiento.

Subtipos:

Linfoma Folicular.- Es la forma más común de LNHL, está asociado con t(14;18) y expresión BCL-2, los pacientes son de edad media o ancianos, su curso es benigno por muchos años, la sobrevida media desde el diagnóstico es de 9 años. Se presenta con linfadenopatía no dolorosa, a menudo diseminada y suelen estar en estadio III o IV; puede ocurrir transformación súbita a tumor agresivo difuso, y a veces asociado con fase leucémica.

De acuerdo a los hallazgos patológicos se los ha subdividido en:

- 1. Grado 1 (0-5 células grandes por campo).
- 2. Grado 2 (6-15 células grandes por campo).
- 3. Grado 3 (más de 15 células grandes por

campo).

Los linfomas Grado 1 y 2 deben tratarse de manera similar. El Grado I es el más común, y la edad promedio del diagnóstico es a los 60 años. Es menos común en asiáticos y negros. Los pacientes presentan adenopatías no dolorosas periféricas en regiones cervical, axilar, inguinal, femoral. Algunos pacientes presentan masas abdominales que pueden generar obstrucción digestiva o renal. El bazo está infiltrado en el 40%, el hígado en 50%, y la médula ósea en el 60 a 70% de casos. Sólo 20% de pacientes presentan síntomas generales y elevación de la LDH. Muchos casos de Linfoma Cutáneo B tienen las características de un Linfoma Folicular, pero estos linfomas son bcl-2 negativos y permanecen localizados a la piel de la cabeza y tronco.

Casi todos los linfomas foliculares expresan en superficie celular: Inmunoglobulina de superficie, HLA DR, antígenos pan B (CD19 y CD20), CD21,CD10, y CD79a pero no CD5. LFA (CD11a,CD18) se detecta al momento del diagnóstico inicial (60-90%) de casos pero no a la recaída. Otras moléculas de adhesión, CD44, CD54, CD62L, CD58, están presentes en la mitad de casos examinados. La proteína nuclear está expresada en algunas células tumorales.

La sobrevida media para los estadios III y IV es de 7 a 10 años. La transformación histológica a un linfoma agresivo ocurre en un 60% de pacientes y se caracteriza por una progresión de las linfadenopatías, infiltración de sitios extraganglionares, desarrollo de síntomas generales, elevación de la LDH y mal pronóstico.

La progresión de linfoma folicular a un difuso de células grandes B, ocurre independientemente si el linfoma indolente es tratado o no y ocurre a una tasa del 5% por año, dependiendo del porcentaje de células grandes. El linfoma folicular de grado III es sinónimo del linfoma folicular de células grandes, presenta menos infiltración de la médula ósea y se presenta con grandes

masas, pero en contraste con éste la recaída luego de quimioterapia es más alta pero el tiempo de sobrevida es mejor.

El tratamiento va desde la simple observación seguida por quimioterapia oral o quimioterapia en altas dosis más soporte con células madre. El tratamiento con esquema COP da respuesta en 90% de los pacientes con duración media de dos años. La enfermedad localizada podría responder bien a la radioterapia. El esquema CHOP es útil en recaídas, también se utiliza fludarabina, ciclofosfamida, mitoxantrone, dexametasona, alfa interferón y anticuerpos monoclonales anti-CD20.

Linfomas Linfocíticos (LL) / Leucemia Linfocítica crónica de células B (LLC).-

El linfoma linfocítico de células pequeñas y la leucemia linfocítica crónica tipo B son vistas como una sola entidad según la clasificación REAL. Las dos entidades comparten un fenotipo casi idéntico en su expresión de HLA DR, antígenos pan B (CD19, CD20, CD22) CD23, débilmente inmunoglobulina de superficie (IgM, IgD) y CD5.

La expresión de la molécula de adhesión LFA1 en el linfoma linfocítico puede explicar la diferencia de sitios anatómicos afectados comparado con la leucemia, estos tumores son generalmente positivos para L selectina (60%), CD44, CD11c, CD18, y carecen de LFA-3 y de ICAM -1. El 40% de casos

expresan CD38 que esta asociado a mal pronóstico.

Estudios recientes sugieren que 30 a 50% de LLC y LL tienen los genes de la región variable de la inmunoglobulina no mutado y corresponden a células B inmaduras (naive). El restante tiene la mutación y corresponden a células del centro germinal o post germinal. La presentación clínica es similar a la del linfoma folicular y alrededor del 60% de pacientes presentarán una cifra de linfocitos sanguíneos normales, en contraste la médula ósea está infiltrada en 70 a 90% de casos.

Una paraproteína se encuentra en 20 % de casos. Una hipogamaglobulinemia en el 40% de casos. La LLC y el LL se pueden transformar en un Linfoma Difuso a Células Grandes B (Síndrome de Richter), se presentan como pacientes con masas de crecimiento rápido, elevación de la LDH, síntomas B y experimentan una sobrevida corta. La leucemia linfocítica crónica, se caracteriza por ser de dos subtipos: la serie mutada y la no mutada, y tienen ciertas diferencias entre los dos subtipos, resumidas en el cuadro siguiente:

La sobrevida para la serie no mutada en estadio temprano es apenas un año más (97 meses) que para la enfermedad tardía (86 meses). Expresa antígenos pan B, CD9, CD20, CD 22 e IgM. Están ausentes CD5,CD10 y CD23. Presentes en 50% de tumores ICAM 1,CD44,CD11c. La edad media de diagnóstico es de 60 años similar a

DIFERENCIAS DE LOS DOS SUBTIPOS DE LEUCEMIAS LINFOCITICAS CRONICAS		
CARCATERISTICA	SERIE MUTADA	SERIE NO MUTADA
RELACION (H/M)	1:1	3:1
MORFOLOGIA CELULAR	TÍPICA	ATÍPICA
ESTADIO	BINET A RAI 0,I,II	BINET B,C, RAI III,IV
RITMO PROGRESION	ESTABLE	PROGRESIVA
SOBREVIDA	25 AÑOS	8 AÑOS
Ig VH	V3-23 o V4-34	V1-69
CARIOTIPO	DELECIION 13q14	TRISOMIA 12; DELECIION 11q23 o 17p12

la LLC. La LDH alta y los síntomas B son inusuales, además pueden presentar una proteína M.

La mayoría de pacientes son ancianos, la enfermedad progresa lentamente, podrían no requerir tratamiento por grandes periodos, el tratamiento se basa en el Clorambucilo, análogos de purinas, corticoesteroides, radioterapia, quimioterapia combinada, anticuerpos monoclonales.

Linfomas Linfo plasmocitarios.- Subtipo raro, con predominio en sexo masculino, y pasados los 50 años, asociado con la producción de inmunoglobulinas tipo Ig-M. Se observa linfadenopatía, esplenomegalia, hepato megalia, y linfocitosis, menos frecuentemente compromiso pulmonar, malabsorción, diarrea, urticaria crónica, neuropatía periférica, fatiga, cefalea, sangrado de mucosas, se observa presencia de crioglobulinas y desórdenes autoinmunes con Coombs positivo.

El grado de afectación de la médula ósea es asociado con supervivencia muy baja (menos de un año con infiltración extensa), la mayoría de esos pacientes tienen hepatitis C y necesitan terapia con Interferon alfa. El tratamiento se da con clorambucilo oral o fludarabina, además prednisona. En pacientes con síndrome de hiperviscosidad es beneficiosa la plasmaféresis.

Linfomas de la Zona Marginal.- Incluye tres subtipos que son: Extranodal o MALT, Nodal y Esplénico de la zona marginal. El Linfoma Ganglionar expresa: CD5, CD10, CD43, CD23, CD19, CD20, CD 22, bcl 2, y no CD25. El Linfoma Extraganglionar expresa: CD19, CD20, Receptores del complemento CD21, CD35 e IgM. El Linfoma Esplénico expresa IgM e IgD, antígenos pan B y expresión variable de CD21 y CD35, además de muchos de los receptores de adhesión LFA1, CD11-CD18, CD44, CD49d, CD29 e ICAM1 pero no Selectina L. El Linfoma Extranodal representa el 5% de los LNH y el 50% de los

linfomas gástricos y la sobrevida media es de 12 años

El Linfoma Esplénico constituye el 20% de los LNH, la edad media es de 65 años y el 90% son estadios IV, tiene una sobrevida media de 70% a los 10 años, siendo la esplenectomía el tratamiento de base. Están compuestos de neoplasias consistentes en linfocitos pequeños, asociados con la preexistencia de desórdenes autoinmunes o inflamatorios como el Sd de Sjogren, y compromiso linfomatosos de las glándulas salivares, tiroiditis de Hashimoto, Se observa en ocasiones trisomía 3 y t (11;18) (q21; q21). Factores pronósticos adversos incluyen edad más de 60 años, niveles de 2 microglobulina elevados y falta de respuesta completa al tratamiento inicial.

Los linfomas MALT.

Se relacionan con la presencia de Helicobacter pylori y el linfoma del estómago o duodeno proximal. Más del 50% de estos linfomas MALT afectan al estómago. Si hay evidencia de Helicobacter pylori el tratamiento incluye antibióticos e inhibidores de la bomba de protones, si no hay evidencia de H. pylori o no hay respuesta podría ayudar la cirugía en pacientes con sangrado no controlado o perforación, también se puede considerar la irradiación.

En enfermedad avanzada se usa el clorambucilo, otros agentes alquilantes y fludarabina.

En el linfoma de la zona nodal marginal.

Es muy raro, tiene predilección por linfadenopatías de cuello e ingles, con afectación del bazo en dos tercios de los casos y del hígado en un cuarto, la médula ósea está envuelta en 30% de casos. Una característica distintiva es la coexistencia de otro tipo de LNH particularmente el folicular.

El linfoma esplénico de la zona marginal, es más común en mujeres que en hombres, la media de edad es 68 años. Se caracteriza por esplenomegalia, fatiga, debilidad, anemia leve, síntomas B en el 5% de casos, la

linfadenopatía es poco frecuente. Suele haber compromiso de médula ósea y es característico encontrar linfocitos pequeños con finas proyecciones del citoplasma en médula ósea y sangre periférica, 50% tienen gamapatía monoclonal. El tratamiento es esplenectomía e irradiación como alternativa. La quimioterapia incluye agentes alquilantes y fludarabina sin respuestas adecuadas.

Linfomas de células del manto.- se originan en la región del manto, son CD5 y CD 19 positivos, como la LLC; pero en contraste es CD22 positivo y CD23 negativo; tiene t(11;14) q(13;q32), se presenta con adenopatías y a menudo infiltración a médula ósea y células tumorales en sangre. Pronóstico malo y sobrevida alrededor de 3 años.

Linfoma de Burkitt.- se correlaciona con la LLA L3 y ocurre en forma esporádica, en África es endémico y en zonas de MALASIA es crónico y asociada con EBV. Tiene translocación en el oncogen CMIC y t(8;14), más en niños, con linfadenopatía masiva mandibular, que responde bien inicialmente a quimioterapia, aun la cura no es frecuente (endémico). El Burkitt esporádico ocurre en cualquier parte del mundo y no asociado con infección de EBV curable muchas veces.

Linfoma difuso B de células grandes.- Son un grupo heterogéneo de desórdenes que representan a los linfomas de alto grado clásicos, presentan linfadenopatía rápidamente progresiva asocia a una proliferación celular rápida, pueden infiltrar el tubo digestivo, médula espinal, riñones u otros órganos.

El pronóstico depende de la edad, el estado general, estadiaje, número de sitios extranodales, LDH sérica. La masa tumoral mayor de 5 cm, historia anterior de enfermedad de bajo grado y asociación con SIDA son factores de mal pronóstico. El tratamiento incluye CHOP cada 3 a 4 semanas por 6 a 8 cursos, regímenes más agresivos no han probado ser más agresivos que sean más efectivos, la adición de

anticuerpos monoclonales anti CD-20 (Rituximab) han demostrado mejorar las tasas de remisión.

Para enfermedad localizada ha demostrado ser óptima la asociación con radioterapia. La sobrevida a largo plazo es de alrededor de 45%. Para pacientes que recaen y son sensibles a quimioterapia se dan altas dosis seguidas de trasplante autólogo de células madre; para los refractarios a la quimioterapia el resultado es malo.

Linfomas de células T.- Se presentan con linfadenopatías, usualmente son CD4 positivos (tabla 2), la linfadenopatía angioinmunoblástica ocurre en ancianos, con linfadenopatía, hepato esplenomegalia, rash cutáneo y aumento policlonal de IgG. La micosis fungoide es un linfoma cutáneo crónico de células T, se presenta con prurito severo y lesiones similares a la psoriasis, afecta a órganos profundos particularmente ganglios, bazo hígado y médula ósea. En el síndrome de Sézary hay dermatitis, eritrodermia, linfadenopatía generalizada y células de linfoma T circulantes, tiene cromatina nuclear cerebriforme. El tratamiento inicial es irradiación local, quimioterapia tóxica, fotoquimioterapia con psoralen o luz ultravioleta (PUVA) y la quimioterapia.

La leucemia / linfoma de células T del adulto.- se asocia con infección por HTLV-1, se presenta con linfadenopatía, hepato esplenomegalia, infiltración cutánea e hipercalcemia. Los linfomas angiocéntricos suelen envolver los senos nasales. El linfoma de células grandes anaplásico, común en niños es de células T o células null, CD 30 positivos, asociados con t(2;5) (p23;q35). Su curso es agresivo con compromiso extranodal y síntomas sistémicos.

TRATAMIENTO:

Las tablas 7, 8, 9, 10 y 11 nos indican los protocolos de quimioterapia más frecuentemente utilizados.

Existen algunas conclusiones derivadas de los

avances en el tratamiento de los linfomas agresivos, a la luz de ASCO. Los pacientes con linfomas agresivos en etapa avanzada (EC III IV), como único factor pronóstico, tienen mejor respuesta, pero aquellos que tienen enfermedad avanzada y otro factor pronóstico tienen una peor respuesta. El esquema CHOP, ha demostrado igual eficacia, con menor toxicidad que otros regímenes, sin embargo los casos de alto riesgo, tienen un menor rango de respuesta completa y también mayor posibilidad de recaídas.

El introducir en el tratamiento de linfoma de células B agresivo, un anticuerpo monoclonal parece demostrar potenciación de la acción de la quimioterapia. El trasplante autólogo de médula ósea, en pacientes en remisión completa puede disminuir el riesgo de recaída, pero el impacto en la sobrevida no es satisfactoria, en pacientes con factores de mal pronóstico, pues ésta es de alrededor del 20% a 10 años, mientras que en los pacientes con factores de buen pronóstico, la sobrevida es de alrededor 50-70%.

La adhesión de otras drogas a CHOP, como son esquemas MACOP-b; M -BACOD; PROMACE-CYTABOM, solo en estudios Fase II demostraron beneficios, pero estudios

aleatorios revelaron iguales resultados a los observados con CHOP.

Se han realizado alrededor de 10 estudios con diferencia estadísticamente significativa, todos los regímenes de comparación intentaron demostrar que eran superiores a CHOP, y se concluyó que:

- ? 7 estudios compararon a CHOP como estándar con un protocolo experimental.
- ? 3 estudios compararon esquemas análogos a CHOP con protocolos experimentales.
- ? 5 estudios reportaron incremento en la sobrevida libre de enfermedad y en la sobrevida global.
- ? 3 estudios reportaron incremento en la sobrevida libre de enfermedad solamente.
- ? 1 estudio reporto incremento en la sobrevida global.

Todos los demás estudios aleatorizados reportaron respuestas similares en pacientes con CHOP vs. protocolos experimentales. Esto permite concluir que CHOP es considerado el gold estándar para pacientes con linfomas agresivos.

TABLA 7. PROTOCOLOS DE POLIQUIMIOTERAPIA UTILIZADOS EN LINFOMA DE BAJO GRADO

ESQUEMA	FÁRMACO Y RÉGIMEN DE DOSIFICACIÓN
CVP	Ciclofosfamida, 400 a 600mg/m ² IV día 1 Vincristina, 1.4mg/m ² IV día 1, máx 2 mg. Prednisona, 100mg VO días 1 -5. Repetir cada 21 días
COOP	Ciclofosfamida 600mg/m ² IV días 1 y 8 Vincristina 1.4mg/m ² IV días 1 y 8, máx 2 mg. Procarbazona, 100mg/m ² VO días 1-10 Prednisona, 100mg VO días 1-5 Repetir cada 28 días
CHOP	Ciclofosfamida, 750mg/m ² IV día 1 Doxorrubicina, 50mg/m ² IV día 1 Vincristina, 1.4 mg/m ² IV día 1 máx. 2 mg. Prednisona, 100mg VO días 1-5 Repetir cada 21 días.
CNOP	Como el CHOP, pero sustituyendo la dosis de doxorrubicina del día 1 por mitoxantrone 10mg/m ² IV día 1

Se ha intentado ensayos con incremento de dosis de ciclofosfamida y adriamicina. El estudio GELA comparó 8 ciclos CHOP VS ACVB (Adriamicina 75mg/m² ciclofosfamida 1200mg/m² vindesina 2mg/m² y bleomicina 10mg), incluyó 635 pacientes con edades entre 60-69 años, con linfomas agresivos con más de 1 factor de mal pronóstico, el rango de respuesta completa fue similar (56 vs 58%), aunque hubo mayor sobrevida libre de enfermedad en grupo ACVB (39 vs. 29%), mayor sobrevida global con ACBV (46 vs 38%) a 5 años. Pero presentó mayor toxicidad especialmente en mayores de 65 años, lo que permite establecer que este esquema estaría recomendado o tiene mayor beneficio en el subgrupo de 60-65 años.

Altas dosis de quimioterapia y TAMO, utilizado en pacientes jóvenes con linfomas

agresivos y factores de mal pronóstico, no incrementa el rango de respuesta completa. El uso de altas dosis de terapia en pacientes en recaída esta aceptado. Este uso en primera línea sigue en debate en los últimos 10 años, por lo que se debe esperar estudios en estos grupos de pacientes con anticuerpos monoclonales.

Con respecto al rol de anticuerpos monoclonales, se debe señalar que es eficaz en combinación con quimioterapia en linfoma difuso de células grandes, y existen muchos estudios en curso, en espera de resultados definitivos

CHOP solo tiene SLE de 35%, y una SG de 49%, mientras que R-CHOP, tiene SLE 53%, con una SG 62% ambos con una mediana de seguimiento de 3 años.

TABLA 8. PROTOCOLOS DE POLIQUIMIOTERAPIA UTILIZADOS COMO RESCATE PARA EL LINFOMA

ESQUEMA	FARMACOS E INTERVALOS DE DOSIFICACIÓN
DHAP	Dexametasona 40mg VO ó IV los días 1-4 Citarabina (a dosis altas) 2g/m ² en 3 horas cada 12h, durante dos dosis, el día 2 después de terminar la infusión de cisplatino. Si el paciente tiene más de 70 años la dosis se reducirá a 1g/m ² . Cisplatino, 100mg/m ² en infusión IV continua durante 24 horas día 1 Repetir cada 3 a 4 semanas
ESHAP	Etopósido, 60mg/m ² IV los días 1-4 Metilprednisolona, 500mg IV los días 1 al 4 Citarabina 2g/m ² IV en 2 horas el día 5 después de que termine la infusión de cisplatino Cisplatino, 25mg/m ² /día en infusión IV continua los días 1-4 Repetir cada 3-4 semanas
EPOCH	Etopósido 50mg/m ² / 24 horas en infusión continua IV los días 1 al 4 Vincristina, 0,4mg/m ² / 24 horas en infusión continua IV los días 1 al 4 Doxorrubicina, 10mg/m ² / 24h en infusión continua IV los días 1 al 4 Ciclofosfamida, 750mg/m ² IV el día 6. Prednisona, 60mg/m ² VO los días 1 al 6 Repetir cada 21 días
MINE	Mesna 1,33 g/m ² mezclados con ifosfamida en una hora los días 1 al 3, seguidos de 500mg IV 4 horas después de la ifosfamida. Ifosfamida, 1,33g/m ² IV durante una hora los días 1 al 3 Mitoxantrone, 8mg/m ² IV en 15 minutos el día 1. Etopósido, 65mg/m ² IV en una hora los días 1-3 Repetir cada 21 días

TABLA 9. PROTOCOLOS DE POLIQUIMIOTERAPIA UTILIZADOS COMO TRATAMIENTO PRIMARIO PARA LINFOMAS DE GRADO INTERMEDIO	
FÁRMACOS Y RÉGIMEN DE DOSIFICACIÓN	
CHOP	Ciclofosfamida, 750mg/m ² IV el día 1 Doxorrubicina, 50mg/m ² IV el día 1 Vincristina, 1,4mg/m ² IV el día 1 (no sobrepasar 2 mg) Prednisona, 100mg VO los días 1-5 Repetir cada 21 días
BACOP	Bleomicina, 5U/m ² IV los días 15 y 22 Doxorrubicina 25mg/m ² IV los días 1 y 8 Ciclofosfamida, 650mg/m ² IV los días 1 y 8 Vincristina 1,4mg/m ² IV los días 1 y 8 (no sobrepasar 2mg) Prednisona, 60mg /m ² VO los días 15-28 Repetir cada 28 días
m-BACOP	Metotrexato, 200mg/m ² IV los días 1 y 8 Leucovorín, 10mg/m ² VO cada 6 horas durante 8 dosis, comenzando 24 horas después del metotrexato. Bleomicina, 4U/m ² IV el día 1 Doxorrubicina, 45mg/m ² IV el día 1 Ciclofosfamida, 600mg/m ² IV el día 1 Vincristina, 1mg/m ² IV el día 1 Dexametasona, 6mg/m ² VO los días 1-5 Repetir cada 21 días
ProMACE/ MOPP	Prednisona, 60mg/m ² VO los días 1-14 Metotrexato, 1500mg/m ² IV el día 14 Leucovorín, 50mg/m ² IV cada 6 horas durante 5 dosis, comenzando 24 horas después del metotrexato. Doxorrubicina, 25mg/m ² IV los días 1 y 8 Ciclofosfamida, 650mg/m ² IV los días 1 y 8 Etopósido, 120mg/m ² IV los días 1 y 8 Repetir cada 28 días. Administrar ProMACE (como se acaba de indicar) durante un número de ciclos variable según la respuesta tumoral, después se administra el mismo número de ciclos de MOPP
MACOP-B	Metotrexato, 400mg/m ² IV las semanas 2, 6 y 10. se administra un cuarto de la dosis IV en bolo y después los tres cuartos restantes en 4 horas. Leucovorín, 15mg VO cada 6 horas durante 6 dosis, comenzando 24 horas después del metotrexato. Doxorrubicina, 50mg/m ² IV las semanas 1, 3, 5, 7, 9 y 11 Vincristina, 1mg/m ² IV las semanas 2, 4, 6, 8, 10, 12 Prednisona, 75mg/día a VO durante 12 semanas, hasta cero durante las semanas 10, 12 Trimetoprim-sulfametoxazol forte un comprimido b.i.d. al día durante 12 semanas

TABLA 10. PROTOCOLO DE DURACIÓN BREVE Y ALTA INTENSIDAD PARA EL LINFOMA	
FÁRMACO	DOSIFICACIÓN
Ciclofosfamida	1500mg/m ² IV los días 1, 2 y 29
Etopósido	400mg/m ² IV los días 1, 2 y 3
Etopósido	100mg/m ² IV los días 29, 30 y 31
Doxorrubicina	45mg/m ² IV los días 29 y 30
Vincristina	1,4mg/m ² IV los días 8, 22, 36 y 50
Bleomicina	10 unidades/m ² IV los días 8, 22, 36 y 50
Metotrexato	200mg/m ² IV los días 15 y 43
Leucovorín	15mg/m ² IV u VO cada 6 horas durante seis dosis, comenzando 24 horas después del metotrexato
Prednisona	60mg/m ² VO los días del 1 al 7 y del 29 al 35
Debería administrarse factor estimulante de colonias de granulocitos, comenzando el día 4, y de nuevo el día 32, continuando la administración hasta la recuperación del recuento de granulocitos	

TABLA 11. PROTOCOLOS DE POLIQUIMIOTERAPIA UTILIZADOS COMO TRATAMIENTO PRIMARIO DE LOS LINFOMAS DE LOS PACIENTES ANCIANOS.

ESQUEMA	FÁRMACOS Y RÉGIMEN DE DOSIFICACIÓN
DOCE	Doxorrubicina, 40mg/m2 Iv semanas 1, 2, 7 y 8 Vincristina, 1,2mg/m2 Iv semanas 1,4 y 7 Ciclofosfamida, 300mg/m2 Iv semanas 1, 4 y 7 Etopósido, 50mg/m2 IV el día 1 de la semana 4, después 100mg/m2 VO los días 2, 3, 4, y 5 (de la semana 4) Prednisona, 50mg VO diariamente durante 10 días, semanas 1, 4 y 7 Trimetoprim-sulfametoxazol forte 1 comprimido 2 veces al día durante 8 semanas Ketoconazol, 200mg VO/día durante 10 días las semanas 1, 4 y 7 Cimetidina, 600mg VO 2 veces al día por 10 días semanas 1, 4 y 7 El protocolo se administra solamente durante 8 semanas
P-VABEC	Doxorrubicina, 30mg/m2 IV semanas 1, 3, 5, 7 y 11 Etopósido, 100mg/m2 IV las semanas 1, 3, 5, 7, 9 y 11 Ciclofosfamida, 350mg/m2 IV semanas 1, 3, 5, 7, 9 y 11 Vincristina, 1,2mg/m2 IV semanas 2, 4, 6, 8, 10 y 12 Bleomicina, 5mg/m2 IV las semanas 2, 4, 6, 8, 10 y 12 Prednisona, 50mg VO diariamente durante 12 semanas.
Vander bilt Prolongado VP16	Etopósido, 50mg/m2 VO durante 21 días Metotrexato, 40mg/m2 IV las semanas 1 y 3 Leucovorín, 15mg VO cada 6 horas durante 4 dosis, comenzando 24 horas después del metotrexato Prednisona, 60mg VO por 7 días las semanas 1 y 6 Ciclofosfamida, 500mg/m2 IV bolo la semana 6 Mitoxantrone, 12mg/m2 IV bolo la semana 6 Vincristina, 1mg/m2 IV la semana 6 Se repite un segundo ciclo las semanas 9 a 15
PEN	Prednisona, 50mg VO los días 1-14 Etopósido, 50mg VO los días 1-14 Mitoxantrone, 8mg/m2 IV el día 1 Repetir cada 4 semanas

en cuyo caso se irradiará el anillo linfático de Waldeyer

RADIOTERAPIA

Desde el punto de vista técnica de la radioterapia, y dependiendo de la localización de la enfermedad primaria, la etapa, y los factores pronósticos revisados, existen tres formas básicas de dar un tratamiento (7):

CAMPOS INVOLUCRADOS.- Esta técnica se utiliza cuando hay una enfermedad localizada, e implica el tratamiento de las zonas ganglionares afectadas con márgenes de seguridad y junto con los grupos inmediatos de drenaje linfático, un ejemplo de ellos es un linfoma de amígdala izquierda

- 1. CAMPOS EXTENDIDOS: MANTO O INVERTIDA.**- Estas son técnicas en las cuales se irradia el sitio primario de la enfermedad y los grupos ganglionares inmediatos, un ejemplo de esta técnica constituyen los linfomas de mediastino, en cuyo caso la técnica de Manto incluye los ganglios del cuello, axilares y mediastino superior, medio e inferior.
- 2. IRRADIACION TOTAL GANGLIONAR.**- Es una técnica utilizada en linfomas agresivos y con etapas avanzadas, con actividad supra e

infra diafragmática. A más de la técnica de Manto descrita, se irradia los grupos ganglionares retro peritoneales superiores, medios e inferiores, ocasionalmente el bazo, los ganglios iliacos comunes, externos, iliacos internos, e inguinales.

DOSIS: 36-40 Gy en 20-22 fracciones, que se administran en 4 semanas. (con un fraccionamiento diario de 150-180 cGy por día)

En los casos de localización extra linfática se debe administrar igual dosis de tratamiento e incluir los grupos ganglionares regionales con un margen de seguridad, y en caso de ser órganos abdominales, la protección renal en el campo posterior y debe hacerse a los 20 Gy

En los casos de infiltración primaria al sistema nervioso central, una técnica de dos campos holocraneales, debe ser utilizada, y alcanzar dosis de 36-50 Gy. El objetivo de estos tratamientos es solo paliación dado que no hay mejoría en la sobrevida.

CRITERIOS DE RESPUESTA EN LINFOMAS				
RESPUESTA	EX FIS.	GANGLIOS	MASA L.	M.OSEA
COMPLETA	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
COMPLETA u	NORMAL	NORMAL	NORMAL	INDET.
	NORMAL	NORMAL	>75%	NORMAL O INDETERM.
PARCIAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	POSITIVO
	NORMAL	>O= 50%	>O= 50%	IRRELEV.
	? EN BAZO E HIGADO	>O= 50%	>O= 50%	IRRELEV.
RECAIDA PROGRESION	? EN BAZO, HIGADO U OTRO SITIO	NUEVO O AUMENTO	NUEVO O AUMENTO	REAPARE-CIMIENTO

FUENTE: NCCN Practice Guidelines In Oncology v 1.2003

ENFERMEDAD DE HODGKIN

Dr. PATRICIO HIDALGO DILLON,
Dra. JULIA SORIA SILVA,
Dr. EDWIN CEVALLOS BARRERA.

Capítulo 5

Es un linfoma maligno en el cual las células de Reed-Sternberg (RS) son encontradas, estas son de la línea B. El virus de Epstein-Barr ha sido detectado en 50% o más de los casos pero su rol en la patogénesis no es muy claro. Esta enfermedad puede presentarse a cualquier edad, pero es raro en niños y tiene un pico de incidencia en la tercera década y en el adulto mayor, con un predominio en hombres 2:1

PATOLOGÍA

En una biopsia de nódulo linfático, la célula de Reed Sternberg es la célula tumoral diagnóstica que debe ser identificada dentro de una muestra celular adecuada de linfocitos, eosinófilos e histiocitos.

La enfermedad de Hodgkin es una patología maligna única en que las células tumorales constituyen una minoría de la población celular, mientras que las células inflamatorias normales son el componente celular mayor, por lo tanto puede ser difícil identificar las células de Reed Sternberg en algunos especímenes.

También otras linfoproliferaciones pueden tener células que semejen células de Reed Sternberg. Las células de Reed Sternberg se caracterizan por un gran tamaño y estructura binuclear clásica y un gran núcleo eosinofílico. Dos marcadores antigénicos proporcionan información diagnóstica: CD30 (Ber-H2) y CD15 (Leu-M1).

Estos marcadores están presentes en las células de Reed Sternberg y sus variantes mas no en el entorno de las células inflamatorias. Se ha confirmado el origen de la estirpe B de las células de RS. El análisis de PCR de una célula de RS señala un origen de células B centrolifoculares con rearrreglos clonales que presumiblemente llevan a una inhibición de la

apoptosis. También altos niveles de factor Kappa de transcripción nuclear B(NF-kB) se han encontrado en las células de RS. (8,9)

Clasificación REAL / OMS de las Neoplasias Linfoides

- Linfoma de Hodgkin
- (Enfermedad de Hodgkin)
- Predominio linfocítico nodular
- Linfoma de Hodgkin clásico
- Linfoma de Hodgkin esclerosis nodular (grados 1 y 2)
- Linfoma de Hodgkin predominio linfocítico
- Linfoma de Hodgkin celularidad mixta
- Linfoma de Hodgkin depleción linfocítica

SUBTIPOS HISTOLÓGICOS:

De acuerdo a la clasificación de Rye (basada en el número y apariencia de las células de Reed Sternberg como también en el entorno celular) hay cuatro subtipos histológicos de enfermedad de Hodgkin:

Esclerosis nodular.- Es el subtipo mas frecuente visto en mujeres adultas jóvenes, quienes tienen estadios tempranos de presentación supradiaphragmática. Presentan amplias bandas birrefringentes de colágeno que dividen el tejido linfóide en nodulos macroscópicos y la variante lacunar de la célula de Reed Sternberg. La nueva clasificación de enfermedades neoplásicas de la OMS, señala que se debe adicionar dos grados histológicos de esclerosis nodular en la enfermedad de Hodgkin, de acuerdo a los criterios del British National Lymphoma Investigation (Grado 1, pocas células de RS; Grado 2, muchas células de RS).

Celularidad mixta.- Es la segunda variedad histológica más común. Más a

menudo diagnosticada en hombres que presentan linfadenopatía generalizada o enfermedad extranodal y síntomas sistémicos asociados. Las células de RS son frecuentemente identificadas; las bandas de colágeno están ausentes aunque una fibrosis reticular fina puede estar presente; y las células del entorno incluyen linfocitos, eosinófilos, neutrófilos e histiocitos.

Predominio linfocítico.- Es una forma poco frecuente de enfermedad de Hodgkin en la cual pocas células de Reed Sternberg o sus variantes pueden ser identificadas. El entorno celular es primariamente linfocitos en un patrón nodular o a veces difuso. La variante de RS expresa el fenotipo de células B (CD20+, CD15-). Con expresión de linfocitos B maduros, distinto de los otros tres tipos histológicos, es a menudo clínicamente localizada, y usualmente se trata con irradiación sola, con recaídas tardías. La clasificación de la OMS incluye un nuevo subtipo de EH: Clásica rica en linfocitos que tiene morfológicamente similitud a la EH de predominio linfocitario nodular. Sin embargo la célula de RS tiene fenotipo y morfología clásica (CD30+, CD15+, y CD20-) y los linfocitos de alrededor son células T reactivas.

Depleción linfocítica.- Es un raro diagnóstico particularmente desde el advenimiento de los marcadores antígeno lo cual llevó al conocimiento de que muchos de estos diagnósticos de depleción linfocítica en realidad eran linfomas no Hodgkin de células T. Las células de RS son numerosas, el entorno celular está disperso y puede haber necrosis y fibrosis difusa. Este sub tipo puede estar asociado con infección por VIH y comúnmente diagnosticado en viejos y en personas de países en desarrollo. Los pacientes tienen generalmente enfermedad en estadio avanzado, compromiso extranodal y un curso clínico agresivo y pronóstico malo.

CLÍNICA

Es una enfermedad maligna de los ganglios linfáticos y comúnmente se presenta como una linfadenopatía asintomática que puede

progresar a sitios clínicos predecibles. Más del 80% de pacientes presentan linfadenopatías por arriba del diafragma, a menudo involucrando el mediastino anterior; menos del 10 a 20% de pacientes presentan linfadenopatías limitadas a regiones por debajo del diafragma. Los ganglios linfáticos periféricos comúnmente involucrados son los cervicales (60-70%) y supraclaviculares, y menos frecuentemente, axilares (10 a 15%) e inguinales. La linfadenopatía diseminada es rara.

Cerca del 40% de pacientes presentan síntomas sistémicos que incluyen fiebre continua o cíclica, sudores nocturnos, pérdida de peso (llamados síntomas B) y prurito crónico, a menudo severo, dolor inducido por alcohol en las áreas donde la enfermedad está presente, ocurre en algunos pacientes. Estos síntomas son más frecuentes en pacientes viejos y tienen un impacto negativo en el pronóstico.

La enfermedad de Hodgkin puede también afectar tejido extra nodal por invasión directa (contiguidad, llamado también lesión E) o por vía hematogena (estadio IV). Los sitios más afectados son el bazo, pulmones, hígado y médula ósea.

La evaluación diagnóstica recomendada para pacientes recién diagnosticados de EH incluye una adecuada biopsia examinada por un hematólogo experimentado; historia de síntomas B; examen físico con especial atención a ganglios linfáticos, hígado, bazo y sitios de alteraciones óseas; estudios de laboratorio que incluyan biometría completa con sedimentación, pruebas hepáticas y albúmina sérica, función renal, test de embarazo (en mujeres premenopáusicas), análisis de semen y criopreservación (en hombres para preservar la fertilidad).

Los estudios radiológicos sugeridos son: Rx de tórax, tomografía de tórax, abdomen y pelvis, estudios con Galium; evaluación de médula ósea solamente en pacientes en estadio avanzado o con síntomas B, recaída de la enfermedad o contajes anormales de

sangre. Otros procedimientos opcionales incluye: la laparotomía con biopsia esplénica o hepática, pruebas de función pulmonar, ecocardiograma, linfografía, resonancia magnética nuclear, radiografía o gamagrafía ósea.

SINDROMES PARA NEOPLASICOS

- **DERMATOLÓGICOS:** PRÚRIGO NODULAR, ICTIOSIS, LESIONES PSORIASIFORMES, ERITEMA NODOSO, DERMATOMIOSITIS, DERMATOSIS BULOSA LINEAL IgA, VASCULITIS LEUCOCITOCLÁSTICA, EPIDERMONECROLISIS TÓXICA
- **RENAL Y METABÓLICAS** SD. NEFRÓTICO, HIPERCALCEMIA, HIPOGLICEMIA, ACIDOSIS LÁCTICA.
- **NEUROLÓGICOS:** PLEXOPATIA BRAQUIAL INFLAMATORIA, SD. GUILLAIN-BARRÉ, GANGLIONITIS SENSORIAL, DEGENERACION CEREBELOSA AUDA, SD. ATIFF-MAN, SD. DE OFELIA

ESTADIAJE

De acuerdo al sistema de estadiaje de Ann Harbor, la enfermedad de Hodgkin se describe en la tabla 3.

Existen además otras clasificaciones como la de **Cotswolds**, en la que introduce el sufijo X para mencionar enfermedad ganglionar

Bulky (masa de 10 o más cm), el número de zonas afectadas debe indicarse como un sufijo frente al estadio, considera los ganglios hiliares independientes de los mediastínicos, incorpora TAC abdominal a la evaluación pre terapéutica de la enfermedad, subdivide el estadio IIIA en pacientes laparotomizados en: III1A enfermedad limitada al bazo o a ganglios esplénicos, celíacos o de la porta; por encima del hilio renal, el III2A enfermedad intra abdominal con infiltración paraaórtica, iliaca o mesentérica por debajo del hilio renal.

Además no acepta parámetros analíticos como afectación hepática y exige la existencia de defectos focales evidenciados por un mínimo de 2 técnicas de imagen y evalúa postterapéutica introduciendo el sufijo U que significa no confirmado (unconfirmed / uncertain) para la remisión completa incierta por la persistencia de un engrosamiento anormal del mediastino o de masas abdominales residuales. También señala que la persistencia elevada de la sedimentación globular es motivo para estrecha vigilancia.

PRONÓSTICO

Los factores de pronóstico desfavorable incluyen la edad mayor de 60 años y sexo masculino; histología desfavorable (celularidad mixta y depleción linfocítica); síntomas B y estadio avanzado (III B y IV). Síntomas como el prurito severo y la pérdida de peso más fiebre.

En los estadios patológicos I y II son de mal

TABLA 3. SISTEMA DE ESTADIAJE DE ANN ARBOR PARA LINFOMAS (1971)

Estadio	Características
I	Afección de una sola región ganglionar
II	Afección de dos o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma.
III	Afección de regiones ganglionares en ambos lados del diafragma.
IV	Afección de órganos extra ganglionar
Subestadiaje	Características
A	Asintomático
B	Fiebre, sudores nocturnos o pérdida de peso
C	(Bulky) gran tumoración (más de 10cm.)
D	sitio extralinfático, contiguo
E	Compromiso esplénico
F	Compromiso hepático

pronóstico la enfermedad mediastínica (no como única localización); masa mediastínica mayor de 1/3 de diámetro torácico, enfermedad voluminosa de más de 10 cm, más de 2 localizaciones, síntomas B sedimentación superior de 30 o ausencia de sedimentación mayor de 70; menos de 85% de reducción por tomografía de masa mediastínica después de irradiación; velocidad de sedimentación mayor de 30 a los 6 meses de haber finalizado el tratamiento.

En el estadio III es de mal pronóstico la localización en bajo abdomen (III A2) respecto a abdomen superior (III A 1) y más de 4 nódulos esplénicos (10).

TRATAMIENTO

Se basa en dos poderosas terapéuticas, la radioterapia y la quimioterapia. (ver tabla 12). En el estadio temprano, la terapia combinada emerge como un nuevo estándar de cuidado para estadio de EH favorable, esto debido al desarrollo de programas de quimioterapia menos tóxicos y la posibilidad de disminuir la intensidad de la quimioterapia y la radiación en estos programas. Complicaciones tardías del tratamiento incluyen tumores sólidos y enfermedad cardio vascular que se asocian con altas dosis de radiación usadas en el tratamiento primario con radiación. Los ensayos actuales con Rituximab podrían proveer alternativas adicionales de tratamiento.

En el manejo de la Enfermedad de Hodgkin avanzada se obtiene altas tasas de respuesta con una poli quimioterapia convencional (como el esquema ABVD), y están probándose otros protocolos utilizando dosis intensivas como el esquema BEACOPP o semanalmente el Stanford V.

El seguimiento de rutina de los pacientes es necesario para identificar recaídas tempranas (menos de 12 meses), estos pacientes pueden ser tratados exitosamente con quimioterapia de segunda línea seguida por terapia de altas dosis. Los pacientes con recaída tardía localizada pueden usar quimioterapia de

segunda línea y radiación (si la radiación no fue realizada previamente). También debe ser tomado en cuenta el trasplante de células totipotenciales en pacientes en recaída, aunque por lo menos 40% de los pacientes transplantados en un estado de enfermedad mínima, intensificando la citorreducción antes del trasplante podrían ser beneficiados. (Tabla 12).

Para minimizar el riesgo de complicaciones tardías en el manejo de la EH ahora se basa en varios factores clínicos pronósticos que ha llevado a esquemas de estratificación de riesgo que incluyen un grupo favorable en estadio temprano, un grupo de riesgo intermedio y un grupo de alto riesgo El rol de los factores pronósticos basados en la biología molecular e indicadores de enfermedad residual mínima permitirán reducir riesgos.

El uso de dosis adecuadas de radioterapia y de quimioterapia disminuirán el riesgo. Varios regímenes que combinan quimioterapia y radioterapia han mejorado las tasas de

INDICACIONES DE QT Y RT EN ENFERMEDAD DE HODGKIN

ETAPAS TEMPRANAS

- PACIENTE CON FACTORES DE MAL PRONOSTICO
- PROBABILIDAD DE MENOS DEL 50% DE REDUCCIÓN DEL TIEMPO LIBRE DE RECURRENCIA CON RT SOLA
- INADECUADO DIAGNÓSTICO Y ETAPIFICACIÓN INICIAL
- TRATAMIENTO CON RT A DOSIS Y CAMPOS INADECUADOS

ETAPAS AVANZADAS

- ENFERMEDAD LIMITADA A SITIOS AGLIONARES
- SI HAY ENFERMEDAD VOLUMINOSA AL INICIO DEL TRATAMIENTO
- SI HAY RESIDUAL DESPUES DE QT
- SI HAY RECURRENCIA EN SITIOS PREVIAMENTE NO RADIADOS

sobrevida libre de recaída. El tratamiento óptimo para los grupos de riesgo no favorable todavía tiene que ser definido.

RADIOTERAPIA

La radioterapia es curativa en la Enfermedad de Hodgkin localizada, pero hoy en día se promulga su tratamiento con quimioterapia.

Esta opinión es emitida en virtud de la experiencia de 20 años de sobrevida, de un grupo original de pacientes tratados con una combinación de quimioterapia en el NCI, y por la experiencia con otros regímenes.

Dos estudios permitieron evidenciar que la quimioterapia era tan efectiva como la

radioterapia, pero las recaídas fueron menores en el grupo que recibió quimioterapia, más aceptar por ello que ésta última reemplazaría a la radioterapia en el tratamiento de esta entidad en estadios I, o II, sería un tanto prematuro.

El tratamiento con radioterapia de la Enfermedad de Hodgkin, surge como una muy buena alternativa de tratamiento cuando se dejó de hacer laparotomías y/o esplenectomías, asociándola a quimioterapia. Pues la sobrevida libre de enfermedad (SLE), y la sobrevida global (SVG) se mejoraba en enfermedad con condiciones favorables (I a IIIA). Además se corroboró que la terapia combinada era significativamente superior a solo

TABLA 12. PROTOCOLOS DE QUIMIOTERAPIA USADOS PARA TRATAR LA ENFERMEDAD DE HODGKIN

Protocolo	Fármacos y Régimen de dosificación
MOPP	Mecloretamina, 6mg/m ² IV los días 1 y 8 Vincristina 1,4mg/m ² Iv los días 1 y 8 Procarbicina, 100mg/m ² VO los días del 1 al 14 Prednisona , 40mg/m ² VO los días del 1 al 14, ciclos 1 y 4 solamente Repetir el ciclo cada 28 días
ABVD	Doxorrubicina, 2mg /m ² IV los días 1 y 15 Vinblastina 6mg/m ² IV los días 1 y 15 Bleomicina, 10U/m ² IV los días 1 y 15 Dacarbazina, 375mg/m ² IV los días 1 y 15 Repetir el ciclo cada 28 días
MOPP/ABV	Mecloretamina, 6mg/m ² IV el día 1 Vincristina 1,4mg/m ² IV el día 1 (no sobrepasar los 2,5mg) Procarbazona, 100mg/m ² VO los días del 1 al 7 Prednisona, 40mg/m ² VO los días 1 al 14 Doxorrubicina, 25mg/m ² IV el día 8 Vinblastina, 6mg/m ² Iv el día 8 Bleomicina, 10U/m ² IV el día 8 Repetir el ciclo cada 28 días
VBM	Vinblastina, 6mg/m ² IV los días 1 y 8 Bleomicina, 10U/m ² IV los días 1 y 8 Metotrexato, 30mg/m ² IV los días 1 y 8 Repetir el ciclo cada 28 días
EVA	Etopósido, 100mg/m ² VO los días del 1 al 3 Vinblastina, 6mg/m ² IV el día 1 Doxorrubicina, 50mg/m ² IV el día 1 Repetir el ciclo cada 3 semanas

radioterapia.

El grupo corporativo alemán de Hodgkin demostró que cuando se asociaba con quimioterapia, la Rt a 20 Gy vs. 30 Gy. Vs. 40 Gy, no había diferencia en la sobrevida libre de enfermedad. (13). Es bien conocido que el grupo de Bonadona, del Instituto del Tumor de Milar (14), y la EORTC (15), en el resto de Europa fueron los primeros en demostrar que el ABVD era superior al MOPP asociados a radioterapia.

Otro grupo (GATLA) ha demostrado en un estudio randomizado que en las etapas I y IIA sin enfermedad voluminosa la quimioterapia sola con 3 o 6 ciclos era igualmente efectiva como la terapia combinada. mientras que en los estadios intermedios IB, IIB, y IIIA con tumores voluminosos, la terapia combinada es más efectiva.

Existen varias formas básicas de dar un tratamiento:

- 1. CAMPOS INVOLUCRADOS.-** Esta técnica se utiliza cuando hay una enfermedad localizada, e implica el tratamiento de las zonas ganglionares afectadas con márgenes de seguridad y junto con los grupos inmediatos de drenaje linfático, un ejemplo de ellos es un linfoma de amígdala o de localización pre auricular izquierda en cuyo caso se irradiará el anillo linfático de Waldeyer.
- 2. CAMPOS EXTENDIDOS: MANTO O/Y INVERTIDA.-** estas son técnicas en las cuales se irradia el sitio primario de la enfermedad y los grupos ganglionares inmediatos, un ejemplo de esta técnica constituyen los linfomas de mediastino, en cuyo caso la técnica de Manto incluye los ganglios del cuello, axilares y mediastino superior, medio e inferior.
- 3. IRRADIACION TOTAL GANGLIONAR.-** Es una técnica utilizada en linfomas agresivos y con etapas avanzadas, con actividad supra e infra diafragmática. A más de la técnica de Manto descrita, se irradia los grupos

ganglionares retro peritoneales superiores, medios e inferiores, ocasionalmente el bazo, los ganglios iliacos comunes, externos, iliacos internos, e inguinales.

DOSIS: Para terapia combinada dosis de 30 Gy en 16-17 fracciones, que se administran en 4 semanas. (con un fraccionamiento diario de 150-180 cGy por día), y de 40 Gy en 22 fracciones para tratamiento radical solo con radioterapia.

En los casos de localización extra linfática se debe administrar igual dosis de tratamiento e incluir los grupos ganglionares regionales con un margen de seguridad, y en caso de ser órganos abdominales, la protección renal en el campo posterior y debe hacerse a los 20 Gy.

Las complicaciones derivadas del tratamiento con radioterapia son: neumonitis en menos del 5% de los pacientes y se presenta entre las 6 y 12 semanas de concluido el tratamiento, que cede con esteroides. Otra complicación poco frecuente es la pericarditis, que también ocurre en menos del 5% de casos y cuyo manejo es conservador.

El signo de Lhermitte, se desarrolla en el 10-15% de los pacientes tratados con técnica de Manto. Consiste en parestesias en los brazos y piernas, que se incrementan con la flexión del cuello y se relaciona a desmielinización transitoria de la médula espinal, se presenta 1-2 meses después de terminado el tratamiento, lo cual desaparece con vitaminas neurotropas. Su remisión es espontánea en 2-6 meses sin tratamiento.

La azoospermia en hombre tratados con técnica de Y invertida no suele ocurrir y se debe básicamente a un efecto secundario de la quimioterapia especialmente con esquema MOPP, o menos frecuentemente ABVD. En los casos que se irradió testículos, esta puede ser definitiva y causa de infertilidad.

El hipotiroidismo subclínico es otra rara complicación de la radioterapia y las secundas neoplasias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Sans Sabrafén J.: Hematología Clínica. 4ta. Edición. Ediciones Harcourt, SA. Madrid, España, 2001.
- 2.- Hoffbrand A.: Essential Haematology, 4th. Edition. Blackwell Science Ltd. Oxford, 2001
- 3.- Corral F, SOLCA, Quito: Cáncer en regiones del Ecuador. Registro Nacional de Tumores, Quito, Ecuador, julio 2001.
- 4.- Harrison: Principles of Internal Medicine. Mc Graw Hill. 14th. Ed. 1999.
- 5.- McKenzie B. Hematología Clínica. 2da. Edición. El Manual Moderno, México, 2000.
- 6.- Scott, M.A, et al.: HLA DR-, CD33-, CD56-, CD16-, myeloid/natural killer cell acute leukemia : A previously unrecognized form of acute leukemia potentially misdiagnosed as French-American- British acute myeloid leukemia-M3. Blood, 84:244, 1994.
- 7.- Schiffer C: Acute myeloid leukemia. Cancer Medicine, Williams and Wilkins, Baltimore, USA, 1998.
- 8.- Skeel R: Quimioterapia del Cáncer. 5ta Edición. Ediciones Marbán, S.L. Madrid, España, 2000.
- 9.- Rowe JM. Autologous stem cell transplantation versus chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia in first remission. Proceedings of the Tenth International Symposium. Dallas Texas, 2001.
- 10.- Linker C, et al . Autologous stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. Proceedings of the Tenth International Symposium. Dallas Texas, 2001
- 11.- Fernández - Rañada J.: Terapia en Oncohematología. Harcourt Brace. Madrid España, 1998.
- 12.- Muschen M, et al Exp Med 191:387-394, 2000.
13. Seitz V, et al: Blood 95:3020-2034, 2000.
14. Aisenberg AC. Hodgkin's disease and malignant lymphoma. Philadelphia: Lea Febiger, 1991.
15. Canellos G, et al in Grossbard M. American Cancer Society Atlas of Clinical Oncology Malignant Lymphomas. Management of Advanced Hodgkin's Disease p401-427. 2002
- 16.- Loeffler M, et al. Meta analysis of chemotherapu versus combined modality tratment trials in Hodgkin's disease. J. Clin Oncol. 16 : 818-828, 1998.
- 17.- Loeffler M, et al. Dose response relationship of complementary radiotherapy followiing four cycles of combination chemotherapy in intermediate stage Hodgkin's disease. J Clin. Oncology 5: 2275-2287, 1997
- 18.- Santoro A, et al. Long term results of combined chematherapy approach in Hodgkin's disease: Superiority of ABVD plus radiotherapy versus MOPPP plus radiotherapy. J Clin . Oncology 5: 27-37, 1987
- 19.- Carde P, et al. Clinical staging versus laparotomy and combined modality with MOPP versus ABVD, in early stage Hodgkin's disease. The H6 twin randomized trials from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperativa Group. J. Clin. Oncology 11: 2258.2272, 1993.
- 20.- Pavlosky S, et al. Randomized trial of chemotherapy versus chemotherapy plus radiotherapy for stage I-II Hodgkin's disease. J. Nat Can Inst 8 : 1466-1473. 1988.
- 21.- Hoppe R, Hodgkin's Disease In Pérez AC, Principles and Practice of Radiation Oncology, 3ª. Edición. Lippicott-Raven Publishers, Philadelphia 1963-1986. 1997
- 22.- Gospodarowicz M Non Hodgkin's Lymphomas In Pérez AC, Principles and Practice of Radiation Oncology, 3ª. Edición. Lippicott-Raven Publishers, Philadelphia 1987-2012. 1997

INTRODUCCION

Los linfomas se han constituido en la séptima causa de muerte por cáncer en Estados Unidos, y constituye junto con el resto de neoplasias hematológicas una de las cinco neoplasias más frecuentes en mortalidad en el Ecuador. La tasa de incidencia tiende a aumentar en las últimas décadas, en un 50% en todo el mundo.

Los Linfomas No Hodgkin Gastrointestinales (LNHGI), corresponden al 4-20% de todos los Linfomas No Hodgkin (LNH), y es el sitio extra ganglionar más frecuentemente afectado, seguido de los linfomas del sistema nervioso central, y piel. En el tracto gastrointestinal, en orden de frecuencia se afectan el estómago, el intestino delgado, el colon y el recto.

Los factores de riesgo asociados son: La infección por *Helicobacter pylori*, los estados de inmuno supresión después de un trasplante, la infección por HIV, la enfermedad celíaca, y la enfermedad inflamatoria intestinal, en el desarrollo de LNHGI.

La mayoría de lesiones son de histologías de bajo grado y algunos son de tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT). Estos últimos están asociados a infección por *Helicobacter pylori*, y pueden experimentar una regresión después de la erradicación de este germen.

Los linfomas de intestino delgado, colon y recto también puede presentarse pero en menor proporción que los de localización gástrica. El tratamiento multi disciplinario de los LNHGI, ha sido utilizado, pero en las últimas décadas el conocimiento de la biología molecular y el advenimiento de los anticuerpos monoclonales han permitido

mejorar marginalmente el pronóstico de ésta enfermedad.

ONCOANATOMIA

Aunque embriológicamente el estómago, el esófago y la faringe derivan del intestino anterior, en este capítulo se abordará la anatomía del estómago y duodeno, el intestino delgado, el colon ascendente, transversal, el colon descendente y el recto (estos dos últimos partes del intestino posterior).

El estómago es un órgano único localizado en la parte media y superior del abdomen, su forma y posición varía de un paciente a otro, e incluso en un mismo paciente según el contenido y posición de los órganos vecinos, del estado de la musculatura abdominal, y del hábito físico.

Tiene la forma de un asta de toro, en los pacientes longilíneos, la curvatura mayor puede extenderse hasta la pelvis incluso. Está dividido en varias porciones como son el la porción cardio esofágica, fondo, el cuerpo, el antro, el píloro y el canal pilórico. Contiene unos 350 millones de glándulas secretoras tubulares ramificadas, localizadas básicamente en el cuerpo del órgano. La irrigación arterial está dada por:

1. La arteria coronaria estomáquica (rama menor del tronco celiaco), que se anastomosa hacia abajo con la arteria pilórica.
2. La arteria gastroduodenal, que es la rama mayor de la arteria hepática, que se divide a su vez en la pancreático duodenal superior y gastroepiploica derecha.
3. La arteria gastroepiploica izquierda, rama mayor de la esplénica.
4. Los vasos cortos gastroesplénicos, nacen

de la esplénica antes de su terminación y van al fondo gástrico.

El drenaje venoso está dado por:

1. La vena pilórica y la coronaria estomáquica que van a la porta.
2. La gastroepiploica izquierda y los vasos cortos van a la esplénica.
3. La vena gastroepiploica derecha va a drenar en la vena mesentérica superior.
4. Las venas de Mayo, que están delimitando el estómago de la primera porción del duodeno.

El drenaje linfático del estómago nace en el submucosa y subperitóneo, se dividen en cuatro grupos que acompañan a los respectivos vasos venosos.

1. Los linfáticos de la mitad proximal del estómago drenan a los ganglios esplénicos, se unen a los de la coronaria estomáquica, y de allí con los supra pancreáticos izquierdos, medios y derechos.
2. Los linfáticos del antro drenan a los ganglios pilóricos por arriba, y a los gastroepiploicos derechos por abajo.
3. Los linfáticos del píloro drenan a los ganglios suprapilóricos que van a su vez a los ganglios para aórticos alrededor del tronco celiaco y, los subpilóricos se comunican con los mesentéricos superiores

El intestino delgado es un tubo complejo, con una estructura adecuada para ayudar a diversas funciones, pero relacionadas entre si, transporta el contenido luminal desde el estómago hacia la porción distal y el colon, secreta enzimas y hormonas, ayuda a la digestión y absorción de minerales y además cumple una función inmunitaria, bajo influencia neuro humorales (páncreas y sistema hepatobiliar).

El intestino delgado contiene millones de vellosidades, el quilo atraviesa la pared intestinal en la fase de absorción, luego desembocan en la vena porta y tiene una rica red linfática, peri intestinal. Acompaña este

drenaje a la vena porta y dependiendo de la porción intestinal desembocan en los linfáticos del tronco celiaco, en los linfáticos de la mesentérica superior o inferior.

El colon, incluyendo el recto constituye la porción terminal multi funcional del tubo digestiva, su anatomía es sustancialmente diferente del intestino delgado, éste tiene aproximadamente 150 cm. de longitud, su diámetro varía considerablemente desde el ciego a la porción rectosigmoidea.

El colon ascendente y el mitad del transverso tienen el mismo origen del intestino delgado (intestino anterior embrionario), comparten la misma inervación así como irrigación de éste. La porción restante del intestino tiene una irrigación dado por la arteria mesentérica inferior.

Las arterias cólica derecha y media son ramas de la arteria mesentérica superior e irrigan al colon ascendente, ángulo hepático y el colon transverso. La arteria cólica izquierda y las sigmoideas son ramas de la mesentérica inferior e irrigan el colon izquierdo y porción superior del recto. El drenaje venoso y linfático es hacia los vasos del mismo nombre de las arterias.

El recto está irrigado por la hemorroidal superior, media, e inferior, y el drenaje venoso se realiza al plexo venoso hemorroidal interno que va a la vena hemorroidal superior tributaria de la vena porta. Las hemorroidales medias drenan a las ilíacas internas. El plexo venoso hemorroidal externo drena a las venas pudendas internas, y de allí a las ilíacas internas.

El drenaje linfático acompaña a cada uno de los vasos arteriales y venosos, sin embargo el plexo hemorroidal externo puede drenar a los ganglios inguinales.

EPIDEMIOLOGIA

Para el año 2000, se estimaba que 54.900 nuevos casos de LNH, eran detectados en los Estados Unidos, y que 26.100 pacientes

fallecían con esta enfermedad. Corresponden al 5% de tumores de la población masculina y 4% de la población femenina, así mismo son responsables del 5% de muertes en los EU.

La tasa de incidencia ajustada es 15.5 por 100.000 habitantes en 1996, y ciertas poblaciones como Estados Unidos, Australia y Europa son más afectadas que África. Es más frecuente en hombres con una tasa de 19.2 por 100.000, mientras que en las mujeres la tasa es de 12.2 por 100.000; sin embargo algunos linfomas son más frecuentes en mujeres como los linfomas de tiroides.

Según el American College Surgeons', National Cancer Data Base, la población senil es la más frecuentemente afectada, en el periodo 1992-1996, con una tasa de incidencia para ese grupo de edad, de hombres blancos de 131.5 por 100.000 habitantes, es decir es tres veces más frecuente en mayores de 65 años que en los otros grupos de edad.

Esta entidad ha aumentado de frecuencia importantemente, en hombres y mujeres blancas, en un 150% desde 1940 a 1980, pues la incidencia aumentó en un 3% por año. Los linfomas de alto grado han aumentado de frecuencia, así como los linfomas extra ganglionares, y más frecuentemente los linfomas del sistema nervioso central que se incrementaron más de 10 veces entre 1973 y 1992. De otro lado es muy probable que su mayor incidencia se asocie con el aumento del SIDA.

En occidente, a diferencia de Europa y Asia, de los linfomas gastrointestinales el órgano que con mayor frecuencia está afectado es el estómago, luego el intestino delgado, con la particularidad de la afectación de la región ileocecal en los niños, luego el colon y finalmente el recto, en especial en los pacientes afectados por el SIDA.

En los países del mediterráneo y en medio oriente, el intestino delgado es el órgano más afectado.

El reporte del Registro Nacional de Tumores de SOLCA, se observa que en los últimos 15 años se han registrado 2326 casos de linfomas, de los cuales alrededor del 75% corresponden a LNH y el 23% a Enfermedad de Hodgkin. Puede presentarse a cualquier edad, constituyen el 18% de tumores que afectan a niños y el 12.5% a niñas hasta los 14 años, aunque es más frecuente pasado los 50 años, la incidencia es ligeramente más alta en hombres que en mujeres, con una relación de 1.2:1.

La incidencia estandarizada es de 8.9 por 100.000 en hombres y de 6.2 en mujeres en el último período de 5 años (1995-1999); estas tasas son ligeramente más elevadas que en los períodos anteriores (85-89 y 90-94), y son intermedias entre 53 que publican sus datos en "Cancer Incidence in Five Continents", Ecuador se sitúa en el puesto 29 en hombres y en el 25 en mujeres.

Según el registro hospitalario de SOLCA Quito, en el año 2000, se diagnosticaron 1771 casos nuevos de cáncer, 587 mujeres (33%), y 1184 hombres (67%). Los tumores malignos del tubo digestivo fueron 320 casos, 157 hombres y 163 mujeres. De estos 94 casos fueron Linfomas, 79 casos de Linfomas No Hodgkin y 15 casos de Linfomas de Hodgkin. 11 casos eran de localización en el tubo digestivo. La edad promedio en los Linfomas no Hodgkin Gastrointestinales fue de 30 años en las mujeres y 50 años en los varones.

El estómago es la localización extranodal más frecuente de los linfomas no Hodgkin y constituye hasta un 20% de los mismos. Asimismo, los LGNH comprenden entre el 1 y 10% de todos los cánceres gástricos y son la segunda neoplasia maligna gástrica más frecuente. Es más habitual en los varones y tanto la exposición a herbicidas como la presencia de *Helicobacter pylori* en la mucosa gástrica son dos de los factores que mayoritariamente han sido implicados en la etiología de los LGNH.

Las localizaciones más frecuentes por sexo

fueron estómago (5 casos), intestino delgado (3 casos), colon (2 casos) y en dos sitios a la vez (1 caso).

ETIOLOGIA

Existe una asociación epidemiológica que está ampliamente demostrada, Wotherspoon encontró que el *Helicobacter pylori* está presente en el 90% de los pacientes con linfoma MALT; y un paciente infectado con *Helicobacter pylori* tiene 6 veces más posibilidades de desarrollar un linfoma MALT que uno no infectado. Esto es comprobable solamente en los linfomas gástricos, pero no en otras localizaciones.

Además, el *Helicobacter pylori*, y solo él, induce la proliferación de células linfomatosas en la mucosa gástrica. Es categórica también la asociación terapéutica, ya que erradicado el *helicobacter* hay regresión del linfoma.

La infiltración linfática que induce el *Helicobacter* no siempre es monoclonal, es por eso que en muchas ocasiones no es fácil diferenciar entre: una gastritis crónica, con gran infiltrado linfático, con un verdadero linfoma MALT. Quizá esta sea la razón por la cual en Sudamérica frente a otros países, como Italia y Suiza, según los informes de Zucca o Cavalli, sea una patología sub diagnosticada, pues se lo informa como gastritis crónica o como pseudolinfoma.

La enteropatía más frecuente asociada a linfoma gastrointestinal es la enfermedad celíaca, ésta es sub diagnosticada, puesto que se presenta de dos formas clínicas: una enfermedad celíaca franca y otra oligo sintomática.

Lo interesante es la relación entre enfermedad celíaca y linfoma, una estadística presentada por Swenson en el Lancet sobre 259 neoplasias en 235 pacientes con enfermedad celíaca, 135 equivalente al 51% eran linfomas. Están bastante bien estudiados los trastornos inmunitarios que presentan estos pacientes.

La prevalencia del linfoma en pacientes con Enfermedad Celíaca (celíacos), según Holmes en Gut, con 210 pacientes celíacos: 9 eran linfomas, esto habla de un riesgo mayor de 40 veces de desarrollar un linfoma. El 97% de los linfomas en los celíacos son T y de alto grado de malignidad.

Si dividimos los pacientes celíacos en dos grupos: aquellos que siguen en forma estricta la dieta libre de gluten por un lado y los que no por el otro, veremos que durante los primeros 10 años de seguimiento no hubo diferencias significativas entre los dos grupos, sin embargo pasados los 10 años el grupo que no siguió la dieta presentó un riesgo relativo 78 veces mayor. En el paciente celíaco, conocido o no, su descompensación o falta de respuesta al tratamiento, debe hacernos pensar en un linfoma. La dieta libre de gluten lo protege de enfermedades malignas. Hay evidencias que factores genéticos participan de la patogénesis del linfoma en la enfermedad celíaca.

PATOLOGIA

Los linfomas gastrointestinales son un tema controvertido, prueba de ello son las numerosas clasificaciones que han sido y son utilizadas en la actualidad.

Danson.- en 1961 había definido a los linfomas primitivos gastrointestinales como aquellos que tenían un recuento de glóbulos blancos normales, que no presentaban adenopatías periféricas, ni compromiso mediastinal, sin compromiso voluminoso demostrable en la cirugía más allá del órgano comprometido y de los ganglios regionales con hígado y bazo normales

Esto ha sufrido un cambio y hoy el criterio es mucho más amplio; D'Amore en 1991 lo define como aquel que, sin o con compromiso nodal, con lesión extranodal es mayor del 75%.

La clasificación de KIEL.- quizá la más utilizada en Europa, divide a los linfomas en B y T, con un criterio fundamentalmente

CLASIFICACION WHO WORKING FORMULATION (1982) PANEL INTERNACIONAL EXPERTOS
<p>BAJO GRADO DE MALIGNIDAD:</p> <p>A.- Linfoma de linfocitos pequeños (Compatible con la leucemia linfática crónica plasmocitoide)</p> <p>B.- Linfoma folicular predominantemente a células pequeñas hendidas (áreas difusas, esclerosis).</p> <p>C.- Linfoma folicular mixto células pequeñas hendidas y grandes (áreas difusas, esclerosis).</p>
<p>GRADO INTERMEDIO MALIGNIDAD:</p> <p>D.- Linfoma folicular predominantemente de células grandes (áreas difusas, esclerosis).</p> <p>E.- Linfoma difuso de células pequeñas hendidas (esclerosis).</p> <p>F.- Linfoma difuso mixto de células grandes y pequeñas (esclerosis y componente de células epitelioides).</p> <p>G.- Linfoma difuso de células grandes (células hendidas y no hendidas, esclerosis).</p>
<p>ALTO GRADO DE MALIGNIDAD:</p> <p>H.- Linfoma de células grandes, inmunoblástico (plasmocitoide, células claras, polimorfo, componente epiteliode).</p> <p>I.- Linfoma linfoblástico (células hendidas y no hendidas).</p> <p>J.- Linfoma de células pequeñas no hendidas (Burkitt, áreas foliculares).</p> <p>K.- Misceláneos: Compuestos, Micosis fungoides, Histiocítico, Plasmocitoma, No clasificable, Otros.</p>

histológico, luego la clasificación de la Working Formulation, basada en la conducta biológica, es más usada en occidente.

La clasificación histopatológica más comúnmente empleada hasta la fecha, ha sido la misma que para el resto de los LNH y predominan los patrones difusos. El 30-40% de las lesiones corresponden a linfomas difusos de **células grandes B**: el 20% a linfomas foliculares, 15% linfomas T y **linfomas difusos de pequeñas células B** y menos del 10% a linfomas de **células del Manto y MALT** y se consideran raros el tipo Burkitt y los linfoblásticos. Se han descrito también en las localizaciones de estómago y recto, hiperplasias reactivas linfoides peri tumorales, en los linfomas tipo MALT o monocitoides tipo B.

A partir de los trabajos de **Isaacson** de 1994, basados en considerar los LNH del TGI como una proliferación a partir del tejido linfoide particular de las mucosas digestivas (mucosa associated lymphoid tissue / MALT de los anglosajones) que contienen a la vez linfocitos B y T y que se corresponden con las placas de Peyer.

Este tejido linfoide asociado a las mucosas

tiene 4 compartimentos:

- 1- Las placas de Peyer que están constituidas por nódulos linfoides concentrados a nivel del íleon terminal. Estos nódulos están compuestos de un centro germinativo en las células B con una zona T que lo rodea.
- 2- La lámina propia con plasmocitos que segregan IgA.
- 3- Linfocitos intraepiteliales (sobre todo en el yeyuno) de origen T.
- 4- Ganglios mesentéricos, semejantes a los periféricos.

CLASIFICACION DE KIEL (1991)
<p>BAJO GRADO DE MALIGNIDAD</p> <p>Linfoplasmocitoide</p> <p>Centrocíptico</p> <p>Centroblástico - centrocíptico</p> <p>-Folicular con o sin esclerosis</p> <p>-Folicular difuso con o sin esclerosis</p>
<p>ALTO GRADO DE MALIGNIDAD</p> <p>Centroblástico</p> <p>Linfoblástico</p> <p>Tipo Burkitt</p> <p>Convoluta</p>
<p>OTROS</p> <p>Inmunoblástico</p>

CLASIFICACION DE LOS LINFOMAS PRIMARIOS GASTROINTESTINALES (ISAACSON)	
LINFOMAS B	
1.	LINFOMAS MALT: bajo grado, alto grado o sin componente de bajo grado, IPSID, y Bajo grado
2.	LINFOMAS DEL MANTO (poliposis linfomatosa)
1.	LINFOMA BURKITT O BURKITT LIKE
2.	OTROS LINFOMAS de alto y bajo grado que semejan a los nodales
LINFOMAS T	
3.	LINFOMA INTETSINAL ASOCIADO A ENTEROPATIA
4.	LINFOMA ANAPLASICO DE CELULAS GRANDES
5.	LINFOMA ANGIOCENTRICO
6.	LINFOMA T PERIFERICO NO ESPECIFICO
7.	LINFOMA HISTIOCITICO VERDADERO
8.	LINFOMA DE CELULAS RETICULARES
9.	LINFOMA DE CELULAS FOLICULARES DENDRITICAS
FORMAS RARAS DE LINFOMAS	

A partir de estos datos, Isaacson propone una clasificación que tiene la particularidad de establecer el diagnóstico, teniendo en cuenta el fenotipo y tipo celular, estableciendo así criterios pronósticos.

Actualmente la nueva clasificación de la REAL, combina los criterios morfológicos con la clínica, y agrega características inmuno patológicas y genéticas. Otro aporte de esta clasificación es el incorporar el Linfoma MALT, descrito por Isaacson en 1980. Este autor intento clasificar los linfomas primarios gastrointestinales y los dividió en:

Dependientes de células B, entre los cuales encontramos un linfoma desarrollado en el tejido linfático de la sub mucosa del estómago, conocido como linfoma MALT, que si bien suele ser de bajo grado, puede presentar zonas de alto grado o sufrir una transformación.

El intestino delgado presenta un linfoma tipo B muy particular conocido como **IPSID** que puede ser de alto o bajo grado. El linfoma del manto se puede presentar en el tracto digestivo como una poliposis linfomatosa. El linfoma de Burkitt es raro, no así los linfomas de alto o bajo grado, que se semejan a los nodales que son los más frecuentes del tracto digestivo. Dentro de los linfomas T, el más importante es el del intestino delgado asociado a enteropatía, el resto son excepcionales.

LINFOMAS GASTRICOS.

El linfoma gástrico no Hodgkin (LGNH) se ha definido como aquel que se localiza sólo en el estómago, con ausencia de adenopatias palpables o hepatoespienomegalia, sin evidencia de la enfermedad en el tórax, ni en la sangre, o en el aspirado de médula ósea.

Recientemente, la denominación engloba a aquellos casos donde el estómago es la localización dominante o representa más del 75% del volumen tumoral tras el estadiaje clínico.

Se ha reconocido que existe una estrecha relación entre el linfoma MALT gástrico y el helicobacter pylori (HP).

Constituye el primer tipo de linfoma en donde se demuestra una fuerte asociación epidemiológica con una infección bacteriana particular. También fue demostrado que el linfoma MALT gástrico de bajo grado, de células B, prolifera en respuesta específica al HP y que esta respuesta de las células B es dependiente de la activación específica de células T por esta bacteria. Por tanto, la demostración del crecimiento tumoral relacionada con el antígeno y la posibilidad de regresión de la lesión, una vez eliminada la causa, ha dirigido la atención al respecto.

CLASIFICACION REAL REVISED EUROPEAN-AMERICAN LYMPHOMA (1993)	
1-	<p>Leucemias y Linfomas crónicos:</p> <p>Leucemia linfática crónica T o B</p> <p>Leucemia prolinfocitaria T o B</p> <p>Linfomas de pequeñas células linfocitarias o linfoplasmocitaria</p> <p>Leucemia a tricoleucocitos</p>
2-	<p>L. ganglionares o extraganglionares de presentación indolente</p> <p>L. foliculares</p> <p>L.T epidermotrópicos: MF y SS</p> <p>L. de la zona marginal</p> <p>L. MALT (Mucosa Associate Lynphoid Tissue)</p> <p>L. B monocitoide</p> <p>L. esplénicos con o sin linfocitos vellosos</p> <p>L. de células del manto.</p>
3-	<p>L. ganglionares o extraganglionares de presentación agresiva</p> <p>L. B de células grandes</p> <p>L. T periféricos</p> <p>L. de células grandes anaplásicas T o nulo.</p>
4-	<p>Leucemias o Linfomas agudos</p> <p>Leucemias o linfomas linfoblásticos</p> <p>Leucemias o Linfomas de Burkitt</p> <p>Leucemia/Linfoma de células T</p>
5-	<p>Enfermedad de Hodgkin</p>

La presencia de monoclonalidad y alteraciones cromosómicas consistentes (trisomía 3), así como otras alteraciones genéticas sucesivas (en cascada), como por ejemplo translocaciones (1,14), (11;18) o mutaciones en el gen supresor p53, están relacionadas con la progresión de la lesión de bajo a alto grado de malignidad.

Patología

Los LGNH proceden de células linfoides generalmente de tipo B, presentes en la lámina propia y la submucosa. Deben diferenciarse de la hiperplasia linfoide o pseudolinfoma, que se caracteriza por un infiltrado policlonal celular polimorfo, centros germinales, ulceración de la mucosa y reacción fibroblástica.

La clasificación histopatológica más utilizada en la actualidad es la REAL que agrupa las clasificaciones de Kiel y la Working Formulation. Recientemente se ha incorporado el concepto de MALT, que corresponde a aquellos linfomas de células B que están asociados a la mucosa. Estos

linfomas son generalmente de bajo grado, aunque se han descrito transformaciones a linfomas de alto grado, cuya evolución parece estar condicionada por la presencia de *Helicobacter pylori*.

En el 60% de los casos están afectados el cuerpo y el fundus gástrico o el estómago en su totalidad y hasta en el 36% de los casos se ha visto que la afectación es multifocal. En cuanto al grado histológico, los LGNH se dividen en: **bajo y alto grado**. Esta división tiene influencia en el pronóstico y algunos autores la consideran a la hora de diseñar el tipo tratamiento.

La clasificación de **Ann Arbor** modificada por **Mussoff** es la más utilizada para estadiar los linfomas extranodales no-Hodgkin. Esto es debido a que el pronóstico que conlleva el estadio I/2E es significativamente peor que el del estadio III E. Los últimos trabajos sugieren que los LGNH de alto grado tienen un pronóstico peor que los de bajo grado. Otros factores que inciden en el pronóstico son la presencia de síntomas B (fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso) y niveles séricos de LDH elevados.

El linfoma de la zona marginal extranodal (MALT).

- Se caracteriza por presentar células centrocíticas, monocitoides, plasmáticas, con la lesión característica que es la infiltración linfoepitelial. El inmunofenotipo tiene marcadores positivos para linfocitos B, inmunoglobulinas de superficie negativas, CD5, CD10 y CD23 negativos. El citogénético no tiene anomalías específicas.

Clinicamente es indolente, generalmente localizado, puede transformarse en un linfoma difuso de células grandes y el estómago es el órgano que con más frecuencia se encuentra comprometido, raramente el intestino delgado.

El IPSID (Síndrome Inmunoproliferativo del Intestino Delgado)

- Se da en los jóvenes y predomina en medio oriente y en los países mediterráneos.

Clinicamente se presenta con síntomas digestivos como la diarrea, la mala absorción, o con dolor abdominal. Tiene la característica de presentar cadenas pesadas alfa séricas en el fluido duodenal, también existe una variante no secretora que es la que hemos visto entre nuestros casos.

Hay un IPSID temprano que prácticamente se comporta como los linfomas de bajo grado, tipo MALT del estómago, y tienen una respuesta concreta al tratamiento antibiótico, son de células pequeñas. La forma tardía es agresiva y sufre una transformación a células grandes.

El linfoma del manto.- Es un linfoma de células pequeñas, irregulares centrocitocícolike,

se ve con alguna frecuencia, con compromiso del bazo y de la médula ósea, su expresión en el tubo digestivo es una poliposis linfoidea. Es agresivo, a pesar que existen algunos informes de sobrevividas de 3-4 años.

El estudio citogenético nos muestra marcadores B positivos y en el citogenético una translocación 11-14 y un rearrreglo bcl-1.

El linfoma Burkitt.- En cualquiera de sus dos presentaciones, el esporádico o el epidémico se presenta generalmente en los niños y es de alta agresividad, si bien hay algunos reportes de curación, no es nuestra experiencia. La morfología muestra células medianas, monomórficas, de núcleos redondos, múltiples y abundante citoplasma basófilo, con alto índice mitótico, con el aspecto de cielo estrellado. Generalmente son grandes y voluminosas masas que comprometen desde el retroperitoneo. Tienen su inmunofenotipo particular positivo para B con inmunoglobulina M positiva, CD5 y CD23 negativos, con CD10 CD19 CD20 CD22 positivos, el citogenético muestra una translocación (2-8) (8-14) (8-22), con re arreglo **c-myc**.

El linfoma difuso a células grandes.- Es el más frecuente, se ve tanto en niños como en adultos. En general es agresivo aunque es potencialmente curable. La morfología muestra células grandes con núcleos prominente y abundante citoplasma basófilo con inmunoglobulinas de superficie o citoplasmáticas tanto positivas como negativas con marcadores B positivos. Tiene alteraciones citogenéticas . Puede ser de entrada un linfoma de células grandes, como el resultado de una transformación de un

SISTEMA DE ESTADIAMIENTO DE MUSSHOF DE LOS LINFOMAS NO HODGKINIANOS DEL GASTRICOS				
Estadio IE	Estadio IIE-1	Estadio IIE-2	Estadios IIIE	Estadio IV
Tumor confinado a tracto estómago sin afectación ganglionar.	Afección gástrica y a ganglios linfáticos regionales contiguos (perigástricos)	Tumor con diseminación a ganglios linfáticos regionales no contiguos (para - aórticos o paraaíacos)	Diseminación a órganos intra-abdominales (hígado, bazo) o extra-abdominales (Ej: médula ósea).	Afección gástrica y hematógena

linfoma de bajo grado en uno de alto grado.

Linfoma tipo T. - La relación entre linfoma B y T es de 85% vs 15 %. El linfoma T intestinal, que muestra un infiltrado polimorfo de células T intraepiteliales, CD3 CD7 CD 103 positivos, con anomalías citogenéticas inespecíficas. Clínicamente agresivos, se ven en el adulto y se presentan como cuadros gastrointestinales de urgencia. (Oclusión, perforación, hemorragia).

CLINICA

SINTOMAS Y SIGNOS

La sintomatología clínica referida por los pacientes no es específica y puede ser común a cualquier patología del tracto gastrointestinal. Las características clínicas varían en dependencia del subtipo histológico y del estadio clínico. En los pacientes con enfermedad aun en estadios localizados, la sintomatología es vaga y sólo se diagnostican cuando se realiza una endoscopia por la persistencia de síntomas digestivos vagos o indefinidos. El 50% de los casos se localizan en el estómago, seguido del intestino delgado y predominan en el sexo masculino. También se ha reportado la presencia de diarreas múltiples infecciosas y parasitarias en el curso de la enfermedad de cadenas ligeras (perteneciente al grupo de enfermedades inmuno proliferativas del intestino delgado), que en su estadio prelinfomatoso, puede experimentar regresión con tratamiento específico.

La clínica es inespecífica ya que los síntomas son similares a los que presentan otras neoplasias gástricas. Así, la mayoría de los pacientes relatan dolor epigástrico, pérdida de peso y anorexia y solo un pequeño porcentaje presentan hematemesis u obstrucción. El tránsito gastrointestinal sólo aporta signos indirectos y en la actualidad es poco útil para el diagnóstico. La endoscopia con biopsia tiene una sensibilidad de alrededor del 90% y es la prueba diagnóstica más importante. Los posibles falsos negativos se deben al crecimiento submucoso de los linfomas o a la biopsia de material

necrótico o con poca celularidad.

El diagnóstico de extensión y el de exclusión con linfomas no-Hodgkin sistémicos, se realiza mediante TAC, biopsia hepática y aspirado de médula ósea con biopsia. La laringoscopia indirecta debe realizarse siempre, dada la posible afección del anillo de Waldeyer tanto en la fase diagnóstica como cuando recidiva. La ecografía endoscópica es muy sensible para definir qué capas viscerales están afectadas y puede ser útil para escoger el tipo de tratamiento, ya que se ha visto que un mayor grado de invasión se correlaciona con una afectación ganglionar más extensa.

A la SD habitual para el resto de los linfomas se debe realizar, además:

- Examen de VADS.
- Endoscopia gastroduodenal con toma de biopsias (no menos de 8 muestras: 2 del antro, 2 del cuerpo, 2 del fundus y al menos 2 de cualquier área patológica o sospechosa).
- Detección del HP (serología e histología)
- Status de hepatitis viral C.
- Otras que se estimen opcionales (ecoendoscopia gástrica y estudios de gastrografía).

ENDOSCOPIA E IMAGENOLOGIA

Al examen endoscópico se observan, sobre todo lesiones submucosas, en ocasiones ulceradas, que pueden tomar extensas zonas del órgano. La confirmación biopsica de las lesiones submucosas es difícil y obliga a realizar citologías por aspiración y estudios inmunohistoquímicos, para corroborar la enfermedad.

Resulta importante incluir en la sistemática diagnóstica de un LNH la realización de estudios radiográficos contrastados del tracto gastrointestinal, así como endoscopia de estómago y más modernamente la ecoendoscopia que permite el diagnóstico de infiltraciones tumorales de la pared, inclusive hasta duodeno y que muestra masas hipocogénicas o ecogénicas que lleguen al menos hasta la capa muscular de la pared.

SINTOMATOLOGIA SEGÚN TIPO HISTOLÓGICO DE LINFOMA GASTROINTESTINAL	
Linfomas MALT células B de bajo grado.	Dispepsia, dolor, sangrado u obstrucción
Linfomas B difuso de células grandes.	Sangrado, obstrucción, dolor abdominal y masa palpable
IPSID Síndrome Inmunoproliferativo de Intestino Delgado.	Diarreas de largo tiempo de evolución asociado a síndrome de mala absorción intestinal y dolor abdominal
Linfomas de células del manto.	Dolor y sangrado a menudo con lesiones múltiples
Linfoma de Burkitt	Masa y obstrucción
Linfoma Folicular.	Masa, ganglios linfáticos regionales comunmente involucrados
Linfomas T- Intestinales.	Dolor, pérdida de peso, sangrado, obstrucción, historia de mala absorción y perforación
Linfomas de células T-Periféricas.	Masa abdominal, sangrado o perforación

También por ultrasonido o TAC se visualizan o corroboran otras localizaciones intra abdominales sospechadas. Se debe completar con una tomografía axial de tórax, así como la aspiración y biopsia de médula ósea a lo que nosotros agregamos en la operación la biopsia de ambos lóbulos hepáticos. Se debe completar con la LDH y la Beta 2 micro globulina que son marcadores pronósticos de la enfermedad.

Clinica y Diagnóstico.- Muchos pacientes debutan con abdomen agudo por obstrucción intestinal o perforación de viscera hueca. En consecuencia, muchos enfermos se diagnostican por laparotomía.

LINFOMAS COLORECTALES

Se originan de linfocitos B. Raros, <10% de los linfomas gastrointestinales. El riesgo relativo es mayor en pacientes transplantados

Clinica y Diagnóstico.- Dolor abdominal, pérdida de peso y palpación de masa abdominal. En el trabajo diagnóstico, el colon por enema y la colonoscopia, son de gran utilidad. La localización cecal es la más frecuente.

Factores pronóstico

Los índices pronósticos de los linfomas en general que son: la edad mayor de 60 años, el estadio, el estado general, el número de localizaciones extraganglionares y la LDH tambien los podemos considerar válidos para los linfomas gastrointestinales, pero en estos

en particular debemos agregar: la ubicación (el gástrico tiene mejor pronóstico que el intestinal), el grado de compromiso local y fundamentalmente, el único factor totalmente aceptado que es la remisión completa. El pronóstico empeora a medida que la lesión es más distal a lo largo del tracto gastro intestinal, por ejemplo el de localización rectal es el de más baja sobrevida (SV). Los linfomas MALT gástricos tiene una SV a 5 años cercana al 90%, mientras que en intestino delgado es inferior (44-75%). Por su parte para los de células B grandes difusas la SV es del 65% en estómago mientras que en intestino delgado es del 25-55%.

El linfoma IPSID en su fase temprana responde a antibióticos del tipo de las tetraciclinas, pero en sus fases diseminadas o una vez que se haya transformado en linfomas de células grandes o muestre invasión muscular, el curso clínico es muy agresivo. Los LNH de las células del manto se presentan, la mayor parte de las veces, como una enfermedad diseminada, con pronóstico desfavorable, con una SV media de 2-3 años. En los Linfomas de Burkitt existe un crecimiento tumoral y diseminación muy rápida, pero potencialmente son curables con QTP agresiva. Sin embargo, los Linfomas de células T (asociados a enteropatía, periféricos, angiocéntricos y otros), tienden a diseminarse a sitios múltiples, con un curso

muy agresivo y una corta sobrevida.

ETAPIFICACION

Existen diferentes formas de etapificar y muchos los catalogan como los linfomas sistémicos (Ann Arbor). En Lugano surgió un

consenso pero aun hay otras clasificaciones propuestas.

El linfoma gástrico es en occidente la localización más frecuente, representa el 5% de las neoplasias gástricas y es el linfoma no Hodgkin extranodal más frecuente. El linfoma Hodgkin gástrico es sumamente raro. El estómago no tiene normalmente tejido

ESTADIFICACIÓN DE LOS LINFOMAS GASTROINTESTINALES (BLACKLODGE, LUGANO)	
Estadio I	Lesión localizada al tracto GI única , o multiple, no contigua
Estadio II	Compromiso nodal II a local II b a distancia
Estadio III	Penetración de la serosa e invasión a órganos vecinos. Perforación. Peritonitis
Estadio IV	Diseminación hemática. Compromiso ganglionar supradiafragmatico.

CLASIFICACIONES ANATOMO-CLINICAS POR ESTADIOS EMPLEADAS EN LA ENFERMEDAD DE HODGKIN PETERS 1950	
I	UNA SOLA REGION O LESION UNICA EXTRAGANGLIONAR (E)
II	2 O MAS REGIONES PROXIMAS, POR ENCIMA O BAJO EL DIAFRAGMA
III	2 O MAS REGIONES POR ENCIMA Y DEBAJO DEL DIAFRAGMA

MIDDLEMISS 1958	
I	UNA SOLA REGION O LESION UNICA EXTRAGANGLIONAR (E)
II	2 O MAS REGIONES PROXIMAS POR ENCIMA O BAJO EL DIAFRAGMA SIN O CON SINTOMAS **
III	2 O MAS REGIONES POR ENCIMA Y DEBAJO DEL DIAFRAGMA

RYE (NUEVA YORK) 1965	
I	UNA SOLA REGION O LESION UNICA EXTRANODULAR LIMITADA (E)
II	2 O MAS REGIONES PROXIMAS POR ENCIMA O BAJO EL DIAFRAGMA SIN O CON SINTOMAS **
III	2 O MAS REGIONES POR ENCIMA Y DE BAJO DEL DIAFRAGMA TOMA DEL BAZO (S)
IV	ENFERMEDAD EXTRANODULAR DIFUSA

ANN ARBOR* (CALIFORNIA) 1971 (MODIF 1991)	
I	UNA SOLA REGION O LESION UNICA EXTRANODULAR LIMITADA. TOMA UNICA DEL BAZO (IS)
II	2 O MAS REGIONES PROXIMAS POR ENCIMA O BAJO EL DIAFRAGMA SIN O CON SINTOMAS
III	2 O MAS REGIONES POR ENCIMA Y DEBAJO DEL DIAFRAGMA. TOMA DEL BAZO (S)
IV	ENFERMEDAD EXTRANODULAR DIFUSA
(*) CLASIFICACION EN USO ACTUALMENTE, QUE CONTEMPLA EL CS O ESTADIAMIENTO CLINICO Y EL PS O ESTADIAMIENTO PATOLOGICO (POST LAPAROTOMIA Y ESPLENECTOMIA);	
(**) A: AUSENCIA DE SINTOMAS GENERALES: FIEBRE, PERDIDA DE PESO Y SUDORACIONES O B: PRESENCIA DE CUALQUIERA DE ESTOS SINTOMAS	

COSTWOLDS (INGLATERRA) 1989 MODIFICACIONES Y ADICIONES A ANN ARBOR	
SUFIJO X	ENFERMEDAD VOLUMINOSA
III1	SI HAY ADENOPATIAS INTRAPERITONEALES
III2	SI HAY ADENOPATIAS MESENTERICAS O RETROPERITONEALES
ANOTAR EL NUMERO DE SITIOS TOMADOS EN CADA ESTADIO TAC DE ABDOMEN PARA ESTADIAMIENTO CRU PARA ANOTAR LA REMISION CLINICA DUDOSA EN LUGAR DE RC	

SISTEMA DE ESTADIAMIENTO DE MUSSHOF DE LOS LNH DEL TRACTO GASTRO-INTESTINAL (1977)			
Estadio IE	Estadio IIE-1	Estadio IIE-2	Estadios IIIE-IV
Tumor confinado a tracto gastro-intestinal (TGI).	Tumor con diseminación a ganglios linfáticos regionales contiguos (perigástricos o mesentéricos).	Tumor con diseminación a ganglios linfáticos regionales no contiguos (para-aórticos o parailiacos)	Diseminación a órganos intra-abdominales (hígado, bazo) o extra-abdominales (Ej: médula ósea).

linfático. Isaacson describió la presencia de este tejido en la mucosa gástrica; a ese tejido lo llamó MALT. Es a partir de esta mucosa que se puede desarrollar un linfoma al que llamó linfoma de MALT. que generalmente es un linfoma de bajo grado. La característica es la lesión linfoepitelial por infiltración de las células pequeñas centrocíticas. En muchas ocasiones es difícil diferenciar el infiltrado linfocitario de las gastritis crónicas del infiltrado linfomatoso, se debe recurrir entonces a la inmunohistoquímica y al PCR para identificar la población B clonal.

La aparición de tejido linfoideo en la mucosa gástrica es consecuencia de una reacción a la infección crónica por *Helicobacter pylori*. **Wotherspoon** presentó una clasificación en la que se fundan los patólogos cuando se enfrentan a este diagnóstico.

El problema se presenta fundamentalmente no en los estadios 1, 2 ó 5 sino en el 3 y 4

donde seguramente habrá que recurrir a la inmunohistoquímica para determinar su monoclonalidad y su progenie de linfocitaria, T (gastritis) o linfocitos B (linfoma). El linfoma gástrico tiene variadas formas de presentación. Puede ser asintomático o presentar síntomas dispépticos inespecíficos, o síntomas que remeden enfermedad ulcerosa o maligna.

Esto tiene una traducción en el aspecto macroscópico de la mucosa gástrica. Esta puede presentarse de aspecto casi normal, con pliegues engrosados, con nodularidad, con erosiones, con úlceras únicas o múltiples incluidas o no dentro de una masa tumoral, o como lesiones polipoideas, deprimidas, sobreelevadas o infiltrantes. La conclusión que sacamos, entonces, es que es muy difícil que el endoscopista pueda hacer per se con la visión el diagnóstico.

Hoy, la ecoendoscopia puede brindar

PUNTUACIÓN DE WOTHERSPOON	
Grado 0	Normal
Grado 1	Gastritis crónica activa
Grado 2	Gastritis crónica activa con folículos linfoides
Grado 3	Infiltrado linfático sospecho. Probablemente reactiva
Grado 4	Infiltrado linfoide sospechoso. Probablemente linfoma
Grado 5	Linfoma MALT de bajo grado

elementos de importancia diagnóstica.

El linfoma MALT, es de bajo grado pero puede sufrir una transformación a alto grado, podemos encontrar en el estudio anatomopatológico zonas de alto y de bajo grado, y esta es una de las ventajas que supone el estudio completo de la pieza de resección, frente a las biopsias endoscópicas

En muchas otras ocasiones el linfoma es de inicio de alto grado, como sucede en nuestro medio que se presentan frecuentemente como linfomas de células grandes. Clínicamente lo podemos sospechar pues encontramos enfermos más comprometidos, con mayor masa abdominal que se traduce por un aumento de la LDH, con mayor invasión de la pared (75 vs 35 % por ecoendoscopia) y mayor compromiso ganglionar (65 vs 26 %).

Lógicamente, el pronóstico es distinto. El intestino delgado es el segundo órgano que puede estar afectado por un linfoma, comprometiendo de varias maneras. Por un linfoma B tipo IPSID, o por uno a células grandes que remedan un linfoma ganglionar, o por un linfoma T asociado a enteropatía.

Su manera de presentación clínica es por síntomas intestinales, generalmente agudos o subagudos.

En nuestra estadística vemos que lo más frecuente es que se presenten con cuadros oclusivos o subocclusivos, seguidos de diarrea con o sin malabsorción, hemorragia, perforación, o masa abdominal. Esto determina que generalmente los pacientes sean operados en servicios de urgencia sin diagnóstico.

Diferente es la situación de los pacientes portadores de un linfoma T asociado a enteropatía, ya que estos por lo general están siendo tratados en un servicio de gastroenterología.

Quien enfrente el tratamiento del linfoma gastrointestinal tiene que tener en cuenta dos cosas:

1.- La extensión de la enfermedad y

2.- Los factores que marcan el pronóstico.

La búsqueda de territorios linfáticos comprometidos no solo le corresponde al clínico durante la estadificación sino también al cirujano, que muchas veces es quien recibe primero al paciente, con una prolija semiología intraoperatoria.

El linfoma MALT de bajo grado dependiente del *Helicobacter pylori* tiene su conducta terapéutica bien establecida y completamente diferente a los demás, ya que como vimos remite con la erradicación del *Helicobacter*.

Esta remisión puede ser histológica pero la remisión inmunohistoquímica es más tardía e incluso en algunas ocasiones esta no se da. También hay reportes de población B monoclonal en algunos casos con histología normal.

Lo que esta absolutamente establecido es que la terapéutica de erradicación del *Helicobacter pylori* como único tratamiento del linfoma gástrico MALT de bajo grado está solamente indicado en el estadio I por ello la importancia de la estadificación de estos pacientes en especial con una ecoendoscopia que muestra el compromiso parietal y la presencia o no de ganglios.

Para estadios mayores uno ya debe pensar en otras alternativas terapéuticas. Cirugía, radioterapia o quimioterapia.

El rol de cada una de estas modalidades está hoy en revisión, clásicamente se indicaba la cirugía y/o radioterapia en los estadios I, la cirugía en los estadios II, la quimio/radioterapia en los estadios III y IV, reservando la cirugía en estos solo para reducir masa.

Generalmente, estos pacientes son vistos primariamente por el cirujano ya que ingresan como una emergencia quirúrgica o con el diagnóstico de neoplasia.

En nuestra serie solamente el 30% fue a quirófano con el diagnóstico de certeza o la firme presunción de linfoma.

Otra supuesta ventaja del tratamiento quirúrgico era que el estudio completo de la pieza de resección brindaba un material adecuado para el diagnóstico; sin embargo, hoy, la experiencia en el manejo de las biopsias y la capacitación de los patólogos o hemopatólogos permite llegar al diagnóstico en el 90% de las endoscopías.

También, la pieza quirúrgica brindaba una idea mucho más clara de la invasión local y de la extensión ganglionar de la enfermedad, hoy la eficacia de métodos como la ecoendoscopia, la tomografía computada y la resonancia nuclear magnética permiten no tener que llegar a la cirugía para estadificar correctamente a estos pacientes.

La última controversia es decidir la cirugía para evitar la emergencia de la perforación o el sangrado como complicación del tratamiento radio o quimioterápico; en este aspecto las publicaciones son muy dispares.

La sobrevida global a cinco años de estos pacientes está entre el 47 y el 57 %, para el estadio I entre el 75 y 80%, para el estadio II 40% y para los III y IV la supervivencia es baja, sin embargo estas son cifras históricas que están en plena revisión.

Solo el compromiso ganglionar, y la cirugía considerada curativa se mostraron como estadísticamente significativas respecto a la sobrevida en los linfomas gástricos.

En los linfomas de intestino delgado, la sobrevida global fue menor, aclarando que puede tener el sesgo de una mayor mortalidad debido a los problemas nutricionales de la enteropatía.

También tiene significación el criterio curativo o no de la cirugía.

No hay diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grados histológicos de la Working Formulation.

"El manejo óptimo de los linfomas primarios gástricos debe ser definido en cuanto al rol de la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia, solas o combinadas".

Y las conclusiones de **Zucca, Roggero, Bertoni y Cavalli** de 1997: "El tratamiento óptimo de los linfomas gastrointestinales, es aún controvertido; depende del tipo histológico y del estadio de la enfermedad"

TRATAMIENTO

La indicación del tipo de tratamiento sigue estando condicionada por el estadio, y la resección gástrica en los estadios I y IIE todavía se practica en muchos hospitales. No obstante, los protocolos de tratamiento tienden a limitar cada vez más el papel de la cirugía a los linfomas resistentes a quimio radioterapia a pesar de las eventuales complicaciones como son la hemorragia, la perforación y la obstrucción.

En el estadio IE, muchos autores abogan por la práctica de la cirugía de forma exclusiva como tratamiento de elección, con la que se obtiene una supervivencia del 85% de los pacientes a los 5 años. La extensión de la resección debe procurarse que quede circunscrita a la gastrectomía subtotal ya que la afectación microscópica de márgenes puede ser tratada satisfactoriamente con quimioterapia. Las complicaciones de la gastrectomía subtotal son inferiores al 1% en mortalidad y al 10% en morbilidad, mientras que la mortalidad asociada a la quimioterapia está entre el 3 y el 17%.

Consideración especial merecen los linfomas tipo MALT de bajo grado, para lo que algunos autores defienden el tratamiento del *Helicobacter pylori* previa a la cirugía, puesto que se ha observado que la erradicación del germen conlleva la regresión del linfoma en algunos casos. No obstante, la consolidación de este tipo de tratamiento precisa de mayores evidencias científicas, teniendo en cuenta que la cirugía es habitualmente curativa en los linfomas tipo MALT.

En el estadio IIE la asociación de cirugía y quimioterapia tiene muchos defensores, si bien la adición de tratamiento adyuvante en los LGNH con estadio IIE-1 es discutible, ya

que tienen un pronóstico similar al IE. No está indicada la realización de linfadenectomias extendidas.

En los estadios III y IV: el tratamiento se fundamenta en la radioterapia y la quimioterapia. En estos estadios la cirugía solo se incluye en algunos protocolos para minimizar el riesgo de sangrado o perforación tras el tratamiento combinado con quimioterapia y radioterapia, que ocurre hasta en el 20% de los pacientes.

La terapéutica específica de pacientes con linfomas MALT gástricos y en caso de no compromiso ganglionar regional, puede ser con antibióticos, usualmente amoxicilina y metronidazol, más un antiácido como el bismuto u Omeprazol por 14 días. La desaparición del HP se obtiene en cerca del 90% de los casos y la RC de la enfermedad tumoral ocurre entre el 60-70%. Si sólo hay una RP o hay recurrencia con la QTP con clorambucil o fludarabina, se puede obtener RC. Los pacientes con MALT localizados, no gástricos, pueden ser tratados con cirugía, radioterapia local o quimioterapia. A este respecto se han publicado pocos estudios prospectivos, sin embargo, existe una tendencia a evitar las secuelas de una cirugía mutilante o los provocados por la radioterapia a largo plazo. Se prefiere el uso del clorambucil de 6 a 12 ciclos.

En las formas diseminadas son tan efectivos, en términos de RC, los esquemas de PQT (CHOP) como la MQT (clorambucil o fludarabina). No obstante en caso de grandes o voluminosas (enfermedad “bulky”) masas tumorales o con componente importante de células grandes, debe emplearse el esquema CHOP.

Los pacientes que presentan otros subtipos histológicos deberan ser tratados en correspondencia con cada variante y tener en cuenta si se limita a la submucosa o es localmente invasivo, el estado general del paciente, el volumen y su localización.

En general, las pautas de tratamiento empleadas en nuestro centro son las siguientes:

Estadio IE: Cirugía. Gastrectomía subtotal. Si la enfermedad está limitada solamente a submucosa el tratamiento subsiguiente será observación. Si la enfermedad resulta localmente invasiva, el tratamiento subsiguiente será quimioterapia.

Estadios IIE al IV .-Quimioterapia. Es el tratamiento de elección. La selección del esquema estará en dependencia del subtipo histológico.

En caso de respuesta objetiva el tratamiento posterior a la QTP podrá ser radiaciones ionizantes o la resección quirúrgica, en dependencia del estado general del paciente, el volumen y localización del tumor, así como la respuesta obtenida a la quimioterapia. Debe tenerse presente la posibilidad de perforación y/o ulceración del tracto gastrointestinal, como complicación de los tratamientos radio y quimioterápicos. El patólogo deberá consignar el grado de infiltración en profundidad y el tamaño del tumor. El cirujano deberá realizar, durante el acto quirúrgico, la excéresis de los ganglios regionales y tomar fragmentos de tejido hepático para estudio anátomo-patológico y estadíaja patológico.

SEGUIMIENTO

No existen datos que confirmen el tiempo óptimo para repetir biopsias en el caso de los pacientes tratados con antibacterianos, sin embargo es muy útil su realización 4 semanas después de concluido el tratamiento. Si el HP no fue erradicado, es necesario emplear otras combinaciones de drogas. Las endoscopias posteriores con o sin biopsias (a criterio del clínico y el gastroenterólogo) se harán cada 6 meses en los primeros 2 años y después anualmente, o antes en caso de síntomas.

En los Linfomas intestinales el tratamiento consiste en la resección intestinal en estadios I y II. Si se presenta con un tipo histopatológico agresivo, se debe añadir quimioterapia. En estadios avanzados, en los que con frecuencia la resección no es posible la quimioterapia y radioterapia son

alternativas.

En los Linfoma de colon y recto, la Hemicolectomía más quimioterapia es una forma de abordaje terapéutico. No está bien establecido un estándar de tratamiento. La supervivencia es muy baja. Precisa de seguimientos mayores de 5 años.

El tratamiento para el linfoma no Hodgkin (NHL) depende del tipo histológico y de la etapa. Las mejoras en la supervivencia se han logrado gracias al uso de pruebas clínicas (terapia experimental) a través de las cuales se intenta perfeccionar la mejor terapia disponible aceptada (terapia convencional o standar).

Por sus características especiales quisiéramos referirnos al Linfoma gástrico de bajo grado, un tumor poco común, caracterizado por una historia natural indolente y una tendencia a permanecer localizado por largos periodos de tiempo. Los pacientes, por lo general, han tenido síntomas muchos meses o años antes del diagnóstico y frecuentemente el diagnóstico endoscópico de una úlcera gástrica crónica ha sido realizado con anterioridad al histológico. Histopatológicamente la lesión puede ser multifocal en la mucosa gástrica y con cierta frecuencia se encuentran en sitios distantes de las principales lesiones linfoepiteliales tumorales típicas. Estas han sido caracterizadas como parte de la histología encontrada en los tumores MALT.

INDICACIONES DE CIRUGÍA EN LOS LINFOMAS Y OTRAS ENFERMEDADES HEMATOLOGICAS

PARA EL DIAGNÓSTICO.

a. Biopsia excisional de ganglio linfático o masa tumoral. Remitir a anatomía patológica en fresco. Es importante para distinguir el tipo de linfoma (Hodgkin o No-Hodgkin) y el tipo y grado histológico.

b. Los linfomas no-Hodgkin tienden a

presentarse en localización ganglionar y extraganglionar y en 30-50% coexisten masas abdominales. En algunos casos se detecta por radiología masas abdominales residuales estables tras quimioterapia sin otra evidencia de enfermedad residual. En la mayoría de estos casos se trata de fibrosis residual y estos pacientes no recidivan. Puede precisar biopsia percutánea y rara vez precisan laparotomía. La resonancia magnética y la scintigrafía con Ga67 pueden discriminar la fibrosis de la persistencia de linfoma con especificidad alta (90%) pero con sensibilidad baja (50%). La prueba con mejores valores predictivos es la PET con fluorodeoxiglucosa marcada con F18.

PARA LA ESTADIFICACIÓN.

EN ENFERMEDAD DE HODGKIN

Diagnóstico y estadificación preoperatoria:

Laparotomía para estadificación.- Se inició en 1961. Objetivo: descubrir la presencia de enfermedad abdominal oculta en aquellos pacientes que presentaban enfermedad supradiafragmática. En el 30% de los pacientes con estadios I y II se constató que tenían enfermedad subdiafragmática oculta, lo que obligaba a un tratamiento sistémico.

Técnica (Kaplan): esplenectomía, biopsias hepáticas, muestras de ganglios paraaórticos, portales y celiacos.

Complicaciones post laparotomía: mortalidad < 1% sepsis postesplenectomía incremento en aparición de segundas neoplasias (Leucemia Mieloide Aguda) cuadro adherencial oclusivo

Indicación. En la mayoría de los hospitales, es muy restringida por:

1. Las complicaciones post laparotomía
2. Por el incremento del tratamiento combinado con quimioterapia en los estadios precoces. Tiene por objetivo: mejorar los resultados de la radioterapia en pacientes con

factores de mal pronóstico, reducir la extensión y la dosis de radioterapia sobre extensas áreas anatómicas (por aumentar la aparición de segundas neoplasias o enfermedad cardiovascular) y finalmente eliminar la necesidad de laparotomía estadificadora.

3. Por identificación de factores pronóstico predictores de enfermedad sub diafragmática no detectada

En algunos hospitales todavía se utiliza para tratar con radioterapia exclusiva a pacientes con estadios I / II supradiaphragmático, con factores pronóstico muy favorables (y quizás en algunos favorables). Si estos pacientes recidivan tienen un tratamiento efectivo con quimioterapia de rescate.

EN LINFOMAS NO-HODGKIN

Indicaci—n: La laparotomía estadificadora es útil en un porcentaje muy bajo de pacientes. Cuestionable en pacientes con tipo folicular, de presentación supra diafragmática con linfografía / TAC negativa y en pacientes jóvenes con tipo difuso, estadio I, con factores pronóstico favorables. A valorar estudios posteriores con scintigrafía con Ga67, RM o PET que puedan sustituir a la lapototomía estadificadora en este grupo de pacientes. En el tratamiento de los linfomas esplénicos. En el tratamiento de linfomas digestivos primarios de localización extranodal

LINFOMAS GASTRICOS

Tratamiento.

La indicación del tipo de tratamiento sigue estando condicionada por el estadio, y la resección gástrica en los estadios I y IIE todavía se practica en muchos hospitales. No obstante, los protocolos de tratamiento tienden a limitar cada vez más el papel de la cirugía a los linfomas resistentes a la quimioradioterapia o al de las complicaciones como la hemorragia, la perforación y la obstrucción.

En el estadio IE, muchos autores abogan por la práctica de la cirugía de forma exclusiva como tratamiento de elección, con la que se obtiene una supervivencia del 85% de los pacientes a los 5 años. La extensión de la resección debe procurarse que quede circunscrita a la gastrectomía subtotal ya que la afectación microscópica de márgenes puede ser tratada satisfactoriamente con quimioterapia.

Las complicaciones de la gastrectomía subtotal son inferiores al 1% en mortalidad y al 10% en morbilidad, mientras que la mortalidad asociada a la quimioterapia está entre el 3 y el 17%. Consideración especial merecen los linfomas tipo MALT de bajo grado, para los que algunos autores defienden el tratamiento del *Helicobacter pylori* previa a la cirugía, puesto que se ha observado que la erradicación del germen conllevaba la regresión del linfoma en algunos casos. No obstante, la consolidación de este tipo de tratamiento precisa de mayores evidencias científicas, teniendo en cuenta que la cirugía es habitualmente curativa en los linfomas tipo MALT.

En el estadio IIE la asociación de cirugía y quimioterapia tiene muchos defensores, si bien la adición de tratamiento adyuvante en los LGNH con estadio IIE-1 es discutible, ya que tienen un pronóstico similar al IE. No está indicado la realización de linfadenectomías extendidas.

En los estadios III y IV el tratamiento se fundamenta en la radioterapia y la quimioterapia. En estos estadios la cirugía solo se incluye en algunos protocolos para minimizar el riesgo de sangrado o perforación tras el tratamiento combinado con quimioterapia y radioterapia, que ocurre hasta en el 20% de los pacientes.

LINFOMAS INTESTINO DELGADO

Muchos pacientes debutan con abdomen agudo por obstrucción intestinal o perforación de víscera hueca. En

consecuencia, muchos enfermos se diagnostican por laparotomía.

Tratamiento:

Resección intestinal en estadios I y II. Si el tipo histopatológico es agresivo añadir quimioterapia. En estadios avanzados, donde con frecuencia la resección no es posible: quimioterapia y radioterapia.

LINFOMAS DE COLON

Se originan de linfocitos B. Raros, <10% de los linfomas gastro intestinales. El riesgo relativo es mayor en pacientes transplantados.

Tratamiento:

Hemicolectom'a + Quimioterapia.- No está bien establecido. La supervivencia es muy baja. Precisa de seguimientos mayores de 5 años.

INDICACIONES DE ESPLENECTOMÍA.

ESFEROCITOSIS HEREDITARIA

Es la anemia congénita que más frecuentemente precisa esplenectomía.

Existe una anomalía en la membrana celular de los eritrocitos que los hace poco deformables y susceptibles de quedar atrapados y destruidos en el bazo.

Cl'nica: anemia, reticulocitosis, ictericia y esplenomegalia. Existe litiasis biliar entre el 30-60% de los pacientes.

Tratamiento: Esplenectomía y colecistectomía si existe litiasis biliar. Si es posible el tratamiento se difiere hasta después de los 40 años.

TALASEMIA

Por alteración en la síntesis de hemoglobina.

La esplenectomía se reserva para aquellos pacientes con esplenomegalia sintomática y

dolor recidivante debido a sucesivos infartos esplénicos.

ANEMIA DE CELULAS FALCIFORMES

Produce trombosis en vasos de bajo calibre.

Cl'nica: dolor óseo, hematuria, priapismo, alteraciones neurológicas y úlceras en extremidades inferiores.

La esplenectomía se indica en pacientes con secuestros esplénicos agudos y cuando se producen abscesos esplénicos.

ANEMIA HEMOLITICA AUTOINMUNE IDIOPATICA

Existe una producción de anticuerpos anti-hematías.

Cl'nica: Ictericia moderada, esplenomegalia palpable en el 50% de los pacientes. Generalmente se trata con esteroides. La esplenectomía se reserva para aquellos pacientes con anticuerpos calientes resistentes al tratamiento con corticoides o en los que están contraindicados. Efectiva en el 80% de los casos.

PURPURA TROMBOCITOPENICA IDIOPATICA

Es una enfermedad adquirida en la que existe destrucción plaquetar por anticuerpos IgG anti-plaqueta. Se observa plaquetopenia y aumento de megacariocitos en la médula ósea. Puede acompañarse de anemia hemolítica autoinmune.

Cl'nica: equimosis, púrpura, sangrado moderado de encías, vaginal, gastrointestinal y hematuria.

El tratamiento se basa en esteroides, gamma globulina y ocasionalmente plasmaféresis. La esplenectomía sólo está indicada en los pacientes que no responden a este tratamiento y consigue una curación definitiva en el 75% de los pacientes. Deben buscarse bazos accesorios que ocurren hasta en un 30% de los casos.

PURPURA TROMBOCITOPENICA TROMBOTICA

Por oclusión generalizada de arteriolas y capilares por membranas hialinas.

Clínica: púrpura, fiebre, anemia hemolítica, manifestaciones neurológicas y signos de afectación renal.

El tratamiento consiste en plasmaféresis y esteroides y ocasionalmente esplenectomía cuando no hay respuesta.

ALTERACIONES MIELOPROLIFERATIVAS

Por proliferación de tejido conectivo en la médula ósea.

Puede encontrarse esplenomegalia asociada a hipertensión portal.

Habitualmente se tratan mediante transfusiones periódicas, quimioterapia y hormonas masculinas.

La esplenectomía está indicada cuando la necesidad de transfusiones es muy frecuente, por esplenomegalia sintomática o trombocitopenia severa que impide la quimioterapia.

LINFOMAS Y LEUCEMIAS

Ocasionalmente en esplenomegalias sintomáticas o cuando producen citopenias que impiden el tratamiento mediante citostáticos.

SINDROME DE FELTY

Consiste en la asociación de artritis reumatoide, esplenomegalia y neutropenia. Puede coexistir anemia y trombopenia.

La esplenectomía está indicada en aquellos pacientes en los que los corticoides no son eficaces, infecciones de repetición, anemia que requiere múltiples transfusiones y trombocitopenia importante.

SARCOIDOSIS

Existe esplenomegalia en el 25% de los pacientes, hiperesplenismo en el 20% de los pacientes con esplenomegalia. Habitualmente púrpura con trombocitopenia.

La esplenectomía está indicada en la esplenomegalia sintomática con hiperesplenismo.

ENFERMEDAD DE GAUCHER

Por retención anormal de cerebrósidos en las células reticuloendoteliales.

Habitualmente se acompaña de esplenomegalia y aumento de los ganglios linfáticos.

La esplenectomía está indicada en aquellos pacientes con hiperesplenismo.

TUMORES ESPLENICOS

1.- Benignos: Muy raros. Hemangiomas y Linfangiomas los más frecuentes.

Esplenectomía Paliativa si son sintomáticos.

2.- Malignos: El linfoma no Hodgkin es el tumor primario más frecuente. También el linfoma esplénico primario y el angiosarcoma.

Metastásicos: Los tumores primarios más frecuentes que metastatizan en el bazo son mama, pulmón y melanoma.

Todos los pacientes a los que se realiza esplenectomía por enfermedades hematológicas deben ser vacunados contra pneumococcus. En el caso de niños debe vacunarse además contra Haemophilus.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Willich A. Normann. M.D. Operative And Conservative Management Of Primary Gastric Lymphom: Interim Results Of A German Multicenter Study
2. Nevinny-Stickel Meinhard, M.D. Comparison Of Standard And Individually Planned Infradiaphragmatic Fields In Irradiation Of Retroperitoneal Lymph Nodes
3. Ohashi Shinji, M.D. A Clinicopathologic Study Of Gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma
4. Nakamura Shotaro, M.D. A Clinicopathologic Study Of Primary Small Intestine Lymphoma
5. Young A. Nancy, M.D. Diagnosis Of Lymphoma By Fine-Needle Aspiration Cytology Using The Revised European-American Classification Of Lymphoid Neoplasms
6. Koch Peter. Primary Gastrointestinal Non-Hodgkin's Lymphoma: I. Anatomic

- And Histologic Distribution, Clinical Features, And Survival Data Of 371 Patients Registered In The German Multicenter Study
7. Tsang WR Richard, M.D. Stage I And II Malt Lymphoma: Results Of Treatment With Radiotherapy
 8. Girinsky Theodore, M.D. A High And Sustained Response Rate In Refractory Or Relapsing Low-Grade Lymphoma Masses After Low-Dose Radiation: Analysis Of Predictive Parameters Of Response To Treatment
 9. Isaacson G. Peter , D.M. Immunoproliferative Small-Intestinal Disease
 10. His D. Eric , M.D. Classification Of Primary Gastric Lymphomas According To Histologic Features
 11. Fung Y. Claire, M.D. Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma Of The Stomach
 12. Weingard, M.D. Primary Gastrointestinal Lymphoma
 13. Dragisics, M.D. Primary Gastrointestinal Non-Hodgkin's Lymphomas
 14. Shiu H. Man, M.D. Recent Results Of Multimodal Therapy Of Gastric Lymphoma
 15. Gynecol Oncol 1990 Jun;37(3):335-7 Non-Hodgkin's Lymphomas And Pregnancy: Presentation Of 16 Cases
 16. Rev Invest Clin 1990 Oct-Dec;42(4):271-6 Aviles A. Chop-Bleo Versus M-Bacod In The Treatment Of Intermediate And High-Grade Malignant Lymphomas
 17. John J. Brooks, M.D. Primary Gastric Lymphomas
 18. Med Clin (Barc) (Spain) Jan 24 1998 110(2) P45-50 Issn: 0025-7753 Llamazares J. Primary Gastrointestinal Lymphomas: Response To Erivative Therapy And Prognostic Factors In 52 Patients
 19. Rev Gastroenterol Mex 1991 Oct-Dec;56(4):217-21 Aviles A, Retrospective Analysis Of Prognostic Factors In Patients With Primary Lymphoma Of The Intestine
 20. Aviles Agustin, Prognostic Value Of Serum Beta 2 Microglobulin In Primary Gastric Lymphoma
 21. Aviles Agustin, Treatment And Prognosis In Patients With Primary Gastric Malt Lymphoma
 22. Instituto Nacional De La Nutricion, Mexico City; Primary Non-Hodgkin's Lymphoma Of The Intestine: High Prevalence Of Epstein-Barr Virus In Mexican Lymphomas As Compared With European Cases
 23. Practice Guidelines In Oncology V.1.2001 Costwolds Modification Of Ann Arbor Staging System
 24. Practice Guidelines In Oncology V.1.2001 Gastric Malt Lymphoma
 25. Koch Peter, Germany Localized Primary Gastric Lymphoma (Plg): Treatment Results In 369 Patients From Two Consecutiv Multicentre Studies
 26. Serene S. Department Of Medical Oncology, Melbourne Australia. F-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography (Pet) Is Superior To Gallium In Patients With Limphoma
 27. Pro Barbara, Early Stage Primary Gastric Lymphoma: Excellent Cure Rates Without Surgery
 28. Hu Guiying, Pregnancy (Pg) In The Patient With Lymphoma Does Not Predict An Adverse Prognosis
 29. A s s e l a h F a t i m a M . D . Immunoproliferative Small Intestinal Disease In Algerians
 30. Suekane Hiroshi, M.D. Diagnosis Of Primary Early Gastric Lymphoma
 31. Klaus J. Lewin, M.D. Lymphomas Of The Gastrointestinal Tract
 32. Rose Dm, Hoch Sn, Klimstra Ds, Et Al.: Primary Duodenal Adenocarcinoma: A Ten-Year Experience With 79 Patients. Journal Of The American College Of Surgeons 183(2)89-96, 1996.
 33. Hong Suk Song, Primary Gastrointestinal Lymphoma: Survival Difference Between Gastric And Intestinal Non Hodgkin's Lymphoma
 34. Atul Sharma, Primary Gastrointestinal Non-Hodgkins Lymphoma
 35. Sang-Kyun Sohn, Comparison Of Clinical Staging Systems In Primary Gastrointestinal Nhl

36. Hideki Toyoda, M.D. Endosonographic Images Of Low-Grade Lymphoma Of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue After Radiotherapy
37. Koch Peter, Primary Gastrointestinal Non-Hodgkin's Lymphoma: I. Anatomic And Histologic Distributio, Clinical Features, And Survival Data 371 Patients Registered In The German Multicenter Study GitNhl01/92
38. Zeynep Dilek Aydin, M.D. Gastric Lymphomas In Turkey Analysis Of Prognostic Factors With Special Emphasis On Flow Cytometric Dna Content
39. Chiun Hsu, M.D. Comparison Of Malt And Non-Malt Primary Large Cell Lymphoma Of The Stomach
40. Rudin Charles M. And Craig B. Thompson B-Cell Development And Maturation
41. S. Tiong Ong And Michelle M. Le Beau Chromosomal Abnormalities And Molecular Genetics Of Non-Hodgkin's Lymphoma
42. Freedman Arnold S. Md. Non-Hodgkin's Lymphoma
43. Claire Y. Fung, Md Lymphoma Of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue
44. Mauch M. Peter, M.D. The Role Of Radiographic Imaging In The Diagnosis And Treatment Of Hodgkin's Disease And Non-Hodgkin's Lymphoma
45. Lee Harris Nancy, M.D. Small B-Cell Neoplasms
46. Hoppe Richard Treatment Of Early Stage Follicular Grade 1-3 Non-Hodgkin's Lymphoma
47. Yahalom Joachim M.D. Treatment Of Early Stage Malt/Marginal Zone Non-Hodgkin's Lymphoma
48. James O. Armitage Non Hodgkin's Lymphoma En Devita. Jr. Vincent Cancer : Principles And Practice Oncology
49. Kock Peter, Primary Gastrointestinal On-Hodgkin's Lymphoma: Ii. Combined Surgical And Conservative Or Conservative Management Only In Localized Gastric Lymphoma-Results Of The Prospective German Multicenter Study GitNhl

ENFERMEDAD DE CELULAS PLASMATICAS

Dra. NATIVIDAD NERI MUÑOZ,
Dr. HUMBERTO QUITO RUILOVA,
Dr. EDWIN CEVALLOS BARRERA

Capítulo 7

GENERALIDADES

Las discrasias de células plasmáticas (DCP) constituyen un grupo de enfermedades con diversas manifestaciones clínicas que tienen en común la síntesis de inmunoglobulinas monoclonales ó en fragmentos (proteínas M, componentes M o paraproteínas). En estos transtornos, las células malignas (plasmáticas y linfocitos plasmocitoides), son las células más maduras de la estirpe linfocitaria B.

La discrasia de células plasmáticas se produce por predominio de un clon de células B y en consecuencia, la producción de grandes cantidades de una inmunoglobulina monoclonal (proteína M). Esta es detectable en el suero o en orina en casi todos los pacientes con alteraciones neoplásicas de células plasmáticas incluyendo el mieloma múltiple (MM), la macroglobulinemia de Waldenström y la enfermedad de cadenas pesadas. Las paraproteínas pueden ser ocasionalmente encontradas en pacientes con otras enfermedades que comprometen los linfocitos B, tales como la Leucemia Linfocítica Crónica, el Linfoma no Hodgkin y las enfermedades autoinmunes. En estos casos la incidencia de proteína M detectable es baja.

EPIDEMIOLOGÍA

El mieloma múltiple es más común en el sexo masculino (60%) y su incidencia aumenta con la edad. El pico de más alta incidencia se ubica entre los 70 y 80 años de edad (con una media de 62 años). Esta enfermedad es rara antes de los 30 años.

Es más común en la raza negra con una frecuencia 2:1 con relación a los blancos. Existe una alta incidencia de polimorfismo del

alelo B en la población negra y una alta incidencia del alelo B encontrada en el DNA línea germinal de los negros que desarrollaron mieloma y gammopatía monoclonal de significado indeterminado.

En contraste, los asiáticos tienen una baja incidencia de mieloma, similar a la poca frecuencia de leucemia linfocítica crónica en éstas poblaciones y la prevalencia de la enzima PADPRP (ADP-ribosa polimerasa - enzima nuclear para la reparación del DNA) en esta población es baja por completo.

Debido a que estas enzimas se han relacionado a diversas enfermedades malignas de células B, o linfomas este punto pudiera explicar las diferencias raciales en incidencia. Por otro lado, los alelos pueden ser simplemente un marcador genético para la enfermedad sin relevancia en la fisiopatología.

BIOLOGÍA MOLECULAR

DESARROLLO DE LOS LINFOCITOS B

Las células B, se originan de las células madre totipotenciales, como células pre-B, que poseen la capacidad de sintetizar cadenas pesadas (μ). Posteriormente las células pre-B, se transforman en células B inmaduras, que pueden sintetizar cadenas livianas, por lo que en la superficie celular se forma y expresa la molécula IgM completa.

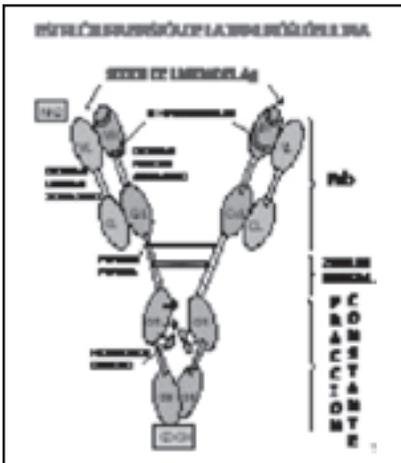
A continuación se transforman en células B maduras, que son capaces de sintetizar tanto IgM, como IgD, en la superficie. Estas pueden madurar y transformarse en linfocitos plasmocitoides secretores de IgM, ó sufrir un "cambio de clase" que les permite expresar IgG, IgA ó IgE en la superficie. Finalmente éstas células pueden experimentar una diferenciación hacia células plasmáticas

secretoras de IgG, IgA o IgE.

En las discrasias de células plasmáticas (DCP), un clon maligno de células B, productos de una inmunoglobulina monoclonal ha tenido un patrón de desarrollo similar, aunque quizá con un desequilibrio en la formación de las cadenas pesadas y livianas. Al menos dos segmentos genéticos contribuyen a cada región constante y variable de las cadenas pesadas y liviana.

En los segmentos de ADN, que codifican la familia de los genes de las cadenas pesadas se encuentran en el cromosoma 14, las cadenas livianas kappa, están codificadas en el cromosoma 2 y las cadenas livianas lambda lo están en el cromosoma 22.

Normalmente en un primer paso para la formación de una inmunoglobulina, se produce una reorganización de la cadena pesada en el cromosoma 14, que determina el compromiso de esas células hacia la estirpe B. En una serie de reordenamientos se expresan los diferentes péptidos mu de la membrana, una vez en contacto con un antígeno.



En las DCP, la proliferación del clon de células B y la formación consiguiente de anticuerpos persisten sin un estímulo antigénico identificable. A menudo la producción de

otras inmunoglobulinas disminuye, y la respuesta inmune normal se altera.

Varios estudios han demostrado que la interleucina 6 (IL-6), es un importante factor promotor del crecimiento de las células del mieloma, por mecanismo parácrino, al igual que la interleucina 3 (IL-3). Las concentraciones de estas interleucinas son mayores en mieloma, con relación a las concentraciones de la gamapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI), y la gamapatía monoclonal benigna (GMB).

Otras citoquinas que intervienen en la patogenia de las DCP, son el factor de necrosis tumoral y las interleucinas-1 beta (IL-1 β), alfa recombinante (IL- α r), que estimulan a las células del mieloma a secretar IL-6. Ambas interleucinas (IL-1 β y la IL- α r), están implicadas en la destrucción ósea característica del mieloma.

Otro factor de crecimiento implicado es el factor estimulante de colonias (GM-CSF), que es un estimulante de la IL-6, en las líneas celulares del mieloma humano.

Así mismo se han identificado traslocaciones cromosómicas que afectan a los genes codificadores de los loci de las inmunoglobulinas y al gen myc en el ADN de los ratones en los que se ha producido una DCP experimental, también se han detectado anomalías en los cromosomas 1, 3, 6, 11, 16, y 17.

Un 26% de los pacientes presentan trisomía 9, 11, o 15 y un 40% t(11;14), un 50% deleción de RB, un 15-20% rearreglo de bcl-1 y bcl-2. Rara vez hay traslocaciones para genes de inmunoglobulinas c-myc, pero frecuentemente hay sobre expresión de la proteína c-myc y de mRNA, 30% tienen mutación de p53 y un 30% mutación ras

Otras moléculas de adhesión son un tipo de proteínas denominadas fibronectinas, y otro tipo de integrinas de las células estromales de la médula β 1 y β 2, así como un péptido

denominado RGD, que favorece la adhesión de las células estromales y tumorales, así como la secreción de IL-6 en dichas células. Moléculas tipo CD40, también han sido identificadas en la superficie de las células y se relacionan con adhesión de moléculas tipo IL-6 y otras moléculas tipo IL-6 así como antígenos MPC-1 y VLA-5.

ETIOLOGÍA

Factores Hereditarios

Aparentemente los factores genéticos son más importantes que el medio ambiente. Esto abarca a todas las neoplasias de células plasmáticas. Los estudios hasta hoy realizados sugieren una a frecuencia más alta de estas alteraciones entre los miembros de familias afectadas que en la población general.

Exposición a la radiación

Se ha observado una alta incidencia en cohortes de pacientes expuestos a irradiación tales como los sobrevivientes de la bomba atómica y radiólogos. El incremento en la incidencia de mieloma ocurre de 10 a 30 años después de la exposición.

Estimulación antigénica

La hipótesis “del doble evento” de **Salmon y Seligmann**, sugiere que la neoplasia de células B se desarrolla de una estimulación premaligna de una clona de linfocitos por un antígeno específico. Durante el periodo de estimulación antigénica, la clona permanece bajo algún control regulador pero susceptible a un segundo evento oncogénico. Una vez que esto ocurre, la clona se convierte en maligna y el mieloma se desarrolla rápidamente. En apoyo a esta teoría, algunas para proteínas de mieloma tienen actividad anticuerpo para antígenos bien definidos.

Aunque estudios de casos y controles no lo han apoyado, un estudio prospectivo reciente encontró incremento en la incidencia de la enfermedad en pacientes con exposición antigénica crónica debido a infecciones, alergias, alteraciones inflamatorias o autoinmunes.

Otros factores ambientales

Como la exposición ocupacional al petróleo, determina un riesgo relativo de 3.7, así mismo la exposición a productos químicos de la agricultura determina un riesgo relativo de 1.8. Otro factor relacionado también ha sido el uso de tinte de cabello color negro.

CUADRO CLÍNICO

Las características clínicas de una discrasia de células plasmáticas en particular depende del nivel de maduración de los linfocitos B predominantes en la clona neoplásica y en la naturaleza de sus productos secretados. La secreción de cadenas ligeras nefrotóxicas, factor activador de osteoclastos y moléculas que refuerzan la actividad inmunológica supresora de células son responsables de complejo de síntomas clásicos de la insuficiencia renal, osteopatía y la susceptibilidad a las infecciones. La infiltración tumoral de los tejidos blandos promueve la formación de plasmocitomas múltiples.

En contraste, las células tumorales de la macroglobulinemia de Waldenström (WM) está morfológicamente descrita como un linfocito plasmocitoide que secreta toda la molécula de IgM cuyo tamaño y tendencia de agregación conduce al síndrome de hiperviscosidad. La linfadenopatía y hepatoesplenomegalia son debidos a la infiltración de tejidos linfoides con células tumorales.

La enfermedad de cadenas pesadas (HCD) es una neoplasia plasmocítica-linfocítica en la cual los síntomas de primera instancia se relacionan a la infiltración de tejidos por células malignas. En la HCD alfa, el intestino delgado está difusamente infiltrado y en las HCD mu y gamma están predominantemente afectados los tejidos linfoides periféricos.

El diagnóstico está basado en la presencia de un plasmocitoma o de células plasmáticas atípicas en la médula ósea combinadas con proteínas en suero o en orina detectables en

ESPECTRO DE DISCRASIAS DE CELULAS PLASMATICAS MALIGNAS			
Tipo	Componente M	Localización del tumor	Complejo sintomático
Mieloma Múltiple	IgG IgA IgD IgE Cadenas ligeras libres	Médula ósea Plasmocitoma	Insuficiencia Renal Enfermedad ósea Susceptibilidad a las infecciones
Macroglobulinemia de Waldenström	IgM	Médula Bazo Ganglios Hígado	Síndrome de hiperviscosidad Hepatoesplenomegalia Linfadenopatía
Enfermedad de cadenas pesadas	Cadenas pesadas alfa Cadenas pesadas mu Cadenas pesadas gama	Intestino delgado Tejido linfático periférico Tejido linfático periférico	Malabsorción hepato esplenomegalia Linfadenopatía

electroforesis. Cuando la electroforesis de proteínas séricas es realizada, el 80% de los pacientes con MM tendrán evidencia de proteína monoclonal detectable. La mayoría de los pacientes tendrán cadenas ligeras (proteína de Bence Jones), que se puede corroborar mediante la determinación de proteínas en orina.

Otros síntomas que sugieren el diagnóstico incluyen la presencia de azoemia, dolor óseo e hipercalcemia. Otras menos específicas son hipoalbuminemia, hiperuricemia, anemia y osteoporosis.

Frecuentemente se presentan con debilidad, dolor óseo o síntomas de insuficiencia renal. Ocasionalmente los pacientes están asintomáticos y una electroforesis fortuita permite el diagnóstico, bajo observación, desarrollan el cuadro clásico de MM.

Estos pacientes deben de ser distinguidos de los pacientes asintomáticos con gammopatía monoclonal de significado indeterminado (MGUS -latente- Smoldering Mieloma), quienes no requieren de tratamiento inmediato.

Ocasionalmente los síntomas pueden desarrollarse debido a las propiedades biológicas de la proteína M secretada. La crioprecipitación de la paraproteína puede

llevar al fenómeno de Raynaud y las interacciones entre las paraproteínas y los lípidos pueden dar como resultado hiperlipidemia y formación de xantomas. También se ha descrito deficiencia de Factor VIII ameritando su reemplazo. La incidencia de síndrome de hiperviscosidad en mieloma es de aproximadamente 5 a 10 %. La mayoría se asocian a MM de la IgA e IgG3

SITIOS DE AFECCIÓN EN MIELOMA MULTIPLE	
FRECUENTES	COLUMNA TORAX CRANEO FEMUR PROXIMAL
MENOS FRECUENTES	PELVIS HUMEROS FÉMUR DISTAL ESCAPULA MAXILAR INFERIOR
SOLITARIOS	MACIZO FACIAL MAXILAR INFERIOR ESTERNON COLUMNA CERVICAL ANTEBRAZO TORAX COLUMNA PIERNA OTROS

Enfermedad ósea

Al momento del diagnóstico un 60% de los pacientes tienen lesiones óseas líticas y otro 20% osteoporosis, fracturas patológicas o ambos.

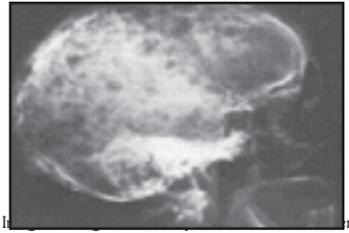
Lo anterior producto del factor activador de osteoclastos producido por las células plasmáticas de mieloma. Algunos estudios han identificado a la IL-1b. Debido a que los esteroides inhiben significativamente su producción posiblemente esto explique algo de la efectividad del medicamento en los pacientes. Virtualmente todos los pacientes tienen un grado significativo de osteolisis, mientras que sólo 20% tienen hipercalcemia. Los Rayos X son más específicos y sensibles que la estincigrafía (gamagrafía) para detectar compromiso óseo.

Infección

Los pacientes con mieloma son particularmente susceptibles a la infección, que es la mayor causa de muerte. El periodo de mayor riesgo lo constituyen los primeros dos meses posterior al inicio de quimioterapia.

Nefropatía

Se encuentra presente en un 20% de los pacientes al momento del diagnóstico y es la segunda causa de muerte más frecuente. Los hallazgos patológicos que se correlacionan mejor con la insuficiencia renal son atrofia tubular y degeneración.



craneo

Aunque muchas complicaciones del mieloma (hipercalcemia, hiperuricemia, síndrome de hiperviscosidad, infección y amiloidosis) pueden contribuir al daño renal, el factor más importante es la presencia de proteinuria de Bence Jones (cadenas ligeras libres). Estos pacientes tienen mayor probabilidad de disminución de la depuración de creatinina, sin embargo hay pacientes que presentan dicha proteinuria y no manifiestan afección renal, por lo que no es el único determinante para la insuficiencia renal.

La insuficiencia renal ocurre en pacientes con mieloma, usualmente cuentan con proteinuria de Bence Jones e hipercalcemia. Los estados de deshidratación, el sangrado gastrointestinal significativo con hipovolemia, el uso de antibióticos nefrotóxicos o la pielografía intravenosa reciente, aún en ausencia de deshidratación clínica pueden precipitar una insuficiencia renal aguda.

El compromiso renal también puede tomar la forma de disfunción tubular proximal o distal sin daño a la filtración glomerular. El síndrome de Fanconi del adulto (disfunción tubular proximal) puede estar asociado con MM y es comúnmente visto con enfermedad de cadenas ligeras. Estos pacientes tienen proteína de Bence Jones y los síntomas clásicos de glucosuria, aminoaciduria, fosfatúria, acidosis y osteomalacia.

CLASIFICACION PATOLOGICA

El tumor de células plasmáticas, se caracteriza por la proliferación de células con varios grados de diferenciación. Las células



Imagen dorsal

plasmáticas se hallan en el sistema linforeticular, especialmente en la médula ósea, ganglios linfáticos, hígado, parte superior de las vías respiratorias, mucosa del tracto gastrointestinal. Esto sugiere que las células plasmáticas derivan de los linfocitos B, y se desarrolla desde la célula reticular primitiva.

FORMAS DE PRESENTACIÓN CLÍNICA	
1.	Mieloma Múltiple.
2.	Mieloma solitario de hueso.
3.	Plasmocitoma extra medular.
4.	Macroglobulinemia de Waldenström.
5.	Linfocitosis plasmática (Enfermedad de cadenas pesadas. -heavy chain-)
6.	Amiloidosis primaria. Gammapatía monoclonal de significancia desconocida.

DIAGNOSTICO

EVALUACIÓN BASICA DE PACIENTES CON MIELOMA
Evaluación clínica Historia general Exámen Físico AMO Estudios radiográficos. Cráneo, Rx de tórax, Serie Osea RM O TAC
Biopsias De las masas sospechosas.
Laboratorio Cuenta completa de sangre. - ? 2 microglobulina. - Calcio sérico - Albumina sérica. - Fósforo, - Pruebas de función renal y hepática. - Estudios de proteínas. - Electroforesis - Inmunoglobulinas. - Ag. típico de cadenas ligeras y pesadas de las proteínas en suero y orina. - Test de crioglobulinas

FACTORES PRONÓSTICO

El **GOSE** encontró en un grupo de 482 pacientes que sobre los 65 años de edad tienen una sobrevida media de 20 meses, mientras que los menores de 55 años, tienen una media de sobrevida de 26 meses. Adicionalmente relacionan una menor sobrevida cuando se asocian a grave anemia, hipercalcemia, nitrógeno ureico en sangre mayor de 40mg/dl, marcadores elevados de proteína M, hipoalbuminemia.

GRUPOS DE RIESGO EN MIELOMA MÚLTIPLE	
Bajo riesgo	SB2M <6 ug/ml y AS >3.0 g/dl
Riesgo intermedio	SB2M >6 ug/ml y AS >3.0 g/dl
Pobre riesgo	AS <3.0 g/dl

CRITERIOS DIAGNOSTICOS PARA MIELOMA MÚLTIPLE

Criterios mayores

- I. Plasmocitoma en biopsia de tejido
- II. Plasmocitosis en médula ósea >30% con células plasmáticas.
- III. Pico de globulina monoclonal en electroforesis sérica excediendo 3.5 g% para el pico G o 2.0 g% para pico A, excreción en orina > 1.0 g/24 hr de cadenas A o I ligera por electroforesis en ausencia de amiloidosis.

Criterios menores

- I. Plasmocitosis de médula ósea de 10-30% de células plasmáticas.
- II. Pico de globulina monoclonal presente, pero menor a los niveles definidos arriba.
- III. Lesión ósea lítica.
- IV. IgM normal <50 mg%, IgA <100 mg% o IgG <600 mg%.

El diagnóstico deberá ser confirmado cuando cualquiera de las siguientes características estén documentadas en pacientes sintomáticos con enfermedad claramente progresiva. El MM requiere el mínimo de uno mayor + un criterio menor o tres criterios

ETAFIFICACION EN MIELOMA		
Etapa	Criterios del Sistema de Etapificación clínicos (Cél. x 1012/m2)	Masa celular de mieloma
I	Todos los siguientes: 1.- Hemoglobina > 10 g/dl 2.- Calcio sérico en valores normales (< 12 mg/dl) 3.- En Rx: estructura ósea normal o solamente un plasmocitoma óseo 4.- Baja tasa de producción de componente M:a)IgG valor < 5 gm/dlb)Ig A < 3 gm/dlc)Componente M de cadenas ligeras en orina, < 4 gm/24horas > 0.6 x 1012 (bajo) solitario único.	
II	Entre etapa I y Etapa III	0.6-1.2 x 1012
III	Uno o más de los siguientes 1.- Hemoglobina < 8.5 g/dl 2.- Calcio sérico >12 mg/dl 3.- Lesiones óseas líticas avanzadas 4.-Índice de producción de componente M alto a. (a) Valor de IgG > 7 g/dl (b) Valor de IgA > 5 g/dl (c) Componente M de cadenas ligeras en orina por electroforesis > 12 g/24 hr >1.2 x 1012 (alto)	
A o B	A= Creatinina < 2 mg/dl B = Creatinina > 2 mg/dl	

menores los cuales deben incluir a + b.

1. I + b, I + c, I + d (I + a no es suficiente)
2. II + b, II + c, II + d
3. III + a. III + c, II + d
4. a + b + c, a + b + d

Criterios para MGUS, Mieloma indolente y MM Smoldering (etapa I o IIA) MGUS

- I. Gammopatía monoclonal.
- II. Nivel de componente M IgG < 3.5g/dllgA < 2.0 g/dl Proteína BJ < 1.0g/24 hr.
- III. Sin lesiones óseas.
- V. Sin síntomas.

Criterios Diagnósticos para Mieloma Indolente:

Criterios igual que para mieloma (1 arriba)
Excepto todos los siguientes:

- I. Sin lesiones óseas o únicamente limitado a lesiones óseas (< 3 lesiones líticas); sin fracturas de compresión.
 - II. Niveles de componente M: (a) IgG < 7 g/dl, (b) IgA < 5 g/dl.
 - III. Sin síntomas o signos de enfermedad asociados.
- a. Estado general (KFS) > 70%.

- b. Hemoglobina > 10 g/dl.
- c. Calcio sérico normal.
- d. Creatinina sérica < 2.0 mg/dl.
- e. Sin infecciones.

Mieloma Smoldering:

Criterios igual que para Mieloma indolente excepto:

- I. Sin lesiones óseas
- II. Células plasmáticas en médula ósea < 30%.

Hay que señalar que el sistema Durie-Salmon no contempla dos importantes variables pronósticas:

- 1) La biología inherente e índice proliferativo del tumor.
- 2) Su sensibilidad a la quimioterapia. Por lo anterior se han valorado otras variables para un pronóstico más efectivo. El índice de etiquetación y contenido celular de Mieloma de DNA y RNA son valorados por citometría de flujo (mejoran el pronóstico, sin embargo son de difícil disponibilidad).

Una variable pronóstica aparentemente prometedora es la -2 microglobulina. Ésta representa la “cadena ligera” de HLA en las membranas de todas las células nucleadas.

Como consecuencia de la transferencia de membrana o muerte celular (especialmente de las células linfoides), es liberado al suero y posteriormente excretado por los riñones. Por lo tanto el nivel de la b-2 microglobulina (b2M) es dependiente de la producción, de la conversión de la célula o muerte y excreción, esto es, de la función renal. Un incremento en la concentración de b2M se ha encontrado de un 80 a un 90% de los pacientes con Mieloma. Por lo anterior se ha considerado como factor pronóstico.

Como era de esperarse, los niveles de b2M están correlacionados con la masa tumoral y creatinina sérica en los pacientes con Mieloma. Diversos estudios han identificado los niveles de b2M, al diagnóstico como el determinante único más poderoso de pronóstico. Se ha demostrado que la b2M, pueden diferenciar los pacientes en etapa IIIA en grupos de buen y mal pronóstico. Se ha utilizado como complementario en la clasificación de Durie-Salmon para pronóstico de sobrevida dentro de la etapa IIIA. 19 pacientes con un nivel de b2M < 2 mg/ml tuvieron una mediana de sobrevida de 41 meses, mientras que 19 con un nivel > 2 mg/ml fué de únicamente 14 meses.

La combinación de un marcador para masa tumoral b2M con el índice de etiquetación de células plasmáticas (PCLI), el cual mide el índice de proliferación, aporta una mejor información pronóstica que la etapificación clínica sola. Los pacientes con un PCLI < 1% y b2M < 2.7 mg/l tienen una sobrevida media de 71 meses contra 17 meses si ambos marcadores están elevados.

Debido a que el PCLI, como se mencionó, no está muy ampliamente disponible, otros marcadores biológicos han sido evaluados para definir el pronóstico. Los niveles de la proteína C reactiva (CRP) reflejan con eficacia la actividad del factor de crecimiento del mieloma IL-6 y demuestran un valor pronóstico independiente cuando es comparado con la beta 2M. Los pacientes que tienen niveles de CRP y beta 2M bajos tiene

una sobrevida media de 54 meses contra 6 meses para los pacientes que tienen elevación de ambos marcadores ($p < .0001$). Debido a que estas mediciones son rápidas y sencillas de obtener, este sistema de pronóstico sería de gran valor de ser confirmado por un estudio prospectivo.

Otros factores asociados a pobre sobrevida incluyen: ECOG pobre, anemia, trombocitopenia, hipo albuminemia, hipercalcemia e incremento de niveles séricos de LDH, timidina cinasa o receptor IL-6 soluble. El pronóstico también puede depender de la clase de isotipo de cadena ligera o pesada de la paraproteína. Algunos estudios han demostrado que los pacientes con el tipo de IgA de mieloma tienen un peor pronóstico que aquellos con el tipo IgG.

Sin embargo la azoemia y la hipercalcemia ocurren con mayor frecuencia en pacientes con Mieloma IgA, y cuando esto se considera, el isotipo de cadena pesada tiene menos significancia como variable independiente. Varios reportes indican que los pacientes con Mieloma de cadena ligera (sin proteína M sérica), tienen un pronóstico significativamente peor que aquellos con paraproteínas séricas, aunque esta aún está en discusión.

En los pacientes con mieloma de cadena ligera, la mayoría de los estudios han demostrado que los pacientes con cadena ligera kappa sobreviven más que aquellos con cadena ligera lambda. El pronóstico pobre para el mieloma de cadena ligera lambda pudiera ser explicado por un estudio en el cual la medición de la masa celular tumoral en estos pacientes fuera significativamente más alta que lo predicho por la etapificación clínica.

Una muy rápida respuesta a la quimioterapia inicial ha sido identificada como de pobre pronóstico, aunque algunos pacientes con este tipo de respuesta viven por periodos prolongados de tiempo. Un estudio apoya esta noción revelando que los pacientes con rápidas respuestas tienen altos PCLI,

indicativos de tumores con índices proliferativos rápidos, y como consecuencia, experimentan remisiones cortas. Estos individuos probablemente también presentaban clase de cadena ligera lambda, hiperuricemia, enfermedad avanzada (etapa III) y una incidencia significativa de recaída a SNC.

En resumen, se recomienda el uso del sistema Durie-Salmon, beta 2 M y niveles de PCR en la valoración pretratamiento de pronóstico en todos los pacientes con MM.

TRATAMIENTO

Los pacientes con MM sintomático deberían ser tratados tan pronto como el diagnóstico sea establecido. Debido a que el MM es una enfermedad incurable excepto en raros casos con quimioterapia estandar, ésta generalmente es de carácter paliativo. A pesar de lo anterior, sin embargo, las respuestas son altas (50-75%) y los pacientes tratados tienen una media de sobrevida de 24 a 30 meses comparados con menos de 12 meses para los pacientes sin tratar. Es menos claro si los pacientes con enfermedad asintomática o indolente requieren de tratamiento inmediato. Los pacientes con MM Smoldering tienen enfermedad lentamente progresiva y muchos han sido abocados a conductas de vigilancia y espera para tales pacientes para prevenir morbilidad relacionada al tratamiento.

Un estudio **Sueco** prospectivo fué realizado en 50 pacientes con enfermedad asintomática etapa IA aleatorizados entre melafalán mas prednisona y otro grupo con tratamiento hasta el momento de presentar progresión de la enfermedad. No se encontró diferencias en la sobrevida y hubo un diferimento de quimioterapia de 12 meses en el grupo de vigilancia en espera. Es interesante observar que dos pacientes fallecieron de leucemia. Claramente los pacientes con MGUS no deberían ser tratados y sólo simplemente observados periodicamente para signos de desarrollo maligno.

El manejo apropiado de los pacientes con mieloma tiene dos mayores componentes: manejo de la complicaciones de las enfermedades y el uso específico de la terapia antineoplásica. Durante la terapia, el paciente debe ser seguido tanto para signos objetivos como subjetivos de respuesta. En la categoría de complicación de la enfermedad, el alivio del dolor y un incremento en la actividad de los pacientes son metas importantes. Los criterios objetivos de respuesta al tratamiento incluyen una disminución en las concentraciones de proteína de mieloma sérico y excreción diaria de cadena ligera (Bence Jones), mejoramiento de la anemia y control de la insuficiencia renal e hipercalcemia.

Una vez que las concentraciones séricas y urinarias de la proteína monoclonal reflejen el tamaño de la masa celular plasmática maligna, frecuentemente no es necesario repetir las biopsias de médula ósea para determinar si hay una reducción en la plasmacitosis medular. Aunque las lesiones líticas óseas adicionales no se desarrollan durante una quimioterapia efectiva, la recalcificación y recuperación de viejas lesiones ocurren relativamente con poca frecuencia.

MANEJO DE LAS COMPLICACIONES

Enfermedad ósea

El dolor óseo severo es un síntoma incapacitante en muchos pacientes con mieloma. Una adecuada analgesia conserva la función y previene la inmovilización. Las fracturas patológicas de huesos largos pueden ser tratadas por fijación con varillas intramedulares. Son eficaces pequeñas dosis de radioterapia local paliativa en un 90% de los casos.

Cuando el dolor óseo es diseminado y la enfermedad sigue siendo sensible a quimioterapia, sin embargo, es mejor utilizarlo como última modalidad de instancia irradiar grandes áreas de médula ósea activa hematopoyéticamente, la cual en un futuro puede hacer intolerable la quimioterapia.

Los suplementos de fluoruro y calcio son de valor incierto en el manejo de enfermedad ósea por mieloma. Un estudio aleatorizado comparó la administración de sodio fluorado con placebo no demostrando beneficio alguno. Un estudio adicional comparó un régimen de carbonato de calcio y fluoride con placebo demostrando mejoría en la masa ósea con terapia pero sin cambios en la morbilidad.

Los bifosfonatos son una nueva clase de medicamentos que inhiben los osteoclastos. En estudios piloto se ha demostrado bloqueo efectivo en la resorción ósea, disminución en el calcio sérico y en la excreción de Ca e hidroxiprolina. El más conocido es el Pamidronato (90 mg IV en 4 horas). Se ha encontrado que produce una reducción significativa en las fracturas patológicas, la RT, así como dolor óseo.

Hipercalemia.

Ocurre en aproximadamente una tercera parte de todos los pacientes con mieloma y debiera ser sospechado en pacientes con síntomas de fatiga, constipación, poliuria, deshidratación, náusea o confusión. El proceso es debido con mayor probabilidad a la producción local de FAO por las células tumorales con la subsecuente destrucción ósea, sin embargo, recientes evidencias sugieren que algunos pacientes tiene un factor circulante capaz de estimular la adenilato ciclasa tubular proximal, la cual produce AMP cíclico nefrótico alto. Consecuentemente este factor también puede jugar un papel en la hipercalemia del Mieloma.

La hipercalemia en pacientes con mieloma debe de ser tratada agresiva y rápidamente para preservar la función renal. La rehidratación con solución salina corrige la deshidratación inducida por calciuresis y disminuir los niveles de calcio. Los corticosteroides (prednisona 60-100mg/24 hr.) son frecuentemente benéficos debido al efecto tumoricida en las células del mieloma y a su efecto inhibitor en el FAO tales como la

IL-1b. La calcitonina frecuentemente es efectiva y tiene la ventaja de un inicio de acción más rápido (un día) que muchas de las otras terapias.

La forma Salmón del medicamento es administrada subcutáneamente a una dosis de 4 UI/K c/12 hr. pero puede ser asociada con reacciones alérgicas. Los bifosfonatos como en pamidronato disódico (ARELIA), también son efectivos y una infusión única de 90 mg o 7.5 mg/kg/día de etidronato conducen a la normocalcemia en la mayoría de los pacientes después de 4-5 días. Estos medicamentos son bien tolerados, aunque el pamidronato puede ocasionar fiebre el día siguiente a la administración y el etidronato puede causar insuficiencia renal si es administrado rápidamente. La mitramicina y el nitrato de galio son otros medicamentos que pueden ser utilizados en el resto de los pacientes. Es importante de que la quimioterapia no debe de retrasarse a casua de la hipercalemia, debido a que una buena respuesta a la terapia antitumoral es el factor más importante en el mantenimiento de niveles normales de calcio.

Insuficiencia renal

La prevención de la deshidratación, hipotensión, rápida corrección de la hipercalemia e hiperuricemia, tratamiento de las infecciones, precaución en el uso de los antibióticos nefrotóxicos y pielografía IV son todas importantes medidas para preservar la función renal en pacientes con mieloma. En los pacientes con gran masa tumoral deben de ser iniciados con alopurinol para los primeros ciclos de quimioterapia, y todos los pacientes deberán mantener alta ingesta de líquidos. En muchos casos la insuficiencia renal puede ser parcialmente corregida si el tumor responde a la terapia y es mantenida una adecuada hidratación.

Como se mencionó antes, el pronóstico de los pacientes con MM que desarrollan IRA puede ser pobre. Si la patogénesis de la IRA es la precipitación de cadenas ligeras en los túbulos renales, una rápida disminución en la

concentración de la cadena ligera sérica puede aminorar el daño hecho a la nefrona. Para este fin la plasmaféresis ha proporcionado utilidad en un número limitado de pacientes con IRA. La diálisis peritoneal es también teóricamente capaz de remover cadenas ligeras y ha sido exitosamente utilizada en varios pacientes con IRA y MM.

La hemodiálisis a largo plazo en algunos pacientes con MM e IRC ha sido utilizada ventajosamente. En los muy raros casos de pacientes que han presentado excelente respuesta a la quimioterapia, con remisión de todos los síntomas excepto para insuficiencia renal, puede ser considerado el trasplante renal.

Infecciones

Las mejores medidas para prevenir complicaciones por las infecciones es obteniendo una buena remisión. Los pacientes que experimentan respuestas objetivas a la quimioterapia tienen una disminución en el riesgo de infección por la duración de su respuesta. Además, 15% de los pacientes han demostrado un incremento en los niveles deprimidos de Ig policlonal con terapia efectiva. La infección deberá ser tratada agresivamente, pero también se tratará de evitar el uso de antibióticos nefrotóxicos si otras alternativas se encontraran disponibles.

QUIMIOTERAPIA (Qt)

Principios generales.- Actualmente puede ser calculado la masa celular tumoral corporal total. Se ha demostrado que los pacientes que presentan mieloma usualmente tienen una masa celular tumoral de 10^{11} a 10^{12} células. También se ha sugerido que el crecimiento de células tumorales del mieloma sigue la cinética de Gompertzian.

Durante la terapia de inducción efectiva, hay una rápida disminución en la masa celular. Después de alcanzar un cierto nivel, usualmente de una a dos veces menos que la

masa tumoral original, la enfermedad entra a una fase de meseta en la cual la Qt no tiene efecto en la masa tumoral. Aunque la fracción de crecimiento del tumor se incrementa después de la Qt de inducción, se ha demostrado que para la mayoría de pacientes este incremento puede no persistir en la fase de meseta y, por lo tanto, el tumor está citocinéticamente quieto durante esta fase. No se sabe que factores controlan la proliferación celular tumoral durante la fase de meseta.

El patrón visto en los pacientes con mieloma tratados con Qt de respuesta inicial frecuente pero virtualmente sin cura sugiere la emergencia de una resistencia medicamentosa con el mayor obstáculo para el éxito del tratamiento. In vitro los estudios sugieren que la resistencia a la Qt puede ser debido a la disminución de la ingesta celular, protección por glutatión intracelular, refuerzo en los mecanismos de reparación del DNA. Las intervenciones terapéuticas para revertir la resistencia incluyen la administración de butatión sulfoximina, un inhibidor de la glutatión sintetasa, y verapamil, un bloqueador de los canales de calcio que inhibe el reflujo del medicamento. Esto último con resultados prometedores.

Monoquimioterapia

Agentes alquilantes.- Son los medicamentos más efectivos en producir remisión objetiva y prolongación de sobrevida en los pacientes con mieloma.

Melfalán.- Es el más ampliamente utilizado. Los índices de respuesta (definidos como la reducción de un 50 a un 75% en el pico M) con tratamiento con melfalán oscilan entre 20 y 50%, mientras que la sobrevida media se aproxima a los dos años. Para los que responden, la sobrevida media es de 30 meses y, en una serie de, 2.2% de los pacientes sobrevivieron 10 años o más. Usualmente es administrado oralmente 0.25 mg/kg/día por 4 días con repetición cada 4-6 semanas. También pueden ser tratados con administración diaria continua de melfalán, y aunque el índice de respuesta es bajo comparado con el esquema intermitente de

pulso, la sobrevida es significativa.

Hay variabilidad en la absorción de melfalán administrado oralmente. Los resultados de un estudio sugieren que la administración IV produce un gran efecto antitumor. Sin embargo, los estudios de seguimiento discuten este punto. Debido a que la absorción del melfalán es variable, el hemograma debe ser vigilado para asegurarse que por lo menos ocurre un moderado grado de mielotoxicidad durante la Qt. Para asegurar una dosificación diaria, la dosis oral debe ser aumentada con incrementos de 20% por cada ciclo hasta que la cuenta de neutrófilos absoluta alcance un nivel de 1000 a 2000 cels/ml o trombocitopenia (< 100,000/ml) se desarrolle.

Ciclofosfamida.- El efecto antitumor de la ciclofosfamida (Cytosán) ha sido confirmado en gran número de estudios. En comparación con el melfalán no se ha demostrado diferencia significativa en el índice de respuesta o sobrevida. No se ha confirmado utilidad en pacientes resistentes al melfalán. El uso de altas dosis de ciclofosfamida (600 mg/m²/día x 4 días) en pacientes “refractarios” a terapia previa con citoxan resultaron con un índice de respuesta del 29%, sin embargo el efecto fué muy corto (tres meses), así como la sobrevida (9 meses).

Clorambucil. Este medicamento aparentemente contiene un efecto antitumor en pacientes con mieloma. Comparado con el melfalán, sin embargo, los índices de respuesta son bajos, aunque se cree que los índices de sobrevida son similares.

Corticosteroides. La adición de esteroides con el melfalán incrementa el índice de respuesta. Los esteroides pueden tener efectos benéficos en la hematopoyesis, hipercalcemia, osteopatía y función renal. Probablemente su importancia más grande es su efecto catabólico en las inmunoglobulinas, debido a que en todos los estudios los índices de respuesta son determinados por un incremento en el componente M. Sin

embargo aún está en discusión si su combinación con el melfalán tiene algún impacto en la sobrevida.

Las dosis altas de esteroides (dexametasona 20 mg/m² diariamente x 4 días c/dos semanas) aporta índices de respuestas únicamente del 15% menos que con combinación de VAD (Adriamicina - doxorubicina- mas dexametasona incrementan la sobrevida de los pacientes con mieloma más de un año), y fué asociado con una sobrevida total similar en un estudio aleatorizado. En efecto, las altas dosis de dexametasona es comunmente el agente más activo en el tratamiento de mieloma. Debido a que la toxicidad por dosis altas de esteroides es mínima este puede ser el tratamiento de elección para muchos pacientes.

Nitrosureas.- La bischloroethyl nitrosurea IV (BCNU, Carmustina) en una dosis de 150 mg/m² cada 6 semanas con prednisona producen un índice de respuesta y duración de la sobrevida similar al del melfalán y prednisona en pacientes sin tratamiento previo. Sin embargo en un estudio más reciente, la combinación de melfalán prednisona fué superior tanto a BCNU y prednisona o cloroetil ciclohexilnitrosurea (CCNU, lomustina) y prednisona en producir respuestas objetivas y prolongación de sobrevida en pacientes con “buen riesgo”.

Azatriopina.- Aunque tiene actividad antitumoral es claramente inferior al melfalán.

Procarbazona. La procarbazona ha demostrado buena actividad antitumoral, pero no ha sido utilizado ampliamente como un agente único en esta enfermedad.

Doxorrubicina. La doxorubicina (Adriamicina) ha sido utilizada como un agente único en mieloma resistente a melfalán y ha demostrado actividad antitumoral.

Alcaloides de la Vinca. Aunque los índices de respuestas están incrementados

aproximadamente un 15% cuando la vincristina está incluida en combinaciones multiagentes (comparados con melfalán prednisona), la contribución específica de la vincristina es incierta. En estudios aleatorizados no ha demostrado beneficio en la sobrevida si es añadido a la combinación melfalán prednisona. Además, la vincristina, como agente único administrado por infusión continua para pacientes refractarios a alquilantes es inefectiva. La Vinblastina aparentemente es inactiva contra el Mieloma.

Interferon. El interferón alfa ha demostrado efecto antitumoral definitivo en mieloma. El mecanismo de acción aún es incierto, pero in vitro disminuye el índice de "labeling" tumoral, capacidad de autorenovación, y secreción de proteína M, pero no inhibe el crecimiento celular de mieloma.

Otros agentes.- La planta alcaloide acronina, altas dosis de arabinósido de citosina, etopósido y la mitoxantrona han presentado poco efecto en estos pacientes. El Peptiquemio, un agente popular en Europa, ha demostrado un efecto antitumoral significativo, aún en pacientes resistentes pretratados. La Fludarabina no ha demostrado efectividad en el mieloma a pesar de su actividad excelente en otras malignidades de células B. El Paclitaxel (Taxol) tiene sólo actividad mínima.

POLIQUIMIOTERAPIA.

Melfalán y prednisona.- Esta combinación está considerada como la terapia óptima especialmente para pacientes seniles y pacientes con mínima enfermedad. La adición de prednisona al melfalán incrementa los índices de respuesta pero conduce sólo a una modesta mejoría en la sobrevida total que no siempre ha alcanzado significancia estadística (18 vs 24 meses y 26 vs 35 meses en dos estudios).

Quimioterapia combinada multiagentes.- El protocolo M-2 del Sloan-Kettering Cancer Center utiliza melfalán, ciclofosfamida, prednisona, BCNU y

vincristina en ciclos de 5 semanas. La respuesta reportada obtenida con este régimen fue de 87% en 46 pacientes previamente sin tratar con un tiempo medio de sobrevida de 50 meses. Estos resultados son mejores que los obtenidos con cualquier otro protocolo. Sin embargo ha sido criticado por ser un estudio uni-institucional no controlado, los pacientes pudieron ser seleccionados por su buen estado general debido a que el promedio de edad era bajo y algunos pacientes fallecieron inicialmente; y la sobrevida fue tomada en cuenta desde el diagnóstico más que por el tratamiento.

Sin embargo en estudios de otras instituciones han presentado resultados similares al M-2. Sin embargo, cuando el régimen M-2 ha sido comparado en estudios aleatorizados, índices de respuesta y sobrevida, no se ha encontrado una diferencia significativa en relación a lo obtenido con el melfalán y prednisona. Otros estudios son el **SWOG** (vincristina, doxorubicina, prednisona y agentes alquilantes) en el que se reporta una respuesta más frecuente que el de melfalán - prednisona (53 vs 32%) con resultado de una ventaja en la sobrevida (43 vs 23 meses).

Sin embargo al analizar los factores pronósticos pre tratamiento, se detectó una ventaja significativa en la sobrevida únicamente en los pacientes con enfermedad etapa III quienes no habían presentado hipercalcemia o daño en la función renal además de otras irregularidades en la dosificación. El estudio SWOG es el único en reportar ventaja significativamente estadística en la sobrevida entre la combinación de Qt y MP. El quinto estudio **Medical Research Council** también demostró mejorar la sobrevida total utilizando adriamicina, carmustina, ciclofosfamida y melfalán (ABCM) pero esto fué comparado con Melfalán solo (32 vs 24 meses).

Terapia de mantenimiento.- La continuación de Qt en pacientes que respondieron a melfalán-prednisona, melfalán, citoxan, BCNU y prednisona o los

regímenes que contienen vincristina del WOG, no ofrecen beneficio en la sobrevida.

Alexanian y cols. identificaron alguna características de pacientes que probablemente presenten largas remisiones después de una terapia de inducción efectiva. Los pacientes con una masa celular tumoral pretratamiento o con desaparición de la proteína M.

RADIOTERAPIA

Las indicaciones para tratamiento con radioterapia son:

1. TRATAMIENTO PRIMARIO.- de enfermedad localizada (plasmocitoma solitario de hueso y plasmocitoma extramedular).
2. TRATAMIENTO PALIATIVO DE DOLOR, no controlado con quimioterapia, de lesiones óseas ocasionadas por enfermedad localizada.
3. TRATAMIENTO PROFILACTICO, de eminentes fracturas patológicas, de huesos de gran soporte óseo.
4. TRATAMIENTO PALIATIVO, de una compresión espinal o nerviosa.

Volumen.- Debe adaptarse a cada caso, e incluirá todo el hueso afectado, en el caso de la columna según el **Mallinckrodt Institute of Radiology**, se recomienda incluir dos cuerpos vertebrales arriba y debajo de la lesión, así como también en casos de lesiones unilaterales de la pelvis conviene radiar solo el lado afectado.

Dosis.- Tiene como finalidad paliación, la dosis puede variar desde 10 Gy en una sola fracción o 15-20 Gy en 15 o 20 fracciones.

Secuelas del tratamiento.- leucemia no linfocítica, así como una predisposición a desarrollar segundas neoplasias.

PLASMOCITOMA SOLITARIO

Los picos de incidencia se encuentran entre la sexta y séptima década de la vida. La tasa de mortalidad para los blancos es dos veces

menor que para otras razas. La etiología para las células plasmáticas es desconocida, pero posiblemente contribuyen factores como condiciones inflamatorias crónicas y radiación.

En la serie del Hospital de Oncología, del Centro Médico Nacional (México), en orden de frecuencia los sitios afectados por plasmocitoma óseo solitario son: columna vertebral: torácica, lumbar y cervical, pélvis, fémur, húmero, escápula, costillas, esternón y cráneo. La respuesta al tratamiento y sobrevida fue mejor con terapia combinada en comparación con el grupo que recibió radioterapia sola, así mismo la progresión a mieloma fue más frecuente en este segundo grupo.

HISTORIA NATURAL Y PRESENTACIÓN CLÍNICA

El Plasmocitoma Solitario, consiste en lesiones óseas o en ocasiones son lesiones extramedulares, constituidas por células plasmáticas malignas anormales, la localización en tejido óseo o blando acontece del 2% al 10% del total de enfermedades de células plasmáticas. Frecuentemente involucra a los cuerpos vertebrales y huesos pélvicos y fémur. Luego de RT localizada se reportan sobrevidas entre pocos meses a 30 años.

En algunos casos se encontró elevación de inmunoglobulinas séricas. Más pacientes desarrollan diseminación.

La presentación en tejidos blandos (plasmocitoma extramedular) se halla más frecuentemente en tracto respiratorio superior, pulmón, ganglios linfáticos, bazo, y tracto gastrointestinal. Las metástasis ganglionares ocurren frecuentemente asociado a plasmocitoma extramedular (PE), con una incidencia del 10% al 25%. La sobrevida en pacientes con PE es mucho mejor que en los de Mieloma Múltiple. Como parte del tratamiento con RT se sugiere involucrar los ganglios linfáticos. En los pacientes jóvenes con progresión de la enfermedad, se pensará que el plasmocitoma

solitario de hueso es parte del mieloma múltiple pero en fase inicial.

DIAGNÓSTICO

Criterios diagnósticos:

1. Paciente con parainmunoglobulinopatía más:
2. Plasmocitosis en médula ósea mayor del 5%.
3. Biopsia de tejido que demuestre reemplazo y distorsión de tejido normal por células plasmáticas.
4. Más de 500 cel. plasmáticas/mm³ en sangre.
5. Lesiones osteolíticas no explicadas por otras causas.
6. Paciente sin parainmunoglobulinopatía, pero con evidencia de lesión osteolítica o tumor palpable.
7. Plasmacitosis en médula ósea del más del 20% (en ausencia de otra enfermedad capaz de causar plasmacitosis reactiva)
8. Biopsia de tejido que demuestre reemplazo y distorsión del tejido normal por células plasmáticas.

La tasa de falsos negativos para radionuclídeos, y la baja estimación de la extensión del esqueleto involucrado sigue siendo un constante problema en la evaluación del mieloma.

La tomografía computada a menudo demuestra la extensión de la enfermedad, y particularmente define la extensión del plasmacitoma extra óseo, que puede involucrar por extensión directa al hueso.

La resonancia magnética de la columna en mieloma múltiple puede demostrar mayor extensión de la enfermedad.

La Beta2-microglobulina es una proteína de baja masa molecular que está en función tanto de la masa de células del mieloma como de la función renal y la elevación de los niveles séricos se usa como factor predictivo de sobrevida.

En el Plasmacitoma Solitario el volumen de RT debe incluir enteramente el hueso más 2 a 3cm. del margen en el tejido sano.

Frecuentemente encontramos tejido blando involucrado, por lo que es menester considerar esta situación. La TAC es útil para definir la extensión paravertebral. El tratamiento para el PE debe incluir el drenaje de los ganglios linfáticos adyacentes a la lesión.

RADIOTERAPIA

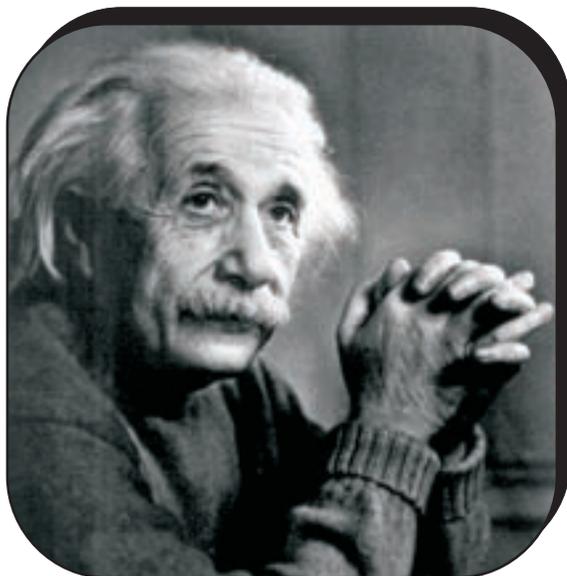
DOSIS: Se recomiendan dosis de 4500 cGy a 5000 cGy en 4 a 5 semanas. Algunos estudios sugieren que dosis menores a 3500 cGy son insuficientes para prevenir la progresión de la enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. ALEXANIAN R, Malignant Plasma Cell Dyscrasias, MD: Anderson Oncology case reports & review. 1996 Volo 11 Nro 1. pp.1-7.
2. ANDERSON K, Plasma Cell Tumors In. HOLLAND CANCER MEDICINE TEXT BOOK, Editiorla Williams & Wilkins. Baltimore, Philadelphia, London, Paris, Bangkok, Buenos Aires, Hong-Kong, Munich, Tokyo, Wroclaw. 1997. pp 2809-2828.
3. AVILES MA, Interferones en Hematología, Mieloma Múltiple. Monografía de Schering-Plough. 1999 pp 15-20.
4. AVILES MA, Improved outcome in Solitary Bone Plasmacytomata with Combined Therrapy. Hematological Oncology 1996. Vol. 14 111-117
5. BATAILLE R, New Insights in the Clinical Biology of Multiple Myeloma. Seminars in Hematology. Jan 1997, Vol 34, Nro.- 1. pp23-28.
6. BAUDUER F, Facteurs prtonostiques du myelome multiple. Revue de la Littérature. Bull Cancer 1993 Vol 80. 1035-1042.
7. BOLEK TW, Solitary Plasmocytoma of Bone and Soft Tissue. Int.J.Radiation

- Oncology Biol. Phys. 1996. Vol 36. nro. 2 pp 329-333.
8. BRAMBILLA, P.G., Assi, A., Ballarati, E., Turri, E., Zaroli, A., Montalbetti, L.: Plasmocytoma of the testis. Description of a clinical case and review of the literature. *Minerva Med* 84(4): 211-215. 1993.
 9. BUBLEY G, Mieloma Múltiple en Oncología Clínica (Manual de la ASCO), Organización Panamericana de la Salud, Washington, 1996. pp 527-544.
 10. CHAO K: CLIFORD, RADIATION ONCOLOGY P De. Lippincott-Raven Philadelphia- New York. 1998. P.597-600
 11. CHESON BD, Treatment Strategies for Multiple Myeloma, ASCO EDUCATIONAL BOOK, Alexandria VA, 1997. pp. 115-122.
 12. CONSTINE L, Myeloma Múltiple, In RUBIN P, CLINICAL ONCOLOGY TEXT BOOK, De. W: B: SAUNDERS COMPANY, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo. 1993 pp. 239-250
 13. CRIEXENTI JB, Mieloma Múltiple Monografías Clínicas en Oncología (13) Ediciones Doyma. Barcelona España. 1991. pp 1-113.
 14. DE VITA-VT. De. Lippincott-Raven. Philadelphia, New York. 1998 Treatment of Metastatic Cancer en CANCER PRINCIPLES PRACTICE OF ONCOLOGY BOOK, V DE.
 15. DUCHOSAL MA, B-Cell Development and Differentiation, Seminars in Hematology. Jan 1997, Vol 34, Nro.- 1. pp.2-12.
 16. EPSTEIN J, Multiple Myeloma, Myeloma Stem Cell Phenotype. In BARLOGIE B, HEMATOLOGY/ONCOLOGY CLINICS OF NORTH AMERICA, Feb. 1997, pp 43-50.
 17. FANTL DB, Mieloma Múltiple, Guía para el paciente, publicado por la International Myeloma Foundation. Los Angeles, Ca. 1998. pp 1-8.
 18. FERRY, J.A., Young, R.H., Scully, R.E.: Testicular and epididymal plasmacytoma: A Report of 7 Cases, Including three That Were the Initial Manifestation of Plasma Cell Myeloma. *Am J Surg Pathol* 1997 21(5): 590-598.
 19. HAROUSSEAU JKL, Intensive Therapy in Multiple Myeloma. *Oncology Today* (Glaxo Wellcome) June 1998, pp. 7-11.
 20. HAROUSSEAU JL., ATTAL M, The Rol of Autologous hematopoietic Stem Cell Transplantation in Multiple Mieloma. *Seminars in Hematology*. Jan 1997, Vol 34, Nro.- 1. pp 61-66.
 21. JYOTHIRMAYI R, Radiotherapy in Solitary Plasmocytoma. *The British Journal of Radiology*, 70 (1997), 511-516
 22. KOVACSOVICS T, DELALY A, Intensive Treatment Strategies in Multiple Myeloma. *Seminars in Hematology*. Jan 1997, Vol 34, Nro.- 1. pp 49-60.
 23. KYLE RA, Multiple myeloma Review of 869 cases. *Mayo Clin. Proc.* 1975. Vol. 50. pp.29-40.
 24. LEIGH BR, Radiation Therapy for the Palliation of Multiple Myeloma, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1993. Vol 25 Nro 5. pp 801-804.
 25. MANIGLIA, A.J., Xue, J.W.: Plasmocytoma of the larynx. *Laryngoscope* 1983. 93: 741-744.
 26. MEDINI, E., Rao, Y., Levitt, H: Solitary Extramedullary Plasmacytoma of the Upper Respiratory and Digestive Tracts. *Cancer*. 1980 45:2893-2896, .
 27. MERLINI G, Monoclonal Gammopathies. *The Cancer Journal*. Vol 8 Nro. 4. 1995. pp 1-11
 28. MOCHIMATSU, I., Tsukuda, M., Sawaki, S., Nakatani, Y.: Extramedullary plasmocytoma of the larynx. *The Journal of laryngology and Otology*. 1993 107: 1049-1051.
 29. NATIONAL CANCER INSTITUTE, PDQ Monografía Neoplasia de Células Plasmáticas. 1999, pp: 1-20
 30. POTTERN L, Multiple Myeloma, In HARRASA, *Cancer Rates and Risks*. US Department of Health and Human Services. Public Health Service, national Institutes of Health. IV Edition. 1996. pp. 167-168.
 31. RAWSTRON AC, Circulating plasma cells in multiple myeloma: characterization and correlation with disease stage. *British*

- Journal Haematology. 1997. 97, pp. 46-55
32. V E S C I O R , Myeloma , Macroglobulinemia, and heavy Chain Disease. In Haskell C. CANCER TREATMENT. W.B. Saunders Company Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo. IV Edition, 1995, pp. 1094-1116.
33. WASSERMAN TODD, Myeloma and Plasmocytomas. In Perez AC, and L. W. Brady. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia Copyright 1997. Chapter 81, pp 3013-2023
34. WEBB, H.E., Harrison, E.G., Masson, J.K., Remine, W.H.: Solitary Extramedullary Myeloma (plasmocitoma) of the upper part of the respiratory tract and oropharynx. Cancer. 1962 15: 1142-1155.
35. ZUBLER HR, Key Differentiation Steps in Normal B Cells and Myeloma Cells. Seminars in Hematology. Jan 1997, Vol 34, Nro.- 1. pp 13-22.
36. ZULIAN G, Multiple Myeloma: Clinical Evaluation of Plasma Cell Lymphoproliferative Disorders and Initial Management, Seminars in Hematology. Jan 1997, Vol 34, Nro.- 1. pp 29-39.



Hay dos maneras de vivir una vida:
La primera es pensar que nada es un milagro
La segunda es pensar que todo es un milagro
De lo que estoy seguro es que Dios existe

Albert Einstein



CANCER DE PIEL

DR. XAVIER RIVADENEIRA VARGAS,
Dra. MARITZA RIVADENEIRA VARGAS,
DR. EDWIN CEVALLOS BARRERA.

Capítulo 8

INTRODUCCION



El cáncer de piel es la neoplasia más frecuente en el mundo. Existen dos grupos de neoplasias: los tumores derivados de la epidermis (baso celular y escamo celular) y el melanoma maligno, cada uno con características diferentes.

En una primera parte de este capítulo se tratará sobre los tumores de la epidermis y en la segunda parte del melanoma maligno.

Los carcinomas dérmicos se presentan con mayor frecuencia en las áreas de exposición al sol, y un gran porcentaje en la cara, de tal manera que son de fácil diagnóstico y oportuno tratamiento. El carcinoma escamo celular frecuentemente puede dar metástasis a ganglios regionales, mientras que el carcinoma baso celular lo hace rara vez.

En nuestro medio y según el Registro Nacional del Cáncer, su incidencia ha aumentado paulatinamente en nuestro medio y de una tasa de 20 por 100.000

habitantes en 1985 se ha elevado a 30 por 100.000 habitantes aproximadamente para 1999.

ONCOANATOMIA

La piel es el órgano de mayor superficie del cuerpo humano alrededor de $2m^2$, teniendo como función principal la protección, utilizando la serie de células epiteliales especializadas que permiten la defensa contra agentes agresores, su elasticidad que soporta una diversidad de traumatismos, el papel de la termo regulación, y la capacidad excretora de sustancias de desecho, esto nos obliga a conocer la importancia de su cuidado y de su fisiopatología.

En la etapa embrionaria proviene de dos capas germinales el ectodermo, y del mesodermo; del primero derivan epidermis, pelo, glándulas sebáceas, glándulas sudoríparas y uñas; células nerviosas, melanocitos y neuro receptores. Las fibras colágenas, elásticas, vasos sanguíneos, músculos y grasa provienen del mesodermo.

Básicamente la piel se encuentra constituida por dos capas 1) epidermis, formada por epitelio plano estratificado queratinizado, que no contiene vasos y debe nutrirse por líquido tisular 2) capa la dermis o corion formado por tejido conectivo, la cual determina el grosor de la piel, aquí nacen las diferentes glándulas que se interconectan con la epidermis, son separadas por la membrana basal.

EPIDEMIOLOGIA

El cáncer de piel tipo baso celular es más frecuente en nuestro medio (70%) que el cáncer escamo celular (30%), tiene en conjunto una incidencia de 29.9×100.000

habitantes en hombres y de 27.3 x 100.000 en mujeres, ocupando el tercer lugar en la ubicación general en ambos sexos; y tiende a ser cada vez más frecuente en relación a décadas pasadas.

Esta neoplasia es más frecuente en países como Suiza, que tiene una tasa de incidencia de 100 x 100.000, y muy rara en países la India en donde la tasa de incidencia es de < a 2 x 100.000 habitantes. La mortalidad es cercana al 0%.

Los grupos de edad que más frecuentemente presentan estas neoplasias son: de los 60 a 74 años. En la población de Quito, en comparación con resto del mundo ocupa el lugar 18o en frecuencia, y en latino américa el lugar 11vo. según el Registro Nacional de Tumores, las Provincias de Pichincha, Loja y Azoguez tienen más alta incidencia que la de Manabí.

ETIOLOGIA

Varios son los factores asociados a carcinoma de piel, pero sin lugar a duda el más importante es la exposición al sol. La radiación ultravioleta tiene un espectro de 290 a 320 nm, es el mayor carcinógeno comprobado en forma experimental y clínica. Existe una clara relación entre el carcinoma baso celular de piel relacionado a la exposición al sol, especialmente en países que se encuentran en la línea ecuatorial como el nuestro. Así mismo la prevalencia de esta neoplasia en áreas expuestas al sol como son: la cara, las manos y la nariz, es mayor.

Las profesiones que se relacionan con más exposición al sol también tienen carcinoma de piel con más frecuencia, un ejemplo de ello son los agricultores y soldados.

Las personas que tiene áreas des pigmentadas como el vitiligo tienen una susceptibilidad incrementada de padecer cáncer de piel, así mismo los pacientes con desordenes genéticos de melanización como los albinos tienen mayor riesgo de desarrollar carcinoma de piel.

La capa de ozono es una barrera natural de los rayos ultravioleta, pero su destrucción favorece el apareamiento de neoplasias de la piel, y se pronostica que con la destrucción de esta pantalla natural protectora se incrementará la incidencia de cáncer de piel en las siguientes décadas. De otro lado se ha observado también que la radiación ultravioleta afecta la respuesta inmune local y sistémica.

Los trastornos genéticos que alteran la reparación de DNA, como el xeroderma pigmentoso, también predispone al desarrollo de neoplasias de la piel.

El síndrome de nevus azul de células basales, es otro raro desorden, que puede incrementar la incidencia de carcinoma basocelular

Las lesiones atróficas o úlceras crónicas son sitios en donde un carcinoma de piel puede surgir, y se conoce como úlceras de Marjolin. Otras lesiones dérmicas atróficas como las que se observan en la tuberculosis cutánea, lupus eritematoso, el liquen plano, pueden estar asociados a carcinoma escamoso de piel, agentes químicos, como la exposición al arsénico presente en los pesticidas y herbicidas usados por los agricultores, se asocian a carcinoma de piel. La exposición a crudos pesados como el petróleo o la brea, o al carbón en los limpiadores de chimeneas son situaciones donde se consideran que está incrementada la incidencia de cáncer de piel.

La exposición a otro tipo de radiaciones como rayos x, gamma, beta, etc. En épocas pasadas se utilizaron en el tratamiento del acné, de la tiña capitis, que dieron como resultados tumores del área de cabeza y cuello.

Los estados de inmuno supresión, están asociados con incidencia incrementada de cáncer de piel, las infecciones virales como HIV y HPV, el tratamiento con drogas inmuno supresoras como anti neoplásicos o esteroides, los pacientes transplantados, tienen riesgo alto de desarrollar cáncer de piel

primarios y recurrentes.

El papiloma virus humano, tiene un rol como inductor en el carcinoma de piel, y es un agente etiológico reconocido en carcinoma escamoso.

DETECCIÓN Y DIAGNOSTICO

Noventa por ciento de los cánceres de la piel ocurre en superficies expuestas, lo cual hace posible el diagnóstico preciso y temprano. Hasta 25% de los pacientes tiene un tumor cutáneo sincrónico al diagnóstico del tumor índice. El diagnóstico diferencial se hace con una variedad de lesiones benignas o precursoras de malignidad, a veces difíciles de distinguir de los tumores malignos. Debe sospecharse malignidad en cualquier lesión cubierta de costras que no cicatricen rápidamente.

LESIONES PREMALIGNAS

El 75% de los tumores malignos de la piel, excepto el melanoma, corresponde a carcinomas basocelulares, 20% a carcinomas de células escamosas y el restante 5% a tipos raros derivados de los anexos de la piel o células neuroendocrinas (carcinoma de células de Merkel).⁵

Las siguientes lesiones pueden conducir al desarrollo de carcinomas epidermoides:

1. Queratosis actínica. Esta es una afección benigna que se presenta comúnmente como lesiones múltiples en personas de edad media en áreas expuestas al sol. Las lesiones se caracterizan por placas hiperqueratóticas, por lo regular menores de 1 cm. La persistencia del tratamiento, el 5-fluorouracilo tópico o la crioterapia debe conducir a la biopsia, ya que hasta 20% coexiste con carcinoma epidermoide
2. Queratoacantoma. Es un tumor benigno, se presenta en personas ancianas en forma de una lesión aislada elevada de 1 a 2 cm, con un cráter ocupado por un cuerno característico, aunque la lesión puede involucionar espontáneamente, es

recomendable su excisión para descartar un carcinoma epidermoide

3. Enfermedad de Bowen. Se presenta en cualquier parte del cuerpo como lesión única, de forma de pápula ligeramente elevada que aumenta de tamaño progresivamente, es superficial y eritematosa y eventualmente forma costras; las características histológicas comprenden un carcinoma escamoso intraepitelial; requiere de extirpación total, ya que la incidencia de carcinoma invasor coexistente es mayor a 10%
4. Queratosis arsénica. Los carcinomas que se presentan en áreas no expuestas a menudo se deben a arsenicismo y suelen relacionarse con cáncer visceral. La queratosis arsénica se presenta como excrecencias múltiples y duras en forma de granos de maíz en palmas y plantas de los pies. La piel adyacente suele estar pigmentada de forma difusa.

CÁNCER DE PIEL NO MELANOMA

Para los carcinomas de células basales se han descrito lesiones precursoras.

CARCINOMAS BASOCELULAR Y ESPINOCELULAR

Carcinoma basocelular

Este carcinoma constituye 75% de los cánceres de piel. Comúnmente ocurre en personas mayores de 40 años; común en etnia blanca, los varones lideran ligeramente la incidencia de esta patología debido a la exposición solar.

Tiene un comportamiento local e invasor; se genera en el estrato de células basales de la epidermis y anexos, carece de un alto potencial metastásico. Hay cinco formas clinico-patológicas del carcinoma basocelular:

1. Superficial
2. Nodular
3. Pigmentado
4. Morrea
5. Adenoideoquistico.

El carcinoma basoescamoso combina rasgos histológicos de tumor basocelular y carcinoma de células basales. La Organización Mundial de la Salud propuso para la misma lesión el término de carcinoma metafípico.

El comportamiento biológico y tratamiento es el mismo que el aplicado al carcinoma de células basales. En especial en las lesiones cercanas o localizadas en párpados, nariz, labios y pabellones auriculares.

El 95% de los casos se presenta en superficies expuestas al sol: cabeza y cuello, éstas se desarrollan en una zona con forma de T en la cara, formada por la frente, regiones malares, nariz y labio inferior. Existe la presencia de una escara sangrante que cicatriza parcialmente y luego se ulcera. Se presenta una zona.

Sobre elevada, rojo grisáceo con borde de aspecto perlado. Las metástasis ganglionares son extraordinariamente raras. El prurito y la hemorragia son los síntomas característicos. 3, 4, 5,12

Existe varios tipos como:

Noduloulcerado que eventualmente lleva a la muerte.

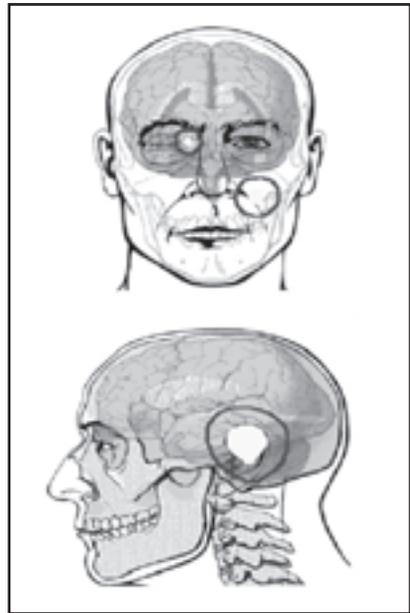
Morfea o esclerosante es el más agresivo y difícil de tratar.

Carcinoma epidermoide o de células escamosas. Constituye 20% de los tumores de la piel. Ocurre con mayor frecuencia en varones y su mayor incidencia es en la séptima década de la vida.

Este tumor se genera de los queratinocitos basales de la piel y el 95% nace en el área de cabeza y cuello. Suele surgir en sujetos con queratosis actínica. Principalmente afecta orejas y porción superior de la cara. Se

presenta como un tumor que se descama, ligeramente sobrelevado y con borde irregular, casi siempre con ulceración crónica superficial y son exofíticas.

De modo global, los carcinomas epidermoides generan metástasis en 8% de los casos. Los tumores poco diferenciados de más de 0.5 cm de espesor, los que se originan en fistulas crónicas, cicatrices por quemaduras o zonas radiadas, aquellos localizados en uniones mucocutáneas y los originados en una enfermedad de Bowen tienen peor pronóstico, mayor riesgo de metástasis (0.5 hasta 30%), por lo general a ganglios linfáticos regionales, pero pueden metastatizar a huesos, pulmón o cerebro.



La mayor incidencia de metástasis incluyen características histológicas con escasa diferenciación, huésped inmunodeficiente, sitio anatómico, invasión perineural y crecimiento rápido.

El comportamiento más agresivo se presenta en pabellón auricular, el dorso de la mano, labio y regiones temporales.5, 12.

DIAGNÓSTICO

La excisión con márgenes macroscópicos de 0.5 a 1 cm está indicada si la lesión es menor de 2 cm y la localización permite la cirugía con mínimas secuelas estéticas y funcionales. Este procedimiento es la terapéutica definitiva si los márgenes están libres de tumor, de lo contrario está indicada la reexcisión cuando es factible con aceptables secuelas estéticas y funcionales, de lo contrario se recurre a la radioterapia. En lesiones mayores es recomendable una biopsia incisional para establecer el diagnóstico definitivo y planear cuidadosamente el tratamiento definitivo que consistirá en cirugía o radioterapia o ambas. La biopsia con aguja fina es útil para documentar metástasis a ganglios regionales.

ETAPIFICACION

TNM EN CANCER DE PIEL	
Tamaño del tumor (T)	
T0	El tumor primario no es valorable
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor menor o igual a 2 cm en su máxima dimensión
T2	Tumor de más de 2 cm, pero no mayor de 5 cm en su máxima dimensión mínima
T3	Tumor de más de 5 cm en su máxima dimensión
T4	Tumor que involucra estructuras extradérmicas como cartílago, músculo o hueso
Estado ganglionar (N)	
N0	El estado ganglionar no es valorable
N1	Hay evidencia de ganglios linfáticos regionales
Metástasis distantes (M)	
Mx	No valorable
MO	No hay metástasis distantes
MI	Existe evidencia de metástasis distantes

La estadificación propuesta por la Unión Internacional contra el Cáncer (UICC) sólo es

aplicable a los carcinomas basocelular y epidermoide.

TRATAMIENTO

Depende de un diagnóstico exacto. Los factores a considerar para elegir la terapéutica adecuada son el tipo histopatológico, la localización de la lesión, la edad y el estado médico del paciente, sin lugar a dudas el factor económico es uno de los fundamentales aspectos que intervienen en la posible curación del paciente.

Las opciones más utilizadas son la extirpación quirúrgica y la radioterapia.

Los tumores pequeños, menores de 1 o 2 cm de bordes bien definidos pueden tratarse de manera satisfactoria con curetaje y electrodesecación o crioterapia.

En ocasiones, se requiere una combinación de dos o más formas de tratamiento.5, 12,

Excisión quirúrgica

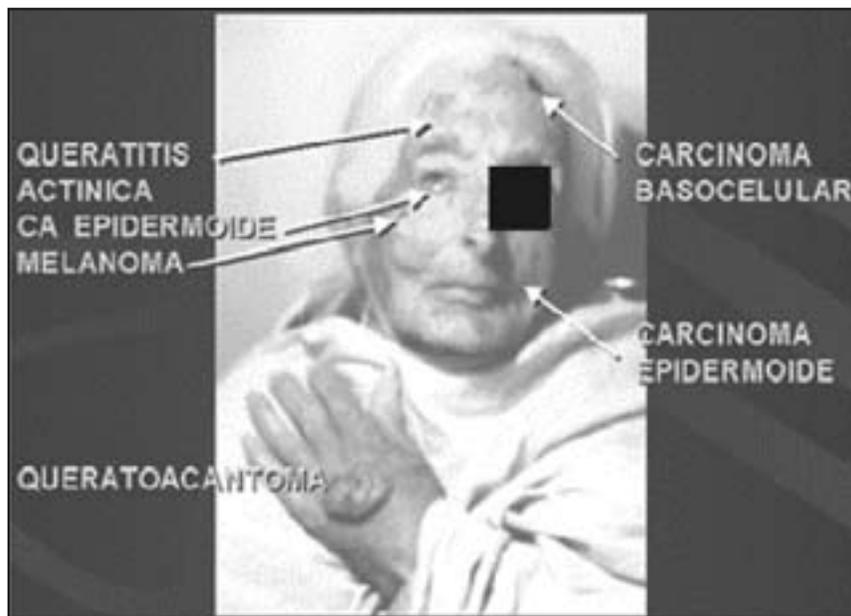
El objetivo es obtener la extirpación completa. La cirugía proporciona tejido para estudio histopatológico de los márgenes tumorales.

Las lesiones pequeñas de bajo riesgo requieren un margen de 0.3 a 0.6cm; en lesiones grandes o de subtipos agresivos, el margen mínimo debe ser de 1 cm.

La mayor parte de las excisiones pequeñas en áreas con piel no se lleva a cabo de manera elíptica, a lo largo de las líneas de tensión de cual hace posible el cierre primario y un buen resultado cosmético.

La utilización de colgajos locales e injertos son las diferentes alternativas para reconstruir el defecto. Con respecto a la terapia ganglionar, sólo se efectúa linfadenectomía cuando hay ganglios con obvia malignidad o metástasis probadas. La irradiación posoperatoria del cuello está indicada cuando hay un solo ganglio metastásico mayor de 2.5 cm, si el tumor reemplaza la totalidad del ganglio, o hay evidencia de

MELANOMA



INTRODUCCION

El melanoma, en nuestro medio tiene una baja incidencia, siendo ligeramente mayor en las mujeres; en el período de 1997 a 1999, en este sexo, la tasa estandarizada es de 2.9×100.000 habitantes mientras que en los varones la tasa es de 3.5×100.000 habitantes. La mortalidad en este mismo período no llega a 1×100.000 habitantes, y el porcentaje de verificación histológica es de 97.3% en el periodo 95-99.

Cáncer maligno proveniente de los melanocitos, ocurre en adultos, pero puede ocasionalmente encontrarse en niños y adolescentes.

El melanoma puede metastatizar rápidamente a otras partes del cuerpo a través del sistema linfático o de la sangre. Los principales signos de melanoma: cambio en el tamaño, forma o color de un lunar; exudación

o sangrado de un lunar; o un lunar que tiene comezón, endurecido, sobrelevado, doloroso y con un crecimiento acelerado. El melanoma también puede aparecer en el cuerpo como un lunar nuevo. Los hombres con más frecuencia contraen melanoma en el tronco (el área del cuerpo entre los hombros y las caderas) o en la cabeza o cuello; las mujeres con más frecuencia contraen melanoma en los brazos y piernas. Este tumor se desarrolla de los melanocitos de la capa basal de la piel, que tienen como función la biosíntesis-transporte del pigmento melánico. esta entidad fue reconocida desde los tiempos de Hipócrates, aunque se la describió como tal en 1938, por Carswell.

EPIDEMIOLOGIA

Esta es una rara neoplasia que corresponde al 2% de todas las neoplasias, y al 20% de las neoplasias cutáneas. La incidencia aproximada en los Estados Unidos es de 5 por 100.000 habitantes.

En 1996 en los EEUU 38.300 nuevos casos fueron diagnosticados, un 12% se incrementó desde 1995. La tasa de muerte se incrementa en 5% cada año en los viejos caucásicos. Doce mujeres y siete hombres cada día mueren de melanoma a un costo de \$1.25 billones por año, por el cuidado de los mismos.

Las razones epidemiológicas son poco claras, pero la combinación de la exposición a la luz solar y el incremento de la radiación UVB, y la detección temprana del melanoma. Universalmente ocurre en el 40% en la población no blanca. En los EEUU está confinada a la población caucásica cerca del 12 por 100,000, que puede llegar a ser tan alta como 30/100,000 en algunas zonas geográficas. Afortunadamente la mayoría de los casos son detectado tempranamente y pueden ser curados con cirugía. Algunas características de presentación han variado en los últimos años como el aumento en la localización en el tronco, sobre todo en el varón. También el tipo de extensión superficial, que en la actualidad es tres veces más frecuente que el nodular. No muestra una predilección por el sexo, pero incide fundamentalmente en la edad adulta.

En Ecuador la incidencia es de 4.2 por 100.000 habitantes. Aunque es rara su alta mortalidad una vez diagnosticada hace relevante que se la conozca de cerca.

BIOLOGÍA MOLECULAR

Como con la mayoría de los cánceres las causas son probablemente multi factoriales. En numerosos estudios se atribuye a la radiación ultravioleta (RUV) en la génesis del melanoma. El desarrollo y progresión del melanoma están basados en complejos efectos de intermitente exposición a RUV, en combinación con el genotipo, fenotipo e inmunocompetencia.

DESARROLLO Y PROGRESIÓN

Los melanomas invasivos primeramente tienden a invadir el componente dérmico,

una proliferación de melanocitos atípicos dentro de la epidermis. Esta asociación de proliferación intra epidérmica de melanocitos atípicos es por sí misma indistinguible de melanoma maligno in situ. El número de nevos atípicos está con relación a la exposición previa de RUV.

INESTABILIDAD GENÉTICA:

Primera fase de la progresión molecular en Melanoma. Es necesario la disrupción de la integridad genética, que induce sustancialmente la inestabilidad dentro del genoma del melanocito. La identificación de DNA aneuploide, puede ser usada para diferenciar melanomas in situ de nevos atípicos no malignos, que no abriga tal cantidad de cromosomas anormales, y pueden servir como un marcador para un peor pronóstico. Los genes íntimamente involucrados en los diversos procesos de replicación y reparación del DNA, mitosis celular, y regulación del ciclo celular son probables blancos del efecto de disrupción por inestabilidad genética que conducen a una transformación maligna.

ANORMALIDADES CROMOSOMICAS EN MELANOMA

Frecuentemente están asociados o involucrados genes de los cromosomas y 1, 6, 7, 9, 10, 11, y posiblemente 22 son los de melanoma cutáneo esporádico. El melanoma es una neoplasia originaria de los melanocitos de la piel y en las células pigmentarias del globo ocular, se conocen por su conducta impredecible.

ETIOLOGIA

Radiación Ultravioleta

La importancia de la exposición de la luz solar en este tumor es apreciable, aunque no es el factor etiológico de mayor importancia. La exposición intensa intermitente, con quemaduras solares esporádicas, supone un alto riesgo para la presentación de melanoma maligno cutáneo (MMC). El hallazgo de la enfermedad en la infancia y adolescencia presupone que los melanocitos son más sensibles a la RUV. Las cremas solares no han

demostrado su eficacia en la protección contra el MMC. Incluso en algunos trabajos mencionan incremento en el riesgo de padecer la enfermedad.

El tipo histológico más frecuentemente asociado es el Melanoma Léntigo Maligno, existen autores que niegan esta relación. El proceso carcinógeno se produce por acumulación progresiva del daño genético. Es la RUVB la auténtica carcinógena. Produce micronúcleos y cromosomas dobles como expresión morfológica de una amplificación de genes. El sistema de reparación del ADN puede verse sobrepasado con la irradiación repetida a intervalos cortos de tiempo, de modo que pueden verse mutaciones aisladas oncogénicas y clones malignos en epidermis y melanocitos.

Nevus

Los nevus melanocíticos se forman durante toda la vida. El riesgo aumenta con el número, tamaño y anomalías celulares de los nevus (gran riesgo con nevus congénito gigante y en nevus displásico).

Algunos autores piensan que más del 30% de los MMC están asociados a nevus benignos displásicos en contigüidad histológica. Esto apoyaría la hipótesis de que los melanomas surgirían a través de varios pasos: nevus melanocítico, displasia melanocítica, melanoma en crecimiento radial y melanoma en crecimiento vertical.

Factores Hereditarios

Melanoma Familiar.- El MMC (también el ocular) puede presentarse en varios miembros de una familia, se presenta a una edad más temprana. Con una mayor incidencia en el tipo de extensión superficial y menor espesor al diagnóstico, por lo tanto de mejor pronóstico. El gen implicado se encuentra en el brazo corto del cromosoma 1.

Síndrome del nevus displásico.- Suele ser familiar con herencia autosómica dominante, los nevus suelen ser grandes, numerosos e irregulares. El síndrome de nevus displásico constituye el mayor factor de riesgo conocido para el MMC. Al parecer la alteración en los mecanismos que controlan el número o

tamaño en la fase proliferativa de los nevus, más que la displasia.

Otros factores.- La ingesta de grasas no saturadas, ingesta de alcohol 10g/d diariamente causas que son controvertidas. Igualmente no se ha demostrado la protección de carotenos, vitamina E o vitamina A. Tampoco la asociación con factores hormonales es observada, a pesar que algunos melanomas son hormonodependientes (receptores estrogénicos), se ha invocado la abstención de embarazarse en las pacientes que se tratan por melanoma. Los anticonceptivos orales no han incrementado significativamente el riesgo de padecer de MMC.

Igualmente se sabe que factores inmunitarios desempeñan un factor importante, pero se desconoce el papel que desempeñan en dichos factores, enfermedades como lupus eritematoso, pacientes transplantados (MO y renal), en la que están implicados disfunción de linfocitos T o la influencia de los agentes inmunosupresores. Al parecer interviene la supresión de las células asesinas naturales. Enfermos con HIV tienen una incidencia de 4 por 1.000. algunos virus ARN estarían implicados en la patogenia del MMC.

PATOLOGIA

Los melanocitos migran desde la cresta neural a la piel. La cantidad de melanocitos de piel es diferente. Clark distinguió 11 tipos de melanoma extraocular, son cuatro los tipos dominantes.

Tipo	
Duración del crecimiento radial	
Melanoma léntigo	
Maligno	> 10 años
M. de extensión	
M. Superficial	1-10 años
Melanoma nodular	Ninguna
M léntigo acral	Meses/a.

MELANOMA LENTIGO MALIGNO (MLM)

Constituyen del 10-15% de los MMC, en áreas expuestas al sol (cabeza, cuello, dorso

de las manos), en edades tardías y en sexo femenino sobre todo.

Sé trata de una mácula grande, hasta de 4 cm. de diámetro, color que va desde marrón canela al negro, con fase de crecimiento radial durante muchos años que precede a la fase de crecimiento vertical. Considerado como, la forma más benigna de los melanomas por el tiempo prolongado de la fase radial (melanocitos anómalos que se extienden centrífugamente por la epidermis).

MELANOMA DE EXTENSION SUPERFICIAL (MES)

Representan el 70% de los MMC, presentes en extremidades inferiores en la mujer y en la parte superior de la espalda en los hombres. Presenta una lesión macular pigmentada y policroma, irregular en los bordes y pérdida de los pliegues de la piel. En casos avanzados se presenta nodulaciones. Presenta dos fases de crecimiento: radial (infiltración de epidermis y dermis, con reacción inflamatoria, e intervalo variable de uno a muchos años) y vertical en pocos meses con aparición de nódulos. De malignidad intermedia entre el MLM y melanoma nodular.

MELANOMA NODULAR (MN)

Forman el 15% de los MMC se presentan en la edad adulta o avanzada, preferentemente en hombres. Puede localizarse en tronco y extremidades inferiores. La mayoría de las lesiones son negras (azabache), sobre todo en fases avanzadas. Carece de crecimiento radial lo que hace difícil el diagnóstico temprano. En la fase de verticalización avanza hacia la dermis en el plazo de varios meses. La respuesta inmunitaria es menor que en otros tipos de melanomas. El MN es la variedad más maligna.

MELANOMA LENTIGINOSO ACRAL (MLA)

Esta forma ocurre en el 2 a 8% en los pacientes caucásicos, pero es alta 35%-60% en pacientes de piel oscura. Se presenta en palmas y plantas y dedos de manos y pies. La fase de crecimiento radial dura años, pero

puede pasar desapercibida en localizaciones subungueales se observa una raya en la uña sobre un fondo bronceado-marrón. Es de malignidad intermedia, con frecuentes metástasis ganglionares y pulmonares. Son más agresivos que los MLM.

PATRON DE DISEMINACION

La fase vertical está asociada con la invasión de vasos sanguíneos y linfáticos. La invasión linfática local da lugar a la formación de lesiones nodulares cercanas al tumor primario (satélites). Con mayor frecuencia se involucran los ganglios regionales. La invasión sanguínea produce invasión a distancia, fundamentalmente a pulmón, huesos y cerebro. El 5% tienen metástasis a distancia sin que exista evidencia de la lesión primaria, ya sea porque esta desapareció espontáneamente o porque fue extirpada muchos años antes, en otros casos se trata de lesiones amelanóticas.

Cambios en la historia natural del melanoma, en un estudio realizado en Alabama y en Australia en una población involucrada de 7040 en estadiage I y II tratados sobre los 30 años, demostraron mayores cambios tanto clínicos como patológicos de la enfermedad, se incrementó la población diagnosticada como localizada de 73% en 1960 a 81% en 1990. De esta manera los melanomas fueron delgados, menos invasivos, menos ulcerados y más curables. Muchas de las lesiones en diferentes instituciones median menos de 1 mm. de espesor, en fase radial y diseminación superficial. Los cambios ocurridos probablemente se deban al diagnóstico temprano y cambios en la biología natural de la enfermedad.

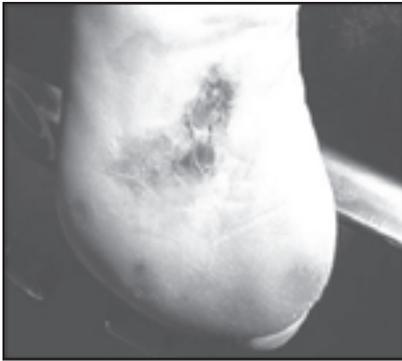
DIAGNOSTICO

El primer signo puede ser el cambio de coloración de un nevus preexistente. Es útil un diagnóstico precoz mediante la utilización de la regla ABCD (asimetría, aumento irregular de los bordes, color variable y diámetro superior a 0.6 cm.).

Los nevus melanocíticos adquiridos suelen tener un tamaño inferior a 6mm. en cuanto

sea posible se debe realizar una biopsia escisional, aunque no se ha demostrado que la incisional aumente la morbilidad ni la mortalidad.

Como estudios de extensión se debe solicitar: BH, QS, RX de tórax, TAC abdominal o USA, GG ósea, la proteína S-100 puede ayudar a distinguir un melanoma amelanótico de los carcinomas indiferenciados. Se realiza revisión semestral de los pacientes para tumores con espesor < de 1,5mm durante 2 a 5 años. Para espesores superiores la revisión es c/3m durante 2 años y c/6m hasta los 5 años. el seguimiento debe continuar por 10 años anualmente.



EJEMPLO DE UN MELANOMA PLANTAR CON METASTASIS GANGLIONAR INGUINAL

ETAPIFICACIÓN

Según la profundidad del MMC, existen distintos niveles de **Clark** en las capas dérmicas y grasa subcutánea y el **Breslow** que mide el espesor de la lesión usando el micrómetro ocular a calcular la altura vertical del melanoma, desde la capa granular hasta el área profunda de la lesión.

Pueden predecir el riesgo de metástasis. La regresión espontánea del tumor puede invalidar el valor pronóstico de este método.

NIVELES DE INVASIÓN DE CLARK	
Epidermis	I
LAMINA BASAL	II
DERMIS PAPILAR	III
DERMIS RETICULAR	IV
HIPODERMIS TCS	V

SOBREVIDA SEGÚN BRESLOW	
BRESLOW	SOBREVIDA 5a. (%)
0.76 mm	95-100
0.76-1.5 mm	65-75
1.5-3 mm	50-65
> 3 mm	20-30

SOBREVIDA POR CLARK A 5 AÑOS EN MELANOMA		
CLARK	Supervivencia a 5 a.	%
Nivel I	Limitado a epidermis	100
Nivel II	Atraviesa la M basal	75 – 85
Nivel III	Limita con dermis reticular	50 – 75
Nivel IV	Se extiende por la dermis reticular	35 – 50
Nivel V	Sé extiende a la grasa subcutánea	15 - 30

CLASIFICACION DE LA RECURRENCIA SEGÚN LA UICC	
I A	Solo primaria
I B	Lesión primaria y satelitosis a < 5 cm del tumor primario
I C	Recidiva local a < 5 cm de la lesión primaria extirpada
I D	Metástasis localizada a > 5 cm de la lesión primaria
II	Infiltración de ganglios regionales
III	Enfermedad diseminada.

NUEVO SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN ADOPTADO AJCC PARA MELANOMAS	
IA	< 0.75mm o nivel II
IB	0.76-1.5mm o nivel III
IIA	1.5-4mm o nivel IV
IIB	>4mm o nivel V
III	Involucran ganglios linfáticos en una sola región, o pocos como 5 ms. en tránsito Sin metástasis ganglionares
IV	Metástasis regionales avanzadas o a distancia.

FACTORES PRONOSTICOS

El factor pronóstico más importante es el grado de extensión. La supervivencia a 10 años en el estadio I supera el 80%, en el II no supera el 50% y es de 0 a los 5 y 10 años en el III.

Para la lesión primaria (estadio I), el factor pronostico fundamental es la profundidad. En tumores de poco espesor es importante el nivel de invasión (Clark). Estudios recientes refieren que el volumen tumoral puede ser el mejor factor predictivo de la supervivencia libre de enfermedad.

El tipo histológico, tienen menor supervivencia los MN y los MLA subungueales. La ulceración parecen ser lesiones más agresivas biológicamente. Pacientes en etapa I y II ulcerados tienen una sobrevida a los 10 años del 50%, mientras que en los no ulcerados tienen una sobrevida del 79% a los 10 años. La aneuploidía se correlaciona intensamente con la profundidad, nivel, ulceración y con una frecuente incidencia de recurrencia.

El número de mitosis por mm³ se correlaciona inversamente con la

supervivencia. También parece tener favor pronóstico otros factores como infiltración linfocitaria, antígenos HLA, predominio de células epiteloides, etc.

Localización, en el estudio con 12353 pacientes realizado entre 1960 1982 los varones tenían menor supervivencia cuando en el MMC estaban localizados en cuello y cuero cabelludo, y en las mujeres los de oído externo y tronco (espalda), brazo, y cuello.

En el estadio II han demostrado valor predictivo el número de ganglios infiltrados, la ulceración y la edad.

SITIOS DE METASTASIS DE MELANOMA	
PULMÓN	75%
HIGADO	65%
PIEL	64%
SUPRARRENALES	52%
CORAZÓN	52%
CEREBRO	47%
RIÑÓN	46%
PÁNCREAS	45%
INTESTINO	42%
BAZO	40%
TIROIDES	30%

En el estadio III el número de localizaciones metastásicas, el intervalo diagnóstico-metástasis (menos de 12 meses vs. mayores de 12 meses) la existencia de metástasis visceral frente a metástasis no visceral (metástasis cerebrales = mal pronóstico).

TRATAMIENTO

CIRUGÍA

Tratamiento del tumor primario.

La exéresis local del MMC precoz es el único método curativo. Se debe realizar extirpación completa de la lesión con un margen de 3-5 cm. Incluyendo la aponeurosis profunda, posteriormente se realiza injerto libre con cambio del instrumental. Todos los pacientes deben someterse a vaciamiento ganglionar regional. La tendencia actual es utilizar la técnica de coloración del ganglio centinela, para decidir el nivel de la linfadenectomía.

Veronesi no encontró diferencia significativa a 5-10 años. Excepto en los pacientes con lesión mayor a 1.5 mm., nivel Clark III a V y lesione ulceradas

RADIOTERAPIA

En el año de 1971 **Dewley** estudia la radio sensibilidad del melanoma en cultivos, mediante la aplicación de dosis simples de radiación, sin evidencia de que tengan resistencia. Sin embargo es una alternativa en casos no quirúrgicos, por su localización y extensión.

La dosis recomendada es de 45 Gy en 10 fracciones, salvo en casos de pacientes con tumores voluminosos. Otra alternativa de tratamiento en lesiones de cavidad oral o vaginal es 60-70 Gy en 25-30 sesiones, como tratamiento radical.

Como medida de tratamiento paliativo está indicada en metástasis pulmonares, linfáticas, hueso, ojo, y sistema nervioso central. La dosis recomendada es de 30 Gy en 10 fracciones. La tasa de respuesta para metástasis ósea es de 50%, mientras que para metástasis a sistema nervioso central es de 67%.

QUIMIOTERAPIA

El tratamiento clásico con DTIC demostró tasas de respuesta del 21%. Las nitrosureas fueron el medicamento de segunda línea. La poliquimioterapia ha demostrado mejores tasas de respuesta, pero sin incremento de la sobrevida.

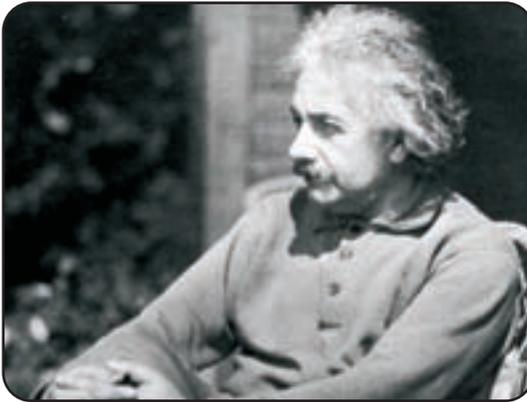
La inmunoterapia con vacunas de melanoma (MVC), Interferón alfa 2a/b, ha sido valorado en pacientes con melanoma avanzado, y a una mediana de seguimiento de 4.7 años (ECOG) demostró un incremento de 1 año en la media de sobrevida libre de enfermedad y global.

Actualmente hay reportes preliminares del uso de PEG-INTRON interferón pegilado, comparado con interferon en pacientes con melanoma de alto riesgo no han demostrado impacto en la sobrevida libre de enfermedad. La tasa de respuesta es de 17.5 %. El uso de interleucina 2 (IL-2) está siendo estudiado, pero aun no hay reportes concluyentes. Mas bien Temosolamide es una droga prometedora en el tratamiento del melanoma, asociado a otros agentes quimioterápicos

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. HAM, A., TRATADO DE HISTOLOGÍA, México-México Editorial Interamericana, 7ma edición. Pag. 555-580
2. O'RAHILLY, R. ANATOMÍA DE GARDNER, México-México, 1989, edit.: Interamericana, 5ta edición. Pag.: 52-58.
3. HAMBURGER, J., TRATADO DE MEDICINA., TOMO 1, Buenos Aires-Argentina, edit. Ateneo, 2da edición, pag.: 165-167
4. FAUCI, A. y col., PRINCIPIOS DE MEDICINA INTERNA, Madrid-España, 1998, editorial: Mc Graw Hill, edición 14ª, pag: 619-622
5. Myers EN, Suen JY. CÁNCER OF THE HEAD AND NECK. 3rd ed. Philadelphia:

- WB Saunders, 1996:143.
6. [Risk factors associated with etiopathogenesis of non-melanoma skin cancer in Valencia] Morales Suarez-Varela MM, Llopis Gonzalez A, Cejudo Ferragud AI An Med Interna; 13(4): 171-7 1996
 8. Sun and skin cancer. Role of the pediatrician Albus Andrade Y An Esp PEDIATR; 46(2):111-3 1997
 9. Ferrandiz C, Jose Fuente M. Skin cancer in patients submitted to organ transplantation: a growing problem] Med Clin (Barc); 116(6):217-9 2001
 10. Primary esophageal melanoma Benito Sanchez FG, Jimenez Perez C, Gonzalez Arias R, Saez Garcia MA, Garcia Benavente A, Montero Vazquez JM Gastroenterol Hepatol; 21(6): 283-6 1998
 11. The role of SPARC gene in tumorigenic capacity of human melanoma cells] Ledda MF, Adris S, Bover L, Bravo AL, Mordoh J, Podhajcer OL Medicina (B Aires); 56(1): 51-4 1996.
 12. MALDONADO, S. Y COL, FACTORES DE RIESGO EN EL CÁNCER DE PIEL., 2000, MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA



No pienso en el futuro,
pues llegará en su momento

Albert Einstein



CANCER DE TIROIDES

Dr. PEDRO HERRERA GIL,
Dr. EDWIN CEVALLOS BARRERA,
Dr. HERNAN HERBAS, Dra. MARGARITA ACURIO

Capítulo 9

GENERALIDADES



FUENTE: ADAPTADO DE BODY WORKS 6.0 UN VIAJE EN 3D A TRAVES DE LA ANATOMIA HUMANA

El carcinoma de la glándula tiroides es un cáncer prevalente en nuestro medio, y es la neoplasia maligna más común del sistema endocrino. Los tumores diferenciados (papilar o folicular) son sumamente tratables y generalmente curables. Los cánceres pobremente diferenciados (medular o anaplásico) son mucho menos comunes, son agresivos, tienen metástasis temprana y un pronóstico mucho más precario. El cáncer de la tiroides afecta a mujeres más comúnmente que a hombres y la mayoría de los casos ocurren en pacientes entre las edades de 25 y 65 años y su incidencia ha ido en aumento durante el último decenio a nivel mundial (1)

El conocimiento de su forma inicial de presentación, es decir el nódulo tiroideo es esencial para lograr un oportuno diagnóstico y tratamiento

ONCOANATOMIA

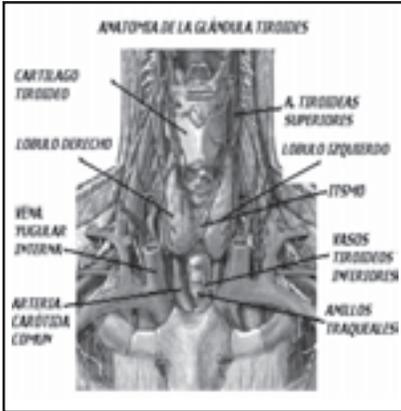
La glándula tiroides es un órgano situado en la región anterior del cuello. Consta de dos lóbulos simétricos adosados a los lados de la tráquea y la laringe, que están unidos entre sí por una parte de la estructura glandular situada sobre la tráquea y denominada istmo. La glándula, que constituye una de las estructuras endocrinas de mayor tamaño, pesa unos 20 g en el adulto sano. El tiroides surge, desde el punto de vista embriológico, de una proliferación del suelo de la faringe que empieza a observarse en la tercera semana.

La glándula tiroides dispone de una rica vascularización, a partir de las dos arterias tiroideas superiores que nacen de las carótidas externas, y de las dos arterias tiroideas inferiores procedentes de la subclavia.

El tiroides es innervado por los sistemas adrenérgico y colinérgico, con ramas procedentes, respectivamente, de los ganglios cervicales y del nervio vago. Esta innervación regula el sistema vasomotor y, a través de éste, la irrigación de la glándula. Una fina red de fibras adrenérgicas finaliza junto a las células tiroideas, con las que conecta a través de receptores específicos, demostrando una función directa de este sistema en la regulación de la función tiroidea.

Entre las relaciones anatómicas de la glándula merecen citarse las que se establecen con los nervios recurrentes y con las glándulas paratiroides. Los nervios recurrentes surgen del nervio vago a diferentes niveles en los dos lados. El recurrente derecho nace cuando el vago cruza la primera porción de la arteria subclavia, pasa por detrás de esta arteria y

desciende a 1-2 cm. de la tráquea junto a los tiroides hasta penetrar en la laringe posterior de la articulación cricotiroides.



El recurrente izquierdo nace del vago cuando este nervio cruza el cayado aórtico, pasa detrás del cayado y asciende asimismo junto a los tiroides a 1-2 cm. de la tráquea hasta que alcanza los músculos laríngeos. Los dos pares de glándulas paratiroides, a su vez, están normalmente situados en la superficie posterior de los lóbulos tiroideos, aunque presentan frecuentes variaciones de localización.

El drenaje linfático del tiroides es hacia se hace en la misma dirección de los vasos sanguíneos. La porción superior de ambos lóbulos, del istmo tiroideo y el lóbulo piramidal drenan hacia los ganglios superiores y medios del cuello, así como a los prelaríngeos, subdigástricos y de la yugular interna. Las porciones superiores de la tiroides drenan a la cadena yugular interna

anterior y superior, así como a los pretraqueales, paratraqueales y mediastínicos anterosuperiores.

EPIDEMIOLOGIA

Es una neoplasia relativamente frecuente, que ocupa el segundo lugar en las neoplasias del cuello, después del carcinoma laríngeo, corresponde al 1.3% de todas las neoplasias, pero con una baja tasa de mortalidad (0.4%), la sobrevida a 10 años es del 90% en el sexo masculino e incluso más alta en el sexo femenino.

En el Ecuador de acuerdo al Registro Nacional del Cáncer, es una las principales 10 neoplasias de frecuencia.

De la casuística del Servicio de Radioterapia del Hospital Militar, en los tumores del Área de Cabeza y Cuello, solo le corresponde el 3%.

En la literatura universal para zonas con adecuado aporte de yodo y no contaminadas con bociógenos, la prevalencia reportada de nódulos tiroideos palpables en la población general es de 5 a 10%, siendo más frecuente en sexo femenino y los grupos de mayor edad, con un ritmo de aparición de un 0.1% año en la población general. De las lesiones nodulares únicas o dominantes se señala que solo un 5% son carcinomas, con series que varían entre el 4 y 17%. Para diversas zonas geográficas del mundo la incidencia anual del cáncer de tiroides varía entre 0.5 a 10 por mil. En el Ecuador de acuerdo al Instituto Nacional de Estadísticas y Censos, la tasa de mortalidad, por cáncer de tiroides es de 0.47 por cien mil.

PORCENTAJE DE DISTRIBUCION POR HISTOLOGIA DE CANCER DE TIRODES EN EL MUNDO			
LUGAR	FOLICULAR %	PAPILAR %	OTROS
GAMBIA	50	50	0
ARGENTINA	16.5	58.8	23.7
ECUADOR	10.7	77.4	11.9
URUGUAY	22.5	58.9	18.6
ONTARIO	10.9	82.2	6.9
LOS ANGELES	10.1	83.7	6.2
JAPON	6	92.3	1.7

ADAPTADO DE CANCER EN LOS 5 CONTINENTES VOL VIII IRAC (5)

Según el Registro Regional del Cáncer en Quito, el cáncer de tiroides tiene una tasa de incidencia promedio anual en el período 1985-1989 en hombre de 2.2 por 100.00 habitantes y de 5.2 por 100.000 habitantes en mujeres.

Los factores relacionados con esta neoplasia son:

1. RADIACIONES, niveles mayores a 2cGy determinan un incremento en el riesgo del 25%, con un período de latencia de 5-40 años
2. BOCIO, incrementa el riesgo en un 7%.
3. ADENOCARCINOMA PAPILAR PREVIO
4. ANTECEDENTES FAMILIARES DE CARCINOMA MEDULAR
5. RADIOYODOTERAPIA CON DOSIS MAYORES A 1000 mCi.
6. ANTECEDENTES FAMILIARES DE FEOCROMOCITOMA, HIPERPARATIROIDISMO.

ANORMALIDADES MOLECULARES EN CÁNCER DE TIROIDES	
GEN	MUTACION ESPECÍFICA
ref proto-oncogen rearrreglo PTC1 PTC2 PTC3	CROMOSOMA 10 rearrreglos del ret proto oncogen denominado encogen PTC
TRK-T1 o factor receptor de crecimiento nervioso	Rearreglo del Cromosoma 1
ref-proto oncogen/ factor de crecimiento hepaticoi	Amplificación del gen
H, K y N-ras	Activación del punto de mutación
Gsp (Gsalfa) proteína de subunidad G	Activación del punto de mutación
Receptor de TSH	Activación del punto de mutación
p-53	Variedad de mutaciones

7. SINDROME DE GARDNER Poliposis Familiar Colónica
8. ENFERMEDAD DE COWDEN: BOCIO Y HAMARTOMAS EN PIEL

BIOLOGÍA MOLECULAR

Varias anomalías moleculares se han descrito en los pacientes con carcinoma papilar y folicular de tiroides, estas se dividen en anomalías asociadas con la membrana y factores de regulación nuclear.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas se han descrito brevemente en la historia natural de la enfermedad, pero se puede resumir en el siguiente cuadro.

MANIFESTACIONES DEL CÁNCER DE TIROIDES
NODULO TIROIDEO ASINTOMÁTICO MÚLTIPLES NODULOS TIROIDEOS FIJACION A ESTRUCTURAS ADYACENTES CRECIMIENTO GANGLIONAR DEL CUELLO BOCIO O PARALISIS VOCAL DISFONIA, DISFAGIA, ODINOFAGIA, INSUFICIENCIA RESPIRATORIA EN SINDROMES ASOCIADOS: DIARREA, CUSHING, BOCHORNOS

EXÁMENES DE GABINETE Y LABORATORIO

RX TORAX, tendiente a evaluar infiltración a mediastino superior, o metástasis a pulmones y huesos, incidentalmente las calcificaciones en cuello sugieren cuerpos de psamoma. Un desplazamiento de la tráquea o esófago es frecuente. La presencia de metástasis pulmonares puede evidenciarse con una placa estándar de tórax, y una cardiomegalia puede ser signo indirecto de Hipertiroidismo, o derrame pericárdico

mixedematoso.

ULTRASONIDO TIROIDEO, tendiente a evaluar si es lesión nodular o quística, los adenomas foliculares se presentan como nódulos hipoeoicos en el 81% de casos, al igual que los carcinomas, en el 91% de casos. Un quiste simple también es hipoeoico, de paredes lisas, sin ecos internos y hay refuerzo posterior. EL ECO puede ser útil, como guía para una PAAF.

HALLAZGOS DEL ULTRASONIDO TIROIDEO		
DATO	BENIGNO	MALIGNO
BORDES	BIEN DEFINIDOS	MAL DEFINIDOS
DISTR. DE ECOS	REGULARES	IREGULARES
TIPO ECOS	FINOS	GRUESOS
TIPO NÓDULO	QUISTICO	SÓLIDO MIXTO

Fuente: Rodríguez Cuevas S, García Te, Alfeiran Ra. Tumores De Cabeza y Cuello Manual Moderno 2DA: Edición 2003 pag. 210 (31)

Gammagrafía Tiroidea, demuestra posición, tamaño, y forma de la glándula, la presencia de nódulos calientes o fríos. Este último se presenta en 35% de los adenomas, 10-20% de los carcinomas.

TAC, es de utilidad en la sospecha de metástasis a otros órganos: pulmón, cerebro, hígado. Además permite hacer la adecuada planeación del tratamiento.

MARCADORES TUMORALES: Tiroglobulina, calcitonina, VIP, serotonina, ACE.

NODULO TIROIDEO

Algunos datos que sugieren signos de malignidad de un nódulo tiroideo son: consistencia pétreo, nódulo fijo, parálisis cordal, ganglios en cuello, crecimiento rápido, síntomas compresivos de tráquea o esófago.

La muestra debe ser tomada por personal entrenado, con obtención de una muestra adecuada, cantidad suficiente. La obtención

de una muestra inadecuada dificultará el diagnóstico. La muestra insuficiente es la que no permite que no se observen un número suficiente de acinos celulares, la misma que se deberá tomar de nuevo.

Las muestras categorizadas como malignas, o positivas suelen presentar falsos positivos cuando es una tiroiditis de Hashimoto. La citología sospechosa se caracteriza por gran celularidad, lo que no permite distinguir entre adenoma folicular benigno y un carcinoma folicular diferenciado. Potencialmente las citologías reportadas como benignas o malignas corresponden a tiroiditis de Hashimoto o a carcinomas, y las sospechosas suelen ser de Carcinoma papilar, neoplasia folicular y neoplasias de las células de Hürtle.

La citología por Aspiración con Agua Fina (PAAF), es el procedimiento diagnóstico más importante en la evaluación del nódulo tiroideo solitario o de un nódulo sospechoso en una glándula multinodular, permitiendo seleccionar al paciente para tratamiento quirúrgico. La sensibilidad del PAAF es 68 al 98%. (media 83%), con una especificidad que varía del 72 al 100%. Se recomienda realizar en todos los nódulos tiroideos PPAF. En especial a los que presentan elementos clínicos altamente sospechosos, pues ello permite una mejor planificación de la cirugía. La muestra debe ser tomada por personal entrenado, con obtención de una muestra adecuada, cantidad suficiente.

La obtención de una muestra inadecuada dificultará el diagnóstico.

La muestra insuficiente es la que no permite que no se observen un número suficiente de acinos celulares, la misma que se deberá tomar de nuevo.

Las muestras categorizadas como malignas, o positivas suelen presentar falsos positivos cuando es una tiroiditis de Hashimoto. La citología sospechosa se caracteriza por gran celularidad, lo que no permite distinguir entre adenoma folicular benigno y un carcinoma folicular diferenciado

Potencialmente las citologías reportadas como benignas o malignas corresponden a tiroiditis de Hashimoto o a carcinomas, y las sospechosas suelen ser de Carcinoma papilar, neoplasia folicular y neoplasias de las células de Hürtle.

- 3.- CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES con una frecuencia del 7%
- 4.- CARCINOMA ANAPLASICO, 1-5%
- 5.- OTROS: Linfomas, Sarcomas, metástasis.

PATOLOGIA

CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES

- 1. -CARCINOMA PAPILAR, 50-80% de frecuencia (puede tener un componente: papilar y folicular).
- 2. -CARCINOMA FOLICULAR, 25% de frecuencia, con una variante que es el carcinoma de células de Hürtle

GRADO HISTOLOGICO

I) Encapsulado, mínima invasión a glándulas y vasos adyacentes

II) Infiltración al rededor, menor diferenciación, mayor pleomorfismo y mitosis

III) Extenso crecimiento, invasión extra glandular, diferenciación pleomórfica, células multinucleadas, muchas mitosis

FACTORES DE RIESGO CLÍNICO PARA CARCINOMA DE TIROIDES

Factores	1	2	3	4	5
EDAD (< 20 , O > DE 70 ANOS)					X
SEXO MASCULINO				X	
SEXOFEMENINO		X			
RADIACION PREVIA		X			
HISTORIA FAMILIAR DE CANCER		X			
CRECIMIENTO NODULAR RAPIDO					X
NODULO ESTABLE			X		
NODULOS MULTIPLES		X			
NUDULO UNICO			X		
NODULO FIJO Y DURO				X	
PARALISIS DE CUERDA VOCAL					X
FIJACION A TEJIDOS VECINOS				X	
NODULO QUISTICO	X				
NODULO SOLICO				X	
GAMAGRAFIA (NODULO CALIENTE)	X				
GAMAGRAFIA (NODULO FRIO)				X	
GAMAGRAFIA (NODULO TIBIO)			X		
CITOLOGIA PAAF NEGATIVA		X			
CITOLOGIA PAAF					X
ADENOPATIAS CERVICAL					X
SIN RESPUESTA A LEVOTIROXINA				X	
RESPUESTA PARCIAL DE LEVOTIROXINA			X		
RESPUESTA COMPLETA A LEVOTIROXINA	X				

Modificado de Neiderhuber J. 1998

CATEGORIAS DE REPORTES DE LA CITOLOGIA TIROIDEA

I Benigna	Negativa para malignidad (elementos sugestivos de procesos benignos, los más frecuentes: bocio nodular coloide, tiroiditis linfocítica, tiroidistis subaguda +/- 60%).
II. Sospechosa	Elementos sugestivos de una neoplasia folicular o de células de Hurtle, atipias.
III. Maligna	Positiva para malignidad (elementos sugestivos de carcinoma papilar, Medular anaplásico metastásico o linfoma. +/- 10%).
IV Inadecuada	Material no diagnosticable (no adecuada para permitir un diagnóstico Citológico correcto +/- 20%).

FACTORES PRONÓSTICO

Varias escalas de los factores pronóstico se han definido, una de ellas es la de la Clínica Mayo, denominada AGES, que toma en consideración la edad (A = age), en grado de diferenciación (G = grade), la extensión local y regional (E = Extensión), y el tamaño de la lesión (S = size). Tomando en cuenta éstos parámetros, a los pacientes se los ha dividido en dos grupos:

PACIENTES DE BAJO RIESGO	
A)	EDAD <45 AÑOS
B)	LESIÓN PRIMARIA <1.5 cm,
C)	NO EVIDENCIA DE INVASIÓN VASCULAR, LINFÁTICA O CAPSULAR.
D)	TUMOR BIEN DIFERENCIADO

En este grupo de tratamiento la administración de levotiroxina y bloqueo de TSH y seguimiento podría ser suficiente.

PACIENTES DE ALTO RIESGO	
A)	TUMORES > 1.5 cm CON TIROIDECTOMÍA TOTAL O PARCIAL
B)	METÁSTASIS A DISTANCIA ENFERMEDAD GANGLIONAR MASIVA EN INDIVIDUOS JÓVENES CON ALTAS PROBABILIDADES DE METÁSTASIS PULMONAR O RESIDUAL MACROSCÓPICO
C)	ENFERMEDAD RESIDUAL MACROSCÓPICA
D)	INVASIÓN CAPSULAR

Estos pacientes necesitan tratamiento ablativo con Yodo radioactivo. Otra de las escalas de evaluación del carcinoma de tiroides toma en cuenta otros factores.

INDICE PRONÓSTICO PARA CANCER PAPILAR DE TIROIDES (MACIS)	
VARIABLE	PUNTOS
EDAD < 39 AÑOS	+ 3.1
EDAD > 40 AÑOS	+ 0.08 X EDAD
DIÁMETRO TUMOR PRIMARIO	+ 0.3 X cm
RESECCIÓN INCOMPLETA	+ 1
INVASIÓN EXTRATIROIDEA	+ 1
METÁSTASIS A DISTANCIA	+ 3

De la sumatoria de los diferentes factores se clasifica en: RIESGO MINIMO: < a 6, RIESGO BAJO: 6.01- 6.99, RIESGO ALTO: 7 A 7.99, RIESGO MAXIMO: > 8. En base a esta clasificación del riesgo se ha administrado varios tipos de tratamiento básicamente con quimioterapia, con diferentes tasas de respuesta.

GRUPOS DE RIESGO MSKCC			
	BAJO	MEDIO	ALTO
EDAD	<45*	<45*/>45a	>45
TUMOR	T1-T2	T3-T4/ T1-T2	T3/t4
METAS TASIS	M0	MO	M1
HITOLOGIA	PAPILAR	FOLIC./ PAPILAR	FOL. PAP. AG*

ETAPIFICACION

Definiciones TNM

Tumor primario (T): todas las categorías pueden subdividirse en (a) solitario o (b) multifocal (medir el más largo para la clasificación)

TX: Tumor primario no puede ser evaluado

T0: No hay evidencia de tumor primario

T1: Tumor de 1 cm o menos en su dimensión mayor limitado a la tiroides

T2: Tumor de mas de 1 cm pero no mas de 4 cm en su dimensión mayor limitado a la tiroides

T3: Tumor de mas de 4 cm en su dimensión mayor limitado a la tiroides

T4: Tumor de cualquier tamaño que se extiende fuera de la cápsula

Compromiso ganglionar (N)

NX: Ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados

N0: No existe metástasis ganglionar linfática regional

N1: Metástasis linfática ganglionar regional presente

N1a: Metástasis en ganglios linfáticos cervicales ipsilaterales

N1b: Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos o cervicales, bilaterales, de línea media o de los contralaterales

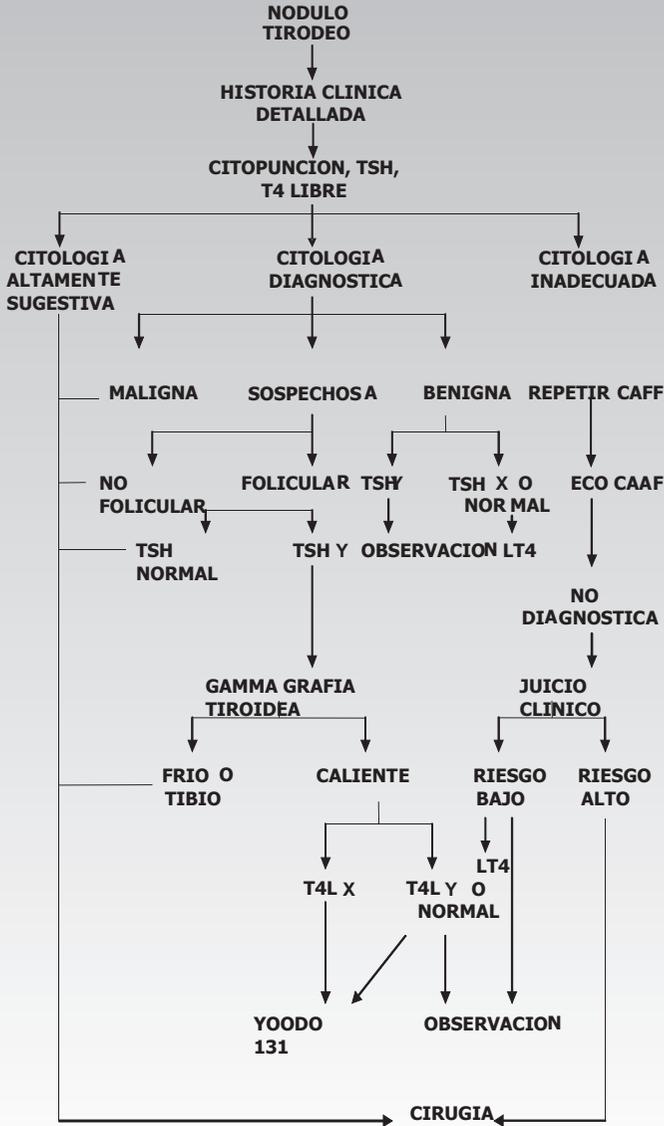
Metástasis distantes (M)

MX: Presencia de metástasis distante no puede ser evaluada

MO: No existe metástasis distante

M1: Metástasis distante

**CONSENSO ECUATORIANO SOBRE DIAGNOSTICO Y MANEJO
BASICO DEL NODULO Y CANCER DE TIROIDES**



AGRUPACION POR ETAPAS	
Papilar o folicular	
Menores de 45 años	
Etapa I: c T, c N, MO	
Etapa II: c T, c N, M1	
45 años y más	
Etapa I: T1, NO, MO	
Etapa II: T2, NO, MO T3, NO, MO	
Etapa III: T4, NO, MO c T, N1, MO	
Etapa IV: c T, c N, M1	
Medular	
Etapa I: T1, NO, MO	
Etapa II: T2, NO, MO	
Etapa III: c T, N1, MO	
Etapa IV: c T, c N, M1	
No diferenciado	
(todos los casos son de etapa IV)	
Etapa IV: c T, c N, c M	

De otro lado el grado funcional de la glándula debe determinarse con anterioridad para prevenir complicaciones trans operatorias, o post operatorias. En el caso del cáncer de tiroides, las posibilidades de tratamiento se definen en relación a la etapa de la enfermedad. La cirugía es la terapia preferida para todas las lesiones primarias. Las opciones quirúrgicas incluyen tiroidectomía total o lobectomía. La elección del procedimiento a seguir esta influenciada principalmente por la edad del paciente y por el tamaño del ganglio. Los resultados de supervivencia pueden ser similares; la diferencia entre ellos reside en las tasas de complicaciones quirúrgicas y de recurrencias locales.

TRATAMIENTO

CIRUGIA

La cirugía tiene un rol muy importante en el tratamiento del cáncer de tiroides. La experiencia del cirujano sin embargo es importante, por las complicaciones derivadas de un inadecuado manejo de ésta.

1. Lobectomía: Este procedimiento se asocia con una menor incidencia de complicaciones, pero aproximadamente 5%-10% de los pacientes tendrán una recurrencia en la tiroides después de lobectomía. Los pacientes menores de 45 años de edad tendrán el periodo de seguimiento más largo y tendrán la mayor oportunidad de padecer recurrencias. Deberá llevarse a cabo una biopsia de los

RESUMEN DEL TRATAMIENTO DEL CANCER DE TIROIDES POR ETAPAS		
ETAPA	CA. PAPILAR	CA. FOLICULAR
I	LOBECTOMIA I 131 TIROIDECTOMIA TOTAL	TIROIDECTOMIA TOTAL LOBECTOMIA I 131
II	LOBECTOMIA TIROIDECTOMIA TOTAL	TIROIDECTOMIA TOTAL LOBECTOMIA I 131
III	TIROIDECTOMIA MAS VACIAMIENTO GANGLIONAR I 131 RT EXTERNA	TIROIDECTOMIA TOTAL I 131 RT EXTERNA
IV	I131 RT EXTERNA PALIATIVA LEVOTIROXINA QT COMO INVESTIGACION	I 131 RT EXTERNA LEVOTIROXINA
EL CARCINOMA MEDULAR SE TRATA CON TIROIDECTOMIA TOTAL, VACIAMIENTO GANGLIONAR O DISECCION MODIFICADA DE CUELLO, MAS RADIOTERAPIA EXTERNA		
LA QUIMIOTERAPIA SOLO COMO INVESTIGACION		
TODOS LOS CARCINOMA ANAPLASICOS POR DEFINICION SE CONSIDERAN ETAPA IV Y EL TRATAMIENTO ES PALIATIVO: TRAQUEOSTOMIA, RT EXTERNA, QUIMIOTERAPIA SOLO COMO INVESTIGACION		

ganglios linfáticos regionales anormales al momento de la cirugía.

Deberá eliminarse la complicación ganglionar reconocida durante la cirugía inicial pero se puede realizar una remoción ganglionar selectiva y no se requiere la disección radical del cuello.

Después del procedimiento quirúrgico, los pacientes deberán recibir tratamiento postoperatorio con hormona exógena de la tiroides en dosis suficientes para suprimir la tirotropina (TSH, siglas en inglés) ya que estudios han demostrado una reducción de incidencias de recurrencias.

2.- I-131: Varios estudios han revelado que un curso post-operatorio de (terapia ablativa) dosis terapéuticas de I-131 resulta en una tasa reducida de recurrencias de carcinomas papilares y foliculares. Puede darse además de la hormona tiroides exógena, pero no se considera rutinario. Los pacientes que se presentan con microcarcinomas papilares tiroideos (tumores <10 mm) tienen un pronóstico excelente cuando se tratan quirúrgicamente, y no se esperaría que la terapia adicional con I-131 mejore el pronóstico.

3.-Tiroidectomía total: Este procedimiento se defiende debido a la alta incidencia de complicación multicéntrica de ambos lóbulos glandulares y debido a la no diferenciación del tumor residual al tipo de células anaplásicas. El procedimiento se asocia con una incidencia mayor de hipo paratiroidismo, pero esta complicación puede reducirse cuando una pequeña cantidad de tejido queda en el lado contra lateral. Esto facilita la gamma grafía de la tiroides para seguimiento.

QUIMIOTERAPIA

La quimioterapia tiene beneficio marginal en el tratamiento del cáncer de tiroides, se la ha utilizado en casos avanzados y en forma paliativa. Las tasas de respuestas son del 20 al 30%, la droga más utilizada es la adriamicina

como monodroga 75 mg/m², o combinaciones de cisplatino con bleomicina como agentes útiles, otras drogas utilizadas son Etopósido (VP16) y carboplatino con tasas de respuesta que oscilan entre 22-30%.

Las indicaciones de quimioterapia serían:

- 1.- PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD
- 2.- METÁSTASIS O RECIDIVAS REFRACTARIAS A I131

RADIOTERAPIA

La administración de yodo radioactivo, debe tener cuidados especiales, por el riesgo de contaminación al personal de manejo médico y paramédico. La vida media del yodo radioactivo es de una semana, y por lo tanto ese período de tiempo el paciente debe permanecer en aislamiento estricto, y bajo cuidados del servicio de enfermería.

INDICACIONES DE CIRUGIA EN NODULO TIROIDEO
DIAGNOSTICO DE CARCINOMA ESTABLECIDO POR CITOPUNCION
CITOLOGIA SOSPECHOSA O DIAGNOSTICO DE NEOPLASIA FOLICULAR
FALTA DE RESPUESTA DE UN NODULO TIROIDEO CON LEVOTIROXINA
ANTECEDENTES DE RADIACION EN CABEZA Y CUELLO
LESIONES QUISTICAS DE MAS DE 4 cm
CLINICA DE COMPRESION A ESTRUCTURAS VECINAS
CRECIMIENTO NODULAR PROGRESIVO
ANTECEDENTES FAMILIARES DE NEOPLSIA ENDOCRINA MULTIPLE TIPO II

CUIDADOS DEL PACIENTE CANDIDATO A ABLACION CON I 131
<ul style="list-style-type: none"> • DIETA BAJA EN YODO • PROVOCAR UN ESTADO HIPOTIROIDEO • DOSIS DE 100-150 mCi • HOSPITALIZAR AL PACIENTE AISLAMIENTO • EXPLICAR BENEFICIO Y POSIBLES COMPLICACIONES • DESCARTAR EMBARAZO • Y OTRAS ENFERMEDADES CONCOMITANTES (INSUFICIENCIA RENAL, DERRAME PLEURAL, ASCITIS).

Los objetivos de la administración de yodo radioactivo son:

1. Destruir cualquier foco microscópico residual
2. Disminuye el riesgo de desarrollar metástasis a distancia
3. Mejorar el valor de la tiroglobulina sérica como marcador tumoral
4. Disminuye la recurrencia local
5. Mejora la sobrevida en pacientes con recurrencia local
6. Prolonga la sobrevida en pacientes con metástasis pulmonares y óseas

De otro lado las posibles complicaciones de la administración de yodo son de dos tipos, agudas y crónicas:

COMPLICACIONES AGUDAS

1. Sialoadenitis
2. Parotiditis
3. Disgeusia (aguda a crónica)
4. Náusea y vómito
5. Supresión mínima de la médula
6. Neumonitis post radiación y fibrosis pulmonar
7. Tormenta tiroidea
8. Amenorrea transitoria
9. Disminución de la función testicular
10. Infertilidad

COMPLICACIONES CRÓNICAS

1. Tumores secundarios
2. Leucemia (disminuye riesgo intervalos de

- un año entre la yodoterapia y dosis acumulada de no exceder de 800 mci)
3. Cáncer vesical, con dosis acumuladas de > 1000 mci a 15-20 años
4. Cáncer de mama, con dosis acumulada > 1000 mci
5. Cáncer de glándulas salivales
6. hipoparatiroidismo

Si bien la administración de Yodo radioactivo, es una forma de braquiterapia intersticial, algunos pacientes se pueden beneficiar del tratamiento con radiación externa mediante el uso de máquinas de cobalto, o aceleradores lineales. Esta modalidad de tratamiento tiene ciertas indicaciones:

Cáncer anaplásico de tiroides, cáncer medular con enfermedad ganglionar extensa o mediastinal, cáncer tiroideo medular residual, pacientes con tumores de alto riesgo, extensión extra tiroidea con residual microscópico, residual macroscópico, cáncer de tiroides pobremente diferenciado que invaden compartimento central, pacientes seleccionados con metástasis a distancia, óseas o cerebrales

Se sugiere que la radioterapia externa puede mejorar el intervalo libre de recaídas locales en pacientes:

1. < de 45 años
2. enfermedad residual microscópica
3. extensión extra tiroidea extensa

DOSIS: Se utilizan esquemas con dosis de 40 Gy en 15 fracciones por 3 semanas, si hay



enfermedad microscópica, o dosis de 50 Gy en 25 fracciones en 4-5 semanas, en casos de enfermedad macroscópica.

Algunos estudios recientes demuestran el beneficio de la utilización de Yodo radioterapia intra operatoria o trans operatoria en el tratamiento del carcinoma de tiroides, con una morbilidad aceptable.

NORMAS DE ESTUDIO Y TRATAMIENTO DE LOS TUMORES TIROIDEOS EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGIA IMSS

Previo a la evaluación de un nódulo se debe registrar si es único o múltiple, el tamaño, consistencia, ganglios (grupo ganglionar, tamaño, consistencia y movilidad). Se les efectuara una larigoscopia indirecta se les realizara una paaf del nódulo y de los ganglios tiroideos, hormonas tiroideas y marcadores tumorales, us y gamagrama tiroideo, rx torax ap y lateral. Si hubiertan síntomas compresivos a esófago y traquea, una tac de cuello y mediastino

MANEJO QUIRURGICO

- 1.- Si el US o BAAF son sospechosos o positivos para malignidad o células de hurtle, se sometera a exploracion quirurgica (tiroides y ganglios paratraqueales)
- 2.- Si existe enfermedad en un solo lobulo tiroideo se realizara hemitiroidectomia con istmectomia, y estudio histologico transoperatorio mas definición del riesgo según Lops Scores de ages o ames
- 3.- Si es de bajo riesgo y no hay limites comprometidos del istmo no se hace mas
- 4.- Si el riesgo es alto o hay bordes comprometidos en istmo se realiza tiroidectomia total
- 5.- Si en la exploración inicial hay múltiples nódulos o son bilaterales, se realizara tiroidectomia total
- 6.- Si el reporte del eto informa tumor folicular siendo imposible determinar si adenoma o carcinoma y el tumor es de mas de 4 cm. se realizara tiroidectomia total
- 7.- Si el reporte del eto es carcinoma medular

- se realizara tiroidectomia total
- 8.- Si el reporte es de una tiroiditis mas carcinoma., o adenoma oxofilico (hurtle), o carcinoma de células oxofilicas (de hurtle), carcinoma indiferenciado o poco diferenciado se realizara tiroidectomia total
- 9.- En todos los casos la tiroidectomia total debe incluir las estructuras sospechosas de infiltración, tratando de realizar una cirugía completa
- 10.- En caso de cirugía incompleta y enfermedad residual se marcara con grapas metálicas para considerar RT adyuvante.
- 11.- En caso de irreseabilidad siempre se tomara una muestra del tumor y se hará una descripción minuciosa de las estructuras infiltradas
- 12.- Las indicaciones de reintervencion en pacientes tratados inicialmente fuera de la institución son:
 - A.- Sospecha clínica de persistencia o recurrencia tumoral en el tumor o los ganglios cervicales.
 - B.- Pacientes clasificados como del alto riesgo sometidos a nodulectomia o tiroidectomia subtotal
 - C.- Histología diferente a la reportada inicialmente o en revisión
 - D.- Carencia total de información de la cirugía y estudio histologico limitado en pacientes mayores de 45 años
 - E.- Metástasis a distancia

MANEJO DE AREAS GANGLIONARES

- 13.- En todos los casos de carcinoma diferenciado o medular de tiroides se efectuara rutinariamente exsicion de ganglio cricotiroideo (delfiano) y los de la cadena recurrencial (paratraqueal) uni o bilateral acorde al tumor en la glandula (disección del nivel VI)
- 14.- En caso de encontrar ganglios cervicales durante la cirugía pero no detectados clinicamente en la región yugular, cervical transversa o espinal, se efectuara exsicion de los mismos, para esto, y de corroborarse positivo para malignidad se

hará disección selectiva de cuello de los niveles II, III, IV, y V (el nivel VI se hace rutinariamente con la tiroidectomía)

- 15.- En caso de carcinoma medular esporádico con nódulo mayor de 2 cm: o multicéntrico, o carcinosoma medular familiar o hereditario sin adenopatías sospechosas, se hará una disección electiva, selectiva de los niveles II a VI uni o bilateral.
- 16.- En caso de metástasis cervicales de carcinoma diferenciado clínicamente palpables, menores de 6 cm, y que no invaden a estructuras extraganglionares (n1-n2), se efectuará disección selectiva de cuello de los niveles II al VI
- 17.- En caso de metástasis cervicales de carcinoma medular diagnosticadas clínicamente o de un carcinoma diferenciado mayor a 6 cm (N3) o con invasión extraganglionar se efectuará disección radical de cuello clásica o modificada.

TRATAMIENTO ADYUVANTE EN CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES

- 18.- Los pacientes de bajo riesgo con cirugía completa no necesitan adyuvancia, solo seguimiento con examen clínico, RX torax AP y lateral, cada 3 meses por un año y cada 6 meses por 5 años, y una vez al año y después de ese tiempo
- 19.- Los pacientes de alto riesgo recibirán tratamiento adyuvante de acuerdo a:
 - a) Cirugía completa: dosis ablativa de I 131 y posteriormente terapia supresiva de por vida
 - b) Cirugía incompleta o infiltración ganglionar masiva recibirán RT externa al cuello y mediastino superior (50 Gy), con un boost al tumor residual (opcional)

A los 9-12 meses se hará una gammagrafía tiroidea y si hay tejido residual se administrará I 131, y de mantenimiento dosis supresiva de levotiroxina.

TRATAMIENTO ADYUVANTE EN CARCINOMA FOLICULAR DE TIROIDES

- 20.- Pacientes con invasión mínima a la capsula, tumor menor de 3 cm. y cirugía completa de menos de 40 años, no recibirán I 131, pero se someterán a terapia supresiva de por vida
- 21.- Los pacientes con invasión masiva a la capsula o extensión extratiroidea de mas de 3 cm: con cirugía completa recibirán dosis terapéutica de yodo I 131 y posteriormente terapia supresiva de por vida
- 22.- Los pacientes con cirugía incompleta recibirán RT externa al cuello y mediastino superior a dosis de 50 Gy y luego I 131, mas terapia supresiva de por vida.

TRATAMIENTO ADYUVANTE EN CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES

- 23.- Los pacientes con cirugía completa no recibirán I 131, solo dosis supresiva de hormonas tiroideas
- 24.- Los pacientes con cirugía incompleta o múltiples metástasis ganglionares, o metástasis a diferentes grupos ganglionares, o con invasión extra tiroidea recibirán RT externa a cuello y mediastino superior, y boost a un campo residual (lecho tumoral residual) como opcional.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Myers Eugene, Cáncer de Tiroides Cancer of Head and Neck. WB Saunders Company 3th Edition, pag. 485-1179
2. Halabe, José. Moisés Mercado, y Haiko Nellen. Tiroides Manual moderno, México D.F Santa fe Bogota. 2001 pag 149.
3. Pacheco B. Víctor M y Miembros de la Sociedad Ecuatoriana de Endocrinología, Recomendaciones de Consenso para Ecuador sobre el Diagnóstico y Manejo Básico del Nódulo y Cáncer de Tiroides 1998 Quito.

4. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, Eds.: The thyroid gland. In Cancer: Principles and Practice of Oncology. Philadelphia: JB Lippincott Company, 2nd Edition, 1985, pp 1179-1191.
5. Parkin, D.M., Whelan, S.L., Ferlay, J., Teppo, L. and Thomas, D.B.eds (2002) Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VIII, IARC Scientific Publications No. 155, Lyon, IARC. Cancer Incidence in Five Continents Vol. VIII. 2002.
6. Cevallos B Edwin, Cáncer en el Servicio de Oncología Revista Médica del Hospital Militar Nro.- 13 Dic 2001. Pag. 12-18.
7. Corral Fabián Cáncer en Regiones del Ecuador Quito 1985-1999, Publicación del Registro nacional de Tumores Julio 2002.
8. Pedrosa Cesar El Tiroides en: Diagnóstico por Imagen Editorial Interamericana Mc. Graw Hill. Pag 741-745 1989.
9. Mallin WH, Elgazzar AH, Maxon HR: Imaging modalities in the follow-up of non-Iodine avid thyroid carcinoma. American Journal of Otolaryngology 15(6): 417-422, 1994.
10. Ruiz-Garcia J, Ruiz de Almodovar JM, Olea N, et al.: Thyroglobulin level as a predictive factor of tumoral recurrence in differentiated thyroid cancer. Journal of Nuclear Medicine 32(3): 395-398, 1991.
11. Van Herle AJ, Brown DG: Thyroglobulin in benign and malignant thyroid disease. In: Falk SA: Thyroid disease: endocrinology, surgery, nuclear medicine, and radiotherapy. New York: Raven Press, 1990, pp 473-484.
12. Perez AC. Principles and Practice of Radiation Oncology JB. Lippincott Company 3thd. Edición 1985 pag. 1157-1179
13. Sellers M, Beenken S, Blankenship A, et al.: Prognostic significance of cervical lymph node metastases in differentiated thyroid cancer. American Journal of Surgery 164(6): 578-581, 1992.
14. Coburn MC, Wanebo HJ: Prognostic factors and management considerations in patients with cervical metastases of thyroid cancer. American Journal of Surgery 164(6): 671-676, 1992.
15. Shah JP, Loree TR, Dharker D, et al.: Prognostic factors in differentiated carcinoma of the thyroid gland. American Journal of Surgery 164(6): 658-661, 1992.
16. Tennvall J, Bjorklund A, Moller T, et al.: Is the EORTC prognostic index of thyroid cancer valid in differentiated thyroid carcinoma?: retrospective multivariate analysis of differentiated thyroid carcinoma with long follow-up. Cancer 57(7): 1405-1414, 1986.
17. Cady B, Rossi R: An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. Surgery 104(6): 947-953, 1988.
18. Mazzaferri EL: Treating differentiated thyroid carcinoma: where do we draw the line? Mayo Clinic Proceedings 66(1): 105-111, 1991.
19. Staunton MD: Thyroid cancer: a multivariate analysis on influence of treatment on long-term survival. European Journal of Surgical Oncology 20: 613-621, 1994.
20. Andersen PE, Kinsella J, Loree TR, et al.: Differentiated carcinoma of the thyroid with extrathyroidal extension. American Journal of Surgery 170(5): 467-470, 1995.
21. Grant CS, Hay ID, Gough IR, et al.: Local recurrence in papillary thyroid carcinoma: Is extent of surgical resection important? Surgery 104(6): 954-962, 1988.
22. Balzarena C, et al. Propuesta 2000 par el tratamiento y seguimiento del carcinoma diferenciado de tiroides. Revista Endocrinología y Nutrición. Vol 48 Nro.- 3 2001
23. Hay ID, Grant CS, van Heerden JA, et al.: Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 535 cases observed in a 50-year period. Surgery 112(6): 1139-1147, 1992.
24. Beierwaltes WH, Rabbani R, Dmuchowski C, et al.: An analysis of "Ablation of Thyroid Remnants" with I-131 in 511 patients from 1947-1984: experience at University of Michigan. Journal of Nuclear Medicine 25(12): 1287-1293, 1984.
25. Ross DS: Long-term management of differentiated thyroid cancer.

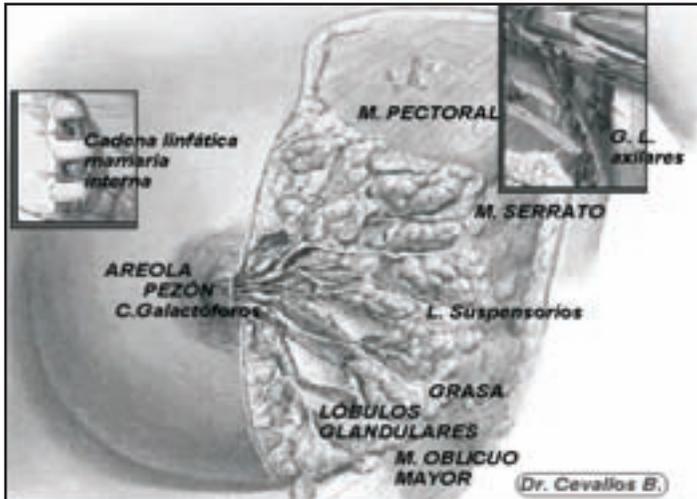
- Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 19(3): 719-739, 1990.
26. Goretzki PE, Simon D, Frilling A, et al.: Surgical reintervention for differentiated thyroid cancer. *British Journal of Surgery* 80(8): 1009-1012, 1993.
 27. De Besi P, Busnardo B, Toso S, et al.: Combined chemotherapy with bleomycin, adriamycin, and platinum in advanced thyroid cancer. *Journal of Endocrinological Investigation* 14(6): 475-480, 1991.
 28. Shimaoka K, Schoenfeld DA, DeWys WD, et al.: A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. *Cancer* 56(9): 2155-2160, 1985.
 29. Vikram B, Strong EW, Shah JP, et al.: Intraoperative radiotherapy in patients with recurrent head and neck cancer. *American Journal of Surgery* 150(4): 485-487, 1985.
 30. Cevallos B. Edwin, Toxicidad por Radioterapia en Cáncer de cabeza y Cuello, Publicación de Schering Plough México. Pag.35



CANCER DE MAMA

DR. JUAN ALEJANDRO SILVA,
DR. SERGIO MERA MARIN,
DR. EDWIN CEVALLOS BARRERA

Capítulo 10



GENERALIDADES

El Cáncer de mama es una entidad clínica que en el transcurso de las últimas décadas se ha convertido en un problema de salud pública, a tal punto de llegar a constituirse en la neoplasia más frecuente en mujeres.

El tratamiento multi disciplinario que involucra al cirujano oncológico, el imagenólogo, el histopatólogo, el radio oncológico, el oncólogo clínico, el cirujano plástico, la trabajadora social, y otros profesionales.

El progreso en las técnicas quirúrgicas, la radioterapia y el tratamiento sistémico en los últimos 20 años, son promisorios de resultados aún mejores. Históricamente han existido varias etapas en el progreso del conocimiento de la enfermedad. Por ejemplo la teoría determinística de principios del siglo pasado consideraba a esta enfermedad como

mortal, independientemente del tratamiento, o la teoría **Halstediana**, que marcó los principios de la cirugía oncológica y que consideraba que la mastectomía con la disección ganglionar era el único tratamiento loco regional, o la teoría de **Fisher** que conceptúa al cáncer del seno como una enfermedad sistémica desde su origen y no un padecimiento local.

Estos conceptos no son excluyente y permiten ver el rol protagónico de cada una de las sub especialidades de la oncología y que el tratamiento multidisciplinario es el que mejores resultados ha obtenido.

ONCOANATOMIA

La glándula mamaria es un órgano par ubicado en la parte superior y anterior del tórax, en la mujer adulta está constituido por un componente epitelial y un componente estromático. El componente epitelial, está a su vez constituido por varios conductos y

ramificaciones que comunican los lóbulos con el pezón. El estroma está compuesto por tejido grado, tejido conectivo, y ocupa la mayor parte de la mama en estado no lactacional.

La glándula mamaria está ubicada sobre el músculo pectoral mayor, y se extiende desde la segunda a la sexta costilla en el plano vertical, y desde el borde esternal hasta la línea media axilar lateralmente.

El drenaje linfático principal del seno es hacia los ganglios axilares, que generalmente se halla entre el segundo y tercer espacio intercostal, en la línea axilar anterior. Otros grupos ganglionares de drenaje linfático son: el supra clavicular, y el mamario interno.

EPIDEMIOLOGÍA

Las tasas estandarizadas más altas de muendo se encuentran en las mujeres blancas de **Zimbabwe** (127.7 por 100.000 mujeres), en los Estados Unidos su promedio es de 86.3 por 100.000 mujeres. Las tasas más bajas están en Africa central (8.6 por 100.000 mujeres).

En Quito la tasa de incidencia promedio para el período 1995-1999 es de 29.9 por 1000.000 mujeres, pero ha pasado a ocupar el primer lugar seguido del cáncer invasor del cuello uterino, (sin considerar al cáncer de cuello uterino in situ).

La edad promedio de presentación es 55 años, y el 80% de los casos están entre los 44 y 65 años de edad. El promedio de fallecimientos según el INEC (Instituto Nacional de Estadísticas y Censos) es de 29.4% a los 5 años del diagnóstico, que es superior al promedio de los Estados Unidos (21%).

Aunque las tasas de mortalidad han disminuido en un promedio de 1.7% por año entre 1990 y 1995, las muertes por cáncer mamario en Estados Unidos, representan el

16% de muertes producidas por neoplasias malignas en la mujer.

La realidad en nuestro medio es un poco diferente, pues mientras en Estados Unidos el 85-90% de los casos se diagnostica en etapas tempranas, en Ecuador la mayoría de pacientes llegan con enfermedad localmente avanzada.

ETIOLOGÍA

A modo de introducción hay que mencionar que de un 70 a un 80% de las mujeres con cáncer de mama no presentan aparentemente factores de riesgo para desarrollarlo. Estas son las consideradas y llamadas cáncer de mama “esporádicas”, pero hay grupos de riesgo.

Herencia: una mujer con antecedentes familiares de Ca de mama tiene un riesgo mayor de dos a tres veces de desarrollar la enfermedad. Otros factores de riesgo son la distribución de grasa corporal: índice cadera pélvica-cadera escapular alto, la obesidad por sí sola representa un ligero factor de riesgo.

Edad: entre mayor edad, mayor incidencia de cáncer de mama, probablemente relacionado a un mayor número de mutaciones somáticas.

Factores ambientales:

Dieta: deducido por cambios de incidencia de una zona geográfica a otra, por ejemplo las japonesas que presentan baja incidencia, aumenta al mudarse a los EU. El riesgo en humanos aumenta con la obesidad. Se refiere que una dieta alta en grasas en mujeres en la pubertad puede ser más carcinógeno que la misma dieta en un adulto, sin embargo dichas dietas, así como las de altas en calorías aún son cuestionadas como factor de riesgo en diversos reportes.

Se han investigado factores dietéticos potencialmente **protectores** entre los que se encuentra las vitaminas A, C y E, aunque a

largo plazo los estudios han fracasado en demostrar algún valor protector. Un estudio en Australia encontró que el riesgo de de mama fué reducido con una dieta alta en fibra.

Alcohol: aparentemente incrementa el riesgo de cáncer. La comparación de una ingesta diaria de 1 onza con un grupo abstemio reportó un riesgo de 1.4 a 1.7

Carcin—genos misceláneos: se estudian como posibilidad la exposición a cigarrros, el antecedente de exposición a radiación y más cuando ocurre a edad temprana (RT para acné de tórax o escoliosis que reciben múltiples Rx). Se reportó que la aplicación de RT para enfermedades benignas aumentan cerca del doble la frecuencia de Ca de mama en un estudio Sueco.

Factores end—crinos: el embarazo temprano y una ooforectomía temprana disminuyen la incidencia, mientras que la menopausia tardía y una menarca temprana incrementan la incidencia. Las mujeres nulíparas (ej. lesbianas, monjas) tienen un riesgo más alto para cáncer de mama.

Sin embargo, las mujeres con primer embarazo tardío tienen un riesgo más alto de Ca de mama que aquellas que nunca se han embarazado. En base a lo anterior se ha deducido que las hormonas durante el embarazo pueden proteger a una célula contra la iniciación de un daño genético, pero también pueden actuar como un agente promocional para células ya afectadas. Sin embargo esto no explica el porqué la alta incidencia en mujeres aparentemente normales.

El riesgo de cáncer de mama por el uso de hormonas exógenas es incierto. El uso de anticonceptivos orales, aunque aparentemente no incrementa el riesgo en la mayoría de las mujeres un meta análisis de 27 estudios epidemiológicos sugirieron que estos agentes pueden incrementar el riesgo en algunos subgrupos como las mujeres de

menos de 45 años, mujeres nulíparas y mujeres que los utilicen por más de 10 años antes de su primer embarazo.

Algunos estudios han sugerido que la administración de estrógenos para post menopáusicas a altas dosis incrementan el riesgo.

Varios estudios han encontrado que la incidencia de Ca de mama aumenta subsecuentemente en mujeres jóvenes y adolescentes que utilicen anticonceptivos orales.

La asociación entre lactancia y el riesgo de Cáncer de mama es incierta. Un gran estudio multi céntrico de casos y controles encontró una reducción en el riesgo de cáncer de mama pre menopáusica en mujeres que están en periodo de lactancia, pero no hubo efecto en el cáncer de mama post menopáusica.

El riesgo se relacionó con la duración de la lactancia con una reducción del 11% para 4 a 12 meses y una reducción del 25 % para lactancia de 24 meses o más.

Mastopatía benigna. - Puede ser un factor de riesgo subsecuente para cáncer. Se ha reportado un incremento en la susceptibilidad para cáncer de mama para pacientes con mastalgia cíclica. Aún más importante es la patología de enfermedad proliferativa, particularmente la presencia de atipia. La enfermedad fibroquística no tiene gran riesgo subsecuente.

Tratamiento previo para cáncer: niñas y jóvenes adultas curadas de cáncer con Radioterapia o Quimioterapia, sola o combinadas incrementan su incidencia para neoplasias, tales como las tratadas por leucemia aguda o enfermedad de Hodgkin.

Factores emocionales: la evidencia disponible sugiere una participación etiológica en el cáncer de mama, explicado básicamente por una disminución de la actividad inmunológica de las pacientes con estrés o estados de ansiedad y depresión.

BIOLOGÍA MOLECULAR

El cáncer de mama se desarrolla a partir de la alteración genética celular de la unidad lobulillar-ductal. Se dice que es secundario a series múltiples de mutaciones. Los genes más importantes y mejor establecidos involucrados en este proceso son el gene BRCA1 y el p53 encontrados en el cromosoma 17 y el gen BRCA2 en el cromosoma 13. Para los hombres el receptor androgénico también ha sido implicado como un factor etiológico.

BRCA1: localizado en el cromosoma 17q21, gen autosómico dominante, codifica para una proteína supresora de 1863 aminoácidos. Su función fisiológica precisa es desconocida. Ciertas mutaciones en este gen han sido identificados en pacientes con cáncer de mama familiar. Confiere un 63 % de riesgo para cáncer de ovario a una edad de 70 años y un 85% de riesgo para cáncer de mama a una edad de 80 años.

BRCA2: localizado en el cromosoma 13q12-13. Se refiere estar involucrado con cáncer de mama bilateral familiar de inicio temprano. Presenta un riesgo de 87% para Ca de mama a una edad de 80 años. Se llega a presentar también en Ca de mama en paciente masculino familiar.

La identificación de las mutaciones de los genes BRCA1 y 2, permite a los médicos y genetistas, predecir el riesgo de un determinado individuo a lo largo de su vida de carcinoma de mama y de ovario, de acuerdo a la penetrancia de estos genes. De esto surge la posibilidad de acceder al consejo genético como respuesta a la mujer que se pregunta sobre su propio riesgo de cáncer, y posiblemente sobre el de sus parientes, e informarle las posibilidades importantes de prevención e investigación.

p53: se trata de un gen supresor de tumor con participación importante en la replicación de DNA, transcripción y control del ciclo celular. Inhibe la transformación de células por **myc** y

ras, ambos oncogenes bien establecidos. Las alteraciones somáticas del p53 pueden ocurrir tanto por eliminación o mutaciones. Llevando a una acumulación anormal de complejos de **p53** anormales con un tipo alterado de p53 en el citoplasma.

Previendo que el **p53** se introduzca en el núcleo y regule la transcripción. Estos efectos han sido denominados dominante negativo y explican porqué solamente un alelo del p53 necesita ser alterado en vez del los dos alelos tradicionales para un mecanismo supresor de tumor clásico. La alta frecuencia de mutaciones del **p53** en una serie fue interpretado como un apoyo en la participación importante para la carcinogénesis química en la etiología del cáncer.

Receptores de andr—genos: normalmente son controlados por un gen en el cromosoma X. La mutación a este nivel se ha relacionado a cáncer de mama en hombres. Su participación en el sexo femenino es desconocida.

Oncogenes y factores de crecimiento: las alteraciones en la expresión de los oncogenes probablemente influyan en la célula maligna a través de factores de crecimiento específico o receptores del factor de crecimiento.

Receptores de estrógeno y progesterona en cáncer de mama: a partir de la demostración de **Beatson** en 1896 de la respuesta hormonal en Ca mamario guió al principio de que las neoplasias conservan algunas de las funciones diferenciadas del tejido de origen.

La ablación del órgano blanco y manipulación hormonal han sido ampliamente utilizados en el tratamiento del cáncer de mama metastásico. La acción de hormonas esteroideas depende de la unión específica para receptores de alta afinidad que tengan gran especificidad para la hormona. La unión a receptores hormonales defectuosos puede prevenir una respuesta a terapia hormonal.

La medición de receptores para estrógenos y progesterona debe ser una práctica estándar para todas las pacientes con cáncer de mama.

Tiempo de duplicación del tumor (TDT): este concepto es utilizado para estimar la duración de etapas preclínicas de Ca de mama y comprender el curso clínico de la enfermedad. El TDT comprende diversas variables: frecuencia de división celular, proporción de tumor compuesto de células diferentes a tejido fibroso, intervalo intermitótico, márgenes tumorales, descamación, y efectos de la terapia. Esto hace la diferencia en un cáncer de mama temprano o tardío. **Shackney y cols** reportaron una duración media de 25 días para cáncer de mama temprano. El TDT en cáncer de mama tardío es mucho más largo, aproximadamente 129 días.

Citometría de flujo: uno de sus más importantes usos es determinar el porcentaje de células en fase S. Esto refleja la fracción de crecimiento así como el TDT. También puede demostrar si el tumor tiene un predominio de células diploides o si existe aneuploidía significativa. La aneuploidía se ha relacionado a pobre pronóstico, especialmente en pacientes con alto porcentaje de células en fase S.

El carcinoma de mama como enfermedad sistémica.- en muchas mujeres es una enfermedad sistémica al momento del diagnóstico. Antiguamente se creía que el carcinoma de mama, primero diseminaba del tumor primario a los ganglios y de ahí a sitios distantes. Actualmente se sabe que puede obviar la invasión a los ganglios y diseminarse directamente a vía hematológica, por lo tanto puede presentarse como una metástasis sin encontrar alguna evidencia del tumor.

(38.5%) seguido del área central (29%), el cuadrante superior interno (14.2%) el cuadrante inferior externo (8.8%) y el cuadrante inferior interno (5%), es algo más frecuente en la mama izquierda que en la derecha, es raro que aparezca en ambas mamas en forma simultánea (1 a 2%). La metacronicidad del carcinoma bilateral se ha observado de un 7 a un 8%.

En el crecimiento de un cáncer éste viaja a través de los conductos, eventualmente atraviesa la membrana basal del ducto invadiendo lóbulos adyacentes, otros ductos, la fascia y la grasa mamaria diseminándose a través de los linfáticos mamarios y linfáticos periféricos.

El tumor puede crecer a través de la pared de los vasos sanguíneos, diseminar en los linfáticos profundos de la piel y producir edema de la piel (-peau d'orange- del Francés). La ulceración e infiltración de la piel subyacente se puede desarrollar en forma tardía en el curso de la enfermedad y está usualmente precedida por fijación y rubor localizado de la piel sobre el tumor.

Una ruta común tomada por el cáncer de mama es diseminar en primera a través de los ganglios axilares cuya incidencia se incrementa con el tamaño del tumor. El compromiso de ganglios supraclaviculares es generalmente evidencia de enfermedad diseminada. También influye el número de ganglios involucrados.

Las metástasis a ganglios axilares es más frecuentemente visto en lesiones del cuadrante superior externo, metástasis a los ganglios de la mamaria interna es más visto en la lesiones de la línea media y central; estas ocurren con mayor frecuencia con ganglios axilares involucrados.

HISTORIA NATURAL

El sitio más común de origen del carcinoma de mama es el cuadrante superior externo

DETECCION PRECOZ Y PREVENCIÓN

En la población general se debe realizar un estudio mamográfico a partir de los 35

RECOMENDACIONES DE MAMOGRAFIA POR EDAD	
35-40 años	Una mamografía de base (ACS, ACR)
35-50 años	Una mamografía de base (ACOG)
40-49 años	Una mamografía anual o bianual (ACS, ACR)
>50 años	Una mamografía anual (ACS, ACR, ACOG)

Pero en pacientes de riesgo es control clínico y ecográfico desde los 25 años es mandatorio. Según el Cancer Genetics Studies Consortium (1997) para pacientes de riesgo alto, como son aquellas que poseen las mutaciones de los genes BCRA1, BACR2 recomienda:

- Autoexploración mensual de la mama a partir de los 18 a 21 años.
- Exploración clínica de la misma cada 6 a 12 meses a partir de los 25 a 35 años.
- Mamografía anual a partir de los 25 a 35 años.

En el grupo de mujeres de alto riesgo con BCRA 1 y 2 mutados, según el estudio de Chan (Lancet, 1999), solamente fueron visibles mamográficamente el 46% de exámenes en portadoras de mutación BCRA1 con cáncer. La exposición a la radiación en edades tempranas debe ser tomada en cuenta como factor de riesgo añadido. La Resonancia Magnética con gadolinio, obtiene un 94% de sensibilidad puesto que la densidad de la mama no influye en el examen, no usa radiación ionizante pero el costo del examen puede ser una limitante.

Nuevos métodos de imágenes como la mamografía con contraste digital puede ser una opción alternativa a la MRI. El sexta MIBI y la tomografía por emisión de positrones no tendrían un rol debido a especificidad inadecuada. El lavado ductal tras aspiración del pezón es una buena alternativa de detección precoz. Los biomarcadores séricos

están en investigación.

En este mismo grupo de riesgo el tamoxifén ha demostrado reducir el riesgo de cáncer de mama invasor en 49%. El efecto es de mayor magnitud en las mujeres de edad más avanzada. Los tumores asociados a mutación del BRCA suelen ser de alto grado y negativos a los receptores hormonales, y parecen reaccionar menos al tamoxifén.

CLÍNICA

Dependiendo de la etapa a la que se encuentren de inicio se presentan con una masa en mama dolorosa o que se reportaron con mamografía anormal, presentar dolor a la palpación, cambios en la piel, secreción sanguinolenta del pezón, cambios en la forma y tamaño de la mama, linfadenopatía axilar y metástasis a distancia. Pueden presentar retracción del pezón.

La mamografía ha demostrado reducir la mortalidad de un 15 a 20 % en mujeres de 40 a 49 años y un 20 a 25% en mujeres mayores de 50 años. En mujeres más jóvenes, la eficacia es menor. En mujeres jóvenes, los tumores suelen ser de alto grado, con crecimiento tumoral más rápido. En tumores BRCA, los falsos negativos son mayores a la mastografía. Se presenta más frecuentemente como una masa dura con bordes irregulares.

La eficacia del diagnóstico aumenta con la edad de la paciente, no así cuando son premenopáusicas. Debido a lo anterior toda mujer con una masa dominante en su mama deberá ser sometida a biopsia o aspiración del tumor.

Si la masa es palpable podrá tomarse la muestra con aguja fina por aspiración o biopsia, tomando en cuenta los falsos negativos que se presentan con esta técnica, por lo que habrá de auxiliarse con los demás estudios orientadores del diagnóstico. Es decir que la mamografía, impresión clínica y citología deberán de ser concordantes. De existir duda deberá realizarse biopsia abierta.

FACTORES DE RIESGO PARA CANCER DE MAMA		
FACTOR	R. RELATIVO	R. ABSOLUTO
HISTORIA FAMILIAR		
CA. FAMILIAR EN 1ER GRADO:		
Premenopausica (hermana menor de 50 años)	1,2-3,0	ND
Post-menopausica y bilateral	3.1	8
Post-menopausica y bilateral	4.5-5.4	18
Premenopausica y bilateral (madre y hermana.)	8.5-9	
Post-menopausica (2 hermanas con carcinoma bilateral)	1.5	28
HISTORIA MENSTRUAL		
Menarquia antes de los 12 años	1.3	ND
Menopausia después de los 45 años	1.5-2	ND
EMBARAZOS		
Primer embarazo después de los 35 años	2.0-3.0	ND
Primer embarazo antes de los 20 años	1.9	ND
Nuliparidad	3	ND
OTRAS NEOPLASIAS		
Cáncer de mama contralateral	5	ND
Cáncer de Parótida	4	ND
Cáncer de Utero	2	ND
ENFERMEDAD BENIGNA DE LA MAMA		
Hiperplasia lobulillar atípica	4	ND
Hiperplasia atípica con historia familiar de cáncer de mama	17	ND
Mastopatía fibroquística	2.4	ND
ESTROGENOS		
Administración de estrógenos antes los 15 años	1.3	ND
Obesidad	?	ND
Estrógenos exógenos por más de 15 años	1.3	ND
Anticoncepción por más de 10 años	1.4	ND
Biopsia previa de la mama	1.7	ND

EVALUACIÓN CLÍNICA EN EL PACIENTES CON CANCER DE MAMA
MASA MAMARIA: TAMAÑO, LOCALIZACIÓN, CONSISTENCIA, FIJACIÓN A PIEL, MÚSCULO PECTORAL, PARED TÓRAX
CAMBIOS EN PIEL, ERITEMA, EDEMA RETRACCIONES, NÓDULOS SATÉLITES, ULCERACIONES
CAMBIOS EN EL PEZÓN, RETRACCIÓN, DISLOCACIÓN EROSIÓN, SECRECIÓN LOCALIZACIÓN, COLOR
NODULOS AXILARES, NUMERO, FIJACIÓN, SUPRACLAVICULAR INFRACLAVICULAR

La mamografía es una herramienta extremadamente útil en el diagnóstico del cáncer de mama con una efectividad del 80 al 90%. Existen dos tipos de estudios: la mamografía de rastreo; y la diagnóstica. La mamografía diagnóstica deberá ser obtenida en esencia en toda mujer por arriba de los 30-35 años con una anomalía de mama palpable.

La indicación para mamografía de rastreo en mujeres jóvenes incluyen antecedentes familiares de cáncer de mama o diagnóstico previo de cáncer de mama. La mamografía diagnóstica deberá ser realizada a cualquier edad cuando exista sospecha de cáncer de mama por el médico.

PROCEDIMIENTOS ESPECIALES
<ul style="list-style-type: none">• Aspiración por aguja fina• Biopsia: aspiración con aguja fina, biopsia directa insisional, excisional• Exámen histológico Definición del Score de Scarf Bloom Richardson Definición del Score de Van Nuys Valoración para receptores hormonales Valoración de herb-2 neu• Citología de lavado de conductos mamarios

ESTUDIOS RADIOLÓGICOS
<ul style="list-style-type: none">• MAMOGRAFÍA• ULTRASONIDO MAMARIO Y AXILAR BILATERAL• MRI MAMAS• RX. ESTÁNDAR TÓRAX 2 POSICIONES• TAC DE TORAX, ABDOMEN Y PELVIS• RESONANCIA MAGNETICA DE MAMA Y AXILAS• ULTRASONIDO HEPATICO• GAMAGRAMA MAMARIO• GAMAGRAFIA OSEA EN ETAPAS IIB EN ADELANTE• TAC DE CRANEO SI HAY SINTOMAS

Como dato interesante se describe que el único estudio controlado sobre el autoexámen de mama se mejoró la sobrevida a 5 años (75% vs 59%). No se ha reportado diferencia significativa entre el tamaño del tumor en pacientes con auto examen y las que no lo realizaban. En el **Breast Cancer Detection Demonstration Project** la sensibilidad total estimada para el auto exámen para detección de cáncer de mama fue del 26% comparado con 75% cuando es combinado con la mamografía. Hay quienes señalan que el autoexámen no ha demostrado que disminuya la mortalidad por Ca de mama cuando es utilizado como técnica de rastreo.

La historia natural del cáncer de mama puede incluir metástasis a cualquier órgano, y 85%

de los casos fatales han involucrado hueso, pulmón o hígado. Con la expansión de la QT se han incrementado otros sitios menos comunes como el resto de la mama, ganglios, retroperitoneo, pleura, región endobronquial y SNC. De pacientes autopsiadas 50% murieron por el proceso maligno mismo, 25% de infección, 10% de hemorragia y 15% otras causas (enfermedad cardiopulmonar). La complicación metabólica más frecuente es la hiper calcemia la cual ocurre en un 9%, atribuido a destrucción ósea y factores humorales del tumor.

TÉCNICAS DE IMAGEN EN CANCER DE MAMA

Los estudios radiológicos incluyen Rx de tórax, mamografía bilateral y estudio radiológico de regiones óseas sintomáticas.

La mamografía clásicamente se ha descrito el cáncer como una masa mal definida que puede tener márgenes en espícula, aunque rara vez pueden ser vistos como una mancha lobulada o con un contorno liso, (el ultrasonido lo distingue de masas quísticas).

Puede presentarse alteración de la arquitectura del tejido mamario. La apariencia de cambios lineales, radiados o espiculados cerca de un foco central siempre deberá ser considerado como sospechoso de carcinoma.

El tumor puede estar escondido por parénquima denso; es muy importante contar con estudios previos para su comparación. Las microcalcificaciones pueden estar asociadas tanto a condiciones benignas como malignas. Sin embargo, las calcificaciones asociadas con procesos malignos tienen un tamaño típico de 100 a 300 um y son tubulares, ramificadas o puntiformes. Conglomerados de micro calcificaciones (más de 5) son sugestivos de enfermedad intraductal. Se ha encontrado que cerca del 30% de las biopsias en estas oacientes sin masas palpables presentaron malignidad.

ALTERACIONES FOCALES EN LA MAMOGRAFIA

- ASIMETRIA EN LA DENSIDAD O VASCULARIZACION
- DISTORCION DE LA ARQUITECTURA Y NEODENSIDAD
- MASAS: LOCALIZACION, TAMAÑO, DENSIDAD, FORMA, MARGENES, Y CALCIFICACIONES ASOCIADAS
- CALCIFICACIONES: FOCALES O DIFUSAS
- CAMBIOS TRABECULARES EN PIEL Y PEZON
- ANOMALIAS EN LOS GANGLIOS LINFATICOS AXILARES

La sensibilidad promedio de la mamografía es cerca del 90% y una especificidad del 94% con rangos muy amplios (60-95% para sensibilidad y 50-98% para especificidad). El valor predictivo positivo es aproximadamente del 8 al 14% para pacientes rastreadas, pero es significativamente más alto para pacientes con sintomatología o masas palpables.

Las lesiones mamográficas pueden ser categorizadas de acuerdo a una de las clasificaciones de BI-RAD (Breast Imaging Reporting and data System, desarrollado por el Colegio Americano de Radiología. El

ultrasonido ha reportado una sensibilidad del 73% y una especificidad del 95% realizada por gente experimentada. sus desventajas consisten en ser incapaces de identificar imágenes de micro calcificaciones y gran dificultad para visualizar lesiones de menos de 1 cm. El cáncer medular puede simular un fibroadenoma benigno. A esto se añade que el tejido mamario es pobremente examinado por su alta ecogenicidad.

La **RMN** ha demostrado llegar a presentar una sensibilidad y especificidad comparable a la mamografía, sin embargo tiene el problema de la disponibilidad y su alto costo. El uso del Gadolinium DTPA incrementa el contraste entre una lesión benigna y una maligna, llegándose a identificar lesiones invisibles en mamografía.

La **TAC** no ha demostrado tener mayores ventajas sobre la mamografía como estudio de rastreo. Más bien tiene utilidad para evaluacion previa a tratamiento con radioterapia externa o braquiterapia. La Transiluminación y Termografía son otros estudios que se han utilizado sin llegar a demostrar utilidad significativa.

El rastreo óseo es otro exámen ampliamente utilizado para valorar metástasis óseas. En etapa I la incidencia anormal es cerca del 2%, pero significativamente aumenta en la etapa II a un 20% y en etapa III con un 30%.

CLASIFICACION BI-RAD DE LAS LESIONES MAMOGRAFICAS

CLASE	DESCRIPCION	% PROBABLE MALIGNIDAD	SEGUIMIENTO
0	NECESITA ADICIONAL EVALUCION	1%	COMPLEMENTAR CON ULTRASONIDO O REPETIR MAMOGRAFIA
1	NORMAL	0%	CONTROL ANUAL
2	LESION BENIGNA	0%	CONTROL ANUAL
3	PROBABLE LESION BENIGNA	< 2%	SEGUIMIENTO A CORTO INTERVALO 6 m
4	SOSPECHOSO DE MALIGNIDAD	20%	BIOPSIA
5	ALTA SOSPECHA DE NEOPLASIA	90%	BIOPSIA

La linfoescintigrafía de la mama interna utilizada para detectar metástasis temprana a este nivel no ha recibido aceptación significativa, y tiende a ser reemplazada por la resonancia magnética.

PATOLOGIA

CLASIFICACION HISTOLOGICA DEL CANCER DE MAMA

A. DUCTAL

- Intraductal (in situ)
- Invasivo con componente Intraductal predominante
- Invasivo, NOS
- Comedo
- Inflamatorio
- Medular con infiltración Linfocítica
- Mucinoso (coloide)
- Papilar
- Cirroso
- Tubular

B. LOBULAR

- In situ
- Invasivo con componente in situ
- Predominantemente Invasivo
- Pezón
- 1. Enfermedad de Paget, NOS
- 2. Enfermedad de Paget sin Carcinoma intraductal
- 3. Enfermedad de Paget con Carcinoma ductal invasivo

C. OTROS

NOS: no especificado de otra manera

CARACTERISTICAS PATOLOGICAS

Carcinoma intraductal In Situ.- Es una lesión precursora de carcinoma infiltrante que antes de la mastografía el diagnóstico era raro, y se trataban con mastectomía radical. Con el advenimiento del tratamiento conservador y la detección temprana de este tipo de lesiones fue necesarios evaluar en forma graduativa estas lesiones. Una de las clasificaciones que tiene una alta

reproductibilidad es la de “**Van Nuys**”, y se basa en la evaluación de la proliferación intraductal desde el punto de vista citológico, y la presencia o ausencia de necrosis. Se divide en tres grupos:

- I.- Bajo grado, incluye grados 1 y 2 sin necrosis.
- II.- Grado intermedio se incluyen grados 1 y 2 con necrosis.
- III.- Grado alto, se incluyen los grados 3 con o sin necrosis.

Grado nuclear

- 1) Grado nuclear bajo (grado 1).**- son tumores cuyos núcleos miden de 1 a 1.5 de diámetro, con cromatina difusa y el nucleolo inconspicuo.
- 2) Grado Nuclear Intermedio (grado 2).**- cuyos núcleos miden de 1.5 a 2 de diámetro con la cromatina grumosa y nucleolos poco aparentes, así como una actividad mitótica baja.
- 3) Grado nuclear alto (grado 3).**- en estos casos se identifican nucleolos neoplásicos de 3 o más de diámetro aspecto vesiculoso con 1 o más nucleolos y numerosas mitosis.

SCORE DE VAN NUYS EN CANCER DUCTAL IN SITU		
	GRADO 1-2	GRADO 3
SIN NECROSIS	BAJO	ALTO
CON NECROSIS	INTERMEDIO	ALTO

Esta es una lesión no invasiva con probabilidad de recurrencia o progresión a carcinoma ductal invasivo dentro de 10 años en cerca del 30% al 35% de pacientes tratadas sólo con biopsia. Algunos consideran al carcinoma intraductal sólido como una etapa inicial del comedocarcinoma.

El carcinoma microinvasor corresponde a una lesión predominantemente de carcinoma ductal in situ e invasión focal del estroma en menos de 2 mm o a la presencia

de 3 focos de invasión, cada uno de menos de 1 mm de diámetro mayor. No se asocia a metástasis axilar y es de buen pronóstico.

Carcinoma lobulillar in situ.- es una proliferación no invasiva de células epiteliales anormales en los lóbulos de la mama. Debido a que los lóbulos de la mama se atrofian después de la menopausia, este tipo es primariamente un hallazgo incidental premenopáusico, la mayoría no son palpables y mamográficamente silentes.

Generalmente es un hallazgo, en una pieza de patología obtenida bajo diagnóstico de fibroadenomas, papilomas, adenosis esclerosante, tumor filoides, ectasia ductal y abscesos subareolares. dentro de los fibroadenomas puede encontrarse carcinomas lobulillares hasta en un 65% de casos, menos frecuentemente el ductal in situ y menos aun el ductal infiltrante. Se puede confundir con carcinoma lobular in situ, las características celulares son:

- a) Presencia de células uniformes de nucleos redondos y ovales de cromatina fina, escasas mitosis sin identificar atipias en la mayoría de los casos, con límites celulares no bien definidos.
- b) La proliferación neoplásica monótona debe de llenar por completo la luz de los acinos.
- c) Expansión y/o distorsión de al menos la mitad de los acinos en la unidad lobulillar.
- d) Cuando hay afección del lobulillo por el mismo tipo celular en menos del 50% se le denomina hiperplasia lobulillar atípica.
- e) A todo el grupo de lesiones con proliferación de células dentro del lobulillo se les denomina neoplasia lobulillar.
- f) En cualquiera de las variantes anteriores puede existir extensión "pagetoide" (30-40%) hacia los conductillos cercanos.
- g) Ocasionalmente las características citológicas pueden cambiar y aparecer con pleomorfismo nuclear ó citoplasma granular con células en anillo de sello.

Carcinoma ductal infiltrante.- es el tipo más común de Ca de mama comprometiendolo más del 50% de los casos.

La necrosis es rara pero la invasión linfática puede estar presente.

Carcinoma tubular.- compuesto por estructuras tubulares típicamente alineadas por una capa simple de epitelio bien diferenciado. Frecuentemente son asociados con otros carcinomas in situ de la mama. Presentan un patrón de crecimiento no agresivo, el compromiso de ganglios axilares se reporta en un 10%.

Carcinoma medular.- Está compuesto de cordones y masas de células grandes, con núcleo reticular pleomórfico, con nucleolo prominente. Su estroma es fibroso, pero también linfoideo e infiltrante, estos tumores son micro y macroscópicamente muy bien circunscritos. El pronóstico en general es mejor, que para otros tumores.

Carcinoma lobulillar invasivo.- Algunas lesiones tipo esclerosis pueden ser lesiones lobulares e invasivas, estos tumores tienden a ser agresivos, y multicentricos, dando metástasis a distancia. La frecuencia de bilateralidad es de 35% al 59%. El riesgo de desarrollar un carcinoma contralateral es de 10 a 11 veces más que en la población en edad perimenopausica.

Carcinoma mucinoso.- También llamado, mucoide o coloide, se presenta en mujeres de edad avanzada, con gran duración de los síntomas, tiene crecimiento escaso y baja incidencia de ganglios axilares, la necrosis reacción celular y la invasión linfática son raras, la sobrevida es mejor que en el carcinoma ductal infiltrante.

Carcinoma adenoideo quístico.- Es rara su presentación en mama, el comportamiento es similar a su lugar de presentación original, esto es glándulas salivales y tracto respiratorio superior.

Carcinoma papilar.- Es una rara neoplasia, tiene lesiones con un soporte fibroso en forma de caña, hay unos delicados o inexistentes cordones fibrovasculares, con hiperchromatismo nuclear y ausencia de doble

capa de células, y cambios apócrinos que distinguen al carcinoma papilar de los papilomas intraductales, también tiene una baja incidencia de invasión y metástasis a los ganglios linfáticos regionales.

Enfermedad de Paget.- Es el compromiso del pezón por una lesión, que nace de los conductos adyacentes, o metástasis de alguna lesión cercana, el tumor invade por los conductos y parece ser multicéntrico, puede estar asociado a tumor subareolar.

Carcinosarcoma.- es un tumor raro, se caracteriza por ser nodular, circunscrito de masas irregulares sin encapsulación. La diferenciación escamosa con carcinoma fue notada por Wargotz y Norris, es predominantemente polimorfa, el 40% son de tipo fibrosarcomas. El 26% de ellos dan metástasis a ganglios axilares, solo 1 de 11 tenían receptores hormonales positivos, la tasa de sobrevida a 5 años es del 49%, comparado con 64% para los carcinomas de células espinosas.

Sarcoma phylloides.- es un raro tumor de capas simple de células, tiende a crecer y son encapsulados, sin invasión al tejido adyacente, se desarrollan en fibromas preexistentes que han tenido un largo periodo inicial de poco crecimiento, pero subitamente aumenta de tamaño, el número de mitosis y los márgenes comprometidos son los factores pronósticos según lo ha definido **Nagar**, algunos de estos tumores metastatizan a la otra glándula mamaria, ganglios axilares, mediastino y pulmones.

FACTORES PRONOSTICO.

1. **HISTOLOGIA:** Tienen mejor pronóstico el Ca. medular, mucoide y papilar que los carcinomas infiltrantes comunes lobular y ductal. De peor pronóstico las reacciones linfoides e histiocitosis.

Un estudio multivariado demostró que la mejor manera de predecir el riesgo de recaída es la cuenta mitótica, seguido por tamaño tumoral, invasión linfática e invasión a piel.

2. INVASION TUMORAL

PERIVASCULAR: La capacidad a invadir los vasos linfáticos y sanguíneos se ha visto como una característica poco común.

- La invasión intralinfática peritumoral está presente en el 20% a 40% de los casos, y representa un factor pronóstico desfavorable.
- La invasión a vasos sanguíneos no es común aunque se halló en diferentes porcentajes desde 4% a 45%, igualmente la asociación con trombosis representa un peor pronóstico.

3. VELOCIDAD DE CRECIMIENTO

TUMORAL: Una clara relación entre la duplicación y la sobrevida se encontró.

- Pacientes con una duplicación en un tiempo < de 3m. la sobrevida a 5 años fue del 56%.
- Pacientes con duplicación > a 3m. todos vivos a 5 años.

La potencial actividad proliferativa de una población puede determinarse por el tamaño de la fracción "S" de la fase celular, mediante la incorporación de una base pirimídica radio activa al DNA de la célula que está en fase "S".

Es evidente su utilidad sobre todo en paciente con tumor resecable con ganglios negativos y en enfermedad avanzada. La citometría de flujo para DNA usa un tinte fluorescente para determinar la fase "S", determina la fracción de euploidia y aneuploidia celular, obviamente los tumores diploides tienen mejor pronóstico que los aneuploides. En general los tumores aneuploides son frecuentemente receptores estrogénicos negativos, pobremente diferenciados y de fracción de fase "S" alta.

1. **TAMAÑO TUMORAL PRIMARIO:** Sin duda un incremento en el tamaño tumoral empobrece el pronóstico. En un estudio de **Valagussa** (1978) demostró que la recaída a 5 años se dio en: 37% con ganglios positivos y tamaño tumoral <2cm. y en 79% con ganglios positivos y tumor >5cm.

SCORE DE ELSTON-ELLIS MODIFICACION AL SCARF BLOOM RICHARDSON	
F. TUBULAR	
MUCHOS	1
MENOS	2
NADA	3
PLEOMORFISMO	
NADA	1
MODERADO	2
MUCHO	3
INDICE MITOTICO	
1/C	1
2/C	2
>3/C	3
VALORACION	
- 3-5 BIEN DIFERENCIADO GRADO I PRONOSTICO FAVORABLE	
- 6-7 MODERADAMENTE DIFERENCIADO GRADO II PRONOSTICO MODERADAMENTE FAVORABLE	
- 8-9 POCO DIFERENCIADO GRADO III PRONOSTICO NO FAVORABLE	

2. METASTASIS A GANGLIOS REGIONALES:

El pronóstico está relacionado con el número de ganglios metastatizados. Se refiere que si existe 1 ganglio involucrado, el pronóstico es muy cercano a los pacientes con ganglios negativos. El pronóstico es igual cuando están involucrados los gánglios. de la cadena mamaria interna o de los gánglios. axilares superiores.

3. ESTADO DEL RECEPTOR: Se usan los receptores estrogénicos sobre todo para predecir la respuesta del Ca. de mama a la terapia endocrina, así como factor pronóstico.

ETAPIFICACION

Clásicamente se ha utilizado las clasificación de la AJCC con la modificación de 1997, sin embargo actualmente en Enero del 2003 se

realiza un consenso para la re etapificación del cáncer de mama y se hacen algunas modificaciones, en base a importantes niveles de evidencia en el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama. Básicamente, hay modificaciones en lo referente a considerar los ganglios supraclaviculares como N3 y no como M1, de otro lado, el N2 se divide en N2a y N2 b, y en la agrupación surge una nueva etapa: la IIIC. Así mismo algunas modificaciones se realiza en la descripción de los hallazgos patológicos microscópicos.

Nota: El estadiaje puede modificarse si después de la cirugía, algún estudio de imagen revela presencia de metastasis a distancia, con tal que los estudios se realicen dentro de los 4 meses del diagnóstico, en ausencia de progresión y con tal que el paciente no haya recibido terapia neoadyuvante.

Muchos estudios reportan alta recurrencia y baja sobrevida en pacientes con receptor estrogénico negativo, aunque en una de estos estudios la diferencia fue significativa solamente en pre-menopáusicas. Receptores progestágenos están relacionados con mejor pronóstico, aunque otros refieren que no existe relación.

FACTORES DE CRECIMIENTO Y ONCOGENES:

Está demostrado que el código de oncogenes tiene relación con el crecimiento celular, algunos de estos oncogenes se encuentran amplificados (c-myc, HER-2/neu, int-2) en 25% 35% de los casos. Theiller y otros demostraron que en el 60% de los tumores primarios de la mama está incrementado los niveles de proteína ras p21, el HER-2/neu se encontró amplificado en un 30%, y por tanto baja sobrevida. La presencia del factor de crecimiento epidérmico es hallada en 1/3 de los pacientes con cáncer de mama.

Un nuevo factor pronóstico, potencialmente importante es la expresión reducida de un gen anti metastásico llamado **Nm23**. En la que una disminución del **Nm23** se relaciona con aumento de gánglios linfáticos positivos y

ETAFIFICACION TNM DE LA AJCC CANCER DE MAMA 1997	
TUMOR PRIMARIO	
Tx	Tumor primario que no puede ser valorado
T0	Sin evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ: carcinoma intraductal, carcinoma lobulillar in situ o Enfermedad de Paget's del pezón sin tumor
T1	Tumor de 2 cm o menos en su dimensión mayor
T1mic	Microinvasión 0.1 cm o menos en su diámetro mayor
T1a	0.5 cm o menos
T1b	> de 0.5 cm, pero no más de 1 cm en su diámetro mayor
T1c	> de 1 cm, pero no más de 2 cm en su diámetro mayor
T2	Tumor mayor de 2 cm pero no más de 5 cm en su diámetro mayor
T3	Tumor mayor de 5 cm en su dimensión mayor
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a pared torácica o piel
T4a	Extensión a la pared torácica
T4b	Edema (incluyendo peau d' orange), ulceración de la piel de la mama o nódulos cutáneos confinados a la misma mama. En otras palabras, extensión a la piel
T4c	Ambos (T4a y T4b)
T4d	Carcinoma inflamatorio
COMPROMISO DE GANGLIOS LINFATICOS	
Nx	Ganglios linfáticos regionales no valorables
N0	Sin metástasis a ganglios regionales
N1	Metástasis a ganglios axilares ipsilaterales móviles
N2	Metástasis a ganglios axiales fijos uno a otro o a otras estructuras
N3	Metástasis a ganglios de la mamaria interna
ETAPA SEGÚN REPORTES DE PATOLOGIA	
pNx	Ganglios linfáticos regionales que no pueden ser valorados
pN0	Sin metástasis a ganglios linfáticos regionales
pN1	Metástasis a ganglios axilares ipsi laterales móviles
pN1a	Únicamente micro metástasis (ninguno mayor de 0.2 cm)
pN1b	Metástasis a ganglios linfáticos cualquiera mayor de 0.2 cm
pN1bi	Metástasis de 1 a 3 ganglios, cualquiera mayor de 0.2 cm en su dimensión mayor
pN1bii	Metástasis de 4 o más ganglios, cualquiera mayor de 0.2 cm y menor de 2 cm en su diámetro mayor
pN1biii	Extensión del tumor más allá de la cápsula de un ganglio linfático metastásico menor de 2 cm. en su diámetro mayor
pN1biv	Metástasis a un ganglio linfático de 2 cm o más en su diámetro mayor
pN2	Metástasis a ganglios axilares ipsi laterales que están fijos uno a otro o a otras estructuras
pN3	Metástasis a ganglios linfáticos de la mamaria interna o supraclaviculares ipsilaterales
METASTASIS	
Mx	No puede ser valorado la presencia de metástasis distantes
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia (incluye metástasis a ganglios supra claviculares ipsi lateral)

ETAFIFICACION TNM DE CANCER DE MAMA SEGÚN EL CONSENSO DE LA AJCC ENERO 2003	
TUMOR PRIMARIO	
Tx	Tumor primario que no puede ser valorado
T0	Sin evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ: carcinoma intraductal, carcinoma lobulillar in situ o Enfermedad de Paget's del pezón sin tumor
Tis DCIS	Carcinoma intraductal in situ:
LCIS	Carcinoma lobulillar in situ
Paget is.	Enfermedad de Paget's del pezón sin tumor
T1	Tumor de 2 cm o menos en su diámetro mayor
T1 mic.	Microinvasión 0.1 cm o menos en su diámetro mayor
T1a	Màs de 0.1 cm y menos de 0.5 cm. En su diámetro mayor
T1b	> de 0.5 cm, pero no más de 1 cm en su diámetro mayor
T1c	> de 1 cm, pero no más de 2 cm en su diámetro mayor
T2	Tumor mayor de 2 cm pero no más de 5 cm en su diámetro mayor
T3	Tumor mayor de 5 cm en su dimensión mayor
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a pared torácica o piel
T4a	Extensión a la pared torácica
T4b	Edema (incluyendo peau d' orange), ulceración de la piel de la mama o nódulos cutáneos confinados a la misma mama. En otras palabras, extensión a la piel
T4c	Ambos (T4a y T4b)
T4d	Carcinoma inflamatorio
COMPROMISO DE GANGLIOS LINFATICOS	
Nx	Ganglios linfáticos regionales no valorables
N0	Sin metástasis a ganglios regionales
N1	Metástasis a ganglios axilares ipsi laterales móviles
N2	Metástasis a ganglios axiales fijos uno a otro o en conglomerados, axilares ipsilaterales fijos a una u otra estructura, solo en * ganglios mamarios internos ipsilaterales clínicamente evidentes
N2a	Metástasis a ganglios axilares ipsilaterales fijos a una u otra estructura
N2b	Metástasis solo en * ganglios mamarios internos ipsilaterales clínicamente evidentes
N3	Metástasis en ganglio (s) supraclavicular (es) ipsilateral
* Los ganglios linfáticos mamarios ipsilaterales y en presencia de ganglios axilares metastásicos; or metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales con o sin ganglios axilares o mamarios internos con compromiso evidentes	
METASTASIS	
Mx	No puede ser valorado la presencia de metástasis distantes
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

pTNM ETAPA SEGÚN REPORTES DE PATOLOGÍA CONSENSO 2003	
pNx	Ganglios linfáticos regionales que no pueden ser valorados (no se realizó estudio histopatológico)
pN0	Sin metástasis a ganglios linfáticos regionales y no contiene células tumorales aisladas. **
pN1	Metástasis a ganglios axilares ipsi laterales móviles
pN1a	Únicamente micro metástasis (ninguno mayor de 0.2 cm)
pN1b	Metástasis a ganglios linfáticos cualquiera mayor de 0.2 cm
pN1bi	Metástasis de 1 a 3 ganglios, cualquiera mayor de 0.2 cm en su dimensión mayor
pN1bii	Metástasis de 4 o más ganglios, cualquiera mayor de 0.2 cm y menor de 2 cm en su diámetro mayor
pN1biii	Extensión del tumor más allá de la cápsula de un ganglio linfático metastásico menor de 2 cm. en su diámetro mayor
pN1biv	Metástasis a un ganglio linfático de 2 cm o más en su diámetro mayor
pN2	Metástasis a ganglios axilares ipsi laterales que están fijos uno a otro o a otras estructuras
pN3	Metástasis a ganglios linfáticos de la mamaria interna o supraclaviculares ipsilaterales
ITCs	** Nota: El término células tumorales aisladas (Isolated Tumor Cell ITC) se define por la presencia un grupo de células o pequeños conglomerados celulares menores a 2 mm, usualmente detectados solo por inmunohistoquímica (IHC) o métodos moleculares pero que se pueden verificar con coloración de H&E. ITCs Usualmente no demuestra evidencia de actividad maligna podría significar por ej. la proliferación o reacción estromal.
pN0(i-)	No hay ganglios metastásicos histologicamente, IHC inmunohistoquímica negativa
pN0(i+)	No hay ganglios metastásicos histologicamente, IHC inmunohistoquímica positiva, conglomerado celulares de diámetro no más 0.2 mm.
pN0(mol -)	No hay ganglios metastásicos histologicamente, métodos moleculares negativos (RT - PCR)
pN0(mol +)	No hay ganglios metastásicos histologicamente, métodos moleculares positivos (RT-PCR)
Esta clasificación está basada sobre la disección ganglionar axilar con o sin disección del ganglio sentinela. La clasificación basada solamente la disección del ganglio sentinela con o sin subsecuente disección ganglionar axilar se denomina (sn) de "sentinel node," por ejemplo: pN0(i+) (sn). RT-PCR: reverse transcriptase/polymerase chain reaction.	
pN1	Metástasis en 1 a 3 ganglios axilares, y/o en cadenas mamarias internas con enfermedad microscópica detectada por disección del ganglio sentinela, pero no**
pN1mi	Micrometástasis (mayor a 0.2 mm, y menor de 2.0 mm)
pN1a	Metástasis en 1 a 3 ganglios axilares
pN1b	Metástasis en cadena mamaria interna con enfermedad microscópica detectada por disección del ganglio sentinela, pero no **
pN1c	Metástasis en 1 a 3 ganglios axilares y mamaros internos con enfermedad microscópica detectada por disección del ganglio sentinela pero no.**
pN2	Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares, o en * mamaros internos
pN2a	Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares (con al menos un conglomerado tumoral mayor de 2.0 mm)
pN2b	Metástasis en * ganglios mamaros internos, o metástasis en la disección axilar
pN3	Metástasis en 10 o más ganglios axilares, o en ganglios infraclaviculares, o en * ganglios mamaros internos y 1 o más ganglios axilares positivos; o en más de 3 ganglios linfáticos axilares con metástasis microscópica clínicamente negativa en ganglios mamaros internos; o en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales.
pN3a	Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares (con al menos un depósito de células tumorales de más de 2.0 mm), o metástasis a los ganglios linfáticos infraclaviculares
pN3b	Metástasis en * ganglios mamaros internos ipsilaterales o 1 o más ganglios linfáticos axilares positivos; o más de 3 ganglios linfáticos axilares y enfermedad microscópica en ganglios mamaros internos detectados por disección de ganglios entinela, pero no.**
pN3c	Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales
* Clínicamente aparente se define como: detectado por estudios de imagen (excluyendo a la gamagrafía) o por examen clínico.	
** Clínicamente no aparente se define como no detectado por estudios de imagen (excluyendo la gamagrafía) o por exmaen clínico.	

obviamente repercute en la disminución de la sobrevida.

Concentración elevada de catepsina D tiene peor pronóstico que los que tienen bajos niveles, sin tomar en cuenta la positividad o negatividad de los ganglios.

RESUMEN DE LA ETAPIFICACION EN CANCER DE MAMA 1997					
	N0	N1	N2	N3	M1
T1	I	IIA	IIIA	IIIB	IV
T2	IIA	IIIB	IIIA	IIIB	IV
T3	IIIB	IIIA	IIIA	IIIB	IV
T4	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IV
M1	IV	IV	IV	IV	IV

RESUMEN DE LA ETAPIFICACION EN CANCER DE MAMA 2003					
	N0	N1	N2	N3	M1
T1	I	IIA	IIIA	IIIC	IV
T2	IIA	IIIB	IIIA	IIIC	IV
T3	IIIB	IIIA	IIIA	IIIC	IV
T4	IIIB	IIIB	IIIB	IIIC	IV
M1	IV	IV	IV	IV	IV

TRATAMIENTO

CIRUGIA CONSERVADORA DE MAMA Y RADIOTERAPIA

CIRUGIA CONSERVADORA

La incisión se deberá realizar inmediatamente sobre el tumor, según la mamografía.

En la parte superior de la mama, la incisión debe ser curvilínea. No es necesario remover la piel, excepto en los tumores muy superficiales.

Debe preservarse la grasa subcutánea y minimizar el uso de flaps de piel.

La hemostasia debe ser meticulosa, para evitar hematomas que dificulten el seguimiento.

El mejor resultado cosmético se obtiene con lumpectomía y aproximación de los bordes.

La incisión debería ser cerrada con sutura subcuticular.

Cuando la disección axilar es realizada, una incisión separada debería ser realizada. Una

incisión curvilínea en el hueco axilar da mejores resultados cosméticos.

RADIOTERAPIA

El equipo de megavoltage con 6-MV es considerado ideal para estos pacientes.

La planeación y simulación de campos tangenciales, limita el volumen pulmonar a tratar. Se puede utilizar materiales compensatorios para homogeneizar las dosis. En pacientes con 0-3 ganglios positivos, con adecuada disección el campo axilar no es necesario.

En pacientes que se les administra un tercer campo, este debería ser a nivel de los campos tangenciales.

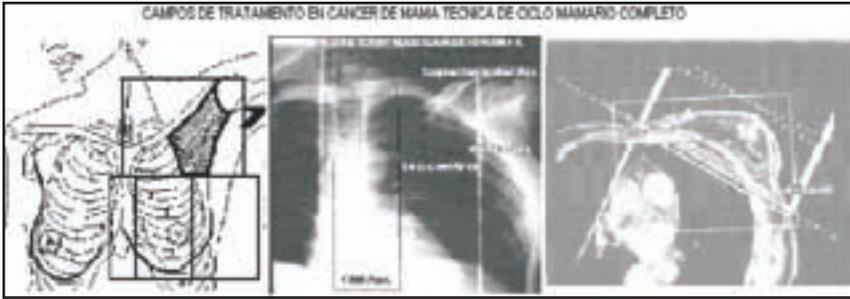
La dosis total a indicarse sería de 45-50 Gy en 1.8-2 Gy por día. Un refuerzo de 10-15Gy al área del tumor primario, en pacientes con márgenes positivos.

TILECTOMIA Y RADIOTERAPIA EN TUMORES T1, T2 DE MAMA

En 1992 el NCI, publica la monografía sobre este tema, estableciendo resultados similares entre un tratamiento radical con mastectomía y disección axilar comparado con un tratamiento conservador consistente en lumpectomía, disección axilar y radioterapia. Sin embargo debe hacerse una cuidadosa selección de pacientes, como son:

1. Aquellas pacientes psicológicamente preparadas para tratamiento conservador.
2. Pacientes con tumores menores de 5 cm. y debe hacer una buena relación mama tumor.
3. Pacientes con factores de riesgo de recurrencia no son candidatas a cirugía conservadora, y en este grupo se incluyen:
 - a) Componente intraductal prominente.
 - b) Pobre diferenciación del tumor.
 - c) Bordes comprometidos con componente intraductal.

Los pacientes con estos tres factores de riesgo, la recurrencia fue del 37%, mientras que con dos factores fue del 11 %, con solo un factor



fue de 9%, y sin un factor de riesgo fue de 0%. A su vez la radioterapia de refuerzo (boost), no reduce significativamente la tasa de recurrencia (34% vs. 49%).

TRATAMIENTO DE LOS GANGLIOS AXILARES

Aproximadamente 22% a 40% de las pacientes con carcinoma de mama, y ganglios axilares clínicamente negativos, son positivos al estudio patológico. Incluso en pacientes con etapas tempranas el riesgo de recurrencia es del 21%, y los ganglios son positivos al estudio patológico en un 20% a 30%.

La tasa de sobrevida dependiendo del nivel ganglionar afectado varía de: 87%, 75%, y 36%, para los niveles I, II, y III, respectivamente. El riesgo de recurrencia en axila después de un disección radical es del 1% a 2%.

En el tratamiento local de los ganglios axilares positivos en nivel II, la cirugía radical está indicada, y la radioterapia debe ser adyuvante, con esto el riesgo de recurrencia a 5 años es del 1.2%.

Los datos obtenidos por **Silverstein** sobre la disección de axila, permiten establecer que aquellas pacientes con tumores catalogados como T1a no ameritan disección radical, mientras los T1b o mayores si lo ameritan.

La experiencia del **Dr. Sarrazin, del Hospital Gustave-Roussy**, al respecto de administrar radioterapia a pacientes con adecuada disección radical de axila, evidencia que a pesar de que hay una

diferencia matemática, en la tasa de sobrevida equivalente al 97% y 84%, para los que se irradiaron y aquellos que no lo hicieron respectivamente, la diferencia no fue estadísticamente significativa, estos resultados fueron confirmados por **Clark**.

La irradiación axilar en pacientes con ganglios linfáticos positivos en pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante es controversial, la irradiación de la axila y fosa supraclavicular, está sujeta a casos seleccionados como son:

- a) Cuatro o más ganglios axilares positivos.
- b) Compromiso de la cúpula de la axila.
- c) Gran extensión tumoral extracapsular.

Aun cuando los pacientes vayan a recibir quimioterapia adyuvante. La radioterapia a la pared torácica en etapas tempranas del carcinoma de mama no se justifica, inclusive en enfermedad etapa III resecable.

TRATAMIENTO CLINICO DEL CANCER TEMPRANO DE MAMA

Al momento del diagnóstico, algunas mujeres pueden tener micro metástasis, con el tiempo un significativo número de pacientes podrían desarrollar enfermedad metastásica, aunque con la cirugía y la radioterapia estén potencialmente curadas. La quimioterapia tiene por objeto erradicar aquellos depósitos de células cancerosas. Basados en los factores pronósticos ya mencionados, se puede saber cuáles pacientes tienen mayor o menor riesgo de desarrollar metástasis y otros factores pronóstico potenciales o de predicción deben considerarse.

Por los años de 1990, el **Grupo Colaborador de estudios en Cáncer de Mama** publicó una revisión consolidada de los estudios randomizados utilizando la técnica de meta-análisis.

FACTORES PREDICTIVOS Y POTENCIALES de PRONOSTICO EN CANCER DE MAMA
1. HER2/C-ERBb2 (receptor tirosin cinasa del EGF familiar)
2. Índice mitótico
3. Evidencia histológica de Invasión vascular
4. Microinvasión vascular y otros factores incluyendo factor de crecimiento endotelial o angiogénesis)
5. p53 status (alteraciones en el gen supresor tumoral TP53
6. Proto-oncogen bcl-2 humano

TERAPIA HORMONAL

Tamoxifen un antagonista estrogénico en mama, pero agonista estrogénico en hueso y endometrio, se lo ha utilizado como terapia adyuvante a dosis de 20 mg día por 5 años, en pacientes post menopausicas y con receptores estrogénico positivos. (*Wallwiener, Boccardo*) El beneficio en pacientes con tumores pequeños sin embargo no ha sido provado. No se recomienda en pacientes con receptores negativos.

En mujeres premenopausicas con receptores positivos se puede utilizarlo, pero una alternativa es la ablación ovárica, ya sea quirúrgica o con radioterapia, con un similar beneficio que la quimioterapia. La combinación de las dos opciones (ablación ovárica y quimioterapia) no han demostrado una ventaja adicional.

Otros agentes hormonales como los inhibidores de la aromatasa, se han probado como adyuvantes o neoadyuvantes (*Dixon*). El reporte preliminar del estudio **ATAC** (**A**rimidex, **T**amoxifen, **A**lone or in **C**ombination) del 2001, en 9.366 pacientes

post menopausicas, comparando anastrozole vs. Tamoxifen a con un promedio de seguimiento de 3 meses, el grupo que recibió anastrozole tuvo una mejor sobrevida y también mejor tolerado que el grupo control. (**Baum**)

QUIMIOTERAPIA

El papel de la quimioterapia. ha tenido su impacto en la reducción del riesgo de recurrencia de la enfermedad. Los esquemas con antraciclinas han demostrado un pequeño pero significativo beneficio sobre el esquema CMF (ciclofosfamida, metotrexate, 5 Fu). A pesar de todo, el riesgo de recaída es alto en las pacientes con compromiso metastásico de los ganglios axilares.

El consenso de la terapia adyuvante del Instituto Nacional de la Salud, desarrollado en Noviembre del 2000, considera que la terapia adyuvante debe ser considerada en pacientes con carcinoma ductal o lobulillar con un tumor igual o mayor a 1 cm. La quimioterapia había demostrado que provee un beneficio en la sobrevida en mujeres pre y post menopausicas de hasta 70 años, con excepción de las lesiones menores a 1 cm. En pacientes más ancianas el esquema de CMF puede ser una alternativa. (ABRAHAMS, CRIVELLARI, **EBCTCG**)

En mujeres pre-menopausicas con receptores positivos y factores de bajo riesgo de recaída, la quimioterapia o la hormonoterapia, o ambas, pueden ser apropiadas. Las mujeres post menopausicas con tumores y receptores hormonales positivos, y con factores de bajo riesgo pueden recibir hormonoterapia u hormonoterapia más quimioterapia.

Las mujeres pre y post menopausicas con factores de riesgo moderado o alto, se beneficiarán de una terapia combinada de hormonoterapia y quimioterapia. Las pacientes pre y post menopausicas con factores de riesgo alto de recurrencia, debe recibir un régimen de antraciclinas y/o taxanes.

Para las pacientes con sobre expresión del oncogen HER2, se beneficiarán de esquemas con doxorubicina y por supuesto con el anticuerpo monoclonal específico Trastuzumab (Herceptin) (**MENARD, THOR**).

CONCLUSIONES DEL "EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP" SOBRE QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

1. LA QUIMIOTERAPIA MEJORA LA SOBREVIDA GLOBAL Y LIBRE DE ENFERMEDAD
2. LA POLIQUIMIOTERAPIA OFRECE UN A MEJOR SOBREVIDA QUE LA MONOQUIMIOTERAPIA
3. MULTIPLES CICLOS SON MAS EFECTIVOS QUE UN SOLO CICLO
4. LA DURACION DE LA QUIMIOTERAPIA ENTRE 3-6 MESES, PROVEE UN BENEFICIO OPTIMO
5. LOS ESQUEMAS CON ANTRACICLINAS PROVEEN UNA MEJOR SOBREVIDA QUE LOS ESQUEMAS COMO CMF

Los taxanes son los agentes mas activos en el tratamiento de del cáncer metastásico de mama (**SEIDMAN**). La combinación de taxanes con antraciclinas debe considerarse como el régimen de primera elección.

El estudio CALGB 9344, que aleatorizó 3.170 pacientes con ganglios negativos con cáncer de mama a recibir 4 ciclos de AC o 4 ciclos de AC seguido de 4 ciclos de Paclitaxel. En 1998, cuando se hacía el reporte preliminar con una mediana de seguimiento de 21 meses, se demostró que paclitaxel estaba asociado a una reducción de la tasa de recurrencia del 22%, y de la mortalidad del 26%.

Sin embargo cuando la mediana de seguimiento fue de 52 meses, las tasas de recurrencia y mortalidad habían disminuido a 13 y 15% respectivamente, y la mejoría de la sobrevida fue solo marginalmente mejor.

Similares resultados se emitieron en el estudio del NASBP B-28

RADIOTERAPIA EN CANCER DE MAMA

Las radiaciones ionizantes han sido utilizadas desde el siglo pasado en el tratamiento del carcinoma de mama, inmediatamente un año después del descubrimiento de los rayos X, Emil Grubbe (un estudiante de medicina de Chicago) en 1896, recibe una paciente con carcinoma de mama, por cuanto éste había notado que un daño en sus manos al exponerse a denominado tubo de Crookes, en ese entonces solo se deducía que unos rayos invisibles podían también dañar al tumor del seno de dicha paciente.

RADICAL POST-CIRUGIA CONSERVADORA

La radioterapia ha sido una de las modalidades sustanciales del tratamiento del carcinoma de mama, sobre todo cuando la tendencia actual es hacer cirugía conservadora más radioterapia, pues el consenso del NCI determina las ventajas de dicho tratamiento:

- 1.- Excelente resultado cosmético.
- 2.- Adecuado control local.

Sin embargo es la paciente la que debe escoger la modalidad de tratamiento.

Tres estudios avalizan esta corriente: el de **Veronesi de Milán, el de Sarrazin del Instituto Gustave Roussy, y el de Fisher del NASBP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project)** El grupo de Milán comparó la mastectomía radical vs. cuadrantectomía más radioterapia 5000 cGy. e incluyeron pacientes con tumores de más de 2 cm, sin localización central, y sin adenopatía palpable.

El grupo del NASBP incluyó mlesiones de hasta de 4 cm, y sin localización central, sin afección a piel o pezón y si tenían ganglios palpables, se excluían los que estabn fijos, a los que realizaron lumpectomía con márgenes libres de tumor, más radioterapia comparada

AGENTES MAS COMUNMENTE USADOS EN EL TRATAMIENTO DEL CANCER METASTASICO DE MAMA		
QUIMIOTERAPIA	HORMONOTERAPIA	NUEVOS AGENTES
ANTRACICLINAS TAXANES CICLOFOSFAMIDA METHOTREXATE 5-FLUORURACILO CAPECITABINE VENORELBINE GEMCITABINE MITOXANTRONE MITOMICINA C ETOPOSIDO PLATINO	ANTIESTROGENOS 1. TAMOXIFENO 2. TOREMIFENE 3. FUVESTRANT 4. OTROS INHIBIDORES DE LA AROMATASA 1. ANASTROZOL 2. LETROZOL 3. AXEMESTANE ABLACION OVARICA PROGESTINAS ANDROGENOS	TRASTUZUMAB INHIBIDOR DE LA TIROSIN CINASA DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMICO INHIBIDORES DE LA FARNESTIL TRANSFERASA ANTI RAS MODULADORES DE LA CICLIN CINASA DEPENDIENTE (FLAVOPIRIDOL) ANTICUERPO MONOCLONAL HUMANIZADO RECOMBINANTE PARA FACTOR DE CRECIMIENTO CELULAR VASCULAR ENDOTELIAL INHIBIDORES DE LA METALOPROTEASA DE LA MATRIZ EPOTILONES DOXORUBICINA LIPOSOMAL

con mastectomía radical con y sin radioterapia, y no encontraron una diferencia significativa en la sobrevida global ni en la sobrevida libre de enfermedad de los tres grupos.

La recurrencia local sin embargo fue mayor en el grupo que no había recibido tratamiento con radioterapia. Todos los pacientes con ganglios positivos recibieron quimioterapia. Las contraindicaciones para cirugía conservadora incluyen:

- 1.- Microcalcificaciones diseminadas.
- 2.- Inadecuado relación tumor/mama.
- 3.- Cosmésis inadecuada de la paciente (mamas grandes en las que la reproductibilidad de la radioterapia no sea posible)
- 4.- Fijación del tumor a la piel o la pared del tórax.
- 5.- Enfermedad colágeno vascular.
- 6.- Decisión voluntaria de la paciente por radiofobia.
- 7.- Incompetencia médica de dicho tratamiento.

RADIOTERAPIA DESPUES DE MASTECTOMIA RADICAL MODIFICADA

Tradicionalmente la radioterapia no se consideraba como un tratamiento adyuvante, dado que la quimioterapia si podía ejercer un

adecuado control sobre las metástasis a distancia, también podía ejercer un buen control local. Más las recurrencias locales con esta modalidad han sido documentadas.

Fletcher ha definido los pacientes con riesgo de recurrencia local:

- 1.- Tumores mayores de 5 cm.
- 2.- Márgenes comprometidos.
- 3.- Fijación a la piel o pared.
- 4.- Invasión al espacio perineural o perivascular.
- 5.- Localización central o medial.
- 6.- Afección de la cadena mamaria interna.

Dos estudios han demostrado el beneficio de la radioterapia post-operatoria en carcinoma de mama post-mastectomía

TÉCNICAS DE TRATAMIENTO CONSERVADOR (ESCISIÓN LOCAL, MASTECTOMIA SEGMENTARIA, O CUADRANTECTOMIA)

La mama debe radiarse con campos tangenciales.

El volumen de tratamiento se define:

-MARGEN SUPERIOR DEL CAMPO MAMARIO: Angulo de LOUIS, o segundo arco intercostal, si es que se va a tratar con un campo supraclavicular también, o debe incluir la clavícula si no se va a dar ese campo adicional.

ESTUDIOS COMPARATIVOS RANDOMIZADOS DE LA EFICACIA DE LA CIRUGIA CONSERVADORA CON MASTECTOMIA RADICAL		
AUTOR	C.CON.S + RT	C.RAD + RT
	% SV 5 años	% SV 5 años
SARRAZIN (IGR) E I/II	95	91
FISHER (NASBP) E I	92	82
E II	75	66
VERONESI (MILAN) E I	90	90

-MARGEN INTERNO DEL CAMPO MAMARIO: Un centímetro fuera de la línea media.

-MARGEN POSTEROLATERAL: Dos centímetros atrás del borde de la glándula mamaria, generalmente corresponde a la línea media axilar.

-MARGEN INFERIOR: dos a tres centímetros bajo el surco mamario.

DOSIS y ENERGÍA

La dosis mínima requerida del tumor es de 50 Gy, a toda la mama, con una protacción para 5-6 semanas (fracciones de 1.8-2 Gy por día, 5 días a la semana). Dosis de 46.8 Gy son preferidas en pacientes con mamas péndulos o cuando la irradiación es combinada con quimioterapia.

- La energía utilizada de preferencia es rayos X de 4-6 MV, energías mayores a 6 MV pueden sobre irradiar los tejidos superficiales, pero permiten una adecuada irradiación de glándulas mamarias grandes.

Boost al sitio del tumor

- Tumor residual o márgenes comprometidos.
- La dosis a administrarse es de 10-20 Gy.
- No se recomienda el Boost a pacientes post-menopausicas, con tumores menores a 1 cm, ausencia de carcinoma intraductal, márgenes quirúrgicos negativos, ausencia de necrosis, y tumores de bajo grado.
- Comparando el Boost con bomba externa y braquiterapia, no hay una diferencia estadis-

ticamente significativa en la tasa de recurrencia. $p=0.6$ tanto en estadio I, como en estadio II.

-Los resultados cosméticos obtenidos con electrones o fotones son mejores a los obtenidos con implantes de iridio.

Campo supraclavicular

- El margen inferior es el superior del campo mamario.
- El margen interno es un centímetro fuera (cruzando) a la línea media.
- El margen superior se extiende desde el engrosamiento tirocricoide, pero puede extenderse a la apófisis mastoides, hacia afuera.
- El campo externo es un línea vertical que baja al campo mamario en la línea axilar anterior.
- Debe protegerse la laringe, y la cabeza humeral.
- La dosis total es de 46 Gy (2 Gy por día, 5 días a la semana por 5-6 semanas).

Campo axilar

- El margen superior e interno esta dado por la clavícula hasta la unión del tercio medio con el interno y una línea que incluye 1.5 a 2 cm. de pulmón según la placa de tórax.
- El margen inferior es el mismo del borde inferior del campo supraclavicular.
- El margen lateral es la línea axilar posterior.
- El margen supero externo es una línea que bordea la cabeza humeral.

Campo mamario interno

- Se recomienda esta campo solo cuando el tumor afecta a los cuadrantes internos y que tienen más de 3 cm. de diámetro.
- El margen interno es la línea media.
- El margen lateral es 5-6 cm fuera de la línea media.
- El margen superior es el borde inferior del campo supraclavicular.
- El margen inferior es la apéndice xifoides.
- Si no se va a dar otros campos el margen superior esta sobre la cabeza de la clavícula.
- La dosis a administrarse es de 45-50 Gy (11.8 a 2 Gy pos día), calculados a 4-5 cm. de la superficie. El uso de fotones (16 Gy) combinados con electrones (30 Gy),

disminuye la irradiación a pulmón.

FACTORES QUE INFLUYEN EN EL CONTROL TUMORAL

- Escisión del tumor.
- Técnica y dosis de radiación.
- Boost al sitio primario del tumor.
- Márgenes quirúrgicos en el tumor primario.
- Técnica quirúrgica.
- Estado del tumor primario y ganglios linfáticos.
- Recurrencia regional de los ganglios linfáticos.

**REFERENCIAS
BILIOGRAFICAS**

1.- Matthew J. Ellis , LETROZOLE IS MORE EFFECTIVE NEOADJUVANT ENDOCRINE THERAPY THAN TAMOXIFEN FOR ErbB 1 AND/OR ErbB 2 POSITIVE ESTROGEN RECEPTOR-POSITIVE PRIMARY BREAST CANCER: EVIDENCE FROM A PHASE III RANDOMIZED TRIAL. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 19,N-18 Sept 15,2001: 3808-3816

2.E.Warner, COMPARISON OF BREAST MAGNETIC RESONANCE IMAGING, MAMMOGRAPHY, AND ULTRASOUND FOR SURVEILLANCE OF WOMEN AT HIGH RISK FOR HEREDITARY BREAST CANCER. *Journal of Clinical Oncology*,Vol 19,N-15,August 1,2001: 3524-3531.

3.- EBCTCG : EARLY BREAST CANCER . *The Lancet* Vol 352.Sept.19,1998:930-942.

4.- FowbleB. POSTMASTECTOMY RADIATION. *Cancer* 1979, vol 79: pp. 1061-1064

5.- Ecog Ilson E. J. PAPEL DE LA RADIOTERAPIA EN EL MANEJO DEL CARCINOMA DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO OPERABLE. *Cancer* vol. 79 No. 6 marzo 1997: pp. 1138-1149

6.- Overgaard M, M. D, POSTOPERATIVE RADIOTHERAPY IN HIGH. RISK

PREMENOPAUSAL WOMWN WITH BREAST CANCER WHO RECEIVE ADJUVANT CHEMOTHERAPY *The New England Journal of Medicine*. Vol, 337No.14 October 2, 1997: pp. 949-955

7.- Simposio. CANCER DE MAMA PRIMER CONSENSO NACIONAL SOBRE TRATAMIENTO DEL CANCER MAMARIO. *Cirujano gENeral* Vol 19# 3 Jul- Sept. 1997: pp. 136-43

8.- Vicini F. RESULTADO A LARGO PLAZO DEL TRATAMIENTO CON BRAQUITERAPIA INTERSTICIAL EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA TRATADOS EN FORMA CONSERVADORA. *Radiation Oncology Biol. Phys.* Vol 37 NO. 4 1997: pp. 845-852

9.- Kiran Metha, M.D. and Bruce G. Halfy, M.D. LONG TERM OUT CAME IN PATIENTS WITH FOUR OR MORE POSITIVE LYMPH NODES TREATED WITH CONSERVATIVE SURGERY AND RADIATION THERAPY. DEPARTAMENTO DE RADIOTERAPIA, UNIVERSIDAD DE YALE ESCUELA DE MEDICINA. *Int. J. Radiation Oncology Biol: Phys*, vol. 35 No. 4, pp.679-685. 1996

10.- Fowble BL, Solin L.J: schutte DJ. Etal, TEN YEAR RESULTS OF CONSERVATIVE SURGERY AND IRRADIATION FOR STAGE I AND II BREAST CANCER. *Int J.RRadiat ancol bolPhys*. 1991;21: 269-277.

11.-Helverson J.Kare, Tayloy E.Perez A. MANEJO REGIONAL DE LOS GANGLIOS Y PATRONES DE JALLE DESPUES DE CIRUGIA CONSERVADORA Y RADIOTERAPIA PARA ESTUDIOS I Y II DE CANCER DE MAMA *Radiation oncology Biol. Phys.* (1993) vol26: pp. 593-599

12.- Jones. D. Gupta S. K. Attanoos R. L. Morgan J. M Mansel R. E. A CRITICAL APPRAISAL OF SIX MODERN CLASIFICATIONS OF DUCTAL CARCINOMA IN SITER OF THE BRAST. (DC1S): CORRELATION WITH GRADE OF ASSOCIATED INVASIVE CARCINOMA (1996) 29,: 397-409

- Blackwell Science Ltd, Histopatolgy
- 13.- Silver. S.A, M.D. Fattaneh A. Tavassoli, M. D. MAMMARY DUCTAL CARCINOMA IN SITER WITH MICROINVASION American Cancer Society. June 15, 1998/ vol. 82, No. 12 pp. 2382- 2390
 - 14.- Gabriel N. Horto Bagy 1, M.D. TREATMENT OF BREAST CANCER The new England Journal of Medicine, October 1, 1998 vol. 339 No. 14: pp. 974-984
 - 15.- Neller B, Demange L, Rigaud C, Fernandez A, QUE RESTE- T ILDES INDICATIONS DE MASTECTOMIE TOTALE POUR CANCER ? REMAINING INDICATIONS FOR TOTAL MASTECTOMY IN BREAST CARCINOMA. Bull cancer 1998 ; vol 85 # (9) : pp. 755-62
 - 16.- Didier Cover, M. D. Jocelyne Jacquemier, M. D., Guilles Houvenaeghel, M. D., Patrice Viens, M.D., Brigitte Puig, M.D., Valerie- Jeanne Barobu, M.D., Michel Resbent, M.D. and Dominique Maraminchi, M.D. LOCAL AND DISTANT RECURRENCE AFTER CONSERVATIVE MANAGEMENT OF VERY LOW RISK BREAST CANCER ARE DEPENDENT EVENTS : A 10 YEAR FOLLOW- UP. Int J. Radiation Oncology Biolgy Physics 1998, Vol. 41, No. 4; pp. 801-807
 - 17.- Couteau C, Chevallier B., Bastit P LA CHIMIOThERAPIE DANS LE TRAITEMENT DES METASTASES CEREBRALES DES CARCINOMES MAIN MAIRES, Bull Cancer (1994) 81, 226-229
 - 18.- Man C. fung, M.D., Delray Schultz, Ph.D., Lawrence J. Solim, M.D. BILATERAL BREAST CANCER TREATED WITH BREAST CONSERVING SURGERY AND DEFINITIVE IRRADIATION. I. J. Radiation Oncology biology Physics, Vol. 36, No. 1 Supplement.
 - 19.- Robert R. Kuske, Dorothy Hamden, Rachel Bischoff, Gist H Harr, Barbara B, Fineberg, THE IMPACT OF EXTRACAPSULA AXILLARY NODEL OF RECURRENCE AND SURVIVAL FROM BREAST CANCER. I. J. Radiation Oncology, Biology Physics (1996) vol 36 #1 Supplement
 - 20.- BJ. Fisher, M.D., FE Perera, M.D., A-L. Cooke, M.D., A. Opeitum, M.D. LONGTERM FOLLOW- UP OF AXILLARY NODE POSITIVE BREAST CANCER PATIENTS RECEIVING ADJUVANT SYSTEMIC THERAPY ALONE. PATERN OF RECURRENCE I.J. Radiation Oncology Biology Physics (1996 vol. 36 No. 1 supplement.
 - 21.- Henning willers, M.D., F Wurschmidt. M.D, I. Jamik, M.D., H Buneimann, M.D., H.P. Heilmann, M.D. COMBINED CONSERVATIVE SURGERY, CHEMOTHERAPY AND RADIATION THERAPY IN TREATMENT OF THE BREAST CANCER PATIENT: THE INFLUENCE OF THE INTERVAL BETUBEN SURGERY AND START OF IRRADIATION. I. J. Radiation Oncology Biology Physics (1996) Vol. 36 # 1: Supplement.
 - 22.- T.J. Whelan, RM. Clark, MN Levine, A. Willian, P Mc Culloch, M Lipa, RH Wilkinson. THE EFFECT OF DELAY IN INITIATING RADIOTHERAPY POST- LUNIPECTOMY ON LOCAL BREAST RECURRENCE. L.J. Radiation Oncology, Biology Physics 1996 vol 36 #1 Supplement.
 - 23.- Christine L. Carter, PHD, MPH, Carol Allen, PHD and Donald E. Henson, M.D.: RELATION OF TUMOR SIZE, LYMPH NODE STATUS, AND SURVIVAL IN 24, 740 BREAST CANCER CASES. Cancer, 1989, 63: 181-187
 - 24.- Jhon Libbey Eurotext: LE CANCER DU SEIN Bull Cancer 1997, 84 (1) : 107-116
 - 25.- Joseph Ragaz, Stewart M. Jackson, Nttule, Ian H. Plenderleith, John J. Spinelli, Vivian E Basco, Kenneth S.Wilson, Margaret A Knowling, Christopher M.L. Coppin, Marilyn Bradis, Andrew J. Coldman, and Ivo A Divotto: ADJUVANT RADIOTHERAPY AND CHEMOTHERAPY IN NODE POSITIVE PREMENOPAUSAL WOMEN WITH BREAST CANCER. The New England

- Journal of medicine 1997, 337: 956-962.
- 26.- Bedwinek J. TREATMENT OF STAGE I AND II ADENOCARCINOMA OF THE BREAST BY TUMOR EXCISION AND IRRADIATION Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 1981, vol 7; 1553-1559
 - 27.- Karen J Halverson, REGIONAL NODEL MANGEMENT AND PATTERNS OF FAILERU FOLLOWING CONSERVATIVE SURGERY AND RADIATION THERAPY FOR STAGE I AND II BREAST CANCER. I. J. Radiation Oncology Biology Physics vol 26 no. 4 1993
 - 28.- Ragaz J. RADIOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE EN PACIENTES PREMENOPAUSICAS CON CANCER DE MAMA Y GANGLIOS POSITIVOS. The New England Journal of Medicine. Oct 2 de 1997 pag. 956-962
 - 29.-Barbara A Burtness, M.D. MARCADORES HISTOLOGICOS Y PRONOSTICO DEL CANCER MAMARIO EN EL LARGO PLAZO. The Cancer Journal from Scientific American 1997 332-334
 - 30.- Early Breast Cancer Trialist's Collaborative group. BREAST CANCER RADIOTHERAPY. NEJM vol 333, no. 22 July-December 1995, 1444-55
 - 31.- (EBCTCG) Early Breast. Cancer Trialist's Collaborative Group: POLIQUIMIOTERAPIA PARA CANCER DE MAMA TEMPRANA: UNA REVISION DE LOS ESTUDIOS ALEATORIZADOS. The Lancet vol. 352 Sept. 19, 1998
 - 32.- Early Breast Cancer Trialist's Colaborative Group. EFFECTS OF RADIOTHERAPY AND SURGERY IN EARLY BREAST.
 - 33.- Javier García Conde MONOGRAFIAS CLINICAS EN ONCOLOGIA, Ediciones Dayuma, S.A. 1991
 - 34.- N.J. Wald, J. Chamberlain, A. HACKSHAW ON BEHALF OF THE EVALUATION COMMITTEE. EUROPEAN SOCIETY OF MASTOLOGY CONSENSUS CONFERENCE ON BREAST CANCER SCREENING PARIS, 4-5 February, 1993. REPORT OF THE EVALUATION COMMITTEE. Cancer 1994, 81, 825-834.
 - 35.- Jhon M. Kurtz, M.D., Yves Ayme, M.D. Claude Bressac, M.D., Aud Daniel Hans, M.D.: MAMMARY RECURRENCES IN WOMEN YOUNGER THAN FORTY. I.J. Radiation Oncology. Biology. Physics. August 1988, vol. 15, no. 2 pp. 271-276
 - 36.- P. Merviel, J. Salat- Barouk, Suzan: CANCER DU SEIN AU COURS DE LA GROSSESSE. Bull Cancer 1996 ; 83 : 266-275
 - 37.- Abram Recht, M.D., and Mary J. Houlihan, M.D. AUXILIARY LYMPH NODES AND BREAST CANCER. Cancer November 1, 1995, vol. 76 no. 9: pp. 1491-1512
 - 38.- John E Olsen, M.D., Donna Neuberger, Sc.D., Kishan J. Pamdya, M.D., Melvyn P. Richter, M. D., Kennedy W. Gilchrist. M.D., Douglas C. Tormey, M.D., Ph.D., Michael Veeder, M.D., Geoffrey Falkson, M.D. THE ROLE OF RADIOTHERAPY IN THE MANAGEMENT OF OPERABLE LOCALLY ADVANCED BREAST CARCINOMA. Cancer March 15, 1997/ vol. 79 no. 6: 1138-1149.
 - 39.- Y.M. Kirova, F. Fenilhade, E. Calitchi, Y Otmegzguine, L. Chossiere, J.P. Le bourgeois: SARCOMES RADIO-INDUITS APRES RADIOTHERAPIE POR CANCER DU SEIN. Bull Cancer 1996, 83 : 506-511
 - 40.- Veronesi Humberto, A. Goldhirsch, and John Yarnold : BREAST CANCER : 1243-1289.
 - 41.- Irene Gage, M.D., Abram Recht, M.D., Rebeca Gelman, Ph.D., Asa J. Nixon, M.D., Barbara Silver, B.A., Bruce A. Bornstein, M.D. and Jay R. Harris, M.D. LONG- TERM OUTCOME FOLLOWING BREAST- CONSERVING SURGERY AND RADIATION THERAPY. Int. J. Radiation Oncology Biol. Physics., vol. 33, No.2, pp. 245-251, 1995.
 - 42.- Norman Wolmark, M.D. THERAPY OF LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER. Chapter 84. pp. 821-834
 - 43.- Zucali R., Uslenghi C., Kenda R., Bonadoña G.: NATURAL HISTORY AND SURVIVAL OF INOPERABLE BREAST

- CANCER TREATED WITH RADIOTHERAPY AND RADIOTHERAPY FOLLOWED BY RADICAL MASTECTOMY: *Cancer* 37: 1422-1431, 1976
- 44.- Overgaard M., M.D., Juul Christensen, Ph.D., H. Johansen, M.D., A. Nybo-Rasmussen, Ph.D., C. Rose, M.D., P. Van Der Kooy, Ph. D., J. Panduro, M.D., F. Laursen, Ph.D., M. Kjaer, M.D., N.E. Sorensen, Ph.D., C.C. Gadeberg, M.D., M. Hjel m - H a n s e n , Ph.D., Overgaard, M.D., K. West Andersen, Ph. D., and K. Zedeler, Ph. D. EVALUATION OF RADIOTHERAPY IN HIGH- RISK BREAST CANCER PATIENTS. REPORT FROM THE DANISH BREAST CANCER COOPERATIVE GROUP. (DBCG82) TRIAL. *I.J. Radiation Oncology. Biology Physics*, November 1990, vol 19, No. 5 pp. 1121-1124
- 45.- Gage Irene, M.D. RESULTADO DEL SEGUIMIENTO DE LA CIRUGIA CONSERVADORA Y RADIOTERAPIA EN CARCINOMA DE MAMA. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol . 33, No. 2, pp. 245-251, 1995.
- 46.- Bernard Fisher, M.D. Stewart Anderson, Ph.D. CIRUGIA CONSERVADORA EN EL MANEJO DE CA DE MAMA INVASOR Y NO INVASOR: ESTUDIOS DE NSABP REVISTA: *World Journal of Surgery*. 18, 63-69 1.994
- 47.- HELVERSON J. MANEJO REGIONAL DE LOS GANGLIOS Y PATRONES DE FALLA DESPUES DE CIRUGIA CONSERVADORA Y RADIOTERAPIA PARA ESTADIOS I Y II DE CANCER DE MAMA, PEREZ A. CARLOS, et al. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* Vol 26 pp 593-599. 1993
- 48.- RAGAZ J. et al RADIOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE EN PACIENTES PREMENOPAUSICAS CON CANCER DE MAMA Y GANGLIOS POSITIVOS. *The New England Journal of Medicine*. Oct 2 de 1997 pag 956-962
- 49.- VICINI, FRANK A. RESULTADOS A LARGO PLAZO DEL TRATAMIENTO CON BRAQUITERAPIA INTERSTICIAL EN PACIENTES CON CANCER TEMPRANO DE MAMA TRATADOS EN FORMA CONSERVADORA et. al. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* Vol. 37 No.- 4. PP 845-852. 1997
- 50.- Bedwinek John. TREATMENT OF STAGE I AND II ADENOCARCINOMA OF THE BREAST BY TUMOR EXCISION AND IRRADIATION. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 1981, Vol 7, pp 1553-1559.
- 51.- (EBCTCG) EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLABORATIVE GROUP. POLIQUIMIOTERAPIA PARA CÁNCER DE MAMA TEMPRANO: UNA REVISIÓN DE LOS ESTUDIOS ALEATORIZADOS. *THE LANCET* Vol 352. Sept. 19, 1998

GENERALIDADES

Cuando se habla de Cáncer de Pulmón, uno se refiere a dos entidades clínicas sustancialmente diferentes en forma clínica de presentación y tratamiento, estas son: El Carcinoma de Células Pequeñas de Pulmón (CCPP = SCLC en inglés), y el Carcinoma de Células No Pequeñas de Pulmón (CCNPP = NSCLC en inglés).

Para los años de 1920, el cáncer de pulmón era una neoplasia rara, en los 30 se hizo poco frecuente, pero hoy en día, es la primera causa de muerte por cáncer, tanto en hombres como en mujeres, se conoce el tabaco es uno de los factores causantes del cáncer de pulmón, lo cual fue ya descrito en 1955 por Ochsner.

Los estudios epidemiológicos determinaron que desde esa década, éste considerado un grave problema de salud pública. En los Estados Unidos es la primera causa de muerte por cáncer tanto en hombres como en mujeres. Es estimado que 171.900 nuevos casos de Cáncer de Pulmón, fueron diagnosticados en el 2003, y 157.200 pacientes fallecieron debio a esta enfermedad

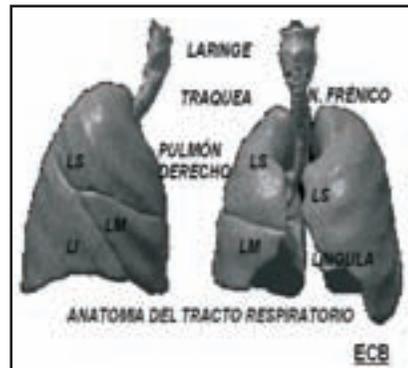
El conocimiento de los eventos moleculares de la carcinogénesis, así como de algunas alteraciones genéticas, probablemente permitirá en este nuevo siglo avisorar mejores días para los pacientes con esta neoplasia, puesto que los resultados a la fecha son modestos, en esta enfermedad potencialmente prevenible.

ONCOANATOMIA

Los pulmones son dos órganos, localizados en la cavidad torácica. El pulmón derecho está constituido por tres lóbulos: superior,

medio e inferior, mientras que el pulmón izquierdo está constituido por dos lóbulos: superior e inferior. Cada lóbulo está separado uno de otro por las cisuras interlobares. La traquea está ocupando el mediastino superior y se bifurca a la altura de la quinta vertebra dorsal. Los hilios pulmonares contienen los bronquios principales, las arterias y venas pulmonares, así como los linfáticos del pulmón. El drenaje linfático del pulmón está constituido por una rica red intersticial que drena a su vez a los ganglios intrapulmonares (de los bronquios secundarios), broncopulmonares (hiliares), mediastinales (para traqueales), supra claviculares o del escaleno. Los ganglios linfáticos mediastinales están divididos en dos grupos:

1. Superior: localizados sobre la bifurcación de la traquea (carina) que incluyen los paratraqueales altos, los pretraqueales, los ganglios retro traqueales, los ganglios paratraqueales bajos (ganglios de la vena ácigos) y el grupo de ganglios localizados en la ventana aórtica.
2. El grupo de ganglios inferior, situados en la región subcarinal y mediastino inferior, que además incluye los paraesofágicos y del ligamento pulmonar.



EPIDEMIOLOGÍA

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer de pulmón alrededor del mundo, tiene un número estimativo 661.000 casos nuevos por año, para ambos sexos, ocupando el segundo lugar después del cáncer de estómago. Cada año en los Estados Unidos, se diagnostican alrededor de 170 mil nuevos casos de cáncer de pulmón y se reportan 155.000 muertes por cáncer de pulmón, que equivale a más muertes que las causadas por cáncer de mama, próstata y colon combinados.

La incidencia de esta enfermedad en los Estados Unidos para el año de 1984 fue de 87 por 100.000, habitantes (la más alta registrada).

La tasa de mortalidad sin embargo, no ha ido a la par con el incremento de la incidencia, pues de 20 en el año de 1950 se ha incrementado a 75 en 1995 para hombres y de 5 a 33 por cien mil para los mismo año en mujeres. Se calcula que 61% de los pacientes fallecidos son varones y 39% son mujeres; sin embargo esta relación era mucho menor en las décadas anteriores, pues en los últimos 30 años se ha triplicado la incidencia de cáncer de pulmón en mujeres.

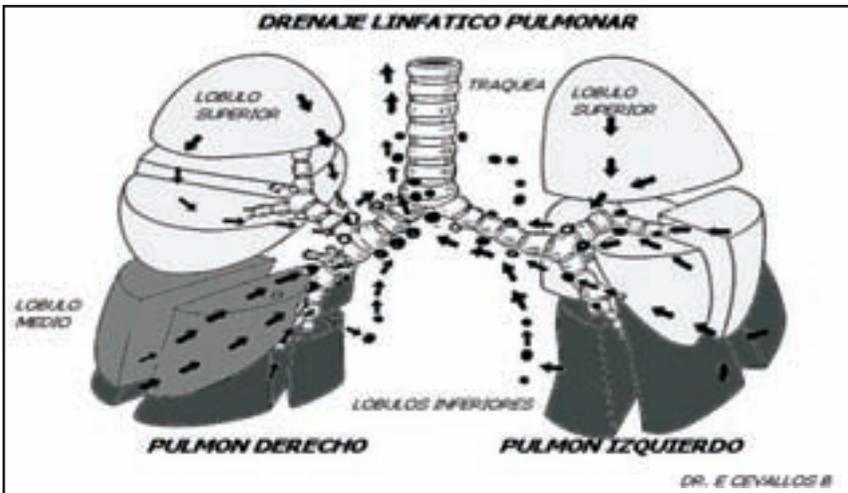
TASA DE INCIDENCIA EDAD-AJUSTADA DE CANCER PULMONAR EN LOS ESTADOS UNIDOS 1987-1991 (Por 100.000)

HOMBRES BLANCOS (2DO LUGAR)	80.7
HOMBRES NEGROS 122.4 (2DO LUGAR)	
MUJERES BLANCAS (2DO LUGAR)	41.3
MUJERES NEGRAS 44.5 (3ER LUGAR)	

De hecho, en la población menor a 40 años, que padecen esta enfermedad la relación es del 55% y 45% para hombres y mujeres respectivamente.

El país con más alta incidencia de cáncer de pulmón es Nueva Zelanda, mientras que de menos incidencia es Gambia.

En México, para el año de 1997, el cáncer de pulmón ocupaba el 7° lugar (2.9%), en frecuencia en la población general, mientras que cuando se analiza por sexo en varones ocupa el 4° lugar (5.6%), y en las mujeres ocupa el 12° lugar (1.5%). En la población del IMSS, independientemente del sexo ocupa el 10° lugar, el 5° lugar en hombres (4.7%) y el 16° lugar en mujeres (1.2%). La edad a la que se presenta esta neoplasia es



entre los 40 y 80 años, y el pico de incidencia es mayor a los 60 años.

De los 279 casos nuevos atendidos en 1997, el 82%, se encontraban en etapas avanzadas (IIIB y IV), y solo el 12% de pacientes fueron sometidos a cirugía con finalidad curativa. El 88% de los pacientes se encuentran vivos con actividad tumoral y ninguno vivo sin actividad, 12% han fallecido con actividad tumoral al mes de seguimiento promedio (rango 1-3 meses).

En el Ecuador la incidencia es de 8.6 y 5.1 por 100.000 habitantes, para hombres y mujeres respectivamente, para el período 1995-1999, y se estima que estas tasa aumenten en los siguientes años. Esta neoplasia ocupa el 6to lugar en el sexo masculino y el décimo tercero lugar en el sexo femenino. El grupo de edad más afecto es sobre los 60 años.

ETIOLOGIA

En lo referente a la patogénesis u origen de las células del cáncer de pulmón se ha postulado

POSIBLE SECUENCIA DE EVENTOS EN LA ETIOPATOGENESIS DEL CANCER DE PULMON	
1.	CARCINOGENESIS + FACTORES AMBIENTALES
2.	MULTIPLES ALTERACIONES CROMOSOMICAS
3.	ACTIVACION DE PROTO ONCOGENES (<i>c-jun</i> AP-1, que regula la transcripción y media la promoción tumoral, <i>c-ras</i> , <i>c-raf-1</i>)
4.	DELECCION DE GENES SUPRESORES DE TUMOR: <i>Rb</i> , <i>p53</i>
5.	ACTIVACION DE LA PRODUCCION DE FACTORES DE CRECIMIENTO
6.	PROMOCION TUMORAL
7.	ACTIVACION DE PROTO ONCOGENES DE IMPORTANCIA EN LA DIFERENCIACION CELULAR A CPCP (<i>c-src</i> , <i>c-myc</i> , <i>L-myc</i>) Y CPCNP (<i>c-sis</i> , <i>c-erbB-2</i> , <i>c-fes</i>)
8.	ACTIVACION DE <i>c-myc</i>
9.	MANIFESTACIONES CLINICAS LOCALES Y DE METASTASIS A DISTANCIA

la teoría de Auerbach, de la existencia de una célula pluripotencial (stem cell), que es la que da origen al resto de células cancerosas, debido a un desarreglo inmunogenético.

Algunos genes han sido implicados en este desorden, y el principal factor externo que actúa como promotor es el tabaco.

Sólo el conocimiento de las bases moleculares permitirá el desarrollo de mejores métodos diagnósticos, etapificación tratamiento y prevención de la enfermedad.

Aunque el tabaco es el principal promotor en esta y otras neoplasias, debido a su alto contenido de amins aromáticas, nitrosaminas que son cancerígenas, y de fenoles o acroleinas que son irritantes, existen varios factores de riesgo involucrados:

1.- **TABAQUISMO:** La tasa de mortalidad se incrementa en relación al número de paquetes que consuma cada pacientes. Se conoce que el tabaquismo, tiene relación directa en función de los múltiples derivados del humo de tabaco como los benzopirenos, azarenos, nitrosaminas, amins aromáticas y otros compuestos inorgánicos, que son agentes cancerígenos y determinan la malignización de las células del árbol bronquial.

FACTORES DE RIESGO Y ASOCIADOS CON CANCER DE PULMON
CONFIRMADOS: TABACO, ARSÉNICO, ASBESTO, ETER C11, ETER C12, GAS MOSTAZA, RADÓN, CROMO, URANIO, NIQUEL, HIDROCARBUROS AROMATICOS POLICICLICOS (GASES DEL DIESEL), CLORURO DE VINILO, RADIACIÓN.
POSIBLES: ACRILONITRILLO, BERILIO, CADMIO, GAS DE CARBÓN O DE LEÑA, VAPOR DE ACEITE DE COCINA, GRASAS DE LA DIETA, COLESTEROL, JABONES, DETERGENTES, LESIONES CICATRICIALES.

RIESGO DE CÁNCER POR NUMERO DE PAQUETES DE TABACO CONSUMIDOS	
NRO. PAQUETES/DIA	RIESGO
MENOS DE ½ PAQUETE	95 %
½ A 1 PAQUETE	108%
1 A 2.2 PAQUETES	229%
MAS DE 2.2 PAQUETES	264%

Esto tiene relación con el tiempo de exposición al mismo, y el riesgo se hace evidente después de los 6 años de tabaquismo. Es de mencionar que los fumadores pasivos corren el mismo riesgo que aquellos fumadores activos. Los fumadores pasivos, sin embargo también tienen un riesgo mayor a padecer cáncer. Es categórico que el 80% de fallecimientos por cáncer de pulmón se debe al tabaquismo.

2.- TUBERCULOSIS: Las cicatrices de la tuberculosis son asiento frecuente de neoplasias, de tal manera que un estudio temprano de lesiones sospechosas como nódulos apicales calcificados pueden permitir un diagnóstico temprano. El riesgo es 5 veces mayor en hombres y 10 veces mayor en mujeres. Otra teoría relaciona la radiación diagnóstica y de control, frecuente para evaluar a estos pacientes, como factor de riesgo.

3.- AMIANTO: (forma fibrosa de varios minerales y silicatos hidratados de magnesio, de naturaleza ignífuga con la que se fabrica la ropa de bomberos, productos aislantes y tuberías de agua caliente). La población expuesta a este agente tiene un riesgo de 6-7 veces superior, que en la población general, el tiempo de exposición también tiene relación, solo un mes de exposición se relaciona con un incremento del mismo incluso 25 años después. Si este factor se asocia a tabaquismo determina un incremento a 53 veces el riesgo de desarrollar cáncer.

4.- RADIACION DE BAJO NIVEL: La exposición al radón, y al di y mono cloro metil-eter sobre todo en pacientes que

trabajan en la industria minera del uranio.

5 . - C O N T A M I N A C I O N

ATMOSFERICA: Que se ha hecho evidente en función de que la población urbana es más afectada que la población rural y se explica por cuanto la combustión de diesel, alquitrán, gasolina, derivados del arsénico (esmaltes y pesticidas), cromo (pinturas), níquel (refinerías), berilio (industria eléctrica, reactores nucleares o sus partes) cobalto, selenio, uranio (mineros) y cadmio determinan un incremento del riesgo de desarrollar cáncer de pulmón. Se estima que este factor puede incrementar el riesgo de cáncer de pulmón en un 2%.

BIOLOGIA MOLECULAR

La carcinogénesis es un proceso que se desarrolla mediante un sin número de eventos que inducen un daño genético, el mismo que está asociado a la activación de protooncogenes y a la supresión de genes tumorales supresores. El resultado de estas anomalías determina ciertas características del tumor, tales como invasividad, diferenciación, respuesta anormal de factores de crecimiento y reguladores del mismo, así como el poder de metastatizar. El daño genético debido a la presencia de carcinógenos puede ser complejo e involucrar inclusive a varios cromosomas, produciendo: deleciones, traslocaciones, trastornos regionales y aneuploidias. Este polimorfismo genético puede afectar la absorción, transporte, activación metabólica o detoxificación de carcinógenos ambientales.

Whang-Peng y col, en 1982 describieron la deleción 3p, que se pensaba era específica para carcinoma de células pequeñas de pulmón, pero posteriormente también se observó en 50% de los tumores de células no pequeñas. Las moléculas localizadas en esta área son, el **oncogen c-raf**, el receptor de la hormona tiroidea **erbA-2**, y el **gen receptor del ácido retinoico Hap-1**.

Algunas aberraciones cromosómicas son

muy frecuentes, en los cromosomas 13 y 17, que comprometen regiones de genes supresores de tumores como el Rb y el p53. Varias alteraciones genéticas han sido postuladas en carcinoma broncogénico, esto incluye la **familia myc, ras, y jun**, varios genes receptores de factores de crecimiento y de genes supresores de tumores como el **Rb y el p53**.

La familia **myc**, incluye 6 miembros funcionales como pseudogenes, que son fosfoproteínas nucleares indispensables para el ciclo celular. Las amplificaciones **c-myc, L-myc, y N-myc**, han sido descritas en Carcinoma de Células Pequeñas de Pulmón (CCPP), así como en el Carcinoma de Células No Pequeñas de Pulmón (CCNPP). La variante **L-myc**, está asociada con un alto poder de metastasis a distancia.

La familia **ras**, incluye 3 genes bien caracterizados, que han sido asociados con carcinoma en el hombre: **H-ras, K-ras, y N-ras**, las aberraciones del gen K-ras han sido asociadas con adenocarcinomas y CCNPP, mientras que los otros dos genes casi no se alteran.

Igualmente se ha identificado que pacientes portadores del gen K-ras en el estudio IV-CCNPP, tiene peor pronóstico. Esta es la razón por la que los nuevos agentes terapéuticos tienden a bloquear este proto oncogen inhibiendo la Fanestil transferasa por ejemplo.

Otros proto ncogenes también han sido asociados con carcinoma de pulmón, el **oncogen jun** es una proteína parte de un complejo llamado **AP-1**, que regula la respuesta y transcripción, a una variedad de estímulos del crecimiento; esto finalmente determina una promoción del tumor. El pulmón normal hay altos niveles de **jun-A y jun-B**, como factores autoreguladores de dicho promoción, pero en presencia de oncogenes como **myc o ras**, se puede inmortalizar una determinada línea celular.

Todos los cánceres de pulmón expresan altos

niveles de **jun-A**, pero solo un cuarto de ellos expresa **jun-B**. esto determina trastornos del crecimiento y diferenciación celular.

Mutaciones o deleciones de los cromosomas también han sido asociados a carcinoma de pulmón, como son el 3p, o el **gen supresor de tumor p53** o Rb. El gen del retinoblastoma Rb, ha sido identificado en el 20% de los CCPP, y esta ausente en el 60% de ellos, así como en el 70% de los carcinoides. En cambio se lo encuentra en el 10 al 30% de los tumores de CCNPP. El **gen p-53 supresor tumoral**, está localizado en la región **17p13**, y sus alteraciones han sido descritas en 50% de los carcinomas de pulmón, ello incluye: deleciones homocigóticas, re arreglos del DNA, y mutaciones puntuales o pequeñas. Además ha sido asociada su presencia a tumores óseos y linfoides. La mutación del **p53 y Rb**, ocasiona un pobre pronóstico en pacientes con CCNPP.

FACTORES DE CRECIMIENTO Y DE CONTROL AUTOCRINO-PARACRINO,

Las células tumorales que producen estos factores de crecimiento y expresan este receptor pueden auto estimular su crecimiento y el de la células circundantes en forma autócrina y parácrina. Esto se ve en el CCPP, además estas células producen **bombesina**, un péptido gastrina relacionado, que es un potente estimulador del crecimiento celular clonal. **c-erbB2**, es un miembro de la familia de factores de crecimiento, que incluye a tres genes. El primero en identificarse fue el **erbB2/neu**, y está activado en el CCNPP, pero también en los adenocarcinomas, y no se expresa en el CCPP.

TGF alfa, es un polipéptido simple de 50 aminoácidos, derivado de un precursor más grande de la membrana, y que se relaciona estructural y funcionalmente con el factor de crecimiento epidérmico, y está presente en el CCNPP.

ONCOGENES Y GENES SUPRESORES DE TUMOR ALTERADOS EN CÁNCER DE PULMÓN		
TIPO	CCPP	CCNPP
ONCOGENES	<i>c-myc</i> <i>L-myc</i> <i>N-myc</i> <i>c-raf</i> <i>c-mib</i> <i>c-erbB-1</i> <i>c-fms</i> <i>c-rlf</i>	<i>K-ras</i> <i>N-ras</i> <i>H-ras</i> <i>c-myc</i> <i>c-raf</i> <i>c-fur</i> <i>c-fes</i> <i>c-erbB-1</i> <i>c-erbB-2</i> <i>c-sis</i> <i>bcl-1</i>
SUPRESORES TUMOR	<i>p-53</i> <i>RB</i>	<i>p-53</i> <i>RB</i>

MODIFICADO DE BISHOP CELL 1991; 64 235-48 y WEINBERG SCIENCE 1992; 254 1138-45

PREVENCIÓN Y DETECCIÓN PRECOZ

Existe evidencia de que hay una susceptibilidad aumentada para desarrollar cáncer en pacientes con deficiencia de Vitamina A, vitamina E, beta carotenos, y zinc.

Los betacarotenos pueden tener un potencial rol, como agentes protectores, puesto que junto con la vitamina A han demostrado una correlación inversa con el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón en pacientes fumadores de cigarrillo.

La prevención primaria está encaminada a evitar todos los agentes carcinógenos relacionados con cáncer de pulmón, y también la promoción de respeto al no fumador. La Educación a todo nivel y la promoción de publicidad razonada y no asimilada pueden ser entre otras una estrategia. Tomar precaución en las factorías, transportistas o industrias implicadas con los mismos factores y la contaminación ambiental mediante una legislación implacable. Estudios de imagen y broncoscopías con cepillado endo bronquial en la población de riesgo desde los 40 años.

CLINICA

Puede haber una gama de presentaciones clínicas desde aquellos pacientes que se encuentran asintomáticos y cuyo diagnóstico es fortuito en un estudio radiológico, a aquellos que tienen años de síntomas, entre los principales encontramos:

1.- **TOS.**- Se presenta en un 75% de los pacientes, pero generalmente se encuentra en pacientes con EPOC, y se lo considera como síntoma inespecífico, y ocasionalmente se acompaña de espectoración.

2.- **DISNEA.**- Se presenta en el 19% de los pacientes, causado por una limitación al flujo aéreo, se relaciona con el tabaquismo, crecimiento neoplásico reciente, sobre todo de tumores centrales, adenopatía de las arterias pulmonares, puede implicar además parálisis frénica por infiltración del nervio frénico, o presencia de derrame pleural.

El CCPP, determina tempranamente infiltración de los linfáticos del estroma y del parénquima, así como de los ganglios linfáticos del mediastino que pueden desencadenar este síntoma.

3.- **DISFONIA.**- Se presenta en un 18% de los pacientes, implica una lesión del nervio recurrente laríngeo izquierdo por compromiso a su emergencia en la ventana aortopulmonar, por detrás y debajo del bronquio lobular superior del mismo lado. En el lado derecho cuando hay tumor del sulcus superior.

4.- **DISFAGIA.**- Causado por la compresión esofágica de adenopatías mediastínicas, frecuente en el CCPP o por un tumor del bronquio principal izquierdo.

5.- **HEMOPTISIS.**- Se presenta en el 20% de los pacientes, y ocasionalmente es el único síntoma, rara vez es abundante y en salvas, ello implica la posibilidad de una lesión central, un compromiso vascular y más remotamente una variedad agresiva de la enfermedad avanzada. Este síntoma es

indicación de broncoscopia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS SEGUN LA LOCALIZACION DEL CÁNCER DE PULMÓN.
<p>CENTRAL</p> <ul style="list-style-type: none"> • TOS PRODUCTIVA, • DISNEA, • ATELECTASIA SEGMENTARIA, LOBAR O PULMONAR, • NEUMONIA, • ABSCESO DISTAL, • ESTRIDOR, • SIBILANCIAS, • DOLOR SORDO, • DISFONIA, • SD. HORNER, • SD. VENA CAVA, • DERRAME PLEURAL
<p>PERIFERICO</p> <ul style="list-style-type: none"> • TOS IRRITATIVA DOLOROSA, • DERRAME, • ABSCESOS SISTEMICOS ANEMIA, • TROMBO CITOPENIA O TROMBOCITOSIS, • ICTIOSIS, • HIPERQUERATOSIS, • DERMATOMIOSITIS, • TROMBOFLEBITIS, • SD. TROUSSEAU, • STEOARTROPATIA HIPERTROFICA, • ENDOCARDITIS, • ANOREXIA, CAQUEXIA, • CONVULSIONES, • DOLOR ÓSEO, • GINECOMASTIA, • MIELOPATÍA, • TYLOSIS, • SD NEFRÓTICO, • SD. DE HIPER COAGULABILIDAD, • GLOMERULONEFRITIS, • SD. CUSHING, • FIEBRE DE ORIGEN OSCURO

6.- **DOLOR** .- Un 14% de los pacientes tienen este síntoma, este implica afección de la pleura, mediastino, grandes vasos sanguíneos, y fibras aferentes peribronquiales. Se ha reportado que los tumores centrales producen un dolor retroesternal que se agrava con la ingesta de alcohol.

Un dolor que es persistente localizado e intenso, en un paciente con probable carcinoma pulmonar es indicativo de investigar metástasis ósea o a pleura parietal o parrilla costal.

La afección de los lóbulos superiores o **Tumor de Pancoast**, determina a su vez lesión o infiltración a estructuras como: venas subclavia y yugular, nervios frénicos y vagos, arteria subclavia y carótida común, nervio laríngeo, el octavo nervio cervical, primer nervio torácico, y I, II, III, IV nervios cervicales, la cadena simpática, y el ganglio estrellado.

Esto determina a su vez como manifestaciones clínicas: dolor y limitación funcional de hombro y brazo, edema de miembro superior, Síndrome de Claude-Bernard-Horner (enofthalmia, miosis, trastornos vasomotores de las mejillas). Un dolor del hombro y en el territorio del nervio cubital puede presentarse por osteolisis del cuerpo vertebral y arcos costales posteriores.

7.- **SINDROME DE LA VENA CAVA SUPERIOR** .- Este se describe en forma detallada en el capítulo correspondiente, pero se produce sobre todo en el caso del CCPP, que afecta al bronquio lobular superior derecho, o por ganglios linfáticos que producen compresión tumoral de la vena cava superior. La tributaria principal es la ácigos, que recoge la sangre de las venas intercostales, mamarias, vena yugular externa, y plexo superficial de la pared anterior del tórax.

8 . - **SINDROMES PARA NEOPLASICOS.-**

a) **Sd. EATON LAMBERT.-** o miasténico, puede presentarse en el 5-15% de casos. Así como otras manifestaciones miopáticas y neuromusculares.

b) **Sd. PIERRE MARIE-BAMBERGER.-** osteoartropatía pulmonar hipertrofica, que ocasiona dolor en las partes más distales de las extremidades. Radiológicamente hay formación nueva de hueso subperióstico en huesos largos, y precede 2 años a un tumor pulmonar, se relaciona con carcinoma epidermoide o adenocarcinoma de pulmón

c) **Sd. CUSHING**

d) **Sd. SECRECION HORMONA ANTIDIURETICA**

e) **Sd. CARCINOIDE**

f) Sd. SECRECION DE HORMONA PARA-TIROIDEA

g) Sd. SECRECION EXCESIVA DE HORMONAS GONADOTROPAS: Ginecomastia y atrofia testicular.

h) Sd. SECRECION ECTOPICA DE CALCITONINA

i) SÍNDROMES VASCULARES Y HEMATOLÓGICOS: tromboflebitis migratoria, endocarditis trombótica no bacteriana, coagulación vascular diseminada, anemia, púrpura trombocitopénica trombótica.

j) SÍNDROMES CUTÁNEOS: dermatopolimiositis, polimiositis, acantosis nigricans, eritema gyratum, hipertrichosis lanuginosa

k) Estados de inmuno supresión e infecciones a repetición.

un estudio de screening, pues utilizado con este fin, solo un 2% de la población resulta tener positividad en las radiografías. Una lesión pulmonar periférica y central debe ser mayor a 6 mm y 2 cm. respectivamente para que puedan ser visibles.

- TAC y RMN.- De muy alta sensibilidad y especificidad para diagnóstico y etapificación de los carcinomas bronquiales, además permite descartar metástasis a otros órganos como hígado, suprarrenales, o cerebro. Su limitante es que solo permite diferenciar tumores, aire, líquido y grasa, a diferencia de la MRI, que tiene mayor sensibilidad para diferenciar entre: grasa, músculo, coágulos, flujo sanguíneo, tumor y fibrosis.

PROCEDIMIENTOS DIAGNOSTICOS

Todos los pacientes con sospecha de carcinoma de pulmón deben tener una evaluación clínica completa, esto incluye historia clínica con antecedentes personales y familiares, posibles síndromes paraneoplásicos, y examen físico completo.

A pesar de ello la tomografía es el método de elección para evaluación ganglionar. Así mismo la infiltración a pared torácica se define mejor con la MRI. La invasión al mediastino sin embargo se evalúa tan bien con cualquier de las dos técnicas. Otra evaluación en la que estos estudios tienen un papel importante es la infiltración a la vía aérea. La Tomografía Axial Computarizada, incluyendo tórax, hígado y glándulas suprarrenales se debe realizar rutinariamente en la evaluación del paciente con cáncer de pulmón, con el objetivo de identificar probables metástasis linfáticas y/o parenquimatosas extrapulmonares.

En los exámenes de laboratorio se debe contar con biometría completa, química sanguínea que incluye pruebas de función renal y hepáticas, ácido úrico, calcio, fósforo, Deshidrogenasa láctica, Fosfatasa Alcalina, y PPD. Entre los estudios radiológicos convencionales debe solicitarse:

La tomografía por emision de positrones **PET**, permite afinar el diagnóstico diferencial entre lesiones benignas y malignas. La Tomografía por Emisión de Positrones (PET Scan), puede ser de mucha utilidad en la

-Rx TORAX: Siempre es positiva cuando hay síntomas evidentes, pero no se considera

SINDROMES PARANEOPLASICOS POR TIPO HISTOLOGICO				
TIPO	CCPP	CCG	EPIDERMOIDE	ADENOCARCINOMA
SIADH	+++			
SD. SECRECION ACTH	+++			
GIENCOMASTIA	++	+		
SD. EATON-LAMBERT	++			
HIPERCALCEMIA	+++	+++		
TROMBOCITOSIS	++	++	++	++
OSTEOARTROPATÍA	+++		+++	
HIPERCOAGULACIÓN	++	++	++	++

evaluación de masas pulmonares, ganglios y metástasis a distancia. La sensibilidad de este método diagnóstico se acerca al 90%.

LA ANGIOGRAFÍA DIGITAL tiene utilidad en casos seleccionados de hemoptisis masivas y con la finalidad de realizar embolización de tumores que han producido sangrados.

HALLAZGOS RADIOLÓGICOS SUGESTIVOS DE CÁNCER DE PULMÓN

1. AGRANDAMIENTO DEL MEDIASTINO (15%).
2. OPACIDAD PERIFÉRICA (20-40%).
3. ATELECTASIAS O NEUMONIAS DISTALES, QUE DETERMINAN SIGNO DE LA SILUETA.
4. LINFANGITIS CARCINOMATOSA.
5. OSTEOLISIS DE ARCOS COSTALES
6. NÓDULO PERIFÉRICO, CERCA DE LA PLEURA CON DERRAME PLEURAL.
7. BRONQUIECTASIAS SECUNDARIAS
8. ENGROSAMIENTO DE LA PARED ENDOBRONQUIAL.
9. OCLUSION BRONQUIAL Y ENFISEMA DISTAL.
10. IMPACTO MUCOIDE.
11. ELEVACION DE UN HEMIDIAFRAGMA.
12. RAREFACCIÓN ÓSEA.
13. OPACIDAD APICAL CON O SIN DESTRUCCION DE ARCOS COSTALES (TUMOR DE PANCOAST).
14. ABSCESO.
15. HIPERAEREACIÓN.
16. DERRAME PLEURAL.
17. ENGROSAMIENTO PLEURAL.

-LA PUNCIÓN TRANSTORÁCICA GUIADA CON TAC, está indicada en: presencia de nódulos pulmonares solitarios, tipificación de imágenes multinodulares sospechosas de metástasis, la evaluación de procesos pulmonares tórpidos en pacientes inmuno deprimidos, y diagnóstico de masas mediastínicas.

-CITOLOGIA DE ESPUTO.- La cantidad requerida es de 25 ml, como mínimo y debe ser de secreción bronquial no de saliva, la recolección se hace en alcohol etílico al 70%. Su sensibilidad aumenta con el número de muestras recolectadas: 40%, 56%, 69% y

85%, para la 1ra, 2da, 3ra, y 4ta muestras consecutivas respectivamente. El método **Carbowax,** es el principal.

-FIBROBRONCOSCOPIA.- Es de muy alta sensibilidad y especificidad en tumores centrales, y permite obtener muestras para estudio histopatológico, pero pierde valor en tumores periféricos o inaccesibles. Los hallazgos que se pueden ver son: lesión sugestiva de infiltración 33%, tumoración endobronquial 24%, compresión extrínseca 7% edema localizado sugestivo de infiltración neoplásica submucosa 9% de casos. El cepillado bronquial contribuye al diagnóstico en este tipo de neoplasias periféricas. La biopsia endobronquial dependiendo de las series puede tener una mayor o menor sensibilidad, el promedio es de 75%-80%.

-LA PUNCIÓN ASPIRATIVA ENDOBRONQUIAL se realiza en los tres tipos de lesiones descritas:

- a) Lesión visible, exofítica.
- b) Extensión submucosa, con aspecto endoscópico normal y solo edema localizado.
- c) Compresión extrínseca.

En los dos primeros casos la sensibilidad de la biopsia puede ser del 90%, en el tercer tipo de lesión la sensibilidad es mucho más baja.

-BIOPSIA PERCUTANEA CON AGUJA FINA.- Es de valor en presencia de lesiones periféricas, implica un riesgo bajo de neumotórax, y hemo tórax; pero se reduce en manos expertas. Las indicaciones de punción transtorácica son:

- a) Diagnóstico de nódulos pulmonares solitarios de cualquier localización con la finalidad de obtener una muestra para estudio histopatológico.
- b) Tipificación del patrón celular de las imágenes multinodulares, presumiblemente metastásicas.
- c) Diagnóstico de la etiología de procesos pulmonares de evolución tórpida en pacientes inmunodeprimidos.
- d) Diagnóstico de masas tumorales mediastínicas.

La contraindicación absoluta es la sospecha de un quiste hidatídico, y relativas: enfisema buloso, hipertensión pulmonar, trastornos de la coagulación. Las complicaciones de este procedimiento son raras.

COMPLICACIONES DE LA BIOPSIA PERCUTÁNEA CON AGUJA FINA	
MORTALIDAD	0.1%
NEUMOTÓRAX	5-30%
HEMORRAGIAS	3-4%

-BIOPSIA DEL GANGLIO DEL ESCALENO.- Debería reconocerse en el lado derecho, y recibe la linfa del lóbulo superior derecho y del lóbulo inferior izquierdo. El del lado izquierdo recibe la linfa de la línula y del lóbulo superior izquierdo.

INDICACIONES PARA MEDIASTINOSCOPIA	
ABSOLUTAS	
Presencia de un ganglio en mediastino mayor a 1.5 cm por TAC.	
RELATIVAS	
1.	Presencia de una lesión primaria T2 y T3,
2.	Presencia de lesiones localizadas en el tercio interno del campo pulmonar
3.	Presencia de un adenocarcinoma o tumor indiferenciado, en una biopsia preoperatoria,
4.	Presencia de una citología de células pequeñas en una biopsias preoperatoria, con lesiones reseables, aparentemente etapas tempranas
5.	Presencia o sospecha de múltiples lesiones primarias o tumores pulmonares sincrónicos
6.	Presencia de parálisis de cuerdas vocales o lesiones del lóbulo superior izquierdo,
7.	Evaluación de terapia neoadyuvante.

-MEDIASTINOSCOPIA.- Es un método de evaluación para etapificación y decisión de la cirugía. La presencia de ganglios mediante este procedimiento justifica la

neoadyuvancia y acaso cambia la forma de tratamiento primario posponiendo la cirugía.

-GAMAGRAMA OSEO.- Es de utilidad en pacientes con sospecha de enfermedad avanzada, así mismo el gamagrama ventilatorio perfusorio, puede ayudar a confirmar hallazgos radiológicos pero no tiene la suficiente especificidad.

PATOLOGIA

Dos son los tipos de neoplasias más frecuentes en el pulmón, el CCPP, ha sido cambiado por varias ocasiones de denominación, desde la descripción inicial hecha por Barnard. Hoy en día técnicas de histoquímica e inmunohistoquímica son las que permiten establecer un diagnóstico diferencial. El segundo grupo incluye los CCNPP, sin embargo son las variedades más frecuentes.

CARCINOMA CLASICO DE CELULAS PEQUEÑAS.

Este tipo es raro, en la población del IMSS, corresponde a 2.5%, localiza alrededor de los bronquios mayores, y se extiende al parénquima, bronquios principales e infiltran el parénquima pulmonar adyacente, así como a distancia. En virtud de ello cuando se lo diagnostica ya hay metástasis a distancia. Las células son pequeñas, con citoplasma escaso, núcleo denso e hiper cromático, elevada actividad mitótica, con tendencia a gran formación de focos de necrosis. Algunos autores lo dividen en dos subvariedades: de células intermedias, y los de células en granos de avena (oat cell), que tienen un parecido a un linfocito grande, y su diferenciación de un linfoma es difícil. Al parecer se originan en las células del sistema neuroendócrino. Su frecuencia es de 21%, según las series. El diagnóstico diferencial se debe hacer con: Infiltrados linfocitarios benignos o malignos, carcinoides atípicos también llamados tumores neuroendócrinos bien diferenciados, carcinomas escamocelulares poco diferenciados o adenocarcinoma sin diferenciación celular.

CARCINOMA EPIDERMÓIDE O ESCAMOSO.

Hasta 1980, fue la variedad más frecuente 25% (IMSS), pero hoy en día ocupa el segundo lugar, está asociado con tabaquismo. Son de localización central (bronquios principales y lobulares), se origina en las células del epitelio de revestimiento superficial que sufre metaplasia escamosa. Las células neoplásicas muestran atipia, puentes intercelulares, y mayor o menor grado de formación de queratina, según el grado de diferenciación. La vía de diseminación habitual es linfática (hilio y mediastino). Tiende a formar grandes nidos tumorales, que comprometen la circulación y producen necrosis.

INCIDENCIA DEL CARCINOMA DE PULMÓN POR TIPO HISTOPATOLOGICO (OMS)	
EPIDERMÓIDE	25-30%
CARCINOMA DE CÉLULAS PEQUEÑAS	20-25%
ADENOCARCINOMA	35-40%
CARCINOMA DE CÉLULAS GRANDES	8-16%

ADENOCARCINOMA.

Es el más frecuente, tiene una localización periférica y con tendencia a la multicentricidad, su incidencia global es de 55% en el IMSS, al parecer se origina de las células bronquioalveolares secretoras, de tipo sólido, tienen células de gran tamaño, con diferenciación glandular, en forma de túbulos, formaciones papilares o bien como secreción de mucopolisacáridos y moco.

CLASIFICACION DEL CARCINOMA DE PULMON (OMS)

1.- TUMORES EPITELIALES

A.- BENIGNOS

- * PAPILOMAS
- * ADENOMAS

B.- MALIGNOS

- * EPIDERMÓIDE

Variedad células fusiformes

*** CÉLULAS PEQUEÑAS**

- De células en avena, -Células tipo intermedio
- Carcinoma de células en avena o combinadas

*** ADENOCARCINOMA**

- Acinar, -Papilar, -Bronquioalveolar
- Sólido con formación de mucina

*** CÉLULAS GRANDES**

- Carcinoma de células gigantes
- Carcinoma de células claras

*** CARCINOMA ADENOESCAMOSO**

TUMOR CARCINOIDE

*** CARCINOMA DE GLÁNDULAS**

-BRONQUIALES

-OTROS

- A) CARCINOSARCOMA
- B) BLASTOMA PULMONAR
- C) MELANOMA MALIGNO
- D) LINFOMA

2.- TUMORES DE TEJIDOS BLANDOS

3.- TUMORES MESOEPIHELIALES

- * BENIGNOS

- * MALIGNOS

4.- TUMORES MISCELANEOS

- * BENIGNOS

- * MALIGNOS

5.- TUMORES SECUNDARIOS

6.- TUMORES NO CLASIFICADOS

7.- LESIONES TUMOR-LIKE

CARCINOMA DE CELULAS GRANDES.-

Es un tumor indiferenciado, de hecho no bien reconocido, de localización periférica, con elementos celulares de gran tamaño, corresponde al 8-16% (OMS) de los tumores. Se han descrito dos subtipos: de células claras (PAS positivo) y el de células gigantes con núcleos desmesurados y heterogéneos.

CARCINOMA ADENOESCAMOSO.-

Tienen doble diferenciación glandular y escamosa, son muy raros 0.8% (IMSS). Puede haber predominio de uno de los componentes.

EI CCNPP.- incluye carcinoma epidermoide o escamoso, adenocarcinoma, carcinoma acinar, carcinoma papilar, carcinoma bronquioalveolar, tumor sólido mucinoso, carcinoma de células grandes, carcinoma de

células gigantes, carcinoma de células claras, carcinoma adenoescamoso y carcinoma indiferenciado. Todas estas lesiones han sido agrupadas de esta forma por cuanto, si son enfermedades localizadas, son susceptibles de tratarse y curarse con resección quirúrgica.

La quimioterapia sistémica puede producir una respuesta objetiva parcial y paliación de los síntomas por un período corto. La radioterapia también puede permitir un control local en pacientes con enfermedad irreseccable, pero la curación se alcanza solo en la minoría de los pacientes.

ETAPIFICACION

Según la 5ta edición del TNM de la AJCC, UICC, las definiciones para etapificar el tumor son:

Categorías de TNM Tumor primario (T)

Tx.- Tumor valorado por la presencia de células malignas en las secreciones bronco pulmonares, pero que no puede ser valorado radiológica o por broncoscopia, o cualquier tumor que no puede ser medido, como en la estadificación pretratamiento (rTx).

T0.- Sin evidencia de tumor primario (como por ejemplo metástasis de un carcinoma broncogénico) La clasificación pre tratamiento como rT0, es adecuada para un tumor que no se halla **Tis**, Carcinoma in situ.

T1.- Tumor de 3 cm. o menos, rodeado de pulmón o pleura visceral, sin evidencia de invasión proximal a un bronquio lobular en broncoscopia (Esta categoría incluye también el tumor superficial de cualquier tamaño con su componente invasor limitado a la pared bronquial, que puede extenderse en forma proximal al bronquio principal).

T2.- Tumor cuyo diámetro mayor es superior a 3 cm, que compromete el bronquio principal, pero se halla a más de 2 cm. de la carina, que invade la pleura visceral o

presente atelectasia o neumonitis obstructiva. En la broncoscopia, la extensión más proximal demostrada del tumor debe estar en un bronquio lobular o a más de 2 cm distal de la carina principal. Cualquier atelectasia o neumonitis obstructiva asociada no debe afectar a todo el pulmón.

T3.- Un tumor de cualquier tamaño, con extensión directa a la pared torácica (incluidos tumores del sulcus superior), diafragma, o a la pleura mediastínica, o pericardio sin afección del corazón, grandes vasos, traquea, esófago o cuerpo vertebral, o un tumor en el bronquio principal en los 2 cm. cercanos a la carina, pero sin invasión de esta última. Incluye neumonitis o atelectasia de todo el pulmón. La extensión a venas y arterias pulmonares en su porción extrapericárdica, al nervio frénico, se clasifican como T3.

T4.- Un tumor de cualquier tamaño con invasión del mediastino, o que afecta a corazón, grandes vasos, traquea, esófago, cuerpo vertebral o carina, o presencia de derrame pleural maligno. Los grandes vasos incluyen: aorta, cava superior e inferior, arteria pulmonar principal y porción intrapericárdica de las arterias pulmonares derecha e izquierda y de las cuatro venas pulmonares. La calificación de T4 por derrame, debe hacerse con citología y química del líquido. Otro (s) nódulo (s) satélites en el mismo lóbulo.

Afección ganglionar

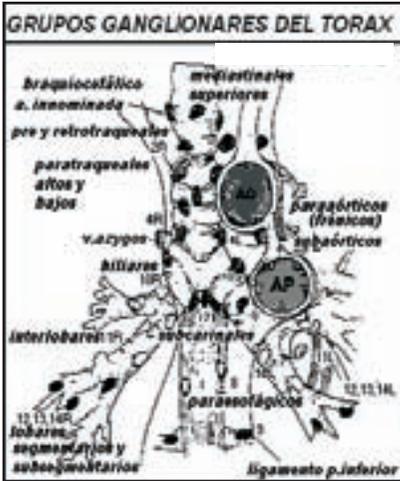
Nx.- Los ganglios regionales no pueden ser valorados.

N0.- No se demuestran metástasis en los ganglios regionales.

N1.- Metástasis a ganglios peribronquiales y/o hiliares ipsilaterales da los ganglios intrapulmonares invadidos por extensión directa del tumor primario.

N2.- Metástasis a ganglios linfáticos mediastinales, peritraqueales homolaterales y/o subcarinales.

N3.- Metástasis mediastinales o hiliares contralaterales, ipsi o contralaterales del escaleno, o del supraclavicular.



Metástasis

MX.- La presencia de metástasis a distancia no puede ser valorada

M0.- No metástasis a distancia

M1.- Con metástasis a distancia, incluye nódulos en otro lóbulo distinto al del primario.

Clinicamente la enfermedad puede dividirse en tres grupos:

El primero, que corresponde a los pacientes con tumor resecable. Solo en casos con contraindicación quirúrgica deben ser sometidos a tratamiento con radioterapia, generalmente etapas I, y II.

El segundo grupo constituye a los pacientes con enfermedad locoregional (T3, T4 o N2, N3), quienes tienen una historia natural diferente. este grupo debe ser tratado con radioterapia, o una combinación de radioterapia más otra modalidad.

Solo muy pocos pacientes seleccionados, con enfermedad T3 o N2, pueden ser tratados quirúrgicamente, solo con resección.

El tercer grupo con enfermedad diseminada (M1), puede ser tratado con radioterapia o quimioterapia solo para paliar los síntomas.

NOMENCLATURA DE LOS GANGLIOS LINFATICOS DEL TORAX

GRUPOS 1 A 9, CONTENIDOS POR LA PLEURA MEDIASTINAL

GRUPOS 10 A 14, DISTALES A LA REFLEXION DE LA PLEURA MEDIASTINAL Y CONTENIDOS POR LA PLEURA VISCERAL, ESTOS SON CALIFICADOS COMO N1, SON N2 CUANDO ESTAN DEL MISMO LADO DEL TUMOR, Y SON N3 CUANDO ESTAN MÁS ALLÁ DE LA LINEA MEDIA, LOS DEL LADO OPUESTO, ESCALÉNICOS, Y SUPRACLAVICULARES HOMO O CONTRALATERAL

GRUPOS GANGLIONARES DEL TORAX

1. MEDIASTINAL SUPERIOR
2. PARATRAQUEAL SUPERIOR
3. PREVASCULARES Y RETROTRAQUEALES
4. TRAQUEOBRONQUIALES
5. SUBAORTICOS
6. PARAAORTICOS
7. SUCARINALES
8. PARAESOFAGICOS
9. DE LOS LIGAMENTOS PULMONARES INFERIORES
10. HILIARES
11. INTERLOBARES
12. LOBARES
13. SEGMENTARIOS
14. SUBSEGMENTARIOS

Los factores de mal pronóstico en pacientes operables son:

- 1.- Presencia de síntomas pulmonares,
- 2.- T mayor de 3 cm.,
- 3.- Presencia de la oncoproteína erbB-2,
- 4.- Mutación del gen K-ras,
- 5.- Invasión vascular,
- 6.- Incremento del número de vasos, en el espécimen del tumor.

TRATAMIENTO

El carcinoma de pulmón tiene un pronóstico malo, la mediana de supervivencia es de 5 a 6 meses. La estrategia multidisciplinaria debe considerarse, con una selección individual de

la modalidad de tratamiento tomando en cuenta algunos de los factores pronósticos ya conocidos como son: tipo histológico, extensión de la enfermedad y condiciones físicas del paciente.

CIRUGIA

Es el único tratamiento capaz de curar el carcinoma de pulmón de células no pequeñas, cuando la resección quirúrgica es completa. El papel de la cirugía en carcinoma de pulmón, está destinada a varias finalidades.

1.-CIRUGIA DIAGNOSTICA

-CON DIAGNOSTICO PREVIO;
EVALUACIÓN DE LA EXTENSIÓN.
-SIN DIAGNOSTICO PARA MUESTREO:
Lesiones ganglionares, o captaciones gamagráficas sin diagnóstico de malignidad

2.-CIRUGIA DIAGNOSTICA CON MIRAS DE RADICALIDAD.

Dependiendo de la lesión se puede realizar determinado tipo de intervención:

T1.- Lobectomía y vaciamiento ganglionar del mediastino.

T2.- Lobectomía o neumonectomía con vaciado ganglionar del mediastino.

T3.- Con invasión a la pared o carina, lobectomía o neumonectomía, con vaciado ganglionar del mediastino.

3.- CIRUGIA CITO REDUCTORA.- que debe ir seguida de otras medidas terapéuticas, y está indicada cuando: existen adenopatías invadidas en el mediastino aunque se realice un amplio vaciamiento, esta es insuficiente o hay invasión capsular de ganglios. O cuando se ha llevado a cabo una resección parietal (T3), asociada a excéresis pulmonar, ya que los resultados con terapia múltiple son mejores.

4.- CIRUGIA PALIATIVA.- para corregir graves trastornos, que para el paciente constituyen la verdadera enfermedad: tratamiento de síndromes algicos, cirugía de limpieza de procesos supurativos como neoplasias ulceradas (absceso maligno de Brock) o un empiema por contaminación pleural a partir de una supuración pulmonar o por inoculación directa (yatrogénica). O en casos seleccionados de derrame pleural maligno.

5.- CASOS ESPECIALES:

Cáncer oculto (imágenes negativas y citología positiva).

N2, dado que la evaluación de estas lesiones tiene relación con sobrevida, los pacientes sin adenopatías homolaterales, ésta es del 35%, mientras que sin adenopatías invadidas, la sobrevida es del 12%.

T3 con invasión a la pared torácica, en cuyos casos la morbilidad es alta, sobre todo infección local, así como la mortalidad (8.4%), todos los pacientes deben recibir adyuvancia.

Tumor de Pancoast.- considerado inoperable hasta 1950, cuando con el aporte de Paulson, se estableció que la resección en bloque, más radioterapia daba resultados aceptables.

Invasión de la carina.- es una limitante, sobre todo en el lado derecho por lo corto del

PLANTEAMIENTO TERAPEUTICO EN LOS T3	
TIPO	RESECCION
Extensión a la pared	Posible
Extensión al diafragma	Posible
Extensión al mediastino	No es posible
T a menos de 2 cm de carina	Posible (?)
Atelectasia completa	Posible (?)
Neumonitis obstructiva	Posible (?)
Derrame pleural metastásico	No es posible
Derrame p. no mestastásico	Posible

bronquio principal, En el lado derecho la resección pulmonar y carinal, vendrá seguida por reimplante del bronquio izquierdo a la tráquea, mientras que en el lado izquierdo hay dificultades técnicas por la presencia del arco aórtico. Por esta razón este procedimiento se hace en dos tiempos.

En el Carcinoma de Células Pequeñas,

Es un tumor de mal pronóstico y alta agresividad, por lo tanto en este tipo de enfermedad está en tela de duda el papel de la cirugía como tratamiento primario, puesto que el tratamiento multidisciplinario es de primera elección. Se ha propuesto neoadyuvancia con quimioterapia y/o radioterapia más cirugía como una forma de tratamiento.

Las complicaciones de la cirugía son:

- 1.- Dehiscencia de suturas bronquiales.
- 2.- Hemorragia post-operatoria.
- 3.- Infecciones de la cavidad pleural: atelectasia, neumonitis, absceso pulmonar.
- 4.- Tromboembolia pulmonar.
- 5.- Insuficiencia respiratoria aguda post-operatoria

CRITERIOS DE INOPERABILIDAD EN CANCER DE PULMON
1. ETAPA IV (metástasis extrapulmonares)
2. Invasión mediastínica: ganglio mediastínico contralateral positivo, parálisis del recurrente laríngeo: por infiltración al pericardio o carina,
3. Metástasis a pulmón contralateral,
4. Síndrome de vena cava superior,
5. Síndrome de Horner,
6. VEF menor a 0.9 lts (con valores de 0.9 a 2.4 el riesgo es alto, y la contraindicación es relativa),
7. Infarto agudo de miocardio en los tres meses previos,
8. VEF-1 > 50%,
9. pO2 menor a 25, PAM < 30,
10. Histología de Carcinoma de células pequeñas
11. Células malignas en derrame pleural,
12. Pruebas de función hepática, endócrina, hematológica, neurológica y renal anormales

En México, en el Centro Médico Nacional Siglo XXI, solo 5% de las lesiones son operables, y 2.5% resecables. La evaluación preoperatoria debe incluir todos los estudios clínicos, de gabinete, y paraclínicos antes anotados, así como una mediastinoscopia o mediastinotomía izquierda.

RADIOTERAPIA

El abordaje del tratamiento del carcinoma de pulmón con radioterapia tiene varias finalidades.

TRATAMIENTO RADICAL.- De una enfermedad localizada, generalmente en lesiones irresecables o con contraindicación de cirugía. las limitaciones del uso de radioterapia está dadas por la presencia de estructuras anatómicas que pueden ser dañadas por la dosis a las que se debe alcanzar para erradicar un carcinoma de pulmón, estas son: Médula espinal, corazón, el resto del parénquima pulmonar, pericardio y esófago.

Ello obliga a realizar técnicas de simulación, localización y dosimetría cuidadosas.

La hipótesis de Halsted, para carcinoma de mama, es aplicable en carcinoma de pulmón, por cuanto los patrones de metástasis ganglionar son casi parecidos, pues los ganglios linfáticos hiliares, del mediastino y supraclaviculares son afectados. la utilización de fracciones bajas reduce el daño de tejido sano.

2.- ADYUVANTE O NEOADYUVANTE A UN TRATAMIENTO RADICAL.

La irradiación preoperatoria fue introducida con la finalidad de:

- 1.- Reducir la incidencia de diseminación local del tumor, mejorando los índices de resecabilidad.
- 2.- Reducir la incidencia de diseminación a los ganglios linfáticos regionales.
- 3.- Reducir la posibilidad de diseminación del tumor durante el acto quirúrgico, y
- 4.- Reducir la incidencia de recurrencia post-quirúrgica.

La radioterapia post-operatoria se ha propuesto para aquellos pacientes con estrechos márgenes quirúrgicos, ganglios hiliares o mediastinales positivos. Un solo estudio del LCSG (**Lung Cancer Study Group**), ha comparado cirugía con radioterapia post-operatoria y sin ésta.

En él se demuestra un efecto definitivo en el control local de la enfermedad, pero no hay diferencia en la supervivencia. Por lo tanto no es recomendable esta modalidad de tratamiento, en pacientes con potencial resección curativa.

La combinación de radioterapia y quimioterapia post-operatoria en cambio si han demostrado beneficio en control local, a distancia y supervivencia. Un meta-análisis ha determinado que a 5 años, se reduce un 5% el riesgo absoluto de muerte en pacientes tratados con quimioterapia (con base de cisplatino) más radioterapia, comparado con radioterapia sola.

3.- TRATAMIENTO PALIATIVO DE ALGUNA DOLENCIA.

La disnea, el dolor torácico, la hemoptisis, el síndrome de vena cava superior, la compresión medular o radicular, y las metástasis óseas o cerebrales, son formas de presentación del carcinoma de pulmón en cuyo caso la radioterapia juega importante papel. La dosis usual es de 30 Gy en 10 fracciones, con o sin boost. Con ello se ofrece una buena paliación en dos tercios de los pacientes. La irradiación a hemicuerpo superior con dosis de 6-8 Gy, permite un rápido alivio del dolor en casos seleccionados. Un hipofraccionamiento de 5 Gy en 12 fracciones se ha propuesto como alternativa de tratamiento paliativo en casos de muy buena condición clínica y expectativa de vida. La braquiterapia con alta o baja tasa de dosis puede ser de utilidad en el alivio de obstrucciones bronquiales, su eficacia es del 84% y 67% respectivamente



RESULTADOS

No se han efectuado estudios comparativos con cirugía, pero si con tratamiento de sostén, y los resultados marcan en favor del tratamiento con radioterapia, el reporte de la mayo Clinica hecho por **Leddy y Moersch** a un año de seguimiento determinó que en el grupo tratado la sobrevida fue de 20%, y en el grupo no tratado de 0%.

Esto corroboró un reporte previo de **Wolf** en 1960 quien en su estudio corporativo reportó una mejor sobrevida (18%) con radioterapia 40-50 Gy, comparado con solo observación (14%). Sin embargo la diferencia no es estadísticamente significativa.

Con la radioterapia como tratamiento primario, la mediana de sobrevida oscila entre 10-38%.

El RTOG, en 1973 reportó un estudio comparativo de radioterapia en tiempos cortos de 20 Gy en 1 semana, seguido de 2-3 semanas de descanso y una nueva dosis de 20 Gy, contra un tratamiento continuo a dosis de 40, 50 y 60 Gy, en pacientes inoperables con etapas I, II, y III.

El escalamiento de la dosis, comparado con fraccionamiento estandar fue comparado en un estudio retrospectivo de **Hazuka**, de la Universidad de Michigan, el cual fue similar al reporte de **Fox Chase**. Los pacientes tratados con altas dosis altas en fraccionamiento estandar, sobreviven más que los tratados con dosis bajas.

Paulson y Mallams, usando dosis de 30-35 Gy en 10-15 fracciones, seguidos de cirugía demostraron un incremento en la reseabilidad y tasas de sobrevida. Otro estudio del National Cancer Institute, en 568 pacientes con 40-50 Gy, demostraron una leve diferencia en la reseabilidad (61% vs. 64%), con más complicaciones post-operatorias, sin diferencia en la sobrevida, así como en el control local o metástasis a distancia.

QUIMIOTERAPIA

Este tratamiento está indicado en pacientes con un relativo buen estado general (Índice de Karnofsky mayor a 80%) y con un carcinoma en estadios IIIB o IV. En el Carcinoma de Células No Pequeñas, para pacientes con estadios III, la quimioterapia es parte de un manejo multidisciplinario, ésta mejora significativamente la sintomatología y calidad de vida, en cambio en el carcinoma de células pequeñas la quimioterapia es esencial en el tratamiento independientemente de la etapa inicial.

Al dianóstico del paciente, 50% de ellos tienen enfermedad metastásica, y la mayoría del resto desarrollará metástasis a distancia (90%), en estas condiciones la quimioterapia tiene su papel. Sin embargo en pacientes con carcinoma de células no pequeñas asintomáticos, la quimioterapia no tiene indicación absoluta. Pero está indicada en casos con síntomas iniciales, lo cual puede evitar progresión de los mismos. Un régimen estándar de tratamiento es el CAP, o el CAMP, MVP. La quimiorradiación debe ser realizada con precaución de la radiosensibilidad de algunos agentes quimioterapéuticos.

A este respecto el estudio de **Finkelstein** del ECOG, analizando 893 pacientes, determinó que los factores pronóstico favorables fueron: 1.- ECOG 0, 2.- El régimen de quimioterapia con Etoposido-Platino, 3.- Ausencia de metástasis óseas, 4.- Ausencia de metástasis subcutáneas, 5.- Ausencia de síntomas de dolor en hombro o brazo, 6.- Ausencia de metástasis hepáticas.

AGENTES DE QUIMIOTERAPIA

Aunque las sales de platino constituyen la base del tratamiento con quimioterapia, al rededor de 5 nuevos agente terapéuticos han demostrado actividad en Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas:

En el Carcinoma de Celulas No Pequeñas, los citotoxicos tradicionales han sido el Cisplatino y Etoposido, pero también nuevas drogas han demostrado beneficio:

RESPUESTA DE AGENTES QUIMIOTERAPEUTICOS EN CANCER DE PULMON	
Cisplatino Klastersky, 1989	4-19%
Vindesina Luedke 1990	1-22%
Vinorelbine: Wozniak, 1998	12-33%
Gemcitabina: Cueva, 1998	18-26%
Paclitaxel: Gatzemenier 1998	10-38%
Docetaxel: Miller 1995	19-63%

Topotecán, Irinotecan, Paclitaxel, y Docetaxel, con respuesta que oscilan entre 30% y 60%.

QUIMIOTERAPIA EN CCNPP AVANZADO.

Antes de la introducción del cisplatino la sobrevida media de los pacientes con carcinoma pulmonar de células no pequeñas era de 4-5 meses y la sobrevida a un año de 10%. Los regímenes con cisplatino comenzaron a utilizarse en 1980 y aumentaron la sobrevida media a 6.5 meses y la sobrevida a un año del 25%.

Los agentes más activos en este tipo de neoplasias son: platino, mitomicina, vinblastina, vindesina, ifosfamida, y etopósido. Estos producen tasas de respuesta objetiva del 15% como monodroga. pero la poliquimioterapia en el esquema CAMP (Ciclofosfamida, Doxorubicina, Metotrexate, Procarbazina), evaluados **por Bitran en 1978 y por Shepar en 1985**, determinaron respuestas del 35% y 26% respectivamente.

El mismo esquema evaluado por el **ECOG**, y comparado con otros esquemas que contenían platino determinó respuestas del 17% con CAMP y 30% con otros esquemas. El esquema MAAC (Metotrexate, Doxorubicina, Ciclofosfamida, y Lomustine), reportó tasas de respuesta del 44% en la serie

de Chahinchan en 1979, pero otra serie no confirmó esa tasa de respuesta (Vogl y colaboradores hallaron sólo 12%).

Otros esquemas han sido ensayados en los últimos 20 años, así tenemos: MVP, HAM, CBP, AFP, VP, y CEP. Sin embargo ninguno de ellos ha determinado una respuesta completa. La toxicidad alta (mielosupresión y emesis) es una limitante en el tratamiento de los pacientes, aunque el uso de factores estimulantes de colonias y antieméticos (serotonino-antagonistas) han ayudado a controlar estas.

Los nuevos agentes utilizados (paclitaxel, gemcitabina, vinorelbina, docetaxel e irinotecan) aumentaron más la sobrevida media a 6-9 meses ya la sobrevida a 1 año sobre el 25% como monoterapia y en asociación con cisplatino la sobrevida a 1 año llegó al 40-50%.

El estudio SWOG 9509, de 1999, de fase III, comparó Vinorelbine / Cisplatino (VP) con Paclitaxel / Craboplatino (TC), evaluando eficacia, toxicidad y tolerabilidad. Los resultados demostraron una tasa de respuesta equivalente (28% vs 25%), un tiempo de progresión de 4 meses, una mediana de sobrevida de 8 meses, y una sobrevida a un año de (36% vs 38%).

Las toxicidades variaron de un esquema a otro, con más emesis y neutropenia en el esquema VP, y más neuropatía con TC. El análisis de tolerabilidad, se define como el porcentaje de pacientes fuera de protocolo, por que la toxicidad les impidió concluir con los 6 ciclos de tratamiento, favoreciendo al esquema TC. El análisis farmacoeconómico favoreció a VP. El análisis de los datos de calidad de vida fueron similares, en el 60% de los pacientes tenían mejoría o estabilidad de su calidad de vida en ambos brazos.

Estudios recientes sugieren que el factores moleculares del tumor, predicen la respuesta y sobrevida de los diferentes regímenes de quimioterapia: (**p53, p27, familia Bcl-2 y otros**), y algunos estudios tomando en

cuenta con estos factores están en curso.

RESULTADOS DEL PROTOCOLO SWOG 9509		
	CISPLATINO VINORELBIN	CARBO PACLITAXEL
RR	28%	25%
TTP (MESES)	4	4
MST (MESES)	8	8
SV 1 AÑO	35%	38%
SV2 AÑOS	15%	16%

Para identificar la asociación de quimioterapia “ideal” se han realizado algunos estudios fases III, entre ellos el estudio del ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) comparó tres asociaciones: cisplatino/gemcitabina, cisplatino/ docetaxel y cisplatino/paclitaxel vs. cisplatino/paclitaxel y no se demostró diferencias significativas en respuesta y sobrevida.

En otro estudio de **EORTC** (European Organization Reserch Treatment Cancer) comparó dos asociaciones: cisplatino/gemcitabina; paclitaxel/gemcitabina vs. cisplatino/paclitaxel y no se demostró diferencias significativas en la sobrevida aunque la toxicidad fue menor en las asociaciones sin platino. Los estudios del ECOG y EORTC fueron realizados en pacientes con carcinoma pulmonar estadio IIIb y IV.

El estudio Tax 326 fue el tercer estudio que demostró eficacia de combinaciones de los nuevos agentes con platino, en el cual aleatorizaron pacientes con etapas III y IV, para comparar Vinorelbine / Cisplatino (control) o uno de las dos combinaciones: cisplatino / docetaxel, y carboplatino / docetaxel, incluyendo 1220 pacientes. Los resultados preliminares habían demostrado un beneficio estadísticamente significativo en la sobrevida para cisplatino / docetaxel, sobre el brazo control, y no así para el brazo carboplatino/docetaxel

Este estudio comparado con el estudio ECOG 1594, demostró ventaja en función del tiempo medio de sobrevida (8 meses vs. 10 meses).

Idealmente los pacientes con enfermedad Eapa IV, son candidatos a protocolos de investigación, o tratamiento paliativo, cuando hay indicación para ello.

Varias drogas han sido evaluadas en estudios fase II, y avisan una esperanza para estos pacientes, Navelbine (un vinca alcaloide semi-sintético) fue aprobado por la FDA en 1993 para el tratamiento de CCNPP en enfermedad avanzada en combinación con cisplatino. Como agente único presentó una tasa de respuesta del 29%. La comparación de Navelvine-Platino con Vindesina-Platino, demostró una mejor respuesta estadísticamente significativa para la primera combinación. Nuevos agentes son promisorios en el tratamiento de esta enfermedad, entre ellos están camptotecinas, paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, y edatrexate.

QUIMIOTERAPIA EN CCNPP LOCALMENTE AVANZADO.

La quimioterapia neoadyuvante puede ser considerada una alternativa de tratamiento, los pacientes con enfermedad etapa IIIA (N2).

En este grupo de pacientes, algunos estudios han demostrado altas tasas de respuesta (51%-74%) y con respuestas histológicas del 15%-23%, ello ha influido positivamente en la sobrevida a largo plazo. La tasa de reseabilidad puede ser del 85%. El estudio de Rosell, en 1994 comparó quimioterapia preoperatoria más cirugía con cirugía sola, en 60 pacientes con CCNPP, etapa clínica IIIA reseable, y todos los pacientes recibieron radioterapia adyuvante. La tasa de recurrencia fue del 56% vs 74%, la sobrevida libre de enfermedad fue de 20 vs. 5 meses, y la sobrevida total de 26 vs. 8 meses, en favor de la quimioterapia más cirugía.

Al momento no hay una terapia estandard óptima para esta etapa de la enfermedad. Estos pacientes deben ser evaluados en protocolos de investigación.

A la luz de lo poco que se ha logrado con la quimioterapia en CCNPP, y de la alta

morbilidad y mortalidad por tratamiento, y del advenimiento de nuevas drogas, el oncólogo debe ser muy selectivo en los pacientes que pueden tolerar esta forma de tratamiento.

Nuevos agentes anti neoplásicos combinados con platino han logrado marginalmente mejorar los resultados. Durante las 2 últimas décadas drogas como los taxanes (paclitaxel docetaxel), o inhibidores de la topoisomerasa (irinotecan o el mismo Vinorelbine o Gencitabine has sido ensayados en estudios fase II y III, los cuales en general han demostrado que la combinación de éstos con platino es mejor que platino solo, pero la sobrevida a 2 años no se ha mejorado en forma significativa.

Varios estudios aleatorizados han comparado varias combinaciones. Las nuevas combinaciones tienen altas tasas de respuesta, pero solamente los dos primeros demostraron impacto positivo en la sobrevida. Así mismo el estudio del ECOG, demostró que paclitaxel a dosis de 250 mg/m² en infusión de 24 horas fue equivalente a 135 mg/m² en 3 horas en términos de eficacia pero fue más tóxico.

En el Estudio ECOG 1594, publicado en el N Engl J Med, se aleatorizaron 1146 pacientes con Carcinoma de Células No Pequeñas de Pulmón para 1 de 4 combinaciones de nuevos agentes con platino. El brazo estándar para comparación de estos estudios fue paclitaxel a dosis de 135 mg/m² en infusión de 24 horas en combinación con cisplatino.

ESTUDIOS COMPARATIVOS DE CISPLATINO VS. COMBINACIONES DE NUEVOS AGENTES				
ESTUDIO	TASA DE RESPUESTA	TIEMPO DE PROGRESION	TIEMPO DE SOBREVIDA	1 AÑO DE SOBREVIDA
SWOG (WOZNALK Y COLABORADORES)				
VINORELBINE/ CISPLATINO	26%	4*	8* m	36%
CISPLATINO	12%	2	6 m	20%
HOG (SANDLER Y COLABORADORES)				
GEMCITABINE / CISPLATINO	32%*	5.8	9.1* m	39%*
CISPLATINO	10%	3.7	7.6 m	28%
CATAPULT (VON PAWEL Y COLABORADORES)				
TIRAPAZAMINE/CISPLATINO	28%*	NA	8.2* m	33%*
CISPLATINO	14%	NA	6.2 m	21%
EUROPEO (GATZMEIER Y COLABORADORES)				
PACLITAXEL 175/3h / CISPLATINO	25%*	4.1*	8.1 m	NA
CISPLATINO	17%	2.7	8.6 m	NA

ESTUDIOS DE FASE III DE NUEVOS AGENTES COMBINADOS CON PLATINO				
ESTUDIO	TASA DE RESPUESTA	TIEMPO DE PROGRESION	TIEMPO DE SOBREVIDA	1 AÑO DE SOBREVIDA
FRANCES (LE CHEVALIER Y COLABORADORES)				
VINDesine / CISPLATINO	19%	N/A	7.6	28%
VINORELBINE / CISPLATINO	30%	N/A	9.5*	37%
ECOG (BONOMI Y COLABORADORES)				
ETOPOSIDO / CISPLATINO	12%	3	7.6	32%
PACLITAXEL (135) / CISPLATINO	27%*	4.5*	9.5*	37%
PACLITAXEL (250) / CISPLATINO / G-CSF	32%*	5.3*	9.9*	39%
ITALIANO (CRINO Y COLABORADORES)				
MIC MITOMICINA / IFOSFAMIDA / CISPLATINO	26%	5	9.6	34%
GEMCITABINE / CISPLATINO	38%*	4.8	8.6	33%
BMS (BELANI Y COLABORADORES)				
ETOPOSIDO / CISPLATINO	14%	3.3	8.2	37%
PACLITAXEL/ CARBOPLATINO	23%*	4	7.7	32%

* p < 0.05

RESULTADOS DEL PROTOCOLO ECOG 1594				
	Paclitxel / cisplatino	Gemcitabine/ Cisplat	Docetaxel / Cisplat	Paclitxel/ Carboplat
TASA DE RESPUESTA	21%	21%	17%	15%
MPFS (m)	3.4%	4.2% (*)	3.3%	3.3%
MST (m)	7.8%	8.1%	7.4%	8.1%
SV 1 año	31%	36%	31%	34%
SV 2 años	10%	13%	11%	11%

(*) p= 0.001
 MPFS MEDIA DE SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESION
 MST TIEMPO DE SOBREVIDA MEDIO

Los grupos comparados fueron paclitaxel / cisplatino, docetaxel / cisplatino, notablemente la combinación de gemcitabine / cisplatino utilizado para este estudio fue de 28 días. Para cada uno de los regimenes, las tasas de respuesta y tiempo de sobrevida fueron similares.

colegir que el uso de 3 o 4 ciclos en ensayos clínicos muestran que no comprometen la sobrevida frente a un tratamiento de mayor tiempo. Esto tiene indiscutiblemente más ventajas económicas, y no impide la introducción de nuevos tratamiento ante una progresión. Esto también reduce la toxicidad, y permite tener mejores candidatos para tratamiento en progresión. El tiempo sin tratamiento permitirá evaluar mejor la duración del mismo como respuesta a la primera línea.

ESTUDIO Tax 326. Resultados de eficacia preliminar			
	Vino Cispla	Docetax Cispla	Docetax Carbo
Resp	NR	NR	NR
MST m	10	10.9*	9.1
SV1a	41%	40%	38%
SV2a	14%	21%	17%

p<0.05
 MST tiempo medio de sobrevida
 NR Sin Respuesta

No esta demostrado el beneficio pero los pacientes con respuestas durables (> 3 m) podrían beneficiarse más de un tratamiento de segunda línea. Con respecto a la duración del tratamiento en quimioterapia de segunda línea, se puede deducir que los pacientes que han respondido a 1ra línea deberan ser sometidos a evaluación para detectar progresión. Y que éstas deben ser simplemente radiográficas. El tiempo medio de progresión es de 3 o 4 meses, éstos controles deberían ser cada 4-6 semanas. Si el paciente tiene un performance status (ECOG) 0-2 podria ofrecerse mas tratamiento.

A pesar de todos los adelantos en la investigación con nuevos agentes, aun no se puede definir un “estándar gold” como esquema de tratamiento en etapas IV de Cáncer de Pulmón de Células No pequeñas. Los aspectos a considerar con uno u otro tratamiento son: eficacia, toxicidad, tolerabilidad, calidad de vida, y costo-beneficio.

NUEVOS AGENTES

Cuando un paciente ha presentado recurrencia o progresión después de un régimen con platino la segunda línea de tratamiento. Algunas conclusiones que se pueden obtener después de ASCO, son:

La inhibición de la angiogénesis, inhibición de matrix metaloproteinkinasas, inhibición de los egrf (Ependimal growth factor receptors), inhibición de la farnesyl transferasa incluyen los nuevos agentes que bloquean la señal de transducción.

-Sobre la duración del tratamiento con quimioterapia de primera línea, se puede

Algunos compuestos son utilizados ya como nuevas alternativas terapeuticas luego de 2 a 3 líneas de quimioterapia, entre ellos tenemos

a los TKI (tirosinkinasa inhibidores) que bloquean egfr. Iressa y Tarceva son los agentes que han demostrado tasas de respuesta de 12% a 18% con una sobrevida media de 6 a 9 meses. Lo interesante de esta terapia es su tolerable toxicidad, incluyendo entre las mas frecuentes: rash cutáneo, diarrea y anorexia.

Los estudios de estas moléculas continúan y la tendencia es a asociar con agentes de quimioterapia.

En el último congreso de la Sociedad Americana de Oncología un total de 357 abstracts en el campo de la patología oncológica respiratoria fueron presentados, los puntos mas discutidos se pueden resumir:

- Cáncer temprano CCNPP: la quimioterapia adyuvante podría ser beneficiosa.

- Cáncer localmente avanzado CCNPP: la cirugía tiene probablemente un papel en el estadio IIIA - N2. igualmente hay datos que sugiere que la asociación quimioterapia / radioterapia podría tener su importancia.

- Cáncer avanzado CCNPP-Quimioterapia: el taxotere y alimta han demostrado su actividad en segunda línea.

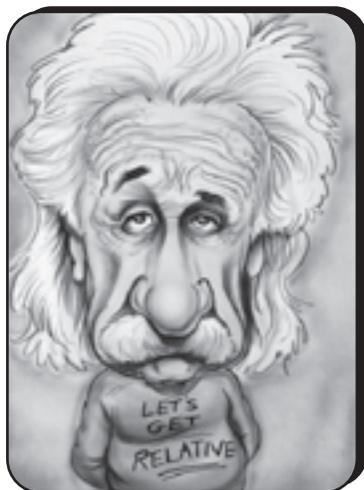
- Cáncer avanzado CCNPP- Target-terapia: el zometa demostró su utilidad en pacientes con metástasis óseas y cáncer pulmonar, la quimioterapia mas antirafquinasas no confirmaron hipótesis.

-Cáncer CCPP: no mejoró con la intensificación de la dosis en un 100%, el topotecan oral demostró similar actividad al topotecan intravenoso en segunda línea.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ayala J R. Radioterapia En Cancer De Pulmon Normas De Tratamiento Servicio De Tratamiento Con Radioterapia. 1998
2. Bonner Ja. The Possible Advantage Of Hyperfractionated Thoracic Radiotherapy In The Treatment Of Locally Advanced Nonsmall Cell Lung Cancer. Cancer March 1998. 1037-48.
3. Clifford Ch K. Radiation Oncology Managementn Desicions 1999 305-318.
4. Cmo, Cmn Y Smeo. Primer Consenso Nacional Sobre Diagnóstico Y Tratamiento Del Cancer De Pulmón De Celulas No Pequeñas. Revista Del Instituto Nacional De Cancerología De México Marzo 1999. 52-60.
5. De-vita Principles And Practice Of Oncology 1998
6. Die Ga. Manual De Oncologia Basica. 1996 114-119
7. Dosoretz D, Radiation Therapy In The Management Of Medically Inoperable Carcinoma Of The Lung. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1996. 3-8. Haskel Ch, M. Cancer Treatment Iv Edicion 1995.385-413.
9. Ibarra Cp. Normas De Tratamiento Del Carcinoma De Pulmon Servicio De Cirugia De Torax Hospital De Oncologia Del Cmn Ssxxi.méxico 1999
10. King Sg, High-dose, Hyperfractionated, Accelerated Radiotherapy Using A Concurrent Boost For The Treatment Of Nonsmall Cell Lung Cancer: Unusual Toxicity And Promising Early Results. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1996. 593-599.
11. Kupelian Pa, Prognostic Factors In The Treatment Of Node-negative Nonsmall Cell Lung Carcinoma With Radiotherapy Alone. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1996. 607-13
12. Marino P, Randomized Trials Of Radiotherapy Alone Versus Combined Chemotherapy And Radiotherapy In Stages Iiia Y Iiib Nonsmall-cell-lung Cancer.cancer 1995. 593-601
13. Mayer R, Radioterapia Post-opera-toria En Carcinoma De Células No Pequeñas Resecados Radicalmente. Chest Oct 1997. 954-959.
14. Mc.cue Pa, Small-cell Lung Carcino-ma: An Envolving Histopathology Spectrum. Cancer Seminars In Oncology Abril 1993 153-162.
15. Murphy. Oncologia Clinica Manual De La American Cancer Society Ii Edición. 1996. 250-266.
16. National Cancer Institute Pd.q. Monografia De Carcinoma De Pulmón De Células No Pequeñas. Abril 1998

17. Oncosource 1995 Y 1997
18. Perez Ac. Principles And Practice Of Radiation Oncology 1998.
19. **Richardson** Ge, The Biology Of Lung Cancer Seminars In Oncology Abril 1993 105-127.
20. Rubin P. Clinical Oncology VII Edicion. 1993. 645-665
21. Stephens Rj, The Role Of Post-operativ Radiotherapy En Non-small -cell Lung Cancer. British Journal Cancer 1996 632-639
22. Sugarbaker Dj, Advances In Surgical Staging And Therapy Of Non-small-cell Lung Cancer. Cancer Seminars In Oncology Abril 1993 163-184.
23. Vidal Aa. Cancer De Pulmon Monografías Clínicas En Oncología. Cáncer De Pulmón 1990. 1-88
24. White Chs Imaginng In Lung Cancer Cancer Seminars In Oncology Abril 1993 1 4 2 - 1 5 2 .
- 25.- Asco Educational Book 2003. Socinsky Mark A
- 26.- Belani-cp Williams Comprehensive Textbook Of Oncology. 1991. P:1859
- 27.- Kalweit-g Thorac-cardiovasc-sur. 1196 42 (2). P:105-9 -mediastinitis Fibrosa Idiopática-
- 28.- Hemphill-dj. Jpen-j-parenter-enteral-nutr. 1996; 20 (3); 222-7 -svcs Secundario A Cateter De Npt Y Manejo Con Alambres De Metal-
- 29.- **Shepherd**-fa. Current Opinion Oncology 1995; 7(2): 150-7 -la Pleurodesis De Los Derrames Pleurales Con Tetraciclina Evita La Recaida De Éstos, En Pacientes Con Svcs-
- 30.- Witt-c Pneumologie 1996 50(2): P:202-8. -broncoscopía Diagnóstica Y Arteriografía Diagnóstica Y Terapéutica-
- 31.- Yahalom-j. Oncologic Emergencies En De Vita Vt. Cancer Principles & Practice Of Oncology IV Ed. 1993. P: 2111-2117
- 32.- Albain Ks.phase Iii Comparision Of Concurrent Chemotherapy Plus Radiotherapy And Ct/rt Followed By Surgical Resection For Stage Iiia (n2) Non Small Cell Lung Cancer. Proc Am Soc Oncol 2003; 22, 621 (abstract 2497)
- 33.- Noda K; Irinotecan Plus Cisplatin Compared With Etoposide Plus Cisplatin For Extensive For Extensive Small Cel Lung Cancer. N Eng J Med 2002, 346: 85-91
- 34.- Le Chevalier T, Results Of The Randomized International Adyuvant Lung Cancer Trial (ialt): Cisplatin-based Chemotherapy (ct) Vs No Ct In 1867 Patients With Resected Non-small Cell Lung Cancer. Proc Am Soc Oncol, 2003, 22:4, (abstract # 6)
- 35.- Movsas B; Role Of Adyuvant Therapy In Resected Stage Ii/iiia Non-small Cell Lung Cancer, Oncology 2002, 16:90-100
- 36.- Bunn Pa Jr Et Al, An Update On North American Randomized Studies In Non-small Lung Cancer. Semin Oncol 1998; 25: 2-10
- 37.- Schiler Jh Et Al, Comparison Of Four Chemotherapy Regimens For Advanced Non-small-cell Lung Cancer. New England Journal ;ed 2002; 10: 92-98.
- Van Meerbeek J Et Al, A Eortc Randomized Phase Iii Trial Of Three Chemotherapy Regimens In Advanced Non-small Cell Lung Cancer. Proc Am Soc Clin Oncol; 2001; 20:308a (abstract # 1228)
- 38.- Fossella Fv Et Al, Phase Iii (tax 326) Of Docetaxel - Cisplatino (vc) For The First Line Treatment Of Advanced/metastatic Non-small Cell Lun Cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22: 629 (abstract # 2528)
- 39.- Fukoka M, Final Results From A Phase Ii Trial Of 2d1839 (iressa) For Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (ideal-1). Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21: 298a.



Cuando te sientas con una hermosa chica por dos horas,
parece como si hubieran pasado dos minutos.
Cuando te sientas en una estufa caliente por dos minutos,
parecen como si hubieran pasado dos horas ¡eso es la Relatividad!

Albert Einstein

GENERALIDADES

El Cáncer gástrico ocupa el Décimo cuarto puesto en incidencia entre los mayores tipos de cáncer en los Estados Unidos con aproximadamente 22.800 nuevos casos / año y ocupa el octavo puesto en mortalidad con aproximadamente 14.700 muertes/año.

El cáncer gástrico representa un interesante problema oncológico. En los Estados Unidos el adenocarcinoma gástrico, fue la causa más común causa de mortalidad en 1900, pero disminuyó dramáticamente a fines de siglo. La incidencia en 1930 fue de 35 por 100.000, mientras que para 1970 era del 3 por 100.000 habitantes, sin encontrarse una explicación lógica para ello. Sin embargo se ha observado que en ciertos países con incidencias altas existe una combinación de factores como: aclorhidria, migración del epitelio del intestino delgado a estómago y sobre infección por H. Pylori. La combinación de estos tres factores determina la presencia de una gastritis crónica con cambios displásicos y finalmente un adenocarcinoma gástrico franco.

El cáncer gástrico de localización distal, en más del 50% de los pacientes pueden ser curados, sin embargo en los estadios tempranos acontece solamente en un 10 - 20% de todos los casos.

En pacientes con cáncer gástrico proximal, la tasa de sobrevida a 5 años es del 10 - 15%.

Aunque el tratamiento de paciente con enfermedad diseminada puede resultar en tratamiento paliativo de los síntomas y una prolongación de la sobrevida, las remisiones a largo plazo son infrecuentes.

ONCOANATOMIA

El estómago es una estructura unida al esófago en el hiato diafragmatico por arriba y al duodeno en el píloro distal. Sirve de reservorio a los alimentos, es el iniciador del proceso digestivo. La mucosa del estomago es proximal, que produce jugo acido péptico desde las glándulas oxínticas las cuales incluyen células parietales (producción de ácido) y células principales productoras de pepsina.

La mucosa gástrica distal produce una secreción mucosa conocida como gastrina, hormona que controla la secreción ácido péptico. El pronóstico depende de la extensión del compromiso de las varias capas del estómago.

El suplemento vascular es derivado del eje celiaco que da tres troncos:

- Arteria gástrica izquierda suple la porción superior derecha del estómago;
- Hepática común suple la porción inferior derecha;
- Gastro epiploica derecha que suple la porción inferior de la curvatura mayor. La arteria esplénica da la arteria gastro epiploica izquierda que suple la porción superior del estómago.

El eje celiaco se origina a nivel del pedículo de T12 en el 75% de pacientes y sobre el pedículo de L1 en el 25%.

El drenaje linfático sigue al de las arterias.

EPIDEMIOLOGIA

Es una de las neoplasias más frecuentes en el mundo, aunque a disminuido su incidencia, pero en nuestro país, la tasa de mortalidad es cada vez mayor.



Según el VII volumen del Cancer Incidence in Five Continents, las mujeres ecuatorianas se ubican en el octavo lugar de frecuencia, y los hombres en el décimo primer lugar.

Esta entidad afecta a los grupos de población de condición socioeconómica más baja. No tiene predominio en relación al sexo, su relación es de 1.2 :1 (hombre: mujer) y no tiene variación en los últimos 15 años. La tasa de mortalidad es alta, 43% de los diagnosticados fallecen el mismo año de diagnóstico, y el resto de pacientes no sobreviven a 5 años.

El cáncer gástrico es una de las principales causas de muerte en Ecuador, según el Registro Nacional de Tumores ocupa la tercera más frecuente en hombres y la cuarta en mujeres. Se estima que para el período 95-99 la tasa cruda por 100.000 habitantes es de



ETIOLOGIA

Factores de riesgo implicados incluyen: tabaco, alimentos salados, productos con alto contenido de nitritos, bajo consumo de grasas y proteínas, dieta pobre en fruta y verduras frescas, baja ingesta de vitaminas A y C, nivel socio económico bajo y uso disminuido de refrigeración.

Los trabajadores de caucho o mineros de carbón.

La gastrectomía subtotal por una lesión benigna tiene un riesgo de 2 - 5% de poseer cáncer con un período de latencia de 15 - 40 años.

Factores Genéticos como la anemia perniciosa, es asociada con cáncer gástrico.

Grupo sanguíneo A, historia familiar, síndromes hereditarios no polipósicos de Ca. de colon, síndrome de Li-Fraumeni, enfermedad de Menetrier.

La úlcera gástrica per se no incrementa el riesgo pero una gastrectomía por enfermedad benigna, el riesgo de desarrollar cáncer se incrementa 1.5 - 3 veces con un período de latencia de 15 - 20 años.

La presencia de *Helicobacter pylori* incrementa 3 - 6 veces el riesgo de presentar un Ca. Gástrico.

Otros factores de riesgo incluyen el virus del Epstein Barr y las radiaciones.



BIOLOGÍA MOLECULAR

Conjuntamente con el rol del *Helicobacter pylori*, existen otros trastornos inmunogenéticos. Los oncogenes asociados con carcinoma gástrico incluyen: c-Ha-ras, hst, v-raf, ERB-B2 (HER2/NGL), L-myc, y K-SAM.

En el carcinoma gástrico algunos factores de crecimiento frecuentemente son expresados

sin amplificación de los genes, mientras que genes del tipo del receptor de factores de crecimiento como son el ERB-B2 y el K-SAM, a menudo se amplifican. Cuando se sobre expresan el gen ERB-B2, es un indicador de pobre pronóstico aunque se trate de una denocarcinoma gástrico bien diferenciado. Un amplio número de genes, oncogenes, y productos genéticos están siendo estudiados.

El oncogene ras p21, puede ser un indicador de la diferencia entre adenocarcinoma gástrico endémico difuso y el tipo intestinal, en el cual no se expresa

En la carcinogénesis del cáncer gástrico, intervienen múltiples alteraciones genéticas y otros trastornos ocurren durante la progresión del tumor. Algunas lesiones premalignas como son la metaplasia intestinal, la gastritis crónica, o los adenomas, tienen per se o adquieren la capacidad de crecimiento en función de cambios genéticos acumulados como son la mutación del gen c-Ki-ras, 5q (APC) o deleción del 17 p, deleción del 18q (DDC), o mutación del p53, y desarrollar carcinoma gástrico usualmente de tipo intestinal.

CONDUCTA BIOLÓGICA

PATRONES DE DISEMINACION

El cáncer gástrico puede extenderse directamente hacia omento, páncreas, diafragma, colon transversal, mesocolon, duodeno. Contaminación peritoneal es posible después de que la lesión se extiende más allá de la pared gástrica.

Los abundantes canales linfáticos permiten la diseminación desde submucosa que es más prominente en esófago y subserosa en el duodeno.

El drenaje inicial es a ganglios linfáticos de la curvatura mayor, curvatura menor, eje celíaco, paraaórticos y sistema para esofágico. Se afectan ganglios a distancia como el supraclavicular izquierdo: Ganglio de Virchow, axilar izquierdo: Ganglio de Irish, subcutáneo periumbilical: Ganglio de la

Hermana María José. La dimenación a distancia por vía hematogena es a hígado, pulmón, menos frecuente pleura, hueso, glándula suprarrenal y SNC.

PATOLOGIA

El adenocarcinoma acontece en el 90 - 95% de todas las malignidades gástricas, luego los Linfomas, usualmente de histología desfavorable.

Los adenocarcinomas pueden ser subdividido en intestinal, piloro cardinal (o antral), células en anillo de sello y el anaplásico (indiferenciado)
Más raro el Leiomioma con el 2%, tumor carcinoide 1%, Adenoacantomas y Carcinoma de células escamosas.

Usualmente se desarrollan en el antro, menos frecuentemente cuerpo gástrico, mayor en curvatura menor y menos común en el cardias.

Algunos Ca. Gástricos son algunas veces categorizados de acuerdo a 5 tipos de Borrmann:

- I: tumor palpable o fungante.
- II: lesiones ulcerativas rodeado de bordes elevados.
- III: ulceración con invasión a pared gástrica.
- IV: difusamente infiltrantes (linitis plástica).
- V: no clasificable.

FACTORES PRONOSTICO

- Extensión tumoral.
- Diseminación hemtaogena o transperitoneal.
- Compromiso ganglionar.
- Clasificación Borrmann.

MANIFESTACIONES CLINICAS

Los más comunes son: pérdida de apetito, disconfort abdominal, pérdida de peso, debilidad por anemia, nausea, vómito y

deposiciones negruzcas (melenas). La duración de los síntomas es de < 3 meses en el 40% de pacientes y más de un año en el 20%.

El exámen físico puede revelar enfermedad avanzada que puede ser masa abdominal (epigástrica o hepática), nódulo supraclavicular izquierdo o sangrado rectal (sangrado peritoneal).

ESTUDIOS DE EXTENSION

El diagnóstico es confirmado por Rx gastro intestinal superior, endoscopia digestiva alta. Estudios por doble contraste pueden revelar lesiones pequeñas limitadas a capas internas de pared gástrica.

La endoscopia digestiva alta (EDA) con visión directa de la lesión, citología y biopsia llevan al diagnóstico en el 90% o más de lesiones exofíticas, lesiones infiltrativas (linitis plastica) < 3cm o lesiones en cardias que son más difíciles de diagnosticar endoscópicamente.



La TAC de Abdomen es usada para determinar la extensión de la enfermedad y definir su resecabilidad o no. Tiene escaso valor en detectar pequeños ganglios linfáticos o diseminación peritoneal.

ESTADIAJE

Rx de tórax, estudios de función hepática, scan hepático o eco hepático ayudan a detectar metástasis a distancia.

La Eco endoscopia emerge como el método preoperatorio para determinar el T y el N

Marcadores tumorales como el CEA y el Ca 19-9 también son empleados.

Se reconocen algunos como el TNM, **Astler y Coller** modificado y últimamente la clasificación propuesta por la Sociedad Japonesa que incluyen los hallazgos preoperatorios, estadio clínico, hallazgos clínico patológicos, concepto de “curabilidad” quirúrgica y clasificación patológica.

ESTADIAJE EN CANCER GASTRICO	
TUMOR	
Tx	Tumor primario no puede ser medido
To	No evidencia de tumor primario
Tis	Ca in situ, tumor intraepitelial sin invasión de lámina propia
T1	Tumor invade lámina propia o submucosa
T2	Tumor invade muscularis propia o subserosa
T3	Tumor penetra la serosa (peritoneo visceral) sin invasión de estructuras adyacentes.
T4	Tumor invade estructuras adyacentes.
GANGLIOS	
Nx	Ganglios regionales no evaluables
N0	Ausencia de ganglios afectados
N1	Metástasis en 1 – 6 ganglios regionales
N2	Metástasis en 7 – 15 ganglios regionales
N3	Metástasis en más de 15 ganglios regionales
METASTASIS	
Mx	Metástasis no evaluables
M0	Ausencia de metástasis
M1	Metástasis a distancia

TRATAMIENTO

El tratamiento primario y con fines curativos del carcinoma gástrico superior es la cirugía.

AGRUPACION POR ETAPAS EN CANCER GASTRICO			
IA	T1	M0	M0
IIA	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N3	M0
IIIA	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
IIIB	T3	N2	M0
IV	T4	N1,2,3	M0
	T1,T2,T3	N3	M0
	cT	cN	M1

CIRUGIA

En los cánceres resecables etapas 0 a IV con Mo, la conducta es hacer gastrectomía parcial o disección en bloque de los ganglios linfáticos. En los últimos años hay un debate entre hacer una disección tipo D2 (es decir incluyendo en bloque todos los ganglios regionales del nivel 2), típico de la escuela Japonesa Vs. disección D1. Los pocos estudios comparativos no han demostrado beneficio de una disección D2 comparada con la D1, pero se asoció con una morbilidad mayor. Independientemente de ello, los pacientes con ganglios positivos, tienen una supervivencia del 30 % en el mejor de los casos, y esto se debe a recurrencia regional y a distancia.

QUIMIOTERAPIA

Así estos pacientes son un grupo seleccionado de candidatos a recibir un tratamiento adyuvante post resección. Varios esquemas han sido usados con fines paliativos con tasas de respuesta del 15%, pero de corta duración. En las últimas 3 décadas sin embargo se han ensayado con fines de adyuvancia la quimioterapia, sin probar su eficacia. El meta análisis de **Herman y col** de 1993, demostró que no hay datos concluyentes a favor de la quimioterapia adyuvante. El estudio del SWOG usando 5Fu, Doxorubicina, mitomicina tampoco demostró beneficio.

En dicho estudio 191 pacientes fueron aleatorizados a 1 año de Qt. Post gastrectomía vs. Gastrectomía sola, y no demostró beneficio. En los últimos 15 años, en los pacientes con enfermedad residual se ha usado regímenes terapéuticos con compuestos fluorinados y radioterapia, que han dado como resultado respuestas completas, y lo mismo que se había demostrado en carcinoma de esófago.

En 1991 el Intergrupo de Estudio de los EU, inició un estudio, utilizando 5Fu, leucovorin más radioterapia vs. observación; únicamente en pacientes gastrectomizados. Se incluyeron 603 pacientes durante 7 años, 85% de los pacientes tenían ganglios positivos (IIIA, IIIB o IV), la toxicidad fue aceptable, aun que 41% de los casos presentó toxicidad grado III, 32% grado IV (principalmente hematológica), y 1% de mortalidad relacionada al tratamiento. La sobrevida libre de enfermedad fue significativamente mejor en el grupo de terapia combinada.

El tiempo de recurrencia promedio en el grupo tratado fue de 30 meses vs. 19 meses en el grupo de observación ($p=0.0001$), y la sobrevida global de 42 vs. 27 meses ($p=0.003$). Este estudio ha permitido considerar esta modalidad de tratamiento como un nuevo estándar de tratamiento del cáncer gástrico en pacientes

gastrectomizados.

La siguiente área de exploración ha sido probar la neo adyuvancia. Los estudios fase II del MSKCC y de la University of Southern California, con QT preoperatoria sistémica más Qt intraperitoneal post gastrectomía, con la finalidad de disminuir las tasas de recurrencia peritoneal se han ensayado. El reporte de **Cookes** 1997, incluyó 59 pacientes que recibieron infusión continua de 5Fu semanal con leucovorin y cisplatino, con gastrectomía más dos ciclos de Qt intraperitoneal con 5Fu y cisplatino.

Este estudio demostró que 56 (95%) de los 59 casos fue posible la resección, 40 casos (71%) fueron curativas y 9 (23%) de ellos presentaron recurrencia. La mediana de seguimiento es de 45 meses. La tasas de recurrencia reportadas del 60%-70% en estudios previos han sido superadas con una tasa de recurrencia del 23% a 4 años de seguimiento. Futuros estudios deberían proponerse.

El cáncer gástrico en estadios tempranos continúa siendo quirúrgico, requiere resección completa del estómago y ganglios regionales con márgenes de seguridad. Si la lesión no esta en la unión cardio esofágica y no compromete difusamente el estómago, la Gastrectomía subtotal es el procedimiento de elección con menor tasa de morbilidad. Esto ha sido demostrado cuando se compara con una gastrectomía total.

Si la lesión esta comprometiendo el cardias la gastrectomía subtotal proximal o total puede ser realizada con intento curativo.

El tratamiento postoperatorio adyuvante dependerá de los hallazgos histológicos. Paciente con cáncer gástrico localmente avanzado con resección incompleta son candidatos para tratamiento con Quimio y Radioterapia.

Datos publicados en el ASCO indican que esta modalidad de tratamiento puede aumentar la sobrevida a 4 años del 30 al 56% y disminuir la recurrencia local de un 29% a

19% cuando se utiliza:

Quimioterapia a base de 5 Fu más Leucovorina por 5 días (llamado regimen de la Mayo Clinic); 2 cursos abreviados de quimioterapia 5Fu más Leucovorina (400mg/m²) por 4 días más Radioterapia 45Gy en fracción de 1.8Gy /día. La quimioterapia fue administrada al inicio y al final de la Radioterapia.

Irinotecan (Camptosar).- es otra droga nueva que ha demostrado eficacia en el tratamiento del cáncer gástrico, tanto como monodroga como en terapia combinada. En la terapia combinada, los esquemas más utilizados han evaluado la eficacia de irinotecan (Camptosar) en combinación con agentes como las fluoropirimidinas y el cisplatino utilizando variados esquemas de dosificación. Mediante este enfoque se ha logrado un aumento significativo de las tasas de respuesta en comparación con la monoterapia.

Irinotecan con cisplatino.- se han realizado estudios fase II en los cuales se han incluido 154 pacientes con o sin tratamiento quimioterápico previo con cáncer gástrico o de la unión gastro-esofágica avanzado en los cuales se utilizaron dosis entre 50 y 75 mg/m² cada una a dos semanas y cisplatino 30 a 80 mg/m² por 4 semanas, repetidas cada 4 a 6 semanas, en algunos estudios. Las tasas de respuestas reportadas estuvieron entre 31% y 58% en tanto que las medianas de supervivencia global estuvieron entre 9 y 10,7 meses. Los principales efectos tóxicos de la combinación incluyeron neutropenia (15% a 27% de los casos), diarrea (20% a 22%), fatiga y náuseas.

Irinotecan (Camptosar) con 5-FU.- Se realizaron 2 estudios fase II que incluyeron un total de 230 pacientes con cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica avanzado, encontrando tasas de respuesta entre 21% y 42%.

Irinotecan (Camptosar) con Mitomicina C.- Dos estudios fase II realizados con

irinotecan y mitomicina C demostraron una tasa de respuesta entre 50% y 65% en 29 pacientes evaluados con cáncer gástrico o esofágico avanzados. La toxicidad en el esquema de **Gold y cols.** incluyó neutropenia y fatiga grado 3 que se presentó en 2% de los ciclos y diarrea y náuseas en 1%. En el trabajo de **Grau** y su grupo la principal toxicidad fue la neutropenia que apareció en 50% de los pacientes, seguida de diarrea que se presentó en 10% de los pacientes.

Irinotecan (Camptosar) con docetaxel.- En un estudio de fase II que incluyó 14 pacientes con cáncer gástrico avanzado localmente o metastásico se encontró enfermedad estable en 2 de los 4 pacientes evaluables al momento de esta publicación. El estudio todavía está en curso.

RADIOTERAPIA

La radioterapia externa adyuvante combinada con quimioterapia ha sido evaluada en los Estados Unidos. En un estudio fase III, 556 pacientes con resección completa en estadios IB a IV no metastásico, con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico fueron randomizados a recibir cirugía sola versus cirugía más quimioterapia postoperatoria 5Fu y leucovorina y concurrente radioterapia 45 Gy. Con una media de seguimiento a 5 años un significativo beneficio de la sobrevida ha sido reportado para la terapia de modalidad combinada. La media de sobrevida 36 meses para el grupo de modalidad combinada comparada con 27 meses para el grupo de cirugía sola.

A 3 años la tasa de sobrevida general y la sobrevida libre de recaída fue 50% y 48% con quimio radioterapia adyuvante versus 41% y 31% para cirugía sola. La quimio radioterapia neoadyuvante esta bajo evaluación clínica. Aquí se incluyeron pacientes con adenocarcinoma del estómago o de la unión gastroesofágica inicialmente tratados con resección en bloque de todo el tumor conocido, sin evidencia de metástasis a

distancia, con alto riesgo de recurrencia (estadios Ib IV), Performance status (0 2), adecuada ingesta calórica mayor 1500 Kcal/día y adecuada función hepatorenal.

La técnica de radioterapia se modifica en función del objetivo de tratamiento:

- 1.- Adyuvancia (post operado), y a su vez puede ser con gastrectomía total o parcial.
- 2.- Neoadyuvancia (previo a la cirugía)

En el primer caso se considera como volumen de tratamiento el lecho quirúrgico, el reporte histopatológico, los hallazgos transoperatorios, los drenajes ganglionares y los eventuales residuos tumorales marcados con clips por el cirujano oncólogo.

La técnica más frecuentemente utilizada es de campos paralelos y opuestos (anterior y posterior). El volumen a tratarse se define con placas de rayos X, administrando bario vía oral y/o con tomografía. Debe protegerse en lo posible, los riñones, la mayor parte del parénquima hepático y miocardio.

Las dosis recomendadas son de 45 Gy en 25 fracciones (180 CgY por día), calculados a mitad de espesor. Más recientemente la técnica de radioterapia intraoperatoria (IORT), se realiza en el mismo acto quirúrgico, con dosis de 18-35 Gy en una sola dosis, y aseguran control local de la enfermedad menor a 3 cm.

La experiencia de **Abe**, tratando 211 pacientes comparando cirugía más radioterapia intraoperatoria 28-35 Gy en una sola fracción (IORT), con cirugía sola; y clasificando los casos por etapas, demostró que la supervivencia era mejor en el grupo de terapia combinada en forma más significativa, en los grupos de etapas avanzadas (II, III, y IV).

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC, et al.: Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *Journal of Clinical Oncology* 11(8): 1441-1447, 1993.
2. Hallissey MT, Dunn JA, Ward LC, et al.: The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow-up. *Lancet* 343(8909): 1309-1312, 1994.
3. Zhang ZX, Gu XZ, Yin WB, et al.: Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC)--report on 370 patients. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 42(5): 929-934, 1998.
4. Kurtz RC, Sherlock P: The diagnosis of gastric cancer. *Seminars in Oncology* 12(1): 11-18, 1985.
5. Scheiman JM, Cutler AF: Helicobacter pylori and gastric cancer. *American Journal of Medicine* 106(2): 222-226, 1999.
6. Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Belli J, et al.: Pathologic and phenotypic features of gastric cancer. *Seminars in Oncology* 23(3): 292-306, 1996.
7. Brennan MF, Karpeh MS: Surgery for gastric cancer: the American view. *Seminars in Oncology* 23(3): 352-359, 1996.
8. Kitamura K, Yamaguchi T, Sawai K, et al.: Chronologic changes in the clinicopathologic findings and survival of gastric cancer patients. *Journal of Clinical Oncology* 15(12): 3471-3480, 1997.
9. Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, et al.: Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet* 345(8952): 745-748, 1995.
10. Cuschieri A, Fayers P, Fielding J, et al.: Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric

- cancer: preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial: the Surgical Cooperative Group. *Lancet* 347(9007): 995-999, 1996.
- 11.- Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC, et al.: Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *Journal of Clinical Oncology* 11(8): 1441-1447, 1993.
 - 12.- Hallissey MT, Dunn JA, Ward LC, et al.: The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow-up. *Lancet* 343(8909): 1309-1312, 1994.
 - 13.- Zhang ZX, Gu XZ, Yin WB, et al.: Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC)--report on 370 patients. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 42(5): 929-934, 1998.
 - 14.- Macdonald JS. Saint Vincent's Comprehensive Cancer Center NY. EDUCACIONAL BOOK ASCO Mayo 2001 P 77-79.
 - 15.- Comis RL, Carter SK: Integration of chemotherapy into combined modality treatment of solid tumors. III. Gastric cancer. *Cancer Treatment Reviews* 1(3): 221-238, 1974.
 - 16.- Cullinan SA, Moertel CG, Fleming TR, et al.: A comparison of three chemotherapeutic regimens in the treatment of advanced pancreatic and gastric carcinoma. *J Am Med Asso* 253(14): 2061-2067, 1985.
 - 17.- Macdonald JS, Schein PS, Woolley PV, et al.: 5-Fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin (FAM) combination chemotherapy for advanced gastric cancer. *Annals of Internal Medicine* 93(4): 533-536, 1980.
 - 18.- Douglass HO, Lavin PT, Goudsmit A, et al.: An Eastern Cooperative Oncology Group evaluation of combinations of methyl-CCNU, mitomycin C, Adriamycin, and 5-fluorouracil in advanced measurable gastric cancer (EST-2277). *Journal of Clinical Oncology* 2(12): 1372-1381, 1984.
 - 19.- Moertel CG, Rubin J, O'Connell MJ, et al.: A phase II study of combined 5-fluorouracil, doxorubicin, and cisplatin in the treatment of advanced upper gastrointestinal adenocarcinomas. *Journal of Clinical Oncology* 4(7):1053-1057, 1986.
 - 20.- Gastrointestinal Tumor Study Group: Triazinate and platinum efficacy in combination with 5-fluorouracil and doxorubicin: results of a three-arm randomized trial in metastatic gastric cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 80(13): 1011-1015, 1988.
 - 21.- Waters JS, Norman A, Cunningham D, et al.: Long-term survival after epirubicin, cisplatin and fluorouracil for gastric cancer: results of a randomized trial. *British Journal of Cancer* 80(1/2): 269-272, 1999.
 - 22.- Ajani JA, Ota DM, Jackson DE, et al.: Current strategies in the management of locoregional and metastatic gastric carcinoma. *Cancer* 67(1): 260-265, 1991.
 - 23.- Cascinu S, Labianca R, Alessandrini P, et al.: Intensive weekly chemotherapy for advanced gastric cancer using fluorouracil, cisplatin, epi-doxorubicin, 6S-leucovorin, glutathione, and filgrastim: a report from the Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 15(11): 3313-3319, 1997.
 - 24.- Gastrointestinal Tumor Study Group: Triazinate and platinum efficacy in combination with 5-fluorouracil and doxorubicin: results of a three-arm randomized trial in metastatic gastric cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 80(13): 1011-1015, 1988.
 25. Comis RL, Carter SK: Integration of chemotherapy into combined modality treatment of solid tumors. III. Gastric cancer. *Cancer Treatment Reviews* 1(3): 221-238, 1974.
 - 26.- Macdonald JS, Schein PS, Woolley PV, et al.: 5-Fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin (FAM) combination chemotherapy for advanced gastric cancer. *Annals of Internal Medicine* 93(4):

- 533-536, 1980.
- 27.-Moertel CG, Rubin J, O'Connell MJ, et al.: A phase II study of combined 5-fluorouracil, doxorubicin, and cisplatin in the treatment of advanced upper gastrointestinal adenocarcinomas. *Journal of Clinical Oncology* 4(7):1053-1057, 1986.
 - 28.-Waters JS, Norman A, Cunningham D, et al.: Long-term survival after epirubicin, cisplatin and fluorouracil for gastric cancer: results of a randomized trial. *British Journal of Cancer* 80(1/2): 269-272, 1999.
 - 29.- Ajani JA, Ota DM, Jackson DE, et al.: Current strategies in the management of locoregional and metastatic gastric carcinoma. *Cancer* 67(1): 260-265, 1991.
 - 30.- Vaughn DJ, Meropol NJ, Holroyde C, et al.: A phase II study of 5-fluorouracil, leucovorin, adriamycin, and cisplatin (FLAP) for metastatic gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: a Penn Cancer Clinical Trial Group and Roswell Park Cancer Institute Community Oncology Research Program Trial. *American Journal of Clinical Oncology* 20(3): 242-246, 1997.
 - 31.- Cascinu S, Labianca R, Alessandrini P, et al.: Intensive weekly chemotherapy for advanced gastric cancer using fluorouracil, cisplatin, epi-doxorubicin, 6S-leucovorin, glutathione, and filgrastim: a report from the Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 15(11): 3313-3319, 1997.
 - 32.- Ajani JA, Ilson DH. The emerging role of Camptosar in the treatment of esophageal and gastric cancers. *Pharmacia Oncology* 2001; página 14.
 - 33.- Jemal A, Thomas A, Murray T, et al. *Cancer Statistics, 2002*. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 23-47
 - 34.- GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, mortality and prevalence worldwide, version 1.0. IARC CancerBase No.5. Lyon, IARC Press, 2001. <http://www-dep.iarc.fr/globocan.html>. consultada el 28 de agosto de 2002.
 - 35.- Kambe M, Wakui S, Nakao I, et al. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993; 12: 198 (abstract 584).
 - 36.- Egner JR, Goldberg R, Sargent DJ, et al. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18:282a (abstract 1084).
 - Kohne CH, Thus-Patience P, Catane R, et al. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18:258a (abstract 993)
 - 37.- Enzinger PC, Kulke MH, Clarck JW et al. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19:315a (abstract 1243).
 - 38.- Hecht JR, Parson M, Rosen LS, et al: *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18:260a (abstract 1100)
 - 39.- Ajani JA, Baker J, Pisters PW, et al: CPT-11 plus cisplatin in patients with advanced untreated gastric or gastroesophageal junction carcinoma: Results of a Phase II study. *Cancer* 2002; 94: 641-646.
 - 40.- Baker J, et al. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 163a (abstract 647).
 - Boku N, Ohtsu A, Shimada Yj et al. Phase II study Of a combination of Camptosar and cisplatin against metastatic gastric cancer: *J Clin Oncol* 1999; 17: 319-323.
 - 41.- Sato A, Kurihara M, Koizumi W, et al. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21: (abstract 600).
 - 42.- Pozzo C, Bugat R, Peschel C, et al. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:134a. (abstract 531)
 - 43.- Findlay MP, Ackland S, GebSKI V, et al. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:165a (abstract 655).
 - 44.- Gold PJ, Carter G, Livingston R. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:162a. (abstract 644).
 - 45.- Grau JJ, Martin M, Gascon PD et al. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:133b. (abstract 2284)
 - 46.- Enrech S, Belon J, Mendez M, et al. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:144b. (abstract 2325)
 - 47.- Ajani JA. Irinotecan in the treatment of advanced gastric carcinoma: A brief review. *Advances in Gastrointestinal Malignancies*. 2002; 1 (1): 3-5.
 - 48.- Sanchiz M F. *TRATADO DE RADIOTERAPIA ONCOLOGICA*, Publicaciones Médica Barcelona. 1994. p 355-361.

CANCER DE COLON

DR. EDMUNDO NAVERRETE G
DR. MAXIMILIANO ONTANEDA LUCIANO
DR. EDWIN AVALOS
DR. EDWIN CEVALLOS BARRERA

Capítulo 13

GENERALIDADES

El cáncer de colon es una enfermedad bastante tratable y a menudo curable cuando está localizado en el intestino. La cirugía es la forma primaria de tratamiento y da como resultado la curación de aproximadamente el 50% de los pacientes. La recurrencia después de la cirugía es un problema serio y a menudo es la causa definitiva de muerte.

El 98% de los tumores son de tipo adenocarcinoma. Los tumores raros del colon y recto son los linfomas, sarcomas de tejidos blandos, y tumores carcinoides.

ONCOANATOMIA

El colon es una estructura tubular de 1.5 m. de longitud, se inicia en la válvula ileocecal, y termina en el margen anal. Tiene diferentes porciones anatómicas y así tenemos: el colon ascendente y descendente y el ángulo esplénico del colon que son retroperitoneales e inmóviles, lo que determina difícilmente dar márgenes quirúrgicos adecuados.



El colon transversal y sigmoideo tienen mesenterio, y son móviles, y la cirugía de estas porciones generalmente implican dar buenos márgenes quirúrgicos.

El drenaje linfático del colon derecho es hacia los vasos mesentéricos superiores, y del izquierdo a los vasos linfáticos inferiores. Los ganglios peri aórticos pueden infiltrarse también

EPIDEMIOLOGIA

El carcinoma de colon es el mayor problema de salud de los Estados Unidos, constituye en 4to más frecuente sitios de neoplasias primarias malignas, con 104,950 casos nuevos y 56,290. muertes cada año (en 2005). En Ecuador aun no se encuentra entre las 10 principales causas de cáncer, pero su incidencia es cada vez mayor. La tasa de incidencia del cáncer de colon es de 4.9, en hombres y de 5.7 en mujeres, por 100.000 habitantes aproximadamente

Aunque la tasa de mortalidad tiende a mantenerse estable, es de esperarse que los adelantos en el conocimiento de la etiopatogenia y nuevas modalidades de tratamiento mejoren el pronóstico de los pacientes con este tumor.

Algunos factores que influye en la incidencia de esta enfermedad son:

Edad, Su incidencia comienza a ser alta en pacientes de 40-45 años, y aumenta su incidencia máxima a los 75 años, ciertos grupos que desarrollan cáncer en edades tempranas se debe a una forma de cáncer tipo familiar.

Pólipos, los adenomas polipoides (tubulares) o vellosos, degeneran en cáncer, esta

afirmación se fundamente en los hallazgos siguientes:

- 1.- Un tercio de los pacientes operados de cáncer de colon tenían al menos un pólipo adenomatoso.
- 2.- Un carcinoma invasivo, se ve frecuentemente en contigüidad con un tejido adenomatoso, y algunos especímenes inclusive muestran áreas de transformación de pólipos adenomatosos, con atipias focales y carcinoma invasivo.
- 3.- El crecimiento de un pólipo determina un incremento en la atipia celular, y determina además un incremento de anomalías cromosómicas similares a las observadas en cáncer invasivo.
- 4.- Algunos pólipos adenomatosos vistos en la poliposis familiar, con un estado premaligno bien documentado, son histológicamente similares a los adenomas observados en cáncer.
- 5.- La remoción completa de pólipos adenomatosos por colonoscopia determina una disminución de la incidencia de cáncer de colon en estos pacientes.

De cada 1000 lesiones proliferativas de colon, 900 son lesiones pequeñas (pólipos hiperplásicos) menores a 1 cm, que traducen poca importancia como precursores cancerígenos, pero 100 son mayores de 1 cm, y 1 de cada 10 pólipos de este tamaño es cancerígeno. Es decir 1 de cada 1000 pólipos es cáncer, 10 de cada 100 adenomas son cáncer, y la frecuencia puede ser más alta si hay lesiones mayores a 2 cm. Grupos de alto riesgo constituyen, los pacientes con cáncer de colon previo pues son susceptibles de desarrollar otro cáncer en una proporción del 3.6%, además 1.95 de pacientes tienen múltiples carcinomas primarios de colon, según una serie de Memorial Sloan-Kettering Cancer Center.

El riesgo de desarrollar otro primario es de 0.35% por año, y el riesgo es mayor en los pacientes con localización en ciego. La presencia de pólipos adenomatosos en el espécimen resecaado determina un incremento de 6 veces el riesgo de presentar futuros carcinomas de colon, en relación con

la población general.

Familias con alta incidencia de cáncer en otros sitios anatómicos como: endometrio, ovario, y mama tienen un mayor riesgo que lo normal de desarrollar cáncer de colon, y generalmente a edades más tempranas de las usuales.

Enfermedades asociadas con cáncer de colon, son: Sd. Gardner, Sd. Turcot, Sd Oldfield, Sd. Peutz-Jeghers, la colitis ulcerativa con un riesgo 10 veces mayor en relación con la población general, este riesgo se estima en 20-30% a 20 años, pero es mayor o se duplica cuando la enfermedad aparece antes de los 25 años. En estos casos debe realizarse una colectomía profiláctica. La colitis granulomatosa o enfermedad de Crohn, especialmente antes de los 21 años ha sido asociada con carcinoma de colon.

BIOLOGIA MOLECULAR

Las células tumorales del colon, se caracterizan por presentar cambios fenotípicos heredables, como resultados de su alteración de su expresión genética. El carcinoma de colon y recto, es un proceso escalonado de sucesos, y puede ser influenciado por múltiples factores, los procesos moleculares que determinan este proceso han sido reproducidos en estudios de laboratorio.

CUADRO 2 GENES ALTERADOS EN CANCER COLORECTAL			
GEN	%	CLASE	FUNCION
<i>K.ras</i>	50	Proto-oncogen	Transducción
<i>APC</i>	5q21	Supresor tumoral	Adherencia celular ?
<i>DCC</i>	18q	Supresor tumoral	Adherencia celular ?
<i>P53</i>	17p	Supresor tumoral	Control del ciclo celular
<i>hMSH 2</i>	2	De reparación de errores del DNA	Mantiene replicación del DNA
<i>hMLH 1</i>	3	De reparación de errores del DNA	Mantiene replicación del DNA

Vogelstein, en el Johns Hopkins, había desarrollado un modelo de carcinogénesis para cáncer colorectal, que ha tenido gran aceptación.

El gen del cáncer colorectal familiar (FCC gen), puede actuar en el proceso de carcinogénesis, otros genes han sido asociados a carcinoma no polipósico: hMLH1 y hMSH2. Las anomalías que se producen en estos pacientes se han propuesto en el esquema a continuación mencionado:

Algunas de las entidades relacionadas con carcinoma de colon son descritas en el cuadro Nro.- 1

ETIOLOGIA

Un gran número de factores de riesgo han sido identificados en cáncer colorectal, algunos de ellos hereditarios y otros del medioambiente o adquiridos. Una etiología viral es propuesta, pues se ha encontrado el Citomegalovirus en el tejido del carcinoma de colon. Muchos carcinógenos químicos también pueden iniciar el proceso, incluyen metabolitos de las proteínas, amoníaco,

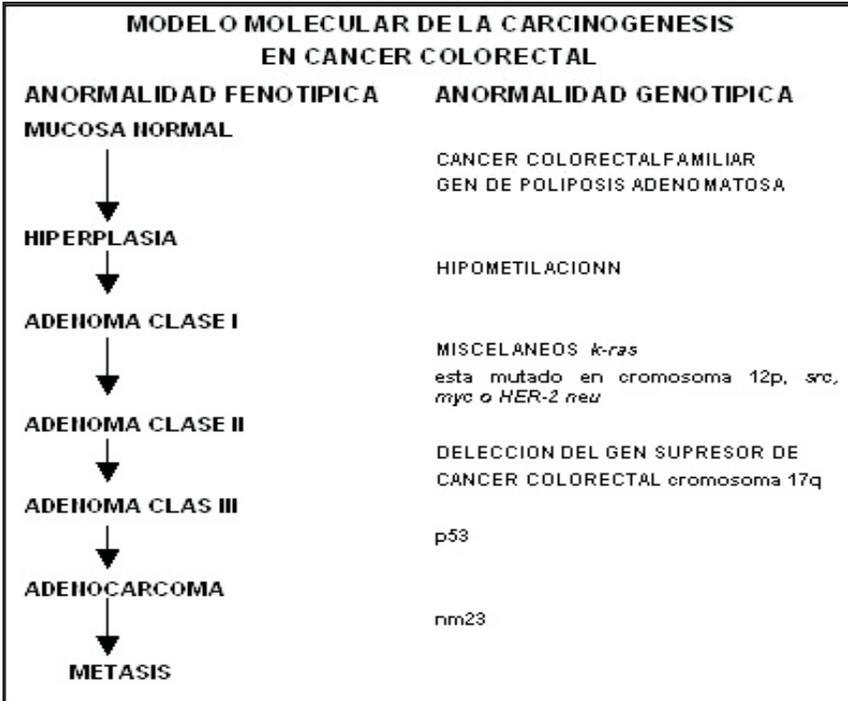
fenoles volátiles, triptófano, y compuestos nitrosos. Estos pueden resultar de ciertas formas de preparar los alimentos como carnes y pescados fritos o asados. Los estudios epidemiológicos han determinado que este tipo de tumor es frecuente en Norte América, Sur América, y en migrantes a estos países, lo que sugiere un factor ambiental o dietético en la etiopatogenia de este tumor.

Estos países tienen una dieta baja en fibra, la que determina un menor tiempo de tránsito intestinal, y menor contacto con algún eventual carcinógeno, pero hay estudios que desdican de esta teoría. A favor de esta teoría están Mendelof, Drasar-Irvin; y en contra están Zaridze.

La dieta rica en grasas está relacionada con cáncer de colon y recto, pero también hay controversias (Zaridze), tampoco están de acuerdo con ésta afirmación Jensen OM y un estudio de la International Agency Research Cancer Intestinal Mycroecology Group.

Una dieta rica en azúcares, se ha propuesto que este tipo de dieta eleva las posibilidades de desarrollar cáncer de colon, como lo afirma Haenzel, pero otros estudios realizados por

CUADRO No.-1 PREDISPOSICION INHERENTE A CANCER COLORECTAL	
CON POLIPOSIS PREEXISTENTE	
FAP Sd. GARDNER Sd. OLDFIELD Sd. TURCOT Sd. CARROLI	POLIPOSIS COLONICA ADENOMATOSA FAMILIAR POLIPOSIS COLONICA Y EXTRACOLONICA POLIPOSIS CON QUISTES SEBACEOS POLIPOSIS DEL COLON CON TUMORES DEL SNC. POLIPOSIS Y ANORMALIDADES DEL VIAS BILIARES Y URINARIAS
SINDROMES CON POLIPOS AMARTOMATOSOS PREEXISTENTES	
Sd. PEUTZ-JEGHERS Sd. RUBALCAVA-MYHRE-SMITH POLIPOSIS JUVENIL Sd. COWDEN	ANORMALIDADES DE PIGMENTACION EN LABIOS Y MUCOSA BUCAL MACROCEFALIA, MACULAS PIGMENTADAS EN PENE POLIPOSIS QUISTICA AMARTOMATOSA LESIONES HAMARTOMATOSAS MULTIPLES PRIMARIAMENTE EN TEJIDO MUCOCUTANEO
SINDROMES SIN POLIPOSIS PREEXISTENTE	
HNPCC Sd. MUIR-TORRE	CANCER COLORECTAL HEREDITARIO NO POLIPOSICO (Sd. LYNCH I y II) SINDROME DE LYNCH TIPO II, CON LESIONES DERMATOLOGICAS Y CANCER LARINGEO



ejemplo en Argentina donde el consumo de azúcar refinada es baja, tienen una igual incidencia.

La alteración de la microflora intestinal, conforme a lo que postula Hills, la flora puede ser modificada según los hábitos dietéticos, y en la formación de agentes cancerígenos, algunas poblaciones tienen un alto contenido intestinal de sales biliares (normales y degradadas), las que pueden ser desaturadas por las bacterias y producir agentes cancerígenos. El estudio tradicional, realizado por Goldber, mediante el cual comparó una población de vegetarianos de los adventistas del séptimo día con otro grupo con dieta occidental, no halló diferencia estadística para confirmar esta teoría.

Otros factores ambientales, incluyen alcoholismo e ingesta de cerveza, exposición a asbestos, paridad baja, un bajo nivel de colesterol, una colecistectomía en edades tempranas.

PATOLOGÍA

CLASIFICACION DE LAS NEOPLASIAS MALIGNAS DE COLON Y RECTO SEGUN LA ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

I.- TUMORES EPITELIALES

A BENIGNAS:

- 1.- ADENOMAS
 - a) TUBULARES
 - b) VELLOLOS
 - c) TUBULOVELLOSOS

2.- ADENOMATOSIS

B. MALIGNAS

- 1.- ADENOCARCINOMA
- 2.- ADENOCARCINOMA MUCINOSO
- 3.- CARCINOMA DE CELULAS EN ANILLO DE SELLO
- 4.- CARCINOMA DE CELULAS
- 5.- CARCINOMA ADENOESCAMOSO ESCAMOSAS
- 6.- CARCINOMA INDIFERENCIADO

- 7.- CARCINOMA INCLASIFICADO
- II.- TUMORES CARCINOIDES
 - 1.- ARGENTAFINES
 - 2.- NO ARGENTAFINES
 - 3.- COMPUESTOS
- III.- TUMORES NO EPITELIALES
 - A.- BENIGNOS
 - 1.- 1.- LEIOMIOMAS
 - 2.- LEIOMIOBLASTOMA
 - 3.- NEURILEMOMA (SCHWANOMA)
 - 4.- LIPOMA (LIPOMATOSIS)
 - 5.- TUMORES VASCULARES:
 - a.- HEMANGIOMAS
 - b.- LINFANGIOMAS
 - B.- MALIGNOS
 - 1.- LEIOMIOSARCOMAS
 - 2.- OTROS
- IV.- NEOPLASIAS LINFOIDEAS Y HEMATOPOYETICAS
- V.- TUMORES INCLASIFICADOS
- VI.- TUMORES SECUNDARIOS
- VII.- LESIONES TUMOR SIMILES
 - A.- HAMARTOMAS (PEUTZ-JEGHERS Y POLIPOS Y POLIPOSIS JUVENIL)
 - B.- HETEROTOPIAS (GASTRICA) POLIPOS HIPERPLASICOS
 - POLIPO INFLAMATORIO
 - POLIPOS Y POLIPOSIS LINFOIDEOS
 - BENIGNOS
 - COLITIS QUISTICA PROFUNDA
 - ENDOMETRIOSIS
- VIII.- ATIPIA EPITELIAL EN COLITIS ULCERATIVA

FACTORES PRONOSTICO

Entre los factores histológicos pronóstico, se encuentran: infiltración linfática, vascular, y perineural. Así como la presencia o ausencia de una respuesta inflamatoria. Broders, estableció los grados de diferenciación como factor pronóstico. El tipo de tumor con células en anillo de sello y el carcinoma mucinoso son de pronóstico malo. Por citometría de flujo se

puede valorar aneuploidias y tasa de crecimiento, lo que establece el porcentaje de células en fase S, de mal pronóstico

CLINICA

Es importante reconocer que el 60% de los tumores de colon y resto están localizados en los primeros 25 cm. desde el margen anal del colon, el recto constituye los últimos 8 cm. de este, y el sigma los 17 cm. restantes. Los síntomas pueden variar según la localización de las lesiones.

El dolor está presente cuando hay infiltración del plexo sacro, y ocasionalmente el tenesmo se presenta en lesiones muy caudales.

Entre los estudios que deben realizarse a los pacientes con sospecha de neoplasias del tubo digestivo están:

TEST DE SANGRE OCULTA EN HECES.- Indicado en mayores de 40 años de rutina, este ha demostrado que produce una disminución del 33% la mortalidad acumulada por cáncer de colon a 13 años de seguimiento según un estudio de Minesota (Mandel NEJM 1993). Tiene ventajas como bajo costo, accesible a todo medio, y baja índice de falsos positivos. La ingestión de bario, hierro, la vitamina C o laxantes pueden afectar la calidad del test, y la vitamina C sobre todo puede dar falsos negativos.

ENEMA DE BARIO.- Puede fallar en un 20-25% de los carcinomas de colon, sin embargo el estudio con doble contraste es excelente para detectar incluso lesiones de hasta 5 mm. de diámetro y es el método de elección de estudio, se contraindica en enfermedad inflamatoria aguda severa, sospecha de perforación intestinal, y biopsia reciente de la pared del intestino.

Cuadro Nro.- 3 MANIFESTACIONES CLINICAS DE CANCER COLON		
SÍNTOMAS	COLON DERECHO	COLON IZQUIERDO
DOLOR	mal definido	cólico
OBSTRUCCIÓN	poco frecuente	frecuente
HEMORRAGIA	rojo ladrillo	Rojo, mezclada con heces
DEBILIDAD	frecuente	poco frecuente

COLONOSCOPIA Y SIGMOIDEOSCOPIA.- Las lesiones del ángulo esplénico, hepático, y ciego escapan al diagnóstico por este método en un 10, 15 y 20% respectivamente. El resto del intestino no determina dificultad para establecer diagnóstico.

ULTRASONIDO.- Es una técnica limitada por vía abdominal, pero en cambio es muy útil el ultrasonido endoscópico, para estadiaje y evaluación de la infiltración de la pared así como de los ganglios linfáticos, tiene una sensibilidad para evaluar la penetración a la pared es del 97%. La diferenciación entre T2 y t2 si es más difícil por este método. La sensibilidad para valorar ganglios es del 80-90%.

OTROS ESTUDIOS.- El ACE Antígeno carcino embrionario, debe tomarse previa a cualquier manipulación del tumor, pero no sirve como método de screening, sino solo para seguimiento. Otros marcadores como el CA 19.9 y TAG, podrían ser de utilidad también.

Los estudios completos de sangre, química sanguínea, radiografía de tórax, y tomografía o resonancia magnética de abdomen, deberían realizarse en todos los pacientes con cáncer de colon.

LOCALIZACION DE LAS LESIONES POR FRECUENCIA EN CANCER COLORECTAL	
ASCENDENTE y CIEGO	26.8%
TRANSVERSO Y ANGULOS	13.5%
DESCENDENTE	5.7%
SIGMOIDES	26.1%
RECTO	16%
RECTOSIGMOIDEA Y OTRAS	11.9%

PREVENCION

Múltiples agentes han sido propuestos como preventivos en el desarrollo de pólipos adenomatosos, como son: agentes antioxidantes, vitaminas, y minerales, retinoides, carbonato de calcio, piroxicam,

difluorometilornitina (DFMO), aspirina, ácidos grasos omega-3, sulindac, beta-carotenos, ácido ascórbico, acarbosa, y alfa-tocoferol.

ETAPIFICACION

De acuerdo al sistema de estadiaje del (AJCC) (American Joint Committee on Cancer, tenemos el siguiente TNM

TUMOR PRIMARIO	
TX	Tumor primario no puede ser medido
T0	No hay evidencia de tumor
Tis	Carcinoma in situ: intra epitelial o invasión a la lámina propia*
T1	Tumor que invade a la submucosa
T2	Tumor que invade a la muscularis propia
T3	Tumor que invade a través de la muscularis propia hasta la subserosa, o hasta el tejido pericólico no peritonizado o tejidos perirectales
T4	Tumor que invade directamente o otros órganos o estructuras, y/o perfora el peritóneo visceral **

GANGLIOS REGIONALES ***	
NX	Los ganglios regionales no pueden ser medidos
N0	No hay ganglios regionales con metástasis
N1	Metástasis en 1 a 3 ganglios regionales
N2	Metástasis a más de 4 ganglios regionales

METASTASIS	
MX	Metástasis a distancia no pueden ser valorados
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

GRADO HISTOLOGICO

- GX grado no definido
- G1 bien diferenciado
- G2 moderadamente diferenciado
- G3 pobremente diferenciado
- G4 Indiferenciado

NOTA

*Tis incluye las células cancerosas confinadas a la membrana basal glandular (intraepitelial) o a la lámina propia (intramucosa) sin extensión a la muscularis mucosae de la

submucosa.

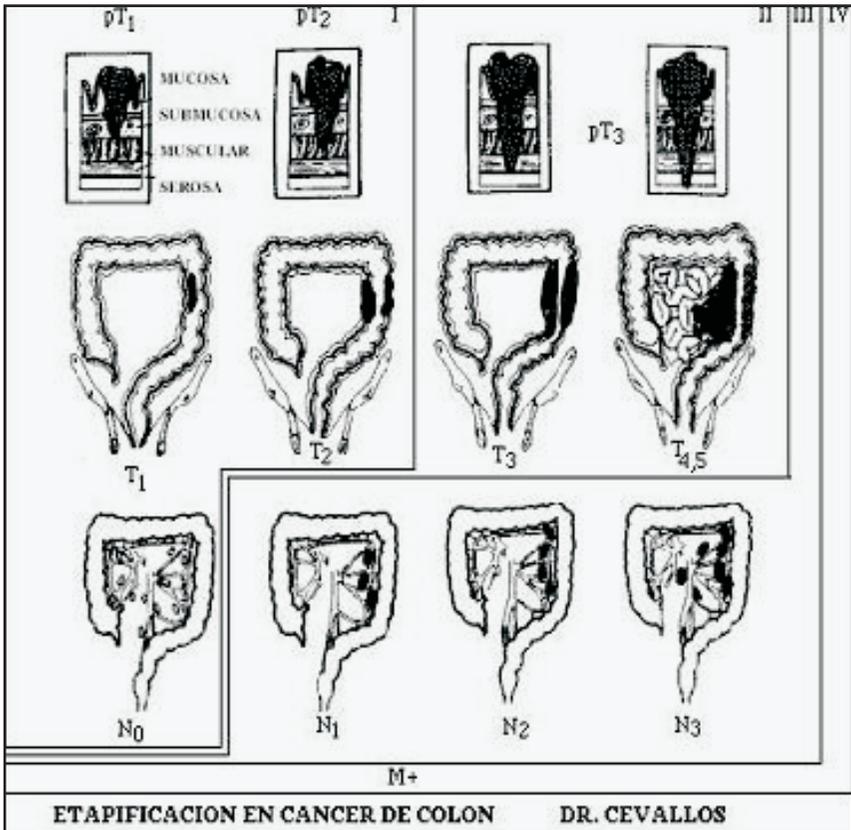
**La invasión directa en T4 incluye invasión a otros segmentos del colon o recto por vía de la serosa; por ejemplo, invasión al colon sigmoideo por un carcinoma de ciego. Un tumor adherente a otros órganos o estructuras microscópicamente es clasificadas como T4. Sin embargo si el tumor no está microscópicamente presente en el sitio de adhesión se debe clasificar como pT3. La subclasificación L ó V, se utiliza para identificar la presencia o ausencia de invasión vascular o linfática.

***Un ganglio tumoral en el tejido adiposo pericorectal, de un carcinoma primario sin evidencia histológica de ganglio linfático

residual en el nódulo, se clasifica en la categoría pN, como metástasis de ganglio linfático regional, si el nódulo tiene la forma y el contorno uniforme de un ganglio linfático. Si el ganglios tiene un contorno irregular debe clasificarse en la categoría T y codificarse como V1 (invasión venosa microscópica) o como V2 (si era macroscópicamente evidente), ya que existe una gran posibilidad de que represente infiltración venosa.

Otros sufijos utilizados son:

m: la presencia de múltiples tumores primarios en una misma zona: pT(m)NM
 y: Cuando la clasificación se ha realizado durante o después de una tratamiento ini9cail como quimioterapia o radioterapia o ambas y esta basada en la medición del tumor al



momento del examen y no antes del tratamiento. : ycTNM o ypTNM.

r: Indica recurrencia del tumor: rTNM

a: Indica etapificación en una autopsia.

Invasión a vasos linfáticos:

Lx: No puede ser valorable

L0: Sin invasión a los vasos linfáticos.

L1: Hay invasión a vasos linfáticos.

Invasión venosa:

Vx: No es valorable la invasión venosa

V0: No hay invasión venosa

V1: Invasión venosa microscópica

V2: Invasión venosa macroscópica presente.

TRATAMIENTO

CIRUGIA

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER DE COLON.

El tratamiento consiste en una resección amplia (en bloque) de la lesión junto con sus ganglios linfáticos de drenaje regional previa preparación del intestino.

La resección del tumor es mandatoria, aunque ya existan metástasis a distancia, para prevenir de la obstrucción o sangrado y lograr una buena paliación. Trans operatoriamente se debe determinar la reseccabilidad del tumor y la presencia de neoplasias sincrónicas del intestino grueso. Se debe tener la precaución de no contribuir a la diseminación de células malignas por una manipulación innecesaria; en la figura 1 se ilustra el tipo de resección y la anastomosis adecuada para reestablecer la continuidad del intestino grueso, de acuerdo al lugar donde se ha formado el cáncer.

Tratamiento por estadios.

Estadio I: Aunque algunos casos muy bien seleccionados pueden ser tratados endoscópicamente, el tratamiento del cáncer de colon es quirúrgico, y deependiendo de la localización se puede realizar una resección quirúrgica con linfadenectomía regional.

Algunas recomendaciones generales de la cirugía son:

Los márgenes quirúrgicos deben ser de al menos 10 cm. del tumor cuando sea posible. El procedimiento se iniciaría con la ligadura de los pedículos vasculares en su origen correspondiente. La extirpación de las cadenas linfáticas es indispensable junto con los mesos correspondientes. El restablecimiento de la continuidad se realizará inmediatamente, de ser posible.

Estadio II:

Resección quirúrgica amplia, linfadenectomía regional y ooforectomía se realizará sistemáticamente en la mujer perimenopausica.

Se puede recurrir a Quimioterapia ó Radioterapia para prevenir recaídas locales o a distancia.

Estadio III:

Resección quirúrgica amplia, linfadenectomía regional y ooforectomía en mujeres. Como tratamiento adyuvante se debe administrar Quimioterapia, y Radioterapia.

Estadio IV:

Resección quirúrgica paliativa y anastomosis. En casos de tumores obstructivos no extirpables por compromiso de estructuras vecinas, no reseccables, se practicará, derivaciones internas, cuando la lesión primaria sea del ciego, colon ascendente, colon transverso y descendente. En caso, de lesión del colon sigmoide se practicará colostomía terminal, tipo Hartman si es posible. La resección aislada de las metástasis (hígado, pulmón, hueso) se realizará si es posible. La Quimio y Radioterapia tienen indicación como paliativas, así como en el tratamiento sintomático.

En caso de pacientes con síntomas obstructivos agudos o carcinomas perforados de colon, deberá realizarse en lo posible la extirpación radical del tumor y colostomía antes de definir otra forma complementaria de tratamiento

QUIMIOTERAPIA

El tratamiento del cáncer colorectal depende del estadio clínico establecido luego de la resección del tumor.

Estadio I. (Dukes A1 y A2) no se ha demostrado el beneficio del tratamiento adyuvante de quimioterapia por lo que estos pacientes luego del tratamiento primario quirúrgico pasan a controles.

Estadio II. La controversia del tratamiento adyuvante de quimioterapia se presenta en los estadios II (Dukes B1 y B2). El estudio INT-0035 en el cual el subgrupo de pacientes que recibió adyuvancia con 5 Fluoruracilo (5-FU) más Levamisol (LEV) no logró demostrar beneficios en la sobrevida.

En el estudio IMPACT que comparó 5-FU más Leucovorín (LV) como modulador del 5-FU versus cirugía sola, demostró que la sobrevida global no fue significativamente diferente a los 5 años cuando se añadía quimioterapia adyuvante (82% versus 80%)

El estudio INT-0089 que evaluó 700 pacientes con cáncer colorectal en estadio II comparando distintas combinaciones de 5-FU +/- LV +/- LEV tampoco demostró una diferencia significativa entre las mismas.

Se ha comparado los regímenes de 5-FU en infusión continua con los regímenes de 5-FU en bolos, demostrándose disminución de la diarrea y estomatitis con la infusión, pero ninguna diferencia significativa estadísticamente.

El estudio MOSAIC comparó la infusión cada dos semanas de 5-FU/LV más Oxaliplatino (FOLFOX) con la infusión de 5-FU/LV (régimen de deGramont) en el tratamiento adyuvante de 2246 pacientes con estadios II y III de cáncer colorectal.

En el análisis del subgrupo de pacientes con estadio clínico II la sobrevida libre de enfermedad no demostró diferencia estadísticamente significativamente entre el régimen FOLFOX versus de deGramont.

Parece que el grupo que puede tener algún beneficio de la quimioterapia adyuvante en los estadios clínicos II es el subgrupo Dukes B2 de cáncer colorectal.

Estadio III. En el estadio clínico III (Dukes C1, C2 y C3) de cáncer colorectal el estudio INT-0035 demostró el beneficio de la administración de bolos de 5-FU/LEV con una reducción de 41% en el riesgo de recurrencia y 33% de reducción en la mortalidad.

El estudio IMPACT que comparó 5FU/LV versus cirugía sola demostró que la sobrevida global a los 3 años fue mejorada por la quimioterapia adyuvante (83% versus 78%).

El estudio INT-0089 comparó varias combinaciones de 5-FU +/- LV +/- LEV encontrándose que en los estadios III la modulación de Leucovorín es superior a la de Levamisol. Este estudio concluyó que la quimioterapia adyuvante con 5-FU modulado con LV debería ser considerada como la terapia estándar para los estadios clínicos III de cáncer colorectal.

El estudio QUASAR confirmó la falta de eficacia del Levamisol, sugiriendo que las bajas dosis de Leucovorin es un efectivo modulador del 5-FU.

El estudio MOSAIC que comparó el régimen FOLFOX con el régimen de deGramont, demostró que la sobrevida libre de enfermedad a los 3 años fue superior para FOLFOX (78,2% versus 72,9%) y con una relativa reducción del riesgo de recurrencia del 23%.

Los mismos resultados promisorios se han demostrado con el agente Irinotecan en combinación con la infusión de 5-FU/LV (régimen FOLFIRI).

Los resultados del estudio X-ACT presentados en el 2004, comparando una prodroga oral del 5-FU, la Capecitabina, versus el régimen de 5-FU/LV en bolo de la Clínica Mayo, en pacientes con estadio III,

demonstró que al menos la Capecitabina es equivalente al 5-FU/LV, con una tendencia a mejorar la supervivencia libre de enfermedad a 3 años y resultados mejores estadísticamente significativos en términos de supervivencia de enfermedad.

Tratamiento Neoadyuvante

Cuando el tumor de colon es irresecable al diagnóstico, se recurre al tratamiento primario de quimioterapia, con el objetivo de disminuir el volumen tumoral y tornarle resecable al tumor. Para esto se administra quimioterapia en base al régimen FOLFOX. En el caso de cáncer de recto, el tratamiento neoadyuvante se lo realiza con el objetivo de disminuir el volumen tumoral y conservar el

esfínter anal. Al ser el cáncer rectal sensible a la Radioterapia, el tratamiento primario se basa en la combinación de quimioterapia con 5-FU/LV asociado a la radiación antes de la resección quirúrgica.

Estadio IV En los pacientes con cáncer colorectal metastático que no reciben tratamiento la supervivencia media no sobrepasa un año.

El volumen de afectación hepática, la presencia de enfermedad extra-hepática, la presencia de ganglios metastásicos en el mesenterio, el nivel del antígeno carcinoembrionario y la edad del paciente influyen en la tasa de supervivencia.

Protocolo de la Clínica Mayo			
5-Fu	425 mg/m ²	bolo IV	días 1 a 5 después
Leucovorin	20 mg/m ²	bolo IN	días 1 a 5
Se repite cada 4 semanas por 6 ciclos			
Protocolo de de Gramont			
5-Fu	400 mg/m ²	bolo IV	días 1 y 2 y
5-Fu	600 mg/m ²	inf. IV 22 h	días 1 y 2
Leucovorin	200 mg/m ²	inf. IV 2 h	días 1 y 2
Se repite cada 2 semanas por 12 ciclos			
Protocolo FOLFOX 4			
Leucovorin	400 mg/m ²	inf. IV 2 h	días 1 y 2
Oxaliplatino	85 mg/m ²	inf. IV 2-6 h	día 1
5-Fu	400 mg/m ²	bolo IV	días 1 y 2 y
5-Fu	600 mg/m ²	inf. IV 22 h	días 1 y 2
Se repite cada 2 semanas por 12 ciclos			
Protocolo de FOLFIRI			
Irinotecan	125-180 mg/m ²	infusión IV 90 min. Semanal x 4	
Leucovorin	400 mg/m ²	bolo IV previo al 5 Fu Semanal x 4	
5-Fu	400-500 mg/m ²	bolo IV y 600 mg/m ² inf. IV 22 hs. Semanal x 4	
Se repite cada 2 semanas por 6 ciclos			
Capecitabina	1250 mg/m ²	bid VO	días 1 a 14
Se repite cada 3 semanas hasta toxicidad			
FOLFIRI + Bevacizumab			
FOLFIRI			
Bevacizumab	5 mg/kg	inf. IV 60 min	
Se repite cada 2 semanas por 6 ciclos			
5-Fu + RT para Cáncer de Recto			
5-Fu	500 mg/m ²	bolo IV	
Leucovorin	500 mg/m ²	inf. IV 2h	
Semanal por 6 semanas			
Raditerapia 4500 cGy en 25 fracciones iniciando en el tercer ciclo de QT.			
5-Fu + RT esquema corto neoadyuvante			
Raditerapia 2500 cGy en 5 fracciones iniciando junto con el primer ciclo de QT.			
5-Fu	225 mg/m ² en 24 horas 7 días conjuntamente con la RT.		

El tratamiento de quimioterapia con 5-FU/LV se asocia con una tasa de respuesta del 20%. Cuando estos fármacos se asocian al Oxaliplatino o al Irinotecan la tasa de respuesta se aproxima al 50%, llegando a sobrevivias globales de 20 meses y con tasas de supervivencia a 5 años de 5%. Se ha evaluado el beneficio del agente antiangiogénico Bevacizumab, combinado con esquema FOLFIRI, observándose que se mejoran las tasas de supervivencia global, supervivencia libre de progresión y de respuesta tumoral.

La resección quirúrgica completa de las metástasis hepáticas y/o pulmonares mejora de manera importante la supervivencia a 5 años (25% a 30%). El beneficio del tratamiento adyuvante luego de la resección de las metástasis, ya sea por infusión arterial hepática y/o intravenosa de 5-FU, ha demostrado disminución de la recurrencia hepática pero no incremento de la supervivencia.

La quimioterapia neoadyuvante puede ser usada para volver resecables a metástasis hepáticas y/o pulmonares no resecables. Se ha evaluado a pacientes sometidos a resección de las metástasis hepáticas con o sin quimioterapia neoadyuvante. La supervivencia a 5 años en los dos grupos fue similar (43% versus 35%), pero el subgrupo de pacientes con estabilidad de enfermedad o respuesta parcial a la quimioterapia tenían una mejor supervivencia cuando se compararon con los pacientes que no recibieron quimioterapia (85% versus 35%).

Los resultados de un nuevo estudio comparando pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorectal, tratados o no con quimioterapia neoadyuvante antes de la resección quirúrgica, demostró que los pacientes que recibieron neoadyuvancia tenían una mejor supervivencia a 3 y 5 años (67% y 38,9% versus 51,8% y 20,7%).

Este tipo de tratamiento se está aplicando a pacientes con estadios tempranos que recurren a nivel hepático y/o pulmonar.

Los principales regímenes para el tratamiento del Cáncer Colorectal

RADIOTERAPIA

Esta se podrá administrar como tratamiento complementario en cáncer de colon cuando el cirujano refiera que hay la posibilidad de un residual tumoral sobre el lecho quirúrgico, pero se podrá considerar alguna otra indicación de la radioterapia pero en casos muy seleccionados. De igual forma en casos seleccionados de tumores no extirpables, por compromiso de estructuras adyacentes, se podría realizar radioaterapia y/o quimioterapia neoadyuvantes con miras a reducir la carga tumoral y en un segundo tiempo considerar la posibilidad de cirugía.

**REFERENCIAS
BIBLIOGRAFICAS**

1. Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D, et al.: Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 19 (1): 157-63, 2001.
2. Ramos Glenda. Normas de Tratamiento del Cáncer de Colon y Recto. Instituto de Cancerología. SOLCA Guayaquil. 2005
3. Kerr R, Midgley, D. Adjuvant chemotherapy for stage II colorectal cancer: who should receive therapy and with what.
4. Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, et al.: The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. *Ann Surg Oncol* 10 (1): 65-71, 2003 Jan-Feb.
5. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, et al.: Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 21 (15): 2912-9, 2003.
6. Van Cutsem, S. Tejpar, V. Moons, C. Verslype. Adjuvant chemotherapy for stage III colorectal cancer in 2005: where are we now?
7. C. Tresallet, S. Benoist, B. Nordlinger Adjuvant and neoadjuvant treatment in

- resectable and nonresectable metastatic colon cancer.
8. Colon and rectum. In: American Joint Committee on Cancer.: AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York, NY: Springer, 2002, pp 113-124
 9. Compton CC, Greene FL: The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *CA Cancer J Clin* 54 (6): 295-308, 2004 Nov-Dec.
 10. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, et al.: Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 93 (8): 583-96, 2001.
 11. Prandi M, Lionetto R, Bini A, et al.: Prognostic evaluation of stage B colon cancer patients is improved by an adequate lymphadenectomy: results of a secondary analysis of a large scale adjuvant trial. *Ann Surg* 235 (4): 458-63, 2002.
 12. I.- ADAM, IJ; MOHAMDEE, MO; MARTIN, IG; SCOTT, N; FINAN, PJ; JOHNSTON, D; DIXON, MF; QUIRKE, P. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet.*,1994;344:707-711.
 13. ALLUM, WH; SLANEY, G; McCONKEY, CC; POWELL, J. Cancer of the colon and rectum in the West Midlands, 1957-1981. *Br.J.Surg.*,1994;81:1060-1063.
 14. BANERJEE, AK; JEHL, EC; SHORTHOUSE, AJ; BUSS, G. Local excision of rectal tumours. *Br.J.Surg.*,1995;82:1165-1173.
 15. BOHM, B; SCHWENK, W; HUCKE, HP; STOCK, W. Does methodic long-term follow-up affect survival after curative resection of colorectal carcinoma?. *Dis.Colon.Rectum.*,1993;36: 280-286.
 16. FISHER, B; WOLMARK, N; ROCKETTE, H. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. *J.Natl.Cancer.Inst.*,1988;80:21-29.
 17. MOERTEL, CG; FLEMING, TR; McDONALD, JS; HALLER, DG; LAURIE, JA; TANGEN, C. An evaluation for the carcinoembryonic antigen (CEA) test for monitoring patients with resected colon cancer. *JAMA.*,1993;270:943-947.
 18. DUKES, CE; BUSSEY, HJR. The spread of rectal cancer and its effect on prognosis. *Br.J.Cancer.*,1958;12:309-320.
 19. DORUDI, S; WILSON, NM; HEDDLE, RM. Primary restorative colectomy in malignant left-sided large bowel obstruction. *Ann.Roy.Coll.Surg.Eng.*,1990;72:393-395.
 20. ARMENDARIZ, P; ORTIZ, H; YARNOZ, MC. Cirugía laparoscópica colorrectal. ¿acorta el ileo postoperatorio?. *Cir.Esp.*,1996;60:168-171.
 21. ALLUM, WH; MACK P. PRIESTMAN, TJ; FIELDING, JWL. Radiotherapy for pain relief in locally recurrent colorectal cancer. *Ann.R.Coll.Surg.Engl.*,1987;69:220-221.
 22. BOND, JH. Polyp Guideline: Diagnosis, Treatment and Surveillance for patients with Nonfamilial Colorectal Polyps. *Ann.Int.Med.*,1993;119:836-843.
 23. TADATAKA YAMADA, Manual de Gastroenterología. McGraw-Hill Interamericana. 2000.
 24. ASCRS (American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the treatment of rectal carcinoma. *Dis.Colon.Rectum.*,1993;36:989-1006.
 25. FOWLER, DL; WHITE, SA. Laparoscopy-assisted sigmoid resection. *Surg. Laparosc. Endosc.*,1991;1:183-188.
 26. EVERETT, WG; FRIEND, PJ; FORTY, J. Comparison of stapling and hand suture for left-sided large bowel anastomosis. *Br.J.Surg.*,1986;73:345-348.
 27. AXON, ATR; BOYLE, P; RIDDELL, RH; GRANDJOUAN, S; HARDCASTLE, J; YOSHIDA, S. Summary of a Working Party on the Surveillance of Premalignant Lesions. *Am.J.Gastroenterology.*,1994;89:S160-S168.
 28. BELL, GD; McCLOY, RF; CHARLTON, JE. Recommendations for standards of sedation and patient monitoring during gastrointestinal endoscopy. *Gut.*,1991;32:823-827.
 29. BARILLARI, P; RAMACCIATO, G; DE ANGELIS, R. Effect of preoperative colonoscopy on the incidence of

- synchronous and metachronous neoplasms. *Acta. Chir.Scand.*,1990;156: 163-166.
30. ABULAFI, AM; WILLIAMS, NS. Local recurrence of colorectal cancer: the problem, mechanisms, management and adjuvant therapy. *Br.J.Surg.*,1994;81:7-19.
 31. BERETTA, G; BOLLINA, R; MARTIGNONI, G; MORABITO, M; TANCINI, G; VILLA, E. Fluoruracil + Fولات (FUFO) as standard treatment for advanced/metastatic gastrointestinal carcinomas (AGC). *Ann.Oncology*,1994;5(suppl 8):48.
 32. AMBROZE, WL; ORANGIO, GR; TUCKER, JG; BAIRD, D; HERNDON, M; LUCAS, GW. Laparoscopic assisted proctosigmoidectomy with extracorporeal transanal anastomosis. *Surg.Endosc.*,1993;7:29-32.
 33. DUNN, DC; FOWLER, S. Comparative audit: an experimental study of 147.882 general surgical admissions during 1990. *Br.J.Surg.*,1992;79:1073-1076.
 34. ACCMP (Advanced Colorectal Cancer Meta-analysis Project). Modulation of 5-fluoruracil in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rates. *J.Clin.Oncol.*,1991;10:896-903.
 35. BARLOW, AP; THOMPSON, MH. Colonoscopic follow-up after resection for colorectal cancer: a selective policy. *Brit.J.Surg.*,1993;80:781-784.
 36. BEART, RW; KELLY, KA. Randomised prospective evaluation of the EEA stapler for colorectal anastomoses. *Am.J.Surg.*, 1981; 141: 143-147.
 37. DOUGLAS, HO; MOERTEL, CG (of the Gastrointestinal Tumor Study Group). Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. *N.Engl.J.Med.*, 1986; 315: 1294.
 38. FRANKLIN, ME; RAMOS, R; ROSENTHAL, D; SCHUESSLER, W. Laparoscopic coonic procedures. *World.J.Surg.*, 1993; 17: 51-56.
 39. BENTZEN, SM; BALSEV, I; PEDERSEN, M. Blood transfusion and prognosis in Dukes'B and C colorectal cancer. *Eur.J.Cancer.*,1990;26:457-463.
 40. BRUCE D MINSKY en LEIBEL STEVEN A. *Textbook of radiation Oncology. Segunda Edición. Saunders An Imprint of Elsevier Inc. pag. 885-895. 2004.*
 41. BARR, LC; SKENE, AI; MEIRION THOMAS, J. *Metastectomy. Br.J.Surg.*,1992;79:1268-1274.
 42. BAIGRIE, RJ; BERRY, AR. Management of advanced rectal cancer. *Br.J.Surg.*,1994;81:343-352.
 43. BALSLEV, Y; PEDERSEN, M; TEGLBJAERG, PS. Postoperative radiotherapy in Dukes'B and C carcinoma of the rectum and rectosigmoid. A Randomised multicentre study. *Cancer.*, 1986; 58: 22-28.
 44. ALLEN-MERSH, TG; EARLAM, S; FORDY, C; ABRAMS, K; HOUGHTON, J. Quality of life and survival with continuous hepatic-artery floxuridine infusion for colorectal liver metastases. *Lancet.*,1994;344:1255-1260.
 45. MEYERSON ROBERT en PEREZ A CARLOS, *Principles and Practice of Radiation Oncology. IV Edición Lippincott Williams y Wilkins Phi. 2004. 1607-1629*

Si A es igual al éxito
entonces la fórmula es

$$A=X+Y+Z$$

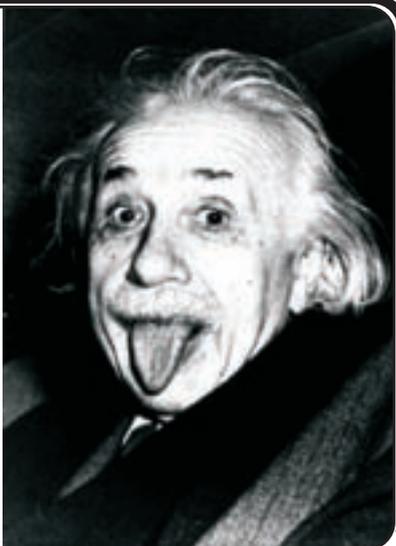
donde:

X es trabajo

Y es jugar

y Z es mantener
la boca cerrada

Albert Einstein



CANCER DE RECTO

DR. EDMUNDO NAVARRETE G.
DR. MAXIMILIANO ONTANEDA LUCIANO
DR. EDWIN AVALOS
DR. EDWIN CEVALLOS BARRERA

Capítulo 14

GENERALIDADES

El cáncer del recto es una enfermedad tratable y curable si se trata en etapas tempranas. Muchas de las características del cáncer de colon son aplicables al cáncer de recto, de hecho el manejo con quimioterapia, viene a ser el mismo, solo cambia la asociación con radioterapia y la secuencia de los mismos.

La cirugía es el tratamiento primario y da como resultado la curación en aproximadamente 45% de todos los pacientes. La invasión local en la pared y en los ganglios linfáticos determinan gran parte de pronóstico.

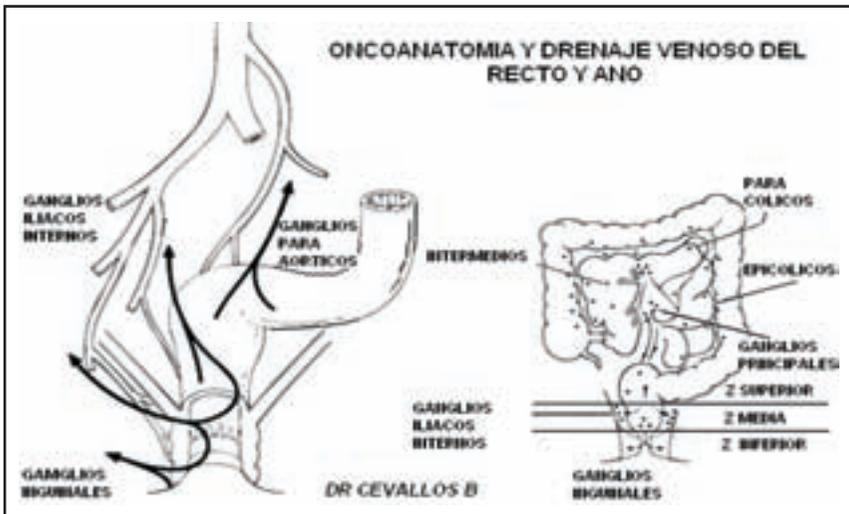
La enfermedad en etapas tempranas, puede tratarse incluso en forma conservadora, con resecciones locales pero en la etapas avanzadas la quimioterapia y radioterapia neoadyuvante pueden ser utilizadas.

Una de las principales limitaciones de la cirugía es la incapacidad de obtener márgenes radiales amplios debido a la presencia de la pelvis ósea. Ello condiciona que las tasas de recurrencia sean altas.

ONCOANATOMIA

El recto es la continuación del sigma, comienza en frente de la tercera vértebra sacra, el peritoneo cubre la porción superior del recto en su cara anterior y lateral, hacia adelante se relaciona con las vesículas seminales y vejiga en el hombre y con el útero y la vejiga en la mujer.

Tiene una dimensión de 15 cm. aproximadamente. El recto se divide en tercio superior que va desde los 12 a los 15 cm. del margen anal, y está cubierto por la deflexión peritoneal posterior, su drenaje venoso es hacia la vena mesentérica inferior y al sistema porta por lo que podría en su historia natural presentar metástasis en el hígado; el tercio



medio va de 7.5 a 12 cm. del margen anal, y esta cubierto por peritoneo solo en la cara anterior, y finalmente el tercio inferior va desde los 3.5 a 7.5 cm. del margen anal, que no tiene cubierta peritoneal, drena a las venas iliacas internas y vena cava inferior, por lo tanto también podría dar metástasis al pulmón. Los 2 a 3.5 cm. finales del intestino grueso constituyen el ano.

Sin embargo la verdadera longitud y su división en varios segmentos quirúrgicos, varía en cada paciente, en relación con el peso, su habito corporal, la anchura pélvica y la curvatura del espacio sacro, que es el sitio donde se encuentra el recto.

La principal ruta de drenaje linfático es: vasos rectales superiores, que drenan a los vasos linfáticos que acompañan a la arteria hemorroidal superior, rama de la arteria mesentérica inferior y solo unos pocos acompañan a la vena mesentérica inferior, los vasos del tercio medio e inferior también drenan al pedículo rectal lateral y a los linfáticos hemorroidales medios, los que a su vez drenan luego a los ilíacos internos. Los marginales o más caudales drenan a los pudendos internos y luego también a los hipogástricos, ilíacos internos, e ilíacos comunes, pero ocasionalmente a los inguinales.

BIOLOGÍA MOLECULAR

Los aspectos relacionados a la biología molecular se describen en el capítulo de cáncer de colon, pues ambas entidades comparten los mismos cambios fenotípicos. La etapa más importante de la carcinogénesis colorrectal sea la mutación del gen supresor tumoral p53 . El producto proteínico del gen p53 sirve en condiciones normales para detener la proliferación de las células que tienen DNA dañado. Pro su mutación produce replicación no inhibida de las células que tienen el DNA dañado, y les permite acumular incluso más lesión genética.

La replicación de éstas células defectuosas puede ocasionar pérdida de los segmentos

cromosómicos que contienen diversos alelos, por el fenómeno denominado pérdida de la heterocigoidad, que puede inducir incluso supresiones de otros genes supresores tumorales entre ellos el DCC (deleted in colon cancer = suprimidos en el cáncer de colon), lo que parece ser un acontecimiento tardío en la transición hacia la malignidad.

EPIDEMIOLOGIA

La tasa de incidencia de cáncer de recto en Quito es de 2.4 por 1000.000 habitantes en hombres y 2.3 por 1000.000 habitantes en mujeres. Llama la atención un aumento progresivo de la incidencia de esta neoplasia tanto en hombres como en mujeres en los últimos 15 años. Es probable que factores dietéticos y medio ambientales hayan influido en este incremento.

CLINICA

Los pacientes con cáncer de recto generalmente tienen historia crónica de sangrado o escurrimiento anal, sensación de cuerpo extraño y dolor peri anal, o perineal. La baja de peso está presente solo cuando existe enfermedad avanzada o metastásica.

La EUS es un método preciso de evaluar el estadio tumoral (hasta 95% de precisión) y el estatus de los nódulos peri rectales (hasta 74% de precisión).

ETAPIFICACION

TUMOR PRIMARIO	
TX	Tumor primario no puede ser medido
T0	No hay evidencia de tumor
Tis	Carcinoma in situ: intra epitelial o invasión a la lámina propia*
T1	Tumor que invade a la submucosa
T2	Tumor que invade a la muscularis propia
T3	Tumor que invade a través de la muscularis propia hasta la subserosa, o hasta el tejido pericólico no peritonizado o tejidos perirectales
T4	Tumor que invade directamente o otros órganos o estructuras, y/o perfora el peritoneo visceral **

GANGLIOS REGIONALES ***	
NX	Los ganglios regionales no pueden ser medidos
N0	No hay ganglios regionales con metástasis
N1	Metástasis en 1 a 3 ganglios regionales
N2	Metástasis a más de 4 ganglios regionales

METASTASIS	
MX	Metástasis a distancia no pueden ser valorados
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Es importante establecer una correlación entre las diferentes clasificaciones del cáncer de colon y recto. Estas son: Dukes, Modificada de Astler-Coller (MAC), y TNM.

CORRELACION ENTRE LAS DIFERENTES CLASIFICACIONES DE CANCER DE COLON Y RECTO					
TNM	T	N	M	DUKES	MAC
0	Tis	N0	M0	-	-
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T3	N0	M0	B	B3
IIIA	T1-T2	N1	M0	C	C1
IIIB	T3-T4	N1	M0	C	C2,3
IIIC	c.T	N2	M0	C	C1,2,3
IV	c.T	c.N	M1	-	D

Otros sufijos utilizados son:

m: la presencia de múltiples tumores primarios en una misma zona: pT(m)NM

y: Cuando la clasificación se ha realizado durante o después de un tratamiento inicial como quimioterapia o radioterapia o ambas y esta basada en la medición del tumor al momento del examen y no antes del tratamiento. : ycTNM o ypTNM.

r: Indica recurrencia del tumor: rTNM

a: Indica etapificación en una autopsia.

Invasión a vasos linfáticos:

Lx: No puede ser valorable

L0: Sin invasión a los vasos linfáticos.

L1: Hay invasión a vasos linfáticos.

Invasión venosa:

Vx: No es valorable la invasión venosa

V0: No hay invasión venosa

V1: Invasión venosa microscópica

V2: Invasión venosa macroscópica presente.

TRATAMIENTO

CIRUGIA

Cuando los pacientes toman conciencia de su enfermedad cancerosa rectal, asumen que el tratamiento llevará unido la presencia de una colostomía permanente. Esta idea puede llevar a un retraso en el tratamiento, pero menos de un tercio de ellos requieren una colostomía permanente. La mayor parte de pacientes con lesiones del tercio medio del recto e incluso en el caso de lesiones palpables mediante exploración son tratados sin la necesidad de una colostomía permanente. Para la mayor parte de los pacientes el tratamiento de elección es la resección quirúrgica radical.

Los resultados del tratamiento quirúrgico, pueden ser mejorados con un tratamiento adyuvante, de tal manera que varias técnicas pueden optimizar las tasas de curación local y global, en caso de lesiones reseccables.

Para el cáncer de recto, la elección de la operación depende de la altura de la lesión sobre el margen anal, la infiltración a estructuras vecinas, el tamaño del tumor y el grado de diferenciación.

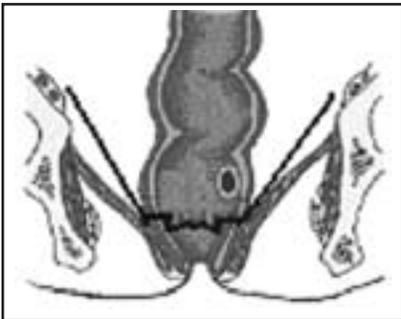
El tamaño de la próstata en los hombres incidirá en las opciones terapéuticas y quirúrgicas. Así mismo debe definirse la distancia exacta ya sea tomando como referencia el anillo ano rectal, el margen anal, o la línea dentada y así mismo si la medición es con endoscopio rígido o flexible

El Comité Estadounidense Conjunto sobre el Cáncer y un panel patrocinado por el Instituto Nacional del Cáncer recomendó que se examinaran por lo menos 12 ganglios linfáticos en aquellos pacientes con cáncer del colon y rectal para confirmar la ausencia de afectación ganglionar por el tumor. Dicha recomendación toma en consideración que el número de ganglios linfáticos que se examina es una reflexión tanto de la intensidad de la

dissección mesentérica linfovascular al momento de la resección quirúrgica como la identificación patológica de ganglios en el espécimen.

De cara a la resección quirúrgica el recto se divide en tres regiones distintas en función de su relación con el margen anal: tercio superior, tercio medio y tercio inferior. En las lesiones del tercio superior obtiene tasas de curación y patrones de recurrencia similares a aquellas que se observan en el colon proximal. Estas lesiones tienen su borde inferior a 11 o 12 cm del margen anal, y la resección se hace fundamentalmente por vía anterior o anterior baja.

En la resección anterior del recto sigma, el recto se moviliza desde el espacio sacro, pero en la resección anterior baja, se separan las estructuras laterales al recto. Se restaura la continuidad del intestino mediante una anastomosis termino terminal, o latero terminal; y se utiliza sutura doble o simple, mecánica o manual.



PROCTECTOMIA TOTAL

Las lesiones del tercio medio, la resección abdomino perineal, con colostomía permanente no tiene mejor resultado que la cirugía conservadora de esfínter. Se debe considerar restaurar la continuidad del intestino en lesiones situadas de 6 a 8 cm del margen anal. El éxito quirúrgico global depende de la experiencia del cirujano y de otras variables, como el hábito corporal, la anchura de la pelvis, el tamaño de la próstata, la adecuada vascularización colateral a través

de la arteria marginal y la presencia o no de otras patologías intestinales como la diverticulosis por ejemplo.

La resección anterior alta, consiste en la extirpación del recto y su meso a través de una incisión abdominal, cuando el tumor asienta en el segmento que se encuentra cubierto por peritoneo y se tiene al menos 2 cm de intestino indemne distales al tumor.

La resección anterior baja, consiste en la extirpación del recto y su meso a través de una incisión abdominal, cuando el tumor asienta en el segmento que se encuentra por debajo del peritoneo y existan al menos 2 cm. de intestino indemne por debajo de la lesión

Las lesiones del tercio inferior, ósea a menos de 5 cm del margen anal, requieren una resección abdomino perineal. La resección abdomino sacra o anterior baja, mediante sutura mecánica también puede considerarse. Los procedimientos locales pueden estar indicados en pacientes con cáncer precoz del tercio inferior del recto, o en aquellos pacientes con contraindicaciones médicas para una intervención quirúrgica.

Resección abdomino perineal (Miles)

Consiste en la extirpación en bloque del sigma distal, recto y ano junto con sus respectivos mesos. A través de una incisión abdominal y otra perineal; El paciente tendrá entonces una colostomía permanente en el cuadrante inferior izquierdo del abdomen; este procedimiento no se debe realizar en presencia de siembras tumorales peritoneales o fijación del tumor en la pelvis ósea.

Escisión local:

Consiste en la extirpación del tumor, a través de ano, en pacientes cuidadosamente seleccionados con tumores polipoides bien diferenciados, pequeños, cercanos al margen anal.

Tratamiento por estadios

Estadio I:
Radioterapia preoperatoria.

Una de las modalidades quirúrgicas descritas de acuerdo al caso.

Estadio II y III:

Radio-Quimioterapia preoperatoria.

Una de las modalidades quirúrgicas de acuerdo al caso

Estadio IV:

Extirpación paliativa del tumor con reestablecimiento del tránsito intestinal mediante anastomosis o colostomía definitiva.

La resección abdominoperineal, implica una colostomía permanente, y tiene una mortalidad del 5%, pero varía desde 1 a 12%. las complicaciones de esta cirugía son: fístulas: vesicovaginal, vesicoperineal, ureteroperineal, abscesos, hemorragias y obstrucción del intestino delgado. De preferencia se debe marcar el intestino delgado para evitar radiación a este órgano. La resección abdominoperineal, o cirugía de Miles, implica dos incisiones una abdominal y una perineal, se hace escisión radical del recto, colon sigmoideo y mesocolon, con linfadenectomía de ganglios, esfínter y canal anal, músculos elevadores del ano y grasa isquiorrectal. Por lo tanto las lesiones ubicadas a menos de 5 cm. del margen anal, requieren resección abdominoperineal, mientras que las otras se pueden tratar con resección anterior baja.

La resección anterior baja, no implica colostomía permanente, se hace anastomosis termino terminal, se hace movilización completa del recto a nivel de los elevadores, con anastomosis termino terminal, ocasionalmente puede implicar una colostomía transversa temporal.

Otras alternativas quirúrgicas constituyen:

RESECCION ABDOMINOSACRA, o cirugía de D'Allaines (1940), modificada por algunos cirujanos implica una incisión perineal, y movilización del recto a nivel del piso pélvico, una segunda incisión se hace atrás del ano, se remueve el coxis y se penetra a la pelvis hasta la fascia posterior, se concluye el acto con la

anastomosis termino terminal. Puede hacerse radioterapia preoperatoria, y la finalidad es conservar el esfínter.

RESECCION COLOANAL

ESCISIONES LOCALES

Dependiendo de la localización debe escogerse la conducta terapéutica más adecuada:

Las lesiones del tercio superior, se hace extirpación por vía anterior y resección anterior del rectosigma, el recto es movilizado del hueco pélvico, y se puede intentar anastomosis terminoterminal.

Las lesiones del tercio medio, se tratan mediante resección abdominoperineal con colostomía permanente, se puede intentar salvar el esfínter perineal, todo depende del tamaño de la próstata, hábito intestinal, forma de la pelvis, y circulación colateral, así como de la existencia o no de divertículos.

Las lesiones del tercio bajo, requieren resección abdominoperineal, la resección abdomino sacra o resección anterior baja pueden también intentarse, la cirugía conservadora se puede intentar en paciente seleccionados con etapas tempranas.

La cirugía laparoscópica se ha desarrollado en los países desarrollados, sin embargo no es un estándar de tratamiento en nuestro medio, aunque se debe mencionar que las principales ventajas son: la reducción del dolor y del íleo postoperatorios, la pronta deambulacion y reincorporación a la actividad normal, así como la reducción de las complicaciones de la laparotomía. Inclusive existen la posibilidad de aparición de recidivas tumorales en las puertas de entrada de los trácores.

QUIMIOTERAPIA

Los esquemas de tratamiento con quimioterapia se han descrito ya en el capítulo de cáncer de colon, sin embargo la secuencia de los procedimientos asociados

como son radioterapia o cirugía se describirán a continuación.

En el caso de lesiones tempranas, la cirugía es el tratamiento de elección, sin embargo es probable que durante el acto operatorio o incluso en el análisis histopatológico de dichas lesiones existan indicaciones de realizar un tratamiento adyuvante. El objetivo fundamental del mismo es reducir la tasa de recurrencia local y regional. En cáncer de recto la radioterapia intenta reducir en un 50% la tasa de recidiva local, que es la más frecuente. Las tasas de recidiva a distancia y la sobrevida global se mejoran con la adición de la quimioterapia y radioterapia a la cirugía, sobre todo en pacientes con enfermedad B2 y C, iniciándose en las 4 – 6 semanas siguientes a la cirugía.

En el caso de enfermedad localmente avanzada sin acceso a cirugía el tratamiento neoadyuvante (pre operatorio) con quimioterapia y radioterapia es un estándar.

RADIOTERAPIA

Las ventajas de la Radioterapia preoperatoria son:

- 1) Disminución del riesgo de diseminación del tumor viable durante la cirugía.
- 2) Protección del intestino delgado, debido a que en condiciones normales es un órgano móvil y es menos probable que permanezca dentro del campo de irradiación pélvica.
- 3) Menor volumen irradiado, no requiriéndose la inclusión del periné.
- 4) Mejor oxigenación del lecho tumoral previa a la cirugía, al no existir alteración del flujo sanguíneo regional. Esto puede mejorar la radiosensibilidad del tumor al disminuir la fracción hipóxica e incrementarse la oxigenación durante la radioterapia fraccionada.
- 5) En este sentido, la mayor perfusión del lecho tumoral previo a la cirugía permitiría la administración más efectiva de agentes quimioterápicos.

En la mayoría de los estudios realizados utilizando dosis de RT preoperatoria bajas se observa una ligera disminución en la tasa de recidiva local sin beneficio en la supervivencia global y libre de enfermedad. El empleo de altas dosis de RT pre operatoria en el tratamiento adyuvante del cáncer de recto es relativamente reciente. Estudios randomizados y no randomizados han sugerido una mejora tanto en el control local como en la supervivencia. Además, mejora la calidad de vida al permitir en muchos casos la realización de una cirugía más limitada con conservación del esfínter. Este efecto se ha publicado utilizando tanto régimen de radioterapia corto (20-25 Gy en 4-5 fracciones en una semana) como régimen largo (35-40 Gy en 15-20 fracciones en 3-4 semanas). La magnitud del efecto es una reducción en la recidiva local del 36 al 12% (Marsh et al 1994 Ib) o del 46 al 36% (MRCCR02, Stenning personal communication Ib) para los tumores fijos y del 21 al 10% (Cedemark et al 1995 Ib, Stockholm II) o del 30 al 15% (Gerard et al 1988 Ib, EORTC) para todos los tumores operables.

En el estudio sueco randomizado comparando irradiación preoperatoria (25.5 Gy en 5 fracciones una semana antes de la cirugía) e irradiación postoperatoria (60 Gy con fraccionamiento convencional durante los 2 primeros meses tras cirugía), después de 5 años de seguimiento, observaron un mejor control local (fallo local 12% versus 21% $p=0.002$) y mejor tolerancia en el grupo de radioterapia preoperatoria sin diferencias en la supervivencia (Pahlam 1990 Ib, Frykholm 1993 Ib).

Varios ensayos de RT de curso corto han demostrado reducciones similares en la recidiva local. El Stockholm I Trial (Cedemark et al 1990 Ib) demostró una reducción del 24 al 11% y el Rectal Cancer Group Trial (Goldberg et al 1994 Ib). Sin embargo, en ambos estudios se utilizaron campos de tratamiento AP/PA opuestos y se observó un aumento de la mortalidad postoperatoria por causas cardiovasculares en el grupo irradiado. Además, en el Stockholm I Trial el

volumen irradiado incluía pelvis y ganglios paraaórticos (hasta L2) y en 9 de las 13 instituciones participantes, los pacientes se trataron en la unidad de Cobalto-60. En el Stockholm II Trial se mejoró la técnica utilizando técnica de 4 campos y se redujo el volumen de tratamiento hasta L4, excluyéndose además los pacientes mayores de 80 años. Se observó una reducción de las recidivas locales en los pacientes irradiados sin incremento de la morbilidad postoperatoria (2% versus 1%). El Swedish Rectal Cancer Trial realizó un ensayo randomizado evaluando radioterapia preoperatoria de curso corto frente a cirugía sola. Utilizaron técnica de 3 ó 4 campos sobre volumen pélvico y con fotones de 5-16 MV, y se excluyeron también los pacientes mayores de 80 años. En el estudio preliminar (Pahlman et al 1993 Ib) observaron similares cifras de mortalidad postoperatoria (4% en el grupo irradiado versus 3% con cirugía sola) y una reducción de la recidiva local del 65% tras dos años de seguimiento en el grupo irradiado (Pahlman et al 1996 Ib).

El Stockholm II Trial ha demostrado una mejoría significativa en la supervivencia global de los pacientes operados con intención curativa en el grupo de la radioterapia (Cedemark et al 1995 Ib, Holm et al 1996 Ib). El Swedish Rectal Cancer Trial (1997 Ib) ha evaluado la supervivencia tras 5 años de seguimiento, siendo del 59% en el grupo irradiado frente a un 48% con cirugía sola ($p=0.004$). Esta mejoría de observó en todos los estadios de Dukes.

El EORTC Trial (Gerard et al 1988), la supervivencia total en el grupo de cirugía curativa fue de 59.1% en el brazo de cirugía sola y del 69.1% en el de cirugía más radioterapia. En el MRCCR02 Trial se observó una tendencia similar y hubo una reducción significativa en la recurrencia metastásica (Stenning personal communication). Por tanto, se van acumulando evidencias de que la radioterapia preoperatoria en el cáncer rectal puede producir una reducción significativa en la recurrencia local con un pequeño impacto en

la supervivencia. En la actualidad no parece haber ventajas entre un curso largo de 5 semanas (45 Gy, 1.8 Gy/día) frente a un curso más corto de una semana (25 Gy, 5 Gy/día) si bien no hay ningún ensayo que compare estos dos esquemas. Aunque no se ha estudiado de forma específica, el aumento de la mortalidad cardiovascular en algunos ensayos de RT sugeriría la necesidad de una adecuada terapéutica anti trombótica en estos pacientes.

En definitiva, se debería considerar la radioterapia preoperatoria en el tratamiento del cáncer rectal estadios T3-4. Para tumores operables sería preferible la pauta corta (25 Gy en una semana e intervenir al paciente a la semana de finalizar la radioterapia). En el caso de tumores fijos, los datos actuales apoyarían una pauta más larga (45 Gy en cinco semanas) seguido de un intento de resección quirúrgica (Baigrie & Berry 1994 III). En tumores rectales T1-2 podría ser razonable omitir la radioterapia siempre que se pueda conseguir una resección histológicamente curativa.

ENERGIA Es recomendable utilizar fotones de alta energía (>8 MV) con acelerador lineal. Energías más bajas o unidad de Cobalto-60 son aceptables siempre que los criterios de homogeneidad así lo permitan. La técnica de tratamiento, será con el paciente en posición preferible en decúbito prono, la vejiga llena para disminuir el volumen de intestino delgado irradiado. Una técnica de 3 campos (postero anterior, lateral derecho y lateral izquierdo) ó 4 campos (postero anterior, antero posterior, lateral derecho y lateral izquierdo).

La simulación con enema de bario y marcaje del canal anal, permitirá visualizar y proteger intestino delgado. En las placas de simulación AP y lateral se pintarán los probables campos de tratamiento y las respectivas protecciones, aunque finalmente con el estudio tomográfico se definirán con exactitud los volúmenes blanco, portal y de tratamiento.

En el caso de Radioterapia preoperatoria, el

volumen blanco está limitado a la extensión potencial del tumor y ganglios peri rectales por debajo de S3. Incluye 5 cm. por encima y debajo del tumor en el eje craneocaudal. Si el tumor es de 1/3 superior (10-15 cm. del margen anal), el volumen blanco por la parte superior será solo de 3 cm. en el eje craneocaudal.

Si el tumor es de 1/3 inferior (0 - 5 cm. del margen anal) el volumen blanco debe extenderse al menos hasta la unión de S2-S3 para incluir ganglios peri rectales. Se incluirá todo el periné.

El límite posterior incluye la pelvis posterior y todo el grosor de la parte correspondiente al sacro. Si el tumor está limitado a la parte posterior del recto, el volumen blanco se extiende hasta 3 cm. por delante de la pared anterior rectal.

En los otros casos y especialmente si está en la cara anterior del recto, el volumen blanco incluye 3 cm. por delante de la extensión macroscópica del tumor.

Los límites laterales incluyen un margen de 3 cm. como mínimo más allá de la extensión del tumor.

En el caso de la radioterapia post operatoria, el volumen blanco incluye el lecho tumoral y los ganglios linfáticos regionales. El campo AP/PA. El ancho del campo debe cubrir el anillo pélvico con 1.5-2 cm. de margen. El límite superior se sitúa 1.5 cm. por encima del promontorio sacro; pero si hay ganglios positivos se coloca en L4-5. El límite inferior se sitúa por debajo del orificio obturador si se ha realizado resección anterior; y en el caso de una amputación abdomino-perineal debe cubrir la cicatriz perineal. El campo lateral, el límite posterior está situado por detrás del sacro. El límite anterior por detrás de sínfisis púbica para incluir ganglios iliacos internos y presacros. En caso de haber ganglios positivos, el límite anterior se coloca por delante de la sínfisis púbica para incluir ganglios iliacos externos.

Dosis

Radioterapia preoperatoria: existen 2 alternativas la una conocida como esquema corto: 25 Gy. en 5-7 días, 5 Gy. por fracción. Y la otra conocida como esquema largo: 45 Gy. en 5 semanas, 1.8 Gy. por fracción.

Radioterapia postoperatoria:

45-50 Gy en 5-6 semanas, 1.8 Gy por fracción. Valorar añadir 10-15 Gy si residuo micro o macroscópico. Irradiación diaria de los campos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- ADAM, IJ; MOHAMDEE, MO; MARTIN, IG; SCOTT, N; FINAN, PJ; JOHNSTON, D; DIXON, MF; QUIRKE, P. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet*,1994;344:707-711.
- 2.- ALLUM, WH; SLANEY, G; McCONKEY, CC; POWELL, J. Cancer of the colon and rectum in the West Midlands, 1957-1981. *Br.J.Surg.*,1994;81:1060-1063.
- 3.- BANERJEE, AK; JEHLE, EC; SHORTHOUSE, AJ; BUESS, G. Local excision of rectal tumours. *Br.J.Surg.*,1995;82:1165-1173.
- 4.- BOHM, B; SCHWENK, W; HUCKE, HP; STOCK, W. Does methodic long-term follow-up affect survival after curative resection of colorectal carcinoma?. *Dis.Colon.Rectum.*,1993;36: 280-286.
- 5.- FISHER, B; WOLMARK, N; ROCKETTE, H. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. *J.Natl.Cancer.Inst.*,1988;80:21-29.
- 6.- MOERTEL, CG; FLEMING, TR; McDONALD, JS; HALLER, DG; LAURIE, JA; TANGEN, C. An evaluation for the carcinoembryonic antigen (CEA) test for monitoring patients with resected colon cancer. *JAMA.*,1993;270:943-947.
- 7.- DUKES, CE; BUSSEY, HJR. The spread of rectal cancer and its effect on prognosis. *Br.J.Cancer.*,1958;12:309-320.

- 8.- DORUDI, S; WILSON, NM; HEDDLE, RM. Primary restorative colectomy in malignant left-sided large bowel obstruction. *Ann.Roy.Coll.Surg.Eng.*,1990;72:393-395.
- 9.-ARMENDARIZ, P; ORTIZ, H; YARNOZ, MC. Cirugía laparoscópica colorrectal. ¿acorta el ileo postoperatorio?. *Cir.Esp.*,1996;60:168-171.
- 10.- ALLUM, WH; MACK P. PRIESTMAN, TJ; FIELDING, JW. Radiotherapy for pain relief in locally recurrent colorectal cancer. *Ann.R.Coll.Surg.Engl.*,1987;69:220-221.
- 11.- BOND, JH. Polyp Guideline: Diagnosis, Treatment and Surveillance for patients with Nonfamilial Colorectal Polyps. *Ann.Int.Med.*,1993;119:836-843.
- 12.-TADATAKA YAMADA, Manual de Gastroenterología. McGraw-Hill Interamericana. 2000.
- 13.- ASCRS (American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the treatment of rectal carcinoma. *Dis.Colon.Rectum.*,1993;36:989-1006.
- 14.- FOWLER, DL; WHITE, SA. Laparoscopy-assisted sigmoid resection. *Surg. Laparosc. Endosc.*,1991;1:183-188.
- 15.-EVERETT, WG; FRIEND, PJ; FORTY, J. Comparison of stapling and hand suture for left-sided large bowel anastomosis. *Br.J.Surg.*,1986;73:345-348.
- 16.- AXON, ATR; BOYLE, P; RIDDELL, RH; GRANDJOUAN, S; HARDCASTLE, J; YOSHIDA, S. Summary of a Working Party on the Surveillance of Premalignant Lesions. *Am.J.Gastroenterology.*,1994;89:S160-S168.
- 17.-BELL, GD; McCLOY, RF; CHARLTON, JE. Recommendations for standards of sedation and patient monitoring during gastrointestinal endoscopy. *Gut.*,1991;32:823-827.
- 18.- BARILLARI, P; RAMACCIATO, G; DE ANGELIS, R. Effect of preoperative colonoscopy on the incidence of synchronous and metachronous neoplasms. *Acta. Chir.Scand.*,1990;156:163-166.
- 19.- ABULAFI, AM; WILLIAMS, NS. Local recurrence of colorectal cancer: the problem, mecanismos, management and adjuvant therapy. *Br.J.Surg.*,1994;81:7-19.
- 20.-BERETTA, G; BOLLINA, R; MARTIGNONI, G; MORABITO, M; TANCINI, G; VILLA, E. Fluoruracil + Fولات (FUFO) as standard treatment for advanced/metastatic gastrointestinal carcinomas (AGC). *Ann.Oncology.*,1994;5(suppl8):48.
- 21.- AMBROZE, WL; ORANGIO, GR; TUCKER, JG; BAIRD, D; HERNDON, M; LUCAS, GW. Laparoscopic assisted proctosigmoidectomy with extracorporeal transanal anastomosis. *Surg.Endosc.*,1993;7:29-32.
- 22.- DUNN, DC; FOWLER, S. Comparative audit: an experimental study of 147.882 general surgical admissions during 1990. *Br.J.Surg.*,1992;79:1073-1076.
- 23.- ACCMP (Advanced Colorectal Cancer Meta-analysis Project). Modulation of 5-fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rates. *J.Clin.Oncol.*,1991;10:896-903.
- 24.- BARLOW, AP; THOMPSON, MH. Colonoscopic follow-up after resection for colorectal cancer: a selective policy. *Brit.J.Surg.*,1993;80:781-784.
- 25.-BEART, RW; KELLY, KA. Randomised prospective evaluation of the EEA stapler for colorectal anastomoses. *Am.J.Surg.*,1981;141:143-147.
- 26.-DOUGLAS, HO; MOERTEL, CG (of the Gastrointestinal Tumor Study Group). Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. *N.Engl.J.Med.*,1986;315:1294.
- 27.- FRANKLIN, ME; RAMOS, R; ROSENTHAL, D; SCHUESSLER, W. Laparoscopic coonic procedures. *World.J.Surg.*,1993;17:51-56.
- 28.- BENTZEN, SM; BALSEV, I; PEDERSEN, M. Blood transfusion and prognosis in Dukes'B and C colorectal cancer. *Eur.J.Cancer.*,1990;26:457-463.
- 30.- BRUCE D MINSKY en LEIBEL STEVEN A. Textbook of radiation Oncology.

- Segunda Edición. Saunders An Imprint of Elsevier Inc. pag. 897-912. 2004.
- 31.- BARR, LC; SKENE, AI; MEIRION THOMAS, J. Metastasectomy. Br.J.Surg.,1992;79:1268-1274.
 - 32.- BAIGRIE, RJ; BERRY, AR. Management of advanced rectal cancer. Br.J.Surg.,1994;81:343-352.
 - 33.- BALSLEV, Y; PEDERSEN, M; TEGLBJAERG, PS. Postoperative radiotherapy in Dukes B and C carcinoma of the rectum and rectosigmoid. A Randomised multicentre study. Cancer.,1986;58:22-28.
 - 34.- ALLEN-MERSH, TG; EARLAM, S; FORDY, C; ABRAMS, K; HOUGHTON, J. Quality of life and survival with continuous hepatic-artery floxuridine infusion for colorectal liver metastases. Lancet.,1994;344:1255-1260.
 - 35.- MEYERSON ROBERT en PEREZ A CARLOS, Principles and Practice of Radiation Oncology. IV Edición Lippincott Williams y Wilkins Phi. 2004. 1607-1629



INTRODUCCIÓN

Los tumores del colon comprometen del 1 al 2% de todos los tumores del tracto gastrointestinal, con una incidencia estimada de 0.6 x 100,000 habitantes en los Estados Unidos, el cáncer de canal anal representa alrededor del 1% de los cánceres del tracto intestinal terminal. El promedio de edad de presentación es de 64 años con un rango de 58 a 67 años. Es más frecuente en mujeres (canal anal) que en hombres, con una relación de 5:1, una revisión realizada en el **Roswell Park Cancer Institute** da una relación hombre - mujer de 1:1.4, estimándose que en 1997 1,800 a 3,600 nuevos casos fueron diagnosticados, siendo de gran incidencia en hombres homosexuales.

Más de 85% de estos tumores son carcinomas epidermoides. En general, los cánceres de la región perianal; tienden a ocurrir más frecuentemente entre hombres que en mujeres y en pacientes mayores de 60 años.

Una plétora de condiciones benignas coexistentes en pacientes con cánceres de canal anal y perianal, sin embargo; las condiciones benignas en cerca de la mitad de los pacientes preceden al cáncer de canal anal, sin olvidar que alrededor del 50% de los pacientes se realiza diagnóstico tardío de la enfermedad.

ONCOANATOMIA.

Existen considerables dificultades en comparar los reportes que surgen del uso de diferentes definiciones anatómicas de la región anal, el centro de este debate es que el cáncer de canal anal y de la región perianal, difieren en su historia natural y su pronóstico. En general, la región anal es dividida en canal anal y región perianal o margen anal.

La extensión proximal del canal anal corresponde al anillo anorrectal, siendo un componente muscular palpable del borde superior de los músculos esfinterianos interno y externo y a los músculos elevador del ano y puborrectal, histológicamente está delineado

DISTINCIONES ANATOMICAS Y FISIOLÓGICAS ENTRE LAS AREAS DIVIDIDAS POR LA LINEA DENTADA		
ANATOMIA	ARRIBA DE LA LINEA DENTADA	POR DEBAJO DE LA LINEA DENTADA
Irrigación arterial	Rectal superior Rectal media	Rectal inferior Rectal media
Drenaje venoso	Vía porta rectal superior	Vía sistémica: rectal inferior
Drenaje linfático	Ganglios pélvicos y para-aórtico	Ganglios inguinales
Inervación	Nervios autonómicos	Somáticos y nervio rectal inferior. Escamoso estratificado
Epitelio	Transición de cuboidal a columnar proximal	Epidermoide, células basales, melanoma Enfermedad de Bowen's Enfermedad de Paget's Sarcoma de Kaposi

por el área de transición del epitelio columnar a cuboidal o células de tipo transicional, similar a aquellos del tracto urogenital o cloacal cloacogénico o zona transicional). La parte distal del canal anal corresponde a la línea dentada.

ETIOLOGIA.

Existen varios factores causales que se han asociado con el cáncer de canal anal, tales como trauma físico crónico, tabaquismo, infecciones virales y bacterianas, inmunosupresión y exposición a radiación ionizante. Ha existido gran interés por parte de los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia humana(SIDA) por conocer la causa ya que es una parte de la población que se ve mayormente afectada por este tipo de cáncer. En particular, la infección por el papilomavirus humano(HPV), particularmente los serotipos 16 y 18; se han asociado con un incremento en la incidencia de cáncer de canal anal. El papilomavirus humano DNA, es encontrado en 50% de los pacientes infectados por el VIH, y es el causante del condiloma acuminado. Se ha encontrado que los pacientes con cáncer de canal anal de tipo epidermoide tiene un periodo de latencia de 5 a 40 años , no siendo aplicable a pacientes hombres homosexuales con cicatriz genital o lesión preexistente con cáncer de canal anal es cual el promedio de presentación es de 12.6. La inmunosupresión en pacientes con transplante renal incrementa el riesgo de cáncer de canal anal 100 veces más que en la población normal. Más estudios son necesarios para delinear la asociación entre infección viral y el desarrollo de tumores en la región anal.

PATOLOGIA

CLASIFICACIÓN HISTOLOGICA.

Carcinoma epidermoide

Cloacogénico(basaloide o células transicionales)

Adenocarcinomas

Rectal

Glandular
Fístula anorrectal
Melanoma
Sarcomas
Linfomas

ETAPIFICACION (AJCC/UICC).

Las clasificaciones vigentes se correlacionan

TUMOR	
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor menor o igual a 2 cm de diametro
T2	Tumor de 2 cm pero no > 5 cm
T3	Tumor > 5 cm de diametro
T4	Tumor de cualquier tamaño que invade estructuras adyacentes (vagina, uretra, vejiga), el involucro de los músculos del esfínter no lo clasifican como T4.
GANGLIOS	
NO	No ganglios regionales metastásicos
N1	Metástasis a ganglios perirectales
N2	metástasis en ganglios iliacos internos unilateral y/o inguinales
N3	metástasis a ganglios perirectales, inguinales y/o iliacos Internos bilaterales y/o inguinales.
METASTASIS	
M0	no metástasis a distancia
M1	metástasis a distancia

ESTADIOS			
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
	T4	N0	M0
IIIA	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
IIIB	T4	N1	M0
	CT	N2	M0
	CT	N3	M0
IV	CT	CN	M1

PATRONES DE RECURRENCIA

CLASIFICACIÓN.

LOCAL.

- a) central(periné y vagina)
- b) lateral(pared de la pelvis).

REGIONAL.

- a) Sincrónica: metástasis a ganglios linfáticos dentro de los 6 primeros meses de tratamiento al tumor primario.
- b) Metacrónica: metástasis a ganglios linfáticos inguinales después de los 6 meses de tratamiento al tumor primario.

LOCO-REGIONAL.

Cualquier recurrencia local más ganglios linfáticos positivos.

DISTANTE.

Metástasis viscerales o fuera de las localizaciones antes mencionadas.

FACTORES PRONÓSTICOS.

El principal factor pronóstico para el cáncer de canal anal es similar a la mayoría de los cánceres epiteliales, la extensión de la enfermedad es el más importante. Los dividiremos en su estudio en aquellos factores relacionados al paciente, al tumor y al tratamiento.

FACTORES RELACIONADOS AL PACIENTE

Ocasionalmente en estudios univariados y multivariados se menciona que el sexo es un factor pronóstico de peso, aludiendo que el sexo femenino es de mejor pronóstico que el masculino, no siendo hallazgo general, la presencia del virus papiloma humano tipos 16 y 18 se ha asociado a multicentricidad de cáncer anogenital, así como la presencia de tabaquismo, condiciones preexistentes como enfermedades inmunosupresivas.

FACTORES RELACIONADOS AL TUMOR.

El tamaño del tumor primario y la profundidad de invasión a través de la pared

anal son factores pronósticos ampliamente demostrados en análisis univariados y multivariados, con impacto en la sobrevida y en el control local.

El riesgo de metástasis ganglionares se correlaciona razonablemente con el subtipo histológico, grado y tamaño del tumor primario, en estudios donde los pacientes se someten a radioterapia preoperatoria y análisis multivariado; son predictivos de sobrevida y de control local, el porcentaje de recurrencia local a tres años es de 89% para tumores de 4 cm de tamaño y 73% en tumores de mayor tamaño, en pacientes tratados con radioterapia y quimioterapia a base de 5 fluoracilo es de 95% al 100% el control local de la enfermedad(tumores de 2 cm aproximadamente), y de 60 a 70% en tumores mayores, los tumores tratados con radioterapia y QT o RT sola no se ha encontrado diferencia significativa.

Las metástasis extrapélvicas o la presencia de metástasis a ganglios o a órganos parenquimatosos tienen pronóstico muy pobre. Con sobrevida media de 6 a 12 meses. Las metástasis solitarias son poco comunes, pero en caso de presentarse es necesario dar tratamiento, ya que es de intento curativo potencial. El subtipo histológico es de suma importancia, ya que los cánceres epidermoides son de mejor pronóstico que los adenocarcinomas u otro subtipo histológico, impactando en la sobrevida y el control local.

El tamaño y grado de diferenciación (pobremente diferenciado y pobre diferenciado); son de pobre pronóstico con sobrevida a 5 años del 60%. La citometría de flujo se ha encontrado que los tumores diploides tiene sobrevida a 5 años de 75% comparado con 55% con tumores aneuploides.

No se ha encontrado diferencias mayores aparentes en sobrevida en pacientes sometidos a cirugía sola o RT con o sin QT con rango de 35% a 80%, la presencia de tumor posterior a cualquier tratamiento

radical está asociado a pobre sobrevida.

TRATAMIENTO.

CIRUGÍA

Es el tratamiento tradicional del carcinoma de conducto anal, especialmente la resección abdominoperineal, con colostomía permanente, con lo que la sobrevida oscila entre 30-60% a 5 años; pero puede mejorar con radio y quimioterapia adicionales. En ausencia de ganglios inguinales no se recomienda la linfadenectomía inguinal. En lesiones localizadas en el margen anal la escisión es el tratamiento de elección, con márgenes de 1 cm. esta se realizará solo si la infiltración es menor al 50% de la circunferencia del canal. El compromiso vascular, linfático o nervioso determina índices de recaída y en ese caso se indica la resección abdominoperineal.

Las lesiones del canal anal menores a 2 cm, bien diferenciadas, se pueden tratar con escisión local, generalmente se establece el diagnóstico en el transoperatorio de una hemorroidectomía. La sobrevida en este tipo de lesiones es del 100%.

En enfermedad locoregional, se trata en forma multidisciplinaria: cirugía, quimio radioterapia combinadas, cirugía radical, terapia intersticial.

En enfermedad localmente avanzada el tratamiento es también multidisciplinario, con quicio radioterapia, cirugía radical, y vaciamiento ganglionar

RADIOTERAPIA

La radioterapia sola o combinada, ha reemplazado a la cirugía en el tratamiento de lesiones tanto tempranas como avanzadas del ano. Las tasas de respuesta son del 80-90% para lesiones tipo T1 o T2, y 50-70% para lesiones tipo T3-T4. Cerca de la mitad de las recurrencias se salvan con cirugía de rescate, y disfuncionalización del ano. Las complicaciones derivadas del tratamiento son

proctitis, necrosis, incontinencia, y es-trechez anal en el 5-15% de casos. Los campos de radiación están dirigidos a ano, periné, y ganglios inguinales. Las dosis varían de 30 a 65 Gy en 3 o 7 semanas.

QUIMIOTERAPIA

Pocos pacientes son tratados con quimioterapia sola en cáncer anal, se han reportado la utilización de Cisplatino, Lomustine, Semustine, y Doxorubicina solos o combina-dos con 5Fu y platino. Otro esquema utilizado es la combinación de 5Fu y Mitomicina.

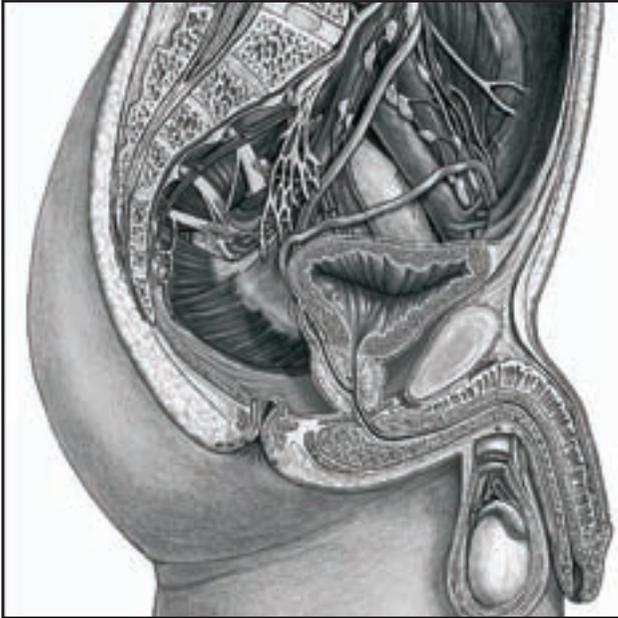
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Beck-DE, Karulf-RE. Dpto. de Cirugía Colorectal de la Ochsner Clinic New Orleans, Lausiana. y del Departamento de Cirugía del Wilford Hall USAF Medical Center. Disease Colon and Rectum, Nov 1994. Vol.37 No.- 11.

CANCER DE PRÓSTATA

Dr. LUIS A. LINARES,
DR. FAUSTO TAFUR PALACIOS,
DRA. SANDRA TAFUR,
Dr. EDWIN CEVALLOS B.

Capítulo 16



GENERALIDADES

El cáncer de próstata es una neoplasia que tiene ciertas particularidades, y en las últimas décadas, se ha podido conocer mejor la enfermedad, en función del descubrimiento del Antígeno Prostático Específico (APE: español o PSA: inglés), este marcador ha permitido un diagnóstico de la enfermedad en etapas incipientes y también, hacer uso de él para monitoreo, evaluación y ensayo de las diferentes formas de tratamiento. Otros medios de imagen como el ultrasonido transrectal, también ha contribuido a la evaluación y diagnóstico de la enfermedad.

ONCOANATOMIA

La próstata es un órgano glandular y fibro

muscular, pesa al rededor de 20 gm, contiene en su interior a la uretra posterior que mide 2.5 cm. de longitud, ésta se encuentra en la pelvis verdadera, y cubierta por una cápsula bien definida compuesta de tejido fibroso y de músculo liso, tiene 5 zonas o lóbulos que no se pueden separar unos de otros: anterior posterior, mediano, y dos lóbulos laterales. La próstata se halla localizada en la parte posterior e inferior de la vejiga e inmediatamente delante del recto, del cual se separa por la fascia de Denonvilliers, que está recubriendo también a las vesículas seminales.

Estas vesículas están situadas por arriba de la próstata y en la base de la vejiga, miden aproximadamente 6 cm. de longitud y son muy blandas, cada una se une al respectivo conducto deferente y forman el conducto

eyaculador. Los uréteres quedan por dentro de ellas, y el recto se halla adyacente a sus caras posteriores. Según McNeal, la próstata tiene una zona periférica, una central, una transicional, un segmento anterior y una zona esfinteriana pre prostática. En forma general las enfermedades benignas de la próstata son de localización central y solo un 10% de los tumores están en esta área, mientras que las neoplasias tienden a localizarse en la periferia en un 80% de los casos, y predominan en el lóbulo posterior. El restante 10% puede estar en la zona de transición.

El drenaje linfático de la próstata es básicamente a los ganglios pudendos, obturadores, plexo peri prostático, plexo peri vesical, iliacos internos, hipogástrico, externos, comunes, peri rectales, pre sacros y para aórticos. Está innervada por un plexo nervioso peri prostático simpático y parasimpático. (1)

EPIDEMIOLOGIA

En Ecuador, de acuerdo a los datos publicados por el Registro Nacional del Cáncer, la tasa estandarizada en el período de 1995 a 1999 es de 35.5 de los cánceres en hombres, constituyendo la primera neoplasia en frecuencia en el sexo masculino. (2)

La prevalencia del cáncer de próstata ha aumentado en las últimas décadas, en relación a otros países. De 1990 a 1994 había una incidencia de 85 casos nuevos, en el período de 1995 a 1999, 146 casos nuevos, por 100.000 hombres al año, lo que determina un incremento en la tasa estandarizada de 23.1 a 35.5 por 100.000 hombres respectivamente, y equivalente al 54%.

A nivel mundial, esta patología es más frecuente en hombres de raza negra con una tasa de incidencia de 145.8 por 100.000 varones, que en los de raza blanca con una tasa de incidencia de 107.3 por 100.000 varones. En la raza oriental es baja la incidencia, en China la tasa de incidencia es menor a 1 por 100.000 hombres. (3).

En los Estados Unidos, para 1992 se diagnosticaron 132.000 nuevos casos, y en 1998 se reportaron 184.600 casos nuevos. Corresponde al 32% de todos los cánceres de nuevo diagnóstico, y la tasa de mortalidad es de 17.3 por 100.000 habitantes, de tal manera que se constituye en la segunda causa de muerte por cáncer. La tasa de incidencia en Estados Unidos es de 140 por 100.000 hombres. Debe mencionarse que en los años de 1987 a 1991, se duplica la tasa de incidencia de esta neoplasia.

En América Latina, Costa Rica es el país con más incidencia. En México un país de similares características al nuestro, según el Registro Histopatológico de Neoplasias en México, el cáncer de próstata es la enfermedad más frecuente en el sexo masculino y corresponde a 17% de los tumores de los pacientes. De igual manera en el Instituto Mexicano del Seguro Social, es también la neoplasia masculina más frecuente, pues el 16% de los pacientes atendidos en este instituto tienen esta neoplasia, sin embargo cuando se analiza la estadística en el Hospital de Oncología del Centro Médico Siglo XXI, la frecuencia es más alta 21%. La edad promedio fue de 68.5 años. La distribución por etapas fue de A:18%, B:18%, D:54%. (4)

En la población en general la incidencia es de 107.7 por 100.000 hombres. La mediana de edad es de 70 años. La tasa de incidencia aumenta en la autopsias de pacientes, con cada década de la vida, a partir de los 50 años (5.3-14%), hasta los 90 años (40-90%). La probabilidad de desarrollar cáncer de próstata durante la vida de un hombre es de 1 en 5. (5)

En el Hospital Oncológico Solón Espinoza A, de SOLCA Quito, en el año 2000, se evaluaron un total de 73 pacientes con cáncer de próstata. Cuando se analizó la etapa de presentación se observó que el 57% de los casos llegaron en etapa IV ó D, 23% fueron no clasificados, 11% eran etapas III ó C, 6% etapas II ó B, y solo un 3% fueron etapas I ó A.

De los 73 pacientes que fueron evaluados en SOLCA Quito, 18 pacientes (25%) recibieron tratamiento con radioterapia. Los pacientes con Etapa D, recibieron fundamentalmente tratamiento paliativo, y los restantes tratamiento radical o adyuvante a prostatectomía radical, con factores de riesgo de recurrencia según los hallazgos patológicos. (6)

ETIOLOGIA

La causa del cáncer de próstata es desconocida, sin embargo se han encontrado factores de riesgo intrínsecos (no prevenibles) y extrínsecos (prevenibles) (7)

FACTORES INTRINSECOS (NO PREVENIBLES)

Dentro de este grupo hay factores como edad, raza, niveles hormonales y antecedentes familiares, ambientales

EDAD.- Esta enfermedad es rara antes de los 40 años, y excepcional antes de los 20 años, los estudios de diferentes series establecen que a los 50 años, puede existir un 33% de probabilidades de tener un tumor in situ, esto aumenta a los 80 años a un 75%, mientras que a los 90 años puede existir un 80-90% de probabilidad de ser portador de la enfermedad.

RAZA.- El riesgo de que los pacientes de raza negra tengan cáncer es el doble de la población blanca, a diferencia de los asiáticos que tienen una muy baja incidencia de cáncer, sin embargo en la segunda generación de individuos que han migrado al occidente, se hace igual la incidencia, por lo que se puede pensar en la posibilidad de la existencia de algunos factores ambientales. (8)

NIVELES HORMONALES.- Es bien conocido el hecho de que la población castrada tiene una baja incidencia de cáncer de próstata. Así mismo en la población cirrótica la incidencia es menor,

probablemente por cuanto estos pacientes tienen un nivel aumentado de estrógenos. Lo inverso, es decir niveles altos de testosterona no se relacionan claramente con la incidencia del cáncer de próstata, sin embargo, los hombres de raza negra tienen niveles más altos de testosterona y es más frecuente esta neoplasia en esta raza. (9)

LOS ANTECEDENTES FAMILIARES.- (GENÉTICOS).

- En 1960 un estudio mostró, que la mortalidad por cáncer de próstata fue tres veces más frecuente en los padres y los hijos de sujetos con cáncer de próstata, que en la población testigo.

Estudios más recientes también han confirmado esta asociación. De hecho el antecedente de cáncer de próstata en el padre de un individuo le otorga un riesgo relativo de 1.9 veces, y si un hermano lo padece el riesgo es de 3.9 veces, más aun cuando el padre y el hermano lo padecen, el riesgo relativo es de 4.1 veces mayor a la población general. Este riesgo es mayor cuando el diagnóstico se hace antes de los 65 años. (10, 11, 12)

FACTORES EXTRINSECOS (PREVENIBLES)

TABACO, ALCOHOL, y CAFÉ.- son alimentos que no se ingieren en la población mormona y adventista del séptimo día, sin embargo la incidencia y mortalidad por cáncer de próstata, es casi igual al de la población en general de los Estados Unidos. Esto permite establecer que no hay una relación directa entre estos factores dietéticos y cáncer de próstata.

GRASAS ANIMALES, INSATURADAS PRODUCTOS LACTEOS, ALCOHOL.-

Parece que aumentan la incidencia de cáncer de próstata, sin embargo, los estudios son contradictorios. En lo que si hay acuerdo es que la ingesta de verduras y legumbres disminuyen su incidencia. Los carotenos no han demostrado un efecto protector en cáncer de próstata. La ingesta de dieta rica en huevos también ha demostrado aumentar la

incidencia de cáncer de próstata. Otros factores nutricionales posiblemente relacionados más bien con un efecto protector serían baja ingesta de proteínas de soya y suplemento de vitamina E y Selenio (13)

HÁBITOS SEXUALES.- Varios estudios han demostrado que no hay relación del cáncer de próstata y el tipo e actividad sexual de los pacientes, ó la temprana edad de la primera relación, como se pensaba. Tampoco en el número de hijos de los enfermos con cáncer, o las relaciones sexuales con prostitutas.

Este último factor sin embargo si tiene relación con las infecciones virales que puedan transmitirse, dado que se ha comprobado una asociación entre la infección por HPV y cáncer de próstata.

EVENTOS MOLECULARES ESTUDIADOS EN CANCER DE PROSTATA	
Genes Supresores De Tumores	<i>Rb</i> <i>Wild p53</i> <i>KAI1</i>
Citoquinas y factores de crecimiento	<i>AFGF</i> <i>BFGF</i> <i>PDGF</i> <i>EGF</i> <i>HER-2/neu</i> <i>Interleuquina 6</i> <i>Interleuquina 11</i>
Angiogénesis	<i>VEGF</i>
Apoptosis	<i>Bcl-2</i> <i>Bcl-X_L</i>
Protein Quinasa C Osteopontin Tekomerasa	
Genes de adhesión molecular	<i>CD44</i>
STAT	<i>Stat3</i>

En la conducta biológica de esta neoplasia se puede observar que existen pequeños tumores, que pueden determinar la presencia

de metástasis a distancia, lo que se relaciona con agresividad de esta neoplasia. Algunas alteraciones genéticas no específicas, se han descrito, como son una menor heterosigocidad de la región 8p22.

Alteraciones del gen supresor del tumor p53, se ha reportado en el 38% de las lesiones metastásicas, comparada con menos del 5% en las lesiones tempranas, esto permite concluir que la pérdida de la función de este gen, es un evento tardío y está asociado con el poder de metástasis, como un evento hormonal independiente.

Otros factores moleculares que han mostrado influencia en la progresión del cáncer de próstata son: la expresión de factores de crecimiento (**factor beta de transformación del crecimiento, factor de crecimiento epitelial, factor de crecimiento fibroblástico**), de oncogenes (**ras, myc, bcl-2**), y de genes supresores de tumor (**retinoblastoma, nm-23**).

Recientemente investigadores del Centro del Cáncer de la Universidad de Pensylvania, describen una mutación genética asociada con cáncer de próstata.

Un estudio de 230 pacientes con cáncer de próstata, que desarrollaron el tumor después de los 63 años, tenían una mutación, la que denominaron **CYP3A4**, dichos pacientes no tenían historia familiar de cáncer de próstata, y se observó que en este grupo, la enfermedad se presentó con etapas más avanzadas con una frecuencia 10 veces mayor al grupo control. Otra mutación, **del gen HPC 1**, en cambio ha sido asociada con carcinoma de próstata de tipo familiar. Sin embargo más investigaciones se llevan a cabo a fin de definir el verdadero rol de estas mutaciones. (15)

También a nivel molecular parece existir una sensibilidad para el desarrollo del cáncer de próstata en la banda Q24 del cromosoma 1. (13)

MEDIDAS PREVENTIVAS

Varios han sido los intentos por encontrar una medida profiláctica, recomendándose.

1. La vitamina D3 es anti cancerígena, y la falta de exposición solar determina un déficit de la misma, constituyéndose un factor de riesgo su falta de ingesta, y un factor de prevención su administración.
2. La dieta alta en fibra y baja en grasas animales, se relaciona con niveles de antioxidantes adecuados, que limitan la producción de radicales libres de oxígeno constituyéndose así en sustancia anti cancerígena.
3. El incremento en el consumo de legumbres y granos, por ejemplo: frijoles, lentejas, arvejas, tomate rojo así como la ingestión de fruta seca, previenen el desarrollo del cáncer.
4. La vitamina E, como se lo ha demostrado en uno de los estudios Finlandeses, reduce en forma significativa la incidencia de cáncer de próstata.
5. El selenio y la vitamina C, que actúan como antioxidantes, actuarían también como supresores de genes mutágenos.

DETECCIÓN PRECOZ

Todo paciente mayor de 40-50 años, y con factores de riesgo debe ser sometido a exploración cada año, con tacto rectal metucioso y determinación de APE. El valor normal del APE, es de 0.4 - 4 ng/ml, pero los rangos de referencia varían según la edad.

VALORES DEL PSA EN RELACION CON LA EDAD DEL PACIENTE	
EDAD	VALORES ng/ml.
40-49-AÑOS	0.1-2.5
50-59 AÑOS	0-3.5
60-69 AÑOS	0-4.5
70-79 AÑOS	0-6.5

CLINICA

SINTOMAS Y SIGNOS

La mayoría de los pacientes pueden ser asintomáticos, lo cual retarda el diagnóstico. Las manifestaciones clínicas del cáncer de

próstata localmente avanzado, no difieren en mucho de los de la hiperplasia prostática benigna. Esto quizá se deba a que los tumores de la próstata en el 85% de los casos se inician en la zona periférica, y solo hasta que infiltran el cuello vesical o el triángulo dan síntomas como poliuria, nicturia, disuria, y retención urinaria. (16)

Muy ocasionalmente el paciente debuta con signos de enfermedad metastásica y por lo tanto presenta dolor óseo como primera manifestación, otra forma muy rara de presentación es con adenopatías supraclaviculares, edema de miembros inferiores o genital, signos de compresión radicular, obstrucción rectal, hemospermia, insuficiencia renal, fracturas patológicas, y priapismo. Manifestaciones como disminución de peso, fiebre, fatiga, y anemia, pueden estar presentes.

EXPLORACION CLINICA

Es fundamental realizar un tacto rectal, una vez tomadas las muestras de sangre para antígeno prostático específico (APE), dado que éstas se elevan en un 15-20% a los 5 y 30 minutos luego del tacto. Se intentará definir el peso aproximado en gramos, consistencia, presencia de nódulos, uniformidad, movilidad y límites de la próstata, poniendo énfasis en el examen de las vesículas seminales y la integridad de la cápsula prostática. El 50% de los nódulos prostáticos palpables son malignos.

EXAMENES DE LABORATORIO

Entre los exámenes de laboratorio que se pueden solicitar están: biometría hemática, química sanguínea completa, pruebas de coagulación, pruebas de función hepática, testosterona sérica, examen general de orina y urocultivo, y el Antígeno Prostático Específico (APE). La fosfatasa ácida prostática no es de utilidad diagnóstica, pero sirve para pensar en una enfermedad metastásica, a ganglios linfáticos.

El cáncer de próstata, es uno de los pocos tumores que libera un marcador tumoral que desde su descubrimiento en 1979 se ha convertido en un instrumento importante

para la detección, manejo clínico y monitoreo de la enfermedad (17), el APE, y se han determinado dos tipos, uno el **APE libre**, que es una glicoproteína de 34 KD, enzimáticamente activo, que se eleva en el 5-50% de los padecimientos benignos y en el 25% de los padecimientos neoplásicos, tiene una vida media del **APE libre** de menos de 2 horas. El **otro APE complejo** que tiene un peso de 100 KD, enzimáticamente inactivo, se eleva en el 59-90% de los pacientes sin neoplasias, y en más del 75% de los pacientes neoplásicos, y tiene una vida media de 2.3 a 3.2 días.

En la hiperplasia benigna de próstata los valores pueden elevarse ligeramente pero siempre menos de 4 ng/ml. Se estima que el APE se eleva a razón de 0.3 ng/ml por cada gramo de crecimiento glandular.

En el caso del cáncer de próstata la sensibilidad es del 54% y la especificidad del 68%, cuando se toma como normal valores de más de 4 ng/ml, y de 23 y 96% respectivamente, cuando se toma como valor normal más de 10 ng/ml. En pacientes sospechosos con APE entre 4-10 y hallazgos clínicos benignos es útil la cuantificación del valor del APE libre considerándose positivo cuando su valor corresponde al 25% o menos del PSA total

Existe una correlación entre los valores del APE, la etapa clínica, el grado de diferenciación y la diseminación local a ganglios:

RELACION ENTRE ETAPA, ELEVACION DEL APE, Y LA PLOIDIA DEL DNA		
ETAPA	APE	PLOIDIA DEL DNA
A	63%	23-25%
B	71%	30-34%
C	81%	16-20%
D	88%	24-28%

Antes del advenimiento del APE, se observó una correlación estrecha entre el grado de diferenciación, la etapa clínica y la

incidencia de metástasis ganglionares.

Posteriormente al conocer sobre este antígeno se han obtenido dos ventajas: primero, que los carcinomas prostáticos se los diagnostica en etapas más tempranas, y segundo que la incidencia de infiltración a ganglios linfáticos es menor.

Existe hasta un 20% de hombres con niveles séricos del APE entre 2.6 y 4 ng/ml y examen rectal normal que tienen cáncer, es de utilidad la dosificación no solo del APE total sino también del libre. El porcentaje que se obtiene dividiendo al libre por el total y multiplicado por 100, será la guía para determinar la necesidad de biopsia del órgano.

Si el porcentaje que varía de acuerdo a los estudios realizados, es de 27% puede ser el corte que nos permita considerar que por debajo de esta cifra amerita una biopsia.

La mayor utilidad del APE es determinar la actividad tumoral después de una prostatectomía radical, en cuyo caso el APE debe bajar a 0ng/ml. Su persistencia con valores altos es indicativo de enfermedad residual. En SOLCA Quito, este porcentaje se considera en 19% (casos de 2.5-4 ng/ml) y 24% (4-10 ng/ml), si está por sobre estas cifras el paciente debe ser sometido a biopsia prostática.

ESTUDIOS DE IMAGEN

ULTRASONIDO (US)

Mediante el ultrasonido con transductores de alta frecuencia (7-7.5 Mhz) y Doppler color vía rectal, es posible establecer la extensión tumoral a la cápsula en un 40% de casos, y vesículas seminales en un 86% de casos. Una variante del US trans rectal es el suprapúbico, con menor sensibilidad que el anterior. Las imágenes sugestivas de cáncer de próstata pueden ser: áreas hipo ecoicas, en el 75% de los casos, asimetrías de tamaño, difícil diferenciación en la zona central y periférica o infiltración capsular. Aunque los falsos positivos con este método son frecuentes

En principio, se consideraba a este medio diagnóstico con una gran sensibilidad y especificidad, hoy en día en general la sensibilidad es del 55% y la especificidad del 37%. Pero cuando hay signos clínicos de cáncer la sensibilidad se incrementa al 90%, pero en la evaluación ganglionar demuestra enfermedad en solo un 48% de las veces.

El ultrasonido ayuda también a la toma de biopsias con aguja fina número 18, y ha permitido mejorar el diagnóstico. A pesar de que esta tecnología es nueva, no ha mejorado su eficacia para la toma de biopsias transperineal guiada por tacto rectal.

TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTARIZADA

La tomografía axial computarizada (TAC), es un elemento de gran utilidad para valorar la extensión local del tumor aunque limitado, ya que la certeza para la detección de extensión extra capsular es solo del 65-75%, discretamente mejor que la obtenida al examen rectal del 61%. Las lesiones ganglionares menores a 1 cm. no pueden ser visualizadas con este método y por lo tanto muchas lesiones pueden escapar a la evaluación, pero en pacientes con un APE mayor de 20 ng/ml. O Gleason mayor de 7 se justifica realizarse una TAC. No hay acuerdo en que la identificación de ganglios pélvicos confiera mal pronóstico finalmente en el cáncer de próstata. Muchos cirujanos por ello evitan realizar una linfadenectomía.

Una alternativa a este método, para evaluar ganglios es la laparoscopia intra o extra peritoneal, o bien una mini laparotomía

La TAC, también ayuda a realizar punción biopsia de las lesiones sospechosas. Dada su baja sensibilidad, la RDOG (Radiology Diagnostic Oncology Group), hoy en día no lo considera como medio diagnóstico en la evaluación de cáncer de próstata. Sin embargo es un parámetro de tratamiento en los pacientes con cáncer de próstata no candidatos a cirugía.

Entre los exámenes que permiten evaluar la diseminación linfática a ganglios ilíacos

externos, hipogástricos, y plexo presacro, está la linfografía; pero al ser un método invasivo, está ahora en desuso.

Con el advenimiento de la tomografía y la resonancia magnética, se reemplazó esta técnica de evaluación, la sensibilidad es del 59% y la especificidad del 36%, cuando son lesiones mayores a 0.5 cm.

Finalmente la mejor manera de evaluar estos ganglios es mediante linfadenectomía, y con estudio histopatológico.

FRECUENCIA DE INFILTRACION GANGLIONAR EN PATOLOGIA			
GRUPO DE GANGLIOS	NRO BIOPSIAS	NRO TUMORES	GANGLIOS (+)
PARA AORTICOS	74	3 (18%)	93
ILIACOS COMUNES	76	3 (17%)	95
ILIACOS EXTERNOS	74	16 (22%)	94
ILIACOS INTERNOS	63	16 (24%)	87
OBTURADORES	51	16 (31%)	94

La gamagrafía ósea. - puede anticiparse 3-6 meses a las placas radiográficas. La gamagrafía ósea es particularmente útil en pacientes con estadio clínico >T2b, Gleason >7 y sobre todo en aquellos pacientes con PSA mayor a 50. (5). La evaluación de las metástasis a distancia, o diseminación hematógena por el plexo venoso paravertebral, determinan lesiones osteoblásticas en columna, aunque pueden haber lesiones osteolíticas o mixtas. Una lesión visible a los rayos X. debe haber perdido del 30 al 50% de su masa ósea y tener por lo menos una dimensión de 1.5 cm. en caso de ser lítica. El mecanismo por el cual se disemina la enfermedad fundamentalmente a columna es a través del plexo venoso de Batson.

Los medios auxiliares que permiten evaluar las probables metástasis, son la radiografía de tórax, la forma típica de presentación metastásica pulmonar, es como múltiples

nódulos radio transparentes “en bolas de cañón”, así como zonas de lisis o esclerosis en el tórax óseo. El ultrasonido hepático, tiene utilidad solo cuando las pruebas hepáticas determinan sospecha de metástasis.

La Resonancia Magnética Nuclear (MRI) tiene una agudeza diagnóstica del 80-90%, y sobre todo permite ver imágenes multi planares: transversa, axial, coronal y sagital. Algunos hallazgos sugestivos de carcinoma son: disrupción de la grasa peri prostática, definición irregular asimétrica de baja intensidad de las vesículas seminales (que normalmente son hiper intensas), rarefacción de los vasos del plexo venoso peri prostático, el cual normalmente aparece antero lateral como una señal hipo intensa en las imágenes T2.

Por otro lado tiene utilidad en determinar también infiltración extra capsular y enfermedad nodal. A pesar de ello la resonancia no es muy sensible a diagnosticar lesiones tempranas o carcinoma localizados, más bien su utilidad es importante en enfermedad invasiva. En etapas tempranas el estudio de elección es el ultrasonido trans rectal.

Radioinmunoescintigrafía.- mediante el uso de anticuerpos monoclonales marcados con In-111, ha permitido, establecer un diagnóstico de enfermedad metastásica extra ósea. Hoy en día es el medio auxiliar diagnóstico más sensible para detectar enfermedad sistémica.

En relación a la etapificación mediante la linfadenectomía pélvica, tiene el riesgo de que en el 10-15% de casos exista discordancia entre la biopsia por congelación y el estudio histopatológico definitivo. Una alternativa a la laparotomía sería la laparoscopia.

Los sitios más comunes de metástasis son: los huesos, pero en caso de metástasis visceral los sitios frecuentes son: los pulmones, riñón, bazo, peritoneo, testículo, y otros.

PATOLOGIA

Los carcinomas de próstata son en su mayoría de tipo adenocarcinomas, pero otras estirpes histológicas que pueden presentarse son: linfomas, sarcomas, carcinoma de células transicionales, de células escamosas, mucinoso, tumor carcinoide, y metastásico. Gleason en 1974, formula una clasificación validada por el “Veterans Administration Cooperative Urological Research Group (VACURG)”, para evaluar el grado de diferenciación del tejido glandular y el patrón de crecimiento del tumor en relación al estroma prostático.

Aunque se han propuesto otros sistemas como el de Mostofi (1975), o Gaeta (1981) que contemplan tres y cuatro grados de diferenciación respectivamente, el que más frecuentemente se ha utilizado es el de Gleason, con 5 grados de diferenciación.

Aproximadamente 50% de los tumores exhiben más de un patrón, por esta razón se reportan dos de los más frecuentes y la suma de ellos es el valor adoptado como pronóstico y va de 2 a 10.

Grado de diferenciación en la Escala de Gleason	
2-4	Bien diferenciado
5-6	Moderadamente diferenciado
7	Pobre– Moderadamente diferenciado
8-10	Pobremente diferenciado

La escala de Gleason continúa siendo reconocida como el factor pronóstico de mayor importancia para la sobrevida, así los tumores con Gleason 2-6 tienen mejor pronóstico, en cambio aquellos pacientes con valores de 8-10 tendrán una sobrevida específica menor (24).

Además se consideran también otros indicadores pronósticos clínicamente

ESCALA DE GLEASON	
Grado 1	Carcinoma bien diferenciado, con patrón glandular uniforme
Grado 2	Carcinoma bien diferenciado con glándulas que presentan variaciones de tamaño y forma
Grado 3	Carcinoma moderadamente diferenciado con cualquiera de los dos criterios: a) acinos irregulares a menudo ampliamente separados b) estructura papilar/cribiforme bien definidas (Este es el patrón más común)
Grado 4	Carcinoma pobremente diferenciado con glándulas fusionadas que infiltran el estroma de la próstata. Las células neoplásicas pueden presentarse en cordones o placas, con citoplasma claro
Grado 5	Carcinoma muy pobremente diferenciado con formación glandular mínima o ninguna. Las masas tumorales pueden tener necrosis central

significativos previos al tratamiento como el tiempo de doblaje del valor del PSA (sobre todo si es en un tiempo menor a 18 meses), márgenes positivos y la invasión peri neural; existen otros factores no relacionados con el tumor como son la privación o no de los niveles de andrógenos y la técnica de tratamiento de radioterapia.

Existen otros factores pronósticos en la evaluación de un paciente con cáncer de próstata, hay dos tipos de factores pronósticos: Biológicos (intrínsecos) y extrínsecos (clínicos).

ETAPIFICACION

Comúnmente se están usando dos sistemas para la clasificación del cáncer de la próstata. El "**Sistema Jewett**" (etapas A - D) fue descrito en 1975 y desde entonces ha sido modificado.

En 1992, el "**American Joint Committee on Cancer**" y la "**International Union Against Cancer**" adoptaron un sistema **TNM** revisado que emplea las mismas categorías amplias de la clasificación del sistema de Jewett que sub - categorías de la valoración del T, incluyendo una etapa para describir a pacientes diagnosticados por medio de evaluación de PSA.

Este sistema revisado de TNM es clínicamente útil y estratifica más precisamente a pacientes diagnosticados de cáncer de próstata. (26)

FACTORES PRONOSTICO EN CÁNCER DE PRÓSTATA
BIOLÓGICOS INTRINSECOS
ETAPA DEL TUMOR
APE PREVIO AL DIAGNOSTICO
GRADO HISTOLOGICO DE DIFERENCIACION
INDICE DE DNA*
p53
FRACCION DE FASE-s
ESTADO GANGLIONAR
ESTADO DEL MÁRGEN QUIRÚRGICO
VOLUMEN TUMORAL
EXTRINSECO/AS (clínicos)
EDAD
RAZA
OTROS
ESTADIFICACION RADIOGRAFICA VS. QUIRURGICA
RESECCION TRANSURETRAL DE LA PROSTATA
FOSFATASA ÁCIDA AL DIAGNOSTICO

(* El análisis de la ploidia nuclear DNA, es un factor pronóstico independiente útil en la progresión y sobrevida por causa específica de enfermedad en pacientes con estadio C y D1.

CRITERIOS DE ETAFIFICACION TNM DEL CANCER DE PROSTATA	
TUMOR PRIMARIO (T)	
TX	El tumor primario no puede valorarse
T0	Sin evidencia de tumor primario
T1	Tumor clínicamente inaparente, no palpable ni visible, con técnicas de imagen.
T1a	Tumor hallado incidentalmente en el estudio histológico y que afecta a menos del 5% del tejido extirpado
T1b	Tumor hallado incidentalmente en el estudio histológico y que afecta a más del 5% del tejido extirpado
T1c	Tumor identificado en biopsia con aguja (por un APE alto por ejemplo)
T2	Tumor limitado al interior de la próstata. *
T2a	Tumor que afecta a la mitad de un lóbulo o menos.
T2b	Tumor que afecta a más de la mitad de un lóbulo, pero no a ambos lóbulos.
T2c	Tumor que afecta a ambos lóbulos.
T3	Tumor que se extiende a través de la cápsula prostática. **
T3a	Extensión extra capsular unilateral.
T3b	Extensión extra capsular bilateral
T3c	Tumor que infiltra una o ambas vesículas seminales
T4	Tumor fijo a estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales o que las infiltra
T4a	Tumor que infiltra el cuello vesical, el esfínter externo o el recto
T4b	Tumor que infiltra los músculos elevadores, que se ha fijado a la pared pelviana, o ambas situaciones
pT2	Órgano confinado ***
PT2 a	unilateral
pT2 b	Bilateral
pT3	Extensión extra prostática
pT3 a	Extensión extra prostática sin vesículas seminales
pT3 b	Invasión a vesículas seminales
pT4	Invasión a vejiga y recto

* El tumor diagnosticado en ambos lóbulos solo con biopsia, pero examen clínico y de imágenes negativos no son T2 sino T1c.
 ** La infiltración del vértice prostático o de la cápsula prostática, no se clasifica como T3 sino T2.
 *** Patológicamente, no es una etapa T1

GANGLIOS LINFATICOS	
NX	Ganglios linfáticos regionales no pueden valorarse
N0	Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en un solo ganglio linfático regional de 2 cm. o menos de diámetro
N2	Metástasis a un ganglio entre 2 y 5cm., o múltiples metástasis ganglionares menores a 5 cm.
N3	Metástasis en un solo ganglio linfático mayor de 5 cm.

METASTASIS *	
MX	No puede valorarse metástasis a distancia
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
M1a	Ganglios linfáticos no regionales
M1b	Huesos
M1c	Otras localizaciones Cuando más de un sitio de metástasis está afectada está se califica como pM1c

Clasificación de etapas AJCC	
I	T1a, NO, MO, G1
II	T1a, NO, MO, G2, 3-4 T1b, NO, MO, c* G T1c, NO, MO, c* G T1, NO, MO, c* G T2, NO, MO, c* G
III	T3, NO, MO, c* G
IV	T4, NO, MO, c* G C* T, N1, MO, c* G C* T, N2, MO, c* G C* T, N3, MO, c* G C* T, c* N, G, M1

TRATAMIENTO

Antes de establecer un tratamiento se debe analizar el contexto del paciente, y ello implica definir la etapa, considerar la edad y patologías asociadas, vida sexual activa, factores pronósticos histológicos y biológicos. Las alternativas terapéuticas son las siguientes:

- 1.- OBSERVACION
- 2.- CIRUGIA
- 3.- RADIOTERAPIA
- 4.- BLOQUEO HORMONAL

5.- QUIMIOTERAPIA

A la luz de lo que actualmente se conoce, y en función de los reportes de las diferentes modalidades de tratamiento, intentado encontrar la mejor opción de tratamiento, a lo largo de los años, varios ensayos se han realizado, pero hay ciertas reflexiones que ya las describió W. Whitmore, que deben tomarse en cuenta con relación al cáncer de próstata.

Una conducta ortodoxa, es informar la paciente las opciones de tratamiento y las posibles complicaciones de cada una, y en función de ello, que sea él quien decida la mejor. El médico debe tomar en cuenta aspectos como:

1. ES NECESARIA LA CURACIÓN.
2. ES POSIBLE LA CURACIÓN.
3. EN QUÉ TIPO DE PACIENTES ES NECESARIA LA CURACIÓN.
4. LA CURACIÓN ES POSIBLE EN QUIENES LA NECESITAN.

La serie, del **Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (NY)**, en un estudio de 76 pacientes mayores de 70 años, con carcinoma de próstata temprano, observó que la sobrevida sin tratamiento fue del 100% a 5 años, 57% a 10 años, aunque la mayoría recibió tratamiento paliativo a los 9 años. Así mismo otro estudio realizado por la **American Urology Society (AUS)**, con un seguimiento a 30 años, en un grupo similar de pacientes estableció que 62% de los pacientes murieron por cáncer, y 61% necesitaron tratamiento paliativo en forma temprana.

Otro estudio similar, del **Roswell Park** en 1997, en el cual, con solo observación en 34 pacientes que se rehusaron a recibir tratamiento, con carcinoma de próstata localizado, y con un promedio de seguimiento a 30 meses, se observó que 77% de los pacientes progresaron localmente y 50% a distancia.

Con lo antes mencionado, sin embargo no se pudo establecer conclusiones definitivas,

pero invitan a hacer estudios comparativos de observación vs. tratamiento quirúrgico a grupos seleccionados de pacientes, un ejemplo de esto es el PIVOT-1 (clb-9492) y se los ha iniciado, pero sus reportes se obtendrán en la primera década de este siglo.

CIRUGÍA

PROSTATECTOMIA RADICAL

Tradicionalmente, la cirugía es considerada como la conducta terapéutica de elección, la primera descripción de este procedimiento se hizo en 1905 por **Youngy**, se popularizó por Jewet, ésta es una cirugía que se realiza por vía retropúbica, se extirpa la glándula prostática, vesículas seminales, y un estrecho manguito del cuello vesical. Además los ganglios linfáticos pelvianos para estudio histopatológico y evaluación pronóstico.

INDICACIONES ONCOLOGICAS DE PROSTATECTOMIA
1. EVIDENCIA HISTOLOGICA DE CANCER DE PROSTATA
2. ENFERMEDAD CLINICAMENTE LOCALIZADA LESIONES : T1,T2
3. EXPECTANCIA DE VIDA MAYOR A 10 AÑOS
4. SIN CONTRAINDICACION QUIRURGICA
5. SIN OTRA CO MORBILIDAD SIGNIFICATIVA
6. ACEPTACION DEL PACIENTE

Debe realizarse una minuciosa selección de los pacientes para cirugía, pues el riesgo quirúrgico se incrementa en pacientes con infarto de miocardio previo, y existen series de mortalidad trans y post operatoria del 67% de pacientes. La segunda contraindicación quirúrgica es una enfermedad bronco pulmonar, seguido de la diabetes y la insuficiencia renal. Otros factores menos importantes constituyen la edad (mayor a 70 años), obesidad (BROCA >30%), y anemia.

Los pacientes candidatos a cirugía deben tener una valoración anestésica y categorización de riesgo ASA I o II, y está

contraindicada en pacientes con riesgo mayor a III, pues la mortalidad dentro de los 7 días siguientes a la cirugía es 10.65 veces mayor comparada con los de riesgo bajo. Las principales complicaciones de este procedimiento incluyen incontinencia total o parcial del 20%, impotencia total o parcial 80%, lesión de la pared rectal (3%) y muerte en el transoperatorio (0,5-3,6%) de los casos.

En el caso de impotencia las alternativas de tratamiento serían: prótesis al vacío, inyecciones locales con papaverina o prostaglandinas, e implantación de prótesis peneanas. Así mismo el Sildenafil (Viagra), que es un inhibidor de la GMP cíclica, se lo utiliza con cierta seguridad en el tratamiento de esta complicación. (27)

Este tratamiento es eficaz en lesiones localizadas de pacientes con expectativa de vida mayor a 10 años. Son candidatos a este tratamiento los pacientes con etapas A1, A2, B1 y B2.

La intervención de Walsh, persigue como objetivo oncológico principal controlar localmente la enfermedad pero además en la preservación de la función sexual. Esto podría lograrse con la conservación de la inervación, pues se respetan los nervios capsulares y periprostáticos, ello permite que la mayoría de los pacientes puedan conservar su potencia sexual en el 50-70% de casos (75-80% según otros autores) y la incontinencia disminuirla al 5%. Para este procedimiento, no son buenos candidatos los pacientes con Gleason alto (8-10).

Dependiendo de los hallazgos patológicos, algunos pacientes pueden beneficiarse de la radioterapia post operatoria, como son: márgenes quirúrgicos estrechos, ganglios linfáticos regionales positivos, e invasión vascular o perineural.

La laparoscopia transperineal, está indicada en pacientes con tumores pequeños, con valores de APE bajos, en los que las posibilidades de encontrar ganglios es baja.

En 1940 **HUGGINSY HODGES** propusieron la orquiectomía en el tratamiento del carcinoma de próstata, en virtud de la relación de hormona dependencia de este tumor. Esta se asocia con el estado psicológico y biológico de desmasculinización, impotencia y oleadas de calor (bochornos), pero en sí, el procedimiento es sencillo y de poca morbilidad y mortalidad.(28)

RADIOTERAPIA

La radioterapia representa una gama de alternativas de tratamiento primario para el adenocarcinoma de próstata. En pacientes con enfermedad órgano-confinada puede ser el manejo radioterápico tan exitoso que las tasas de control bioquímico y local son similares a las de la cirugía.(29)

Hoy en día, existen varias modalidades de radiación externa en pacientes con cáncer de próstata: Tele terapia con fotones de alta energía, con aceleradores lineales, fotones de baja energía con Cobalto, una combinación de protones y neutrones mediante ciclotrones. (30)

La modalidad de fotones de alta energía se puede utilizar como un tratamiento radical, solo o combinado con terapia conformacional, o baquiterapia, o intensidad modulada de dosis. A su vez puede hacerse como adyuvancia a una cirugía en la cual hay factores de riesgo de recurrencia local o regional (31)

IRRADIACION EXTERNA

TRATAMIENTO CON RT CONVENCIONAL:

Mediante una técnica de “caja pélvica” -la más utilizada- en la primera fase de tratamiento, se puede alcanzar una dosis de 50 Gy, y en la segunda fase puede hacerse reducción, aunque la utilización de campos rotacionales es una alternativa.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE PACIENTES PARA TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA

- 1.- EVIDENCIA HISTOLÓGICA DE CARCINOMA
- 2.- RIESGO QUIRÚRGICO ALTO
- 3.- ENFERMEDAD LOCOREGIONALMENTE LOCALIZADA
- 4.- AUSENCIA DE OBSTRUCCION URINARIA
- 5.- AUSENCIA DE ENFERMEDAD COLORECTAL

El volumen de tratamiento a considerarse está en relación a la etapa. La Universidad de Washington, ha sugerido como promedio de campo de tratamiento 15x15 cm. en la superficie del paciente, para aquellos que tienen etapas A, B o C. En el caso de que se decida utilizar un campo pélvico extenso, la dosis total recomendada es de 70 Gy, con una primera fase de 45-50 Gy. en 25 fracciones (5 semanas), seguida de una segunda fase con campo reducido de 20-25 Gy. Para los pacientes con etapa D1, se incrementa el tamaño de los campos a 15-16 cm. por 18-20.5 cm. De ancho, con la finalidad de cubrir

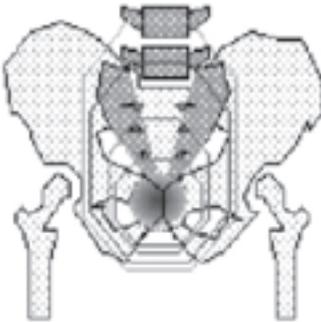
con este campo a los ganglios linfáticos de la cadena ilíaca común.

Aunque las dosis usuales para un tratamiento de radioterapia se encuentran entre 60 y 70 Gy. con una morbilidad aceptable, hay que mencionar que nuevas modalidades de tratamiento como son la radioterapia conformacional, ó la radioterapia de intensidad modulada (IMRT), la braquiterapia, permiten escalar las dosis a 80Gy.

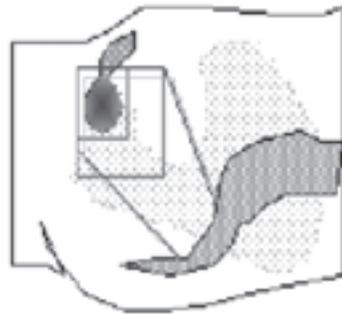
Los pacientes con uno o más factores de riesgo, han mostrado beneficio del escalamiento de dosis sobre 70 Gy, así Roach, ha descrito previamente una mejor supervivencia libre de enfermedad, en pacientes tratados con dosis mayores a 71 Gy, en pacientes con Gleason 8-10 y APE menor de 20 ng/ml.

El tratamiento de los ganglios con radioterapia es controvertido, y en algunos centros inclusive está contraindicado, sin embargo, en pacientes de alto riesgo es justificada su utilización.

A pesar de las precauciones que uno pueda tener ocasionalmente los órganos adyacentes a la próstata como son vejiga y recto, con esta técnica pueden recibir dosis tan altas o más altas que el mismo volumen prostático.



TECNICA DE TRATAMIENTO EN CANCER DE PRÓSTATA POR ETAPAS: A, B, C, D CAMPOS ANTEROPOSTERIORES



CAMPOS LATERALES EN CANCER DE PRÓSTATA

TRATAMIENTO CON RADIACION CONFORMACIONAL (3D)

Para iniciar un tratamiento, todos los pacientes deberán ser sometidos a radiografías de localización y simulación, así como a una tomografía de simulación con cortes cada 3 mm. (36). Con dicho estudio se puede definir tres volúmenes básicamente:

GTV: Volumen tumoral macroscópico (gross tumor volume)

CTV: Volumen blanco clínico de tratamiento (clinical target volume)

PTV: Volumen de planeación (Planning target volume).

En el caso de la próstata el CTV y el GTV son similares, pero el PTV debe incluir al volumen clínico (CTV), las estructuras probablemente comprometidas: vesículas seminales, ganglios obturadores, iliacos externos, internos, y periprostáticos. Un margen de 1.2 cm. hacia arriba y 1.5 cm. lateralmente pueden tomarse como referencia

La planificación y el tratamiento tridimensional así como la radioterapia conformacional han facilitado incrementar la dosis al tumor y limitar la dosis hacia la vejiga y el recto y poco a poco estas técnicas están reemplazando a la terapia convencional, aunque también pueden combinarse las técnicas (técnica de caja convencional y boost conformacional)

Para la segunda fase se puede dar campos más pequeños, pre establecidos para cada etapa: A: 8 x 10 cm., B: 10 x 12 cm., C: 12x14 cm. Se pueden utilizar tres campos. Dosis de 20 Gy o un implante con braquiterapia, o terapia conformacional. Para lesiones neoplásicas de etapas avanzadas los límites se adaptan a cada paciente.

ENERGIA.- Se sugiere equipos con más de 10 MV. Con equipos de 18 MV no se recomiendan utilizar campos laterales,

excepto en pacientes con diámetro AP mayor a 20 cm. Una planeación conformacional (3D), implica disponer de un estudio tomográfico, y sobre el cual se realiza una delimitación del campo a radiarse o una simulación - localización computarizada y definirse los volúmenes de tratamiento según el margen establecido para la lesión. El tratamiento en la primera fase es similar pero en la segunda fase se puede utilizar técnica rotacional.

Con esta técnica se puede reducir en forma significativa las dosis a recto y vejiga, e incluso escalar la dosis a la próstata, sin embargo si no hay experiencia en la definición de los volúmenes, el riesgo de recurrencia marginal es alto. En un histograma de dosis volumen, mientras más amplia sea la relación entre la dosis al PTV y los órganos blanco (vejiga y recto), mejor es la planeación y dosimetría realizadas.

INMOVILIZACIÓN: la ubicación y la reproducción diaria del tratamiento es imprescindible para mantener el volumen blanco de tratamiento dentro de los campos de irradiación, sobre todo cuando se emplean técnica conformacional (volúmenes limitados) para ello son necesarios colchonetas de fijación, material de contraste y en algunas ocasiones verificación con ecografía trans abdominal previo tratamiento.

Contrario a lo que se consideraba, la posición decúbito ventral permite que la presión intrabdominal durante los movimientos respiratorios se transmita hacia la pelvis causando un desplazamiento de la próstata en un número importante de pacientes (aproximadamente 23%), lo que puede obligar a modificar la técnica de inmovilización y aún el plan de tratamiento.

Las técnicas modernas permiten aplicar 60-70 Gy. directo al cáncer de próstata con una morbilidad mínima. La relación dosis - control local de la enfermedad es estrecha, así tenemos:

RELACION DOSIS Y CONTROL LOCAL	
DOSIS	CONTROL LOCAL
64.8 Gy	58%
72.2 Gy	78%
75 Gy	90%

La tasa de recurrencia está en relación directa con la dosis alcanzada: 23% en los que alcanzan 60 Gy, y del 14% entre los pacientes que alcanzan 70 Gy. La controversia surge en que si se debe o no irradiar los ganglios pélvicos.

Las complicaciones de la radioterapia son: diarrea, calambres abdominales, ardor rectal e inclusive sagrado. La radioterapia conformacional reporta un porcentaje del 15-20% de complicaciones gastrointestinales destacándose un 3% de probabilidad de presentar sangrados rectales severos a 2 años y un 10-20% de complicaciones genitourinarias.

Existe una mayor probabilidad de complicaciones rectales cuando la dosis supera los 70Gy en el 25% del volumen rectal.

Con la finalidad de reducir la toxicidad deben recibir los pacientes una dieta blanda libre de grasas, evitar la ingesta de alcohol, mayonesa, cítricos, lácteos, granos, pimienta, mostaza, e irritantes como el ají (chile tabasco) por ejemplo. La indicación de tratamiento sintomático es válida, y se pueden utilizar loperamida (immodium), Sulfato de atropina (Lomotil), Kaolin y Pectina (Kaopectate), en caso de diarrea. La urotoxicidad está determinada por cistoutretritis, disuria, nicturia y hematuria macroscópica. En estos casos pueden indicarse antisépticos urinarios como el mandelato de methenamina (Mandelamina), o antiespasmódicos como la fenazopiridina (Pyridium, Ampliurina, Urobractin)

La toxicidad dérmica es mínima, puede haber eritema y se controla con aplicación de baseлина, Aquapor o solución de lanolina. El

óxido se Zinc y Desitin se reservan para lesiones más graves.

B.- BRAQUITERAPIA

La terapia en contacto o dentro del órgano, como se define la braquiterapia tiene su historia. Alexander Graham Bell, fue el primero en describir la idea de implantar fuentes radioactivas, pues en una carta lue data de la década de 1890, propone insertar en la próstata una burbuja de cristal con radium en su interior. El primero procedimiento actual se lo realiza en 1913 por un urólogo francés. Posteriormente varios investigadores usaron fuentes radioactivas de oro no selladas, implantadas en la próstata a través de un abordaje perineal abierto. Hillaris y Whitemore a principios de los 70 desarrollaron una técnica con fuentes radioactivas selladas, mediante un abordaje quirúrgico que exponía la próstata por vía suprapúbica, y las fuentes se colocaban en base a un nomograma diseñado para este propósito. Esta técnica se desarrollo por 15 años. El monitoreo de los pacientes en esa época se hacía en base a determinación de niveles de fosfatasa ácida prostática, aumento del nódulo prostático, o una gamagrafía ósea positiva. No se disponía del eco transrectal, ni del APE, ni se practicaban biopsias prostáticas de rutina. Por todas estas limitaciones este procedimiento se abandonó alrededor de los 80.

La era moderna de la braquiterapia se inicia en 1980 con Holo, que en Dinamarca empezó a utilizar el ultrasonido trans rectal, como apoyo a la planificación del implante de semillas. Y aunque era una ecografía monoplanar la dosimetría se basaba en la utilización de las imágenes axiales.

Impulsada por la morbilidad inducida por la cirugía así como por la radioterapia externa surgió la idea de la colocación de fuentes radioactivas directamente en la glándula prostática. Otras justificaciones para el desarrollo de la braquiterapia son que la experiencia inicial con tele terapia demostró

que el cáncer de próstata no era radio resistente como se creía anteriormente, además que existían un número considerable de pacientes quienes luego de la radioterapia externa presentaban una enfermedad residual confirmada por biopsia y que requería un manejo complementario.

La braquiterapia en próstata tomó dos rumbos: braquiterapia intersticial con implantes definitivos (semillas de I 125, Au 198, Pd 103) y con implantes temporales (Cs 137, I192).

Sin embargo la técnica de implantes de semillas, implica un prolongado tiempo de preparación de éstas, y la dificultad de mantenerlas estériles, que luego se solucionó con la utilización de semillas insertadas en hilos rígidos.

VENTAJAS DE LOS IMPLANTES TEMPORALES
1. Permite dosis mas altas
2. Verdadera terapia Conformal
3. Permite correcciones después del implante
4. Isodosis es basada en la geografía real del tumor
5. No exposición a radiación del personal
6. Fuente reutilizable, incluso en otras patologías

En la serie del Memorial Médical Center, se reportan sobre un total de 75 pacientes (tratados con técnica de implantes temporales), de alto riesgo (PSA mayor de 10, Gleason > 7), con un seguimiento de 6-48 meses, solo 3 fallas bioquímicas, ninguna recurrencia local, y morbilidad gastrointestinal grado III.

TRATAMIENTO PALIATIVO CON RADIOTERAPIA

El tratamiento paliativo del paciente con cáncer de próstata, tiene por finalidad mejorar la calidad de vida del paciente terminal, o con etapas muy avanzadas de la enfermedad.

INDICACIONES DE RADIOTERAPIA PALIATIVA
1.- Paciente con Carcinoma prostático, Etapa Avanzada (D)
2.- Dolor no controlable con tratamientos convencionales
3.- Hematuria no controlada
4.- Hidronefrosis
5.- Obstrucción Uretral
6.- Edema de miembros inferiores por obstrucción linfática
7.- GINECOMASTIA DOLOROSA, secundaria a bloqueo androgénico.

DOSIS: 40 Gy en 20 fracciones o 36 Gy en 12 fracciones, se pueden utilizar con campos localizados al área involucrada, y valorar incremento para alcanzar 65 Gy.

Cuando hay evidencia de AT en huesos, por metástasis que producen sintomatología, se puede utilizar esquemas como 30 Gy en 10 fracciones, 20 Gy en 5 fracciones, u 8 Gy en 1 fracción, que son equivalentes. Con estas dosis se puede obtener 90% de alivio de los síntomas durante 3 años.

En casos de pelvis dolorosa la dosis es de 12-15 Gy. con campos tangenciales con cobalto o con campo directo de electrones de alta energía en acelerador lineal.

La radioterapia tiene un papel importante en el tratamiento del dolor de las metástasis óseas y a menudo consigue un alivio rápido con dosis moderadas. Ocasionalmente una sola dosis de 7-8Gy a hemi cuerpo puede ser requerida, con espectacular mejoría del orden del 70-80% en 24 horas.

RADIOTERAPIA DE INTENSIDAD MODULADA (IMRT)

Es la modulación del campo de tratamiento con diferentes intensidades, de tal manera que el radio oncólogo puede definir la magnitud de radiación que desea distribuir en su volumen blanco, esto a diferencia del tratamiento convencional de cuatro campos que conforma una caja de tratamiento. Con

esta tecnología se puede perfilar una gradiente de dosis y diferenciar una dosis en un mismo volumen blanco. Esta nueva tecnología, en el caso de la próstata permite conformar la dosis en el órgano y disminuir la dosis sobrante en el recto y vejiga por ejemplo.

Existen dos métodos básicos para administrar la IMRT: disparo a pasos y ventana de disparo continuo. En el primer caso las hojas del colimador se mueven para cada mini campo de tratamiento y no se hace el disparo hasta que se hayan repositionado en el siguiente campo.

El otro método significa que las hojas se van movilizandando de un posicionamiento inicial (A), hasta que llega a un posicionamiento (B), y por lo tanto la radiación es dinámica, no necesitan repositionarse las hojas entre disparo y disparo. Sin embargo ambos métodos son dinámicos y tienen dispositivos de control de radiación desde el inicio hasta el final de emisión del rayo: existe una diferencia mínima en función del tiempo (microsegundos) entre cada re posicionamiento de las hojas; pero si consideramos que existen 200 a 300 segmentos de radiación la diferencia de tiempo es diferente. Con el método de ventana de disparo continuo, se reduce el tiempo de radiación en un 40%, pero con el método de disparo a pasos, se reduce el número de unidades monitor administradas, por lo tanto prácticamente no existe diferencia.

El método de tratamiento convencional, usa una planeación estándar, en la que el médico, el dosimetrista o el físico, definen los parámetros a la máquina y la computadora calcula la dosis al órgano. Con esta tecnología es necesario realizar una planeación inversa, es decir por este método el médico con el físico definen las dosis y el volumen de tratamiento, y la computadora genera un plan de tratamiento en función de estos datos.(45)

Así mismo existen dos métodos de IMRT: de alta resolución y de baja resolución, la

diferencia básica está en el tamaño de las hojas del colimador: 0.5 cm. vs. 0.25 cm.

Los pacientes candidatos a este tipo de tratamiento son aquellos que tienen enfermedad órgano confinada y con factores de buen pronóstico, es decir un Gleason menor de 6 y un APE menor de 4.

Técnicamente también se debe disponer de un sistema de verificación para poder implementar este método, en promedio existen 6-7 campos de tratamiento pero cada uno con 200-300 segmentos de radiación, así como también con datos independientes como: ángulo de giro del gantri, rotación del colimador, y angulación de la mesa

COMBINACION DE RADIOTERAPIA CON HORMONOTERAPIA (AGONISTAS LH-RH)

El cáncer de próstata avanzado requiere una terapia sistémica que consiste en una privación hormonal androgénica conseguida con una orquiectomía y un bloqueo de andrógenos.

Estos reducen la hormona luteinizante a nivel de la glándula pituitaria, causando reducción de la testosterona, conocida esta terapia como "bloqueo androgénico", reporta altas tasas y duración de la respuesta, en términos de biología tumoral, pero no ha incrementado la sobrevida.

Estas drogas han sido asociadas a eventos trombo embólicos, impotencia, bochornos, ginecomastia, edema periférico y malestar gastrointestinal. De todas maneras se espera una respuesta del orden del 70-80% con manipulación hormonal, pero que dura pocos años.

Una segunda línea de medicamentos como el acetato de megestrol, aminoglutetimida y ketokonazol, son asociados con respuestas cerca del 40%, con una duración menor a 6 meses.

El reporte del EORTC 22863 (European Organization for Research and Treatment of Cancer), analiza 415 pacientes divididos a recibir radioterapia sola o radioterapia más Goserelín por 3 años, así mismo el acetato de ciproterona se administró por 4 semanas iniciales del tratamiento con Goserelín, el 91% de los pacientes tenían lesiones T3/T4, la mediana de seguimiento fue de 61 meses. Las tasas de control local, sobrevida libre de enfermedad, y sobrevida global fueron de: 97%, 75% y 62% respectivamente en el grupo de terapia combinada y de: 79%, 40%, y 62% respectivamente, en el grupo de radioterapia sola ($p < 0.001$)

RESULTADOS

Las tasas de sobrevida **sin tratamiento** a 15 años son: T0 45%, T1:35%, T2:33%, T3:20%, T4:10% Cuando se comparan los resultados de la prostatectomía con la radioterapia externa se observa que según un estudio efectuado por el Uro-Oncology Research Group, a mediados de los 70 había una desventaja en la prostatectomía radical en término del tiempo de falla al tratamiento, sin embargo el análisis más cuidados de la serie hacía que los grupos no sean perfectamente comparables.

En 1987 el National Institute of Health estableció que las dos formas de tratamiento eran similares en términos de control de la enfermedad, sobrevida, y calidad de vida. La evaluación del tratamiento con radioterapia implica vigilancia del APE, se considera que éste debe bajar a menos de 0.69 ng/ml. aunque este descenso puede tardar entre 6-12 meses y en algunos casos hasta 2 años. Si el valor está sobre 1.4 ng/ml, se concluye sin respuesta y debe considerarse otra alternativa de tratamiento.

MORBILIDAD

La morbilidad por radioterapia, consiste en cistitis (3%), proctitis (5%), la estenosis uretral

(85%), lo cual se reduce con una técnica adecuada. Cuando hay disección ganglionar previa antes de la radioterapia, la obstrucción intestinal o edema de piernas puede ser más evidente.

La preservación de la potencia es de alrededor del 86% a 15 meses y del 50% a 5 años. En lo que se refiere a supervivencia son comparables los resultados entre cirugía y radioterapia en estadios tempranos.

En las etapas B2 y C, la tasa de supervivencia específica por enfermedad después del tratamiento con supervoltaje (18 MV) fue de: 66% en los T1, 46% en los T2, y 30% en los T3

Otras series han reportado resultados como:

ETAPA	CONTROL LOCAL	10 años SIN ENFERMEDAD
T1	80-100%	95%
T2	70%	65-80%
T3	60%	40-50%

Con las ventajas de conservación de la potencia en el 75% de casos y una baja frecuencia de incontinencia. No hay recidivas en el primer año de sobrevida, pero para el tercer año las recurrencias pueden alcanzar un 90%.Las complicaciones severas en recto y vejiga son del 3% o menos, incontinencia de stress 2%, problemas de erección 14-40%.

Las nuevas tendencias para el futuro son, escalamiento de dosis con un hiper fraccionamiento, o radioterapia de intensidad modulada de dosis, tratamiento con haces de protones o neutrones, en casos de enfermedad temprana intra prostática, e inclusive la combinación de varias formas de tratamiento.

Hoy en día, el uso de implante temporal con dosis altas se considera como la mejor terapia conformacional. La neo adyuvancia a cirugía y radioterapia tiene aun resultados preliminares no valorables

**COMPARACIÓN DE
RADIOTERAPIA VS CIRUGÍA**

**DESVENTAJAS DE LA
RADIOTERAPIA**

1. TRATAMIENTO PROLONGADO
2. DIFÍCIL EVALUACIÓN DE LA EXTENSIÓN DE LA ENFERMEDAD
3. NO PUEDE CONFIRMAR LA ETAPA REAL
4. HAY ANSIEDAD EN EL PACIENTE Y EN LA REDUCCIÓN DEL APE EN FORMA CONFIABLE
5. RIESGOS DE MORBILIDAD

PROCTITIS:	5-10%
INCONTINENCIA:	3%
CISTITIS:	10-20%
HEMATURIA:	5-10%

DESVENTAJAS DE LA CIRUGÍA

ES UNA CIRUGÍA MAYOR CON LOS RIESGOS QUE ELLO CONTEMPLA:

RIESGO DE MORTALIDAD	0.3%
RIESGO DE MORBILIDAD:	
IMPOTENCIA	50%
INCONTINENCIA	5%
EMBOLISMO PULMONAR.	1%
DAÑO RECTAL	1%
ESTENOSIS URETRAL	5%
RIESGO DE SANGRADO Y TRANSFUSIONES	5%

VENTAJAS DE LA RADIOTERAPIA

- ES ALTERNATIVA A LA CIRUGIA Y OFRECE UNA POTENCIAL CURACION DE LA ENFERMEDAD
1. EVITA UNA CIRUGÍA MAYOR Y EL TRAUMADERIVADO DE ESTA
 2. ES UN TRATAMIENTO QUE SE LO HACE EN FORMA AMBULATORIA
 3. NO REQUIERE HOSPITALIZACION
 4. OFRECE POTENCIAL CONTROL LOCAL DE LA ENFERMEDAD A PESAR DE QUE SEA EXTRACAPSULAR

VENTAJAS DE LA CIRUGÍA

1. OFRECE CURACIÓN SI LA ENFERMEDAD ES LOCALIZADA (T1-T2)
2. PERMITE UNA ETAFIFICACIÓN DEFINITIVA.
3. PUEDE HACERSE UN TRATAMIENTO CONCOMITANTE DE UNA HIPERTROFIA PROSTATICA BENIGNA CONCURRETE
4. HAY UNA REDUCCION DEL APE RÁPIDA Y CONFIABLE
5. MENOR ESTADO DE ANSIEDAD EN EL PACIENTE
6. FACIL MONITOREO DE LA ENFERMEDAD
7. EN RECURRENCIA SE PUEDE RECURRIR A LA RADIOTERAPIA
8. NO CONTROLA LOCALMENTE LA ENFERMEDAD SI HAY ENFERMEDAD EXTRACAPSULAR

**REFERENCIAS
BIBLIOGRÁFICAS**

1. SMITH, Donald LIBRO DE UROLOGIA GENERAL XII EDICION ED Manual Moderno 1998 pag 9.
2. CORRAL FABIAN, Cáncer en Regiones del Ecuador, 1997-1999. Ene 2000. p:37
3. PARKIN DM IARC Cancer incidence in five continents vol VII, 1997 PAG 873-4,y 1023-24
4. RODRIGUEZ CUEVAS, Registro Histopatológico de Neoplasias en México,

1993-1996.Registro de Cáncer Hospital de Oncología IMSS, 1996. Editorial Ciencia y Cultura 1.999. p.16.

5. LEE, N.; Fawwaaz, R.; Olsson, C.; Benson, M.: Which patients with newly diagnosed prostate cancer need a radionuclide bone scan ? An analysis based on 631 patients Int. J. Radiation Oncology Bio. Phys. 48(5): 1443-1446, 2000.
6. CEVALLOS, BE. Cáncer en El Servicio de Oncología HG1. Revista el Hospital Militar HG1, pag. 15 Dic.2001
7. TORRES GA, Manual para el tratamiento

- del CAncer Uroigico, 1995: 7-50
8. RUBIN PI, Clinical Oncology 1993: 432-442
 9. VIJAYAKUMAR S, PSA levels are higher in african-american than white patients in a multicenter registration study: results of RTOG 94-1
 10. PAULSON DF. Neoadjuvant androgen deprivation therapy prior to radical prostatectomy: CON. Urology 539-541
 11. ZELEFSKY MJ, Elucidating the etiology of erectile dysfunction after definitive therapy for prostatic cancer Int J. Radiation Oncology Biol. Phys: Vol 40 Nro. 1, 1998: 129-133
 12. LILIU L, Low acute gastrointestinal and genitourinary toxicities in Whole pelvic irradiation of prostate cancer Ant J. Radiation Oncology Biol. Phys: Vol 38 Nro.1, 1997:85-71
 13. SMALL, E.: Advances in prostate cancer. Current opinion in Oncology. 11: 226-235, 1999
 14. HASKEL MC, PROSTATE CANCER en Cancer treatment text book, 1995: pag 548-587
 15. KIRBY RS. Prostate Cancer 1996.. Monografía de Cncer de próstata Health Press pag 1-64
 16. TRUMP DL. Neoplasms of the Prostate. En neoplasias de Tracto genito urinario: 1562-89
 17. RENI, M.; Bolognesi A.: Prognostic value of prostate specific antigen before, during and after radiotherapy. Cancer Treatment Reviews. 24: 91-99, 1998
 18. SARTOR Cl, Rate of PSA rise predicts metastatic versus local recurrence after definitive radiotherapy Int J. Radiation Oncology Biol. Phys: Vol 38 Nro.5, 1997: 941-947 -
 19. HANS GE, Pretreatment prostate specific Antigen doubling times: Clinical utility of this predictor of prostate cancer behavior.
 20. CRITZ FA, The PSA nadir indicates potential cure after radiotherapy for prostate cancer. Urology 49 (3), 322-326
 21. DO, T.; Dave, G.; Parker, R.; Kagan, R.: Serum PSA evaluations during salvage radiotherapy for post-prostatectomy biochemical failures as prognosticators for treatment outcomes. Int. J. Radiation Oncology Bio. Phys. 50(5): 1220-1225, 2001.
 22. BAGSHAW MA, Cáncer de Próstata. Clínicas Médicas de Norteamérica 17, 1990: pag. 787
 23. TANNENBAUM M. Journal Urology 1970; Prostate Cancer. Vol 103: 471-475
 24. FIVEASH, J.; Hanks, G.; Roach, M.; Wang, S.: 3D conformal radiation therapy (3DCRT) for high grade prostate cancer: a multi-institutional review. Int. J. Radiation Oncology Bio. Phys. 47 (2): 335-342, 2000.
 25. ANDERSON, P.; Hanlon, H.; Patchefsky A.; Al-Saleem, T.; Hanks, G.: Perineural invasion and gleason 7-10 tumors predict increased failure in prostate cancer patients with pretreatment PSA <10 ng/ml treated with conformal external beam radiation therapy. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 41(5): 1087-1092, 1998.
 26. LAWION CA, Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with D1 (pN+), adenocarcinoma of the prostate (results based on national prospective randomized trial, RTOG 31) Int J. Radiation Oncology Biol. Phys: Vol 38 Nro.5, 1997: 931-940
 27. HOWARD IS, Prostate, in Clinical Oncology Book 1996: 1439-1475
 28. SPRY NA, Orquidectomy prior to definitive radiotherapy for localized prostatic cancer Int J. Radiation Oncology Biol. Phys: Vol 34 Nro.5, 1996: 1045-1053.
 29. MARTINEZ, A.; Yan, D.; Lockman, D.; Brabbins, D.: Improvement in dose escalation using the process of adaptive radiotherapy combined with three-dimensional conformal or intensity-modulated beams for prostate cancer. Int. J. Radiation Oncology Bio. Phys. 50(5): 1226-1234, 2001.
 30. HENNEKIN CA, Radiobiology. Primer Congreso Ibero latinoamericano y del Caribe 1998. Pg. 5
 31. FRODIN JE, Radiotherapy for Cancer ACTA OCOLOGICA Supplement Vol2 1997.. 70-74

32. FAIR WR. Neoadjuvant therapy prior to radical prostatectomy. *PRO. Urology* 48 (4)1996. 535-538
33. PEREZ AC, *Cancer Prostate*, en *Principles and Practice of Radiation Oncology*, 1998; pag 1583-1694.
34. MOHAN, D.; Kupelian, P.; Willoughby, T.: Short-Course intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer with daily trans abdominal ultrasound localization of the prostate gland. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 46(3): 575-580, 2000.
35. WEBER, D.; Nouet, P.; Rouzaud, M.; Miralbell, R.: Patient positioning in prostate radiotherapy: is prone better than supine?. *Int. J. Radiation Oncology Bio. Phys.* 47(2): 365-371, 2000
36. FORMAN JD, Hyperfractionated conformal radiotherapy in locally advanced prostate cancer: results of dose escalation study. *Ant J. Radiation Oncology Biol. Phys: Vol 34 Nro.3*, 1996: 655-662
37. STOREY, M.; Pollack, A.; Zagars, G.; Smith, L.: Complications from radiotherapy dose escalation in prostate cancer: preliminary results of a randomized trial. *Int. J. Radiation Oncology Bio. Phys.* 48(39): 635-642, 2000
38. KLEIN, E.; Low, D.; Sohn, J.; Purdy, J.: Differential dosin of prostate and seminal vesicles using dynamic multileaf collimation. *Int. J. Radiation Oncology Bio. Phys.* 48(5): 1447-1456, 2000.
39. MALONE, S.; Crook, J.; Kendal, W.; Szanto, J.: Respiratory-induced prostate motion: quantification and characterization. *Int. J. Radiation Oncology Bio. Phys* 48(1): 105-109, 2000.
40. BERGSTROM, P.; Lofroth, P.; Widmark, A.: High-precision conformal radiotherapy (HPCRT) of prostate cancer a new technique for exact positioning of the prostate at the time of treatment. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 42(2): 305-311,
41. HANLON, A.; Watkins, D.; Peter, R.; Hanks, G.: Quality of life study in prostate cancer patients treated with three-dimensional conformal radiation therapy: comparing late bowel and bladder quality of life symptoms to that of the normal population. *Int. J. Radiation Oncology Bio. Phys.* 49(1): 51-59, 2001.
42. BRACHMAN, D.; Thomas, T.; Hilbe, J.; Beyer, D.: Failure-free survival following brachytherapy alone or external beam irradiation alone for T1-2 prostate tumors in 2222 patients: results from a single practice. *Int. J. Radiation Oncology Bio. Phys* 48(1), 2000.
43. STOCK, R.; Stone, N.: Permanente radioactive seed implantation in the treatment of prostate cancer. *Hematology/Oncology Clinics of North America.* 13(3): 489-502, Jun 1999.
44. RODRIGUEZ, R.; Demanes, J.; Altieri, G.: High Dose rate brachytherapy in the treatment of prostate cancer. *Hematology /Oncology Clinics of North America.* 13(3): 503-524, Jun 1999
45. NUTTING, C.; Convery, D.; Crosgrave, V.; Rowbottom, C.; Padhani, A.: Reduction of small and large bowel irradiation using an optimized intensity-modulated pelvic radiotherapy technique in patients with prostate cancer. *Int. J. Radiation Oncology Bio. Phys.* 48(3): 649-656, 2000.
46. PILEPICH, M.; Winter, K.; John, M.; Mescic, J.: Phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int. J. Radiation Oncology Bio. Phys.* 50(5): 1243-1252, 2001.
47. CAUVET JF, Maximum Androgen Blockade in advanced prostate cancer: a metaanalysis of published randomized controlies trials using nonsteropidal antiandrogens. *Urology* 49 (1) 1997: 71-78
48. PDQ. NATIONAL CANCER INSTITUTE, *Cáncer de Próstata*. 2001. 1-28
49. ALHERING THOMAS, *UCIrvine SM Practice Guidelines for Prostate Cancer THE CANCER JOURNAL from Scientific American Vol 2 No. - 3A (S) PAGS 77-86*

CANCER DE CERVIX

Dr. MARCO ROMERO PINOS,
Dr. RENE MUÑOZ BERMEJO,
Dr. EDWIN CEVALLOS BARRERA.

Capítulo 17

GENERALIDADES

Esta es una rara entidad en los países desarrollados, y en los Estados Unidos el riesgo de padecer esta enfermedad es del 2% en estadios no invasivos y 0.7% en estadios invasivos. Al rededor del mundo esta constituye la segunda causa de muerte en mujeres, y es la entidad oncológica más frecuente en los países en desarrollo. Hay dos tipos de presentación histológica, el adenocarcinoma menos frecuente y el carcinoma escamocelular mucho más frecuente.

ONCOANATOMIA

El útero está constituido de dos porciones, una mayor que corresponde al cuerpo y una menor que corresponde al cuello uterino, el fondo esta parcialmente cubierto por el peritóneo.

El orificio de comunicación del cuello uterino con la cavidad uterina se conoce como istmo, y esta dividido en dos regiones: una superior o porción supravaginal, en forma de anillo y corresponde al canal endocervical, y una inferior o vaginal, mediante la cual se comunica a esta cavidad.

En su porción más cefálica el útero está fijado a la cavidad pélvica por dos estructuras fibrosas pares, que son el ligamento ancho y el ligamento redondo. A su vez las trompas uterinas y los ovarios están fijados a la pélvis mediante el mesoovario. En su porción inferior el útero esta fijo mediante los ligamentos uterosacos, por otro lado las dos capas del peritoneo se unen formando lo que se denominan parametrios. El ligamento redondo es una verdadera banda densa de tejido conectivo y tejido muscular liso, que contiene vasos y nervios.

Los ligamentos cardinales también llamados ligamentos cervicales transversos (Mackenrodt's), son unas delgadas bandas de tejido conectivo y fascias localizadas en la parte superior y lateral del cérvix y se insertan en la fascia que forma el suelo pélvico. Los ligamentos uterosacos y los cardinales son los que confieren el más importante soporte al útero y al cérvix.

El útero tiene una rica red de linfáticos que drenan principalmente en los ganglios paracervicales, de los cuales van a los hipogástricos, y a los ilíacos externos, a donde también drenan los ganglios

ANATOMÍA TOPOGRÁFICA



obturadores. Estos drenan a su vez a los ganglios iliacos comunes y cadena paraaórticas. Los linfáticos del fondo pasan lateralmente a través del ligamento ancho, llegan a unirse con los del ovario y drenan a los ganglios peri aórticos, aunque algunos linfáticos del fondo pueden drenar a los ganglios iliacos externos y comunes.

Los principales vasos que irrigan el útero, son las arterias de su propio nombre, que se originan de la división anterior de la arteria hipogástrica la arteria uterina irriga la porción superior de la vagina, la cara anterior y posterior del cuerpo del útero, las trompas de falopio y los ovarios, en donde forma puentes con las arterias ováricas. Otros vasos que pueden tener comunicaciones entre si son algunas ramas de la arteria sacra media y mesentérica inferior, de las arterias femorales comunes y profundas, pudendas, vaginales y obturadoras.

El drenaje venoso, se hace por las ramas venosas que toman los nombres de las respectivas arterias a las que acompañan, y a

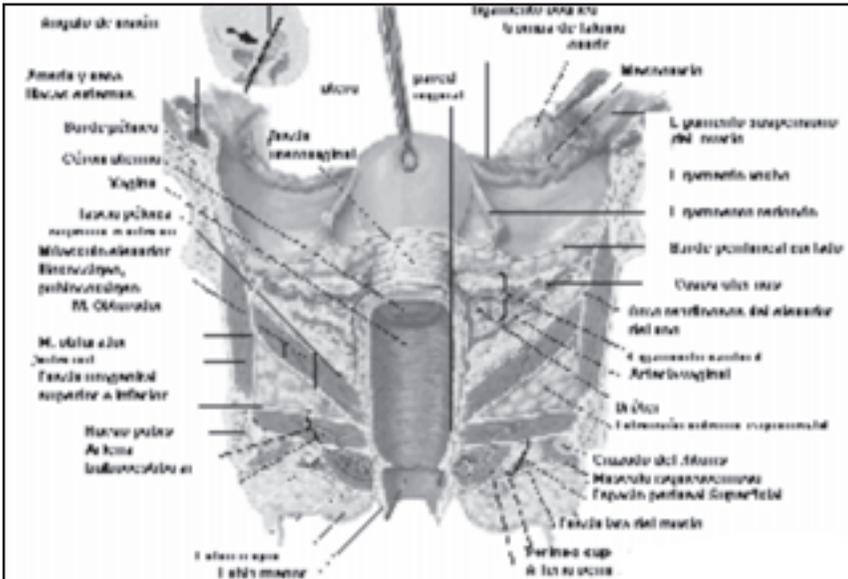
excepción de las venas del ovario izquierdo que drenan en la vena renal izquierda, las otras drenan en la vena cava.

EPIDEMIOLOGIA

En los Estados Unidos en 1995, existieron 65.000 nuevos casos, de carcinoma cervical in situ y 15.800 casos de carcinomas invasivos. Según un estudio de la OMS de 46 países de 1988 a 1990, ocurren 15.9 muertes/100,000 habitantes y representa primer causa de mortalidad en mujeres mayores de 25 años.

Según el registro Histopatológico de neoplasias de México, el cáncer de cérvix, corresponde al 22.9% de las neoplasias, y ocupa el primer lugar en frecuencia en la población general, pero el segundo en frecuencia (15.5%), en la población de sexo femenino, después del cáncer de mama.

Según el registro histopatológico de neoplasias del Instituto Mexicano del Seguro Social, la frecuencia de esta neoplasia no varía sustancialmente en relación al resto del país, y le corresponde el 20.7%, ocupando



una sustancia reguladora del crecimiento que suprime la actividad de las proteínas codificadas por el ORF E6/E7,

ETIOLOGIA

No es conocida la etiología sin embargo algunos factores han sido asociados al carcinoma de cérvix.

Los hábitos sexuales, tiene relación con la incidencia, la edad del primer coito, el primer episodio obstétrico antes de los 20 años, son factores de riesgo, así como el número de compañeros sexuales, en la población de prostitutas por ejemplo la incidencia es alta.

La historia de enfermedades de transmisión sexual como gonorrea, sífilis, herpes, tricomoniasis, y clamidiasis, determinan un mayor riesgo de desarrollar carcinoma de cérvix.

El estado inmunológico de la paciente, por ejemplo mujeres que han sido transplantadas pueden desarrollar más fácilmente un carcinoma de cérvix.

Mujeres con inadecuado control citológico mayores de 60 años, desarrollan más fácilmente carcinoma de cérvix.

Otros factores de riesgo reportados son: tabaquismo, deficiencia de vitaminas A y C, y el uso de anticonceptivos orales. En relación a la etiología se ha mencionado a:

Herpes virus tipo 2.

HPV tipo 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52,

56 y 58 se relacionan con displasia de alto grado. Los tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33 con condilomas acuminados genitales, y displasias de grado bajo, así como papilomas de laringe.

HISTORIA NATURAL

La edad promedio de presentación de la NIC es 15,6 años antes de las pacientes con carcinoma invasivo, en el estudio de **Miller**, se observó que las pacientes con NIC progresan a carcinoma infiltrante en el 14% de los casos, y el 61% persisten o desaparecen, la regresión espontánea se observa en el 38% de casos.

Otro estudio realizado por **Richart y Barron**, reportaron que el tiempo para desarrollar un carcinoma in situ es de 58, 38 y 12 meses para pacientes con displasia leve, moderada y severa, respectivamente; y predijeron que 66% de todas las displasias progresarían a carcinoma in situ a 10 años.

La forma de progresión de esta enfermedad es ordenada en la mayoría de la veces, primero al estroma y de allí, a las estructuras adyacentes, es decir hacia arriba a los ligamentos uterinos; lateralmente al ligamento ancho y uterosacro, y más caudalmente a la vagina. La extensión al ligamento ancho determina fijación del tumor a la pelvis, y cuando la infiltración es anterior puede invadir la vejiga, o hacia atrás al recto.

FACTORES DE RIESGO PARA CÁNCER DE CÉRVIX

- 1. EDAD MAYOR A 40 AÑOS.**
- 2. MULTIPARIDAD.**
- 3. PRIMER EPISODIO OBSTÉTRICO ANTES DE LOS 20 AÑOS.**
- 4. INICIO DE VIDA SEXUAL ACTIVA ANTES DE LOS 15 AÑOS.**
- 5. MÚLTIPLES PAREJAS SEXUALES.**
- 6. RAZA NEGRA.**
- 7. CONDICIÓN SOCIOECONÓMICA BAJA.**
- 8. ENFERMEDADES DE TRANSMISIÓN SEXUAL PREVIAS.**
- 9. ESTADOS DE INMUNOSUPRESIÓN.**
- 10. CONTROL CITOLÓGICO VAGINAL INADECUADO.**

El drenaje linfático esta determinado por el segmento del cérvix afectado, así tenemos:

Los anteriores y superiores, siguen el trayecto de la arteria uterina y drenan a los ganglios hipogástricos altos.

Los del medio, drenan a los ganglios obturadores, y los inferiores, drenan a los glúteos superiores e inferiores, ilíacos comunes, presacros, y subaórticos. Ocasionalmente los vasos posteriores también drenan a los ganglios de promontorio sacro, y los anteriores a los ilíacos internos.

La afección de los ganglios es en forma ordenada, primero los ganglios pélvicos, luego los paraaórticos, y finalmente los ganglios a distancia. Las metástasis a distancia afectan a hígado, pulmón, extrapélvicos, y hueso.

TRATAMIENTO

El tratamiento esta generalmente basado en la etapa clínica. La cirugía como modalidad única de tratamiento es el manejo de elección en los pacientes con carcinoma In situ y enfermedad microinvasora (IA FIGO) y, sólo cuando la paciente presenta contraindicaciones quirúrgicas, el tratamiento de elección será la radioterapia (RT) a dosis radical intracavitaria.

INCIDENCIA DEL COMPROMISO DE LOS GANGLIOS POR ETAPA EN CARCINOMA DE CERVIX		
ETAPA	% G. PARA AORTICOS	% G. PELVIS
I	5-8	11-30
IIA	7-18	ND
IIIB	17-33	23-33
IIA	33	ND
IIIB	19-46	37-50
IV	25-57	52

ESTADIOS EN CARCINOMA DE CERVIX SEGUN LA FIGO REVISION DE 1994	
ETAPA	CRITERIOS
CA in situ	ESTOS PACIENTES NO DEBEN SER INCLUIDOS EN NINGUNA ESTADISTICA TERAPEUTICA PARA CARCINOMA INVASOR.
I	CARCINOMA ESTRICTAMENTE CONFINADO AL CERVIX.
IA	EL CARCINOMA ES DEFINIDO SOLO MICROSCOPICAMENTE.
IA1	MICROINVASIVO CON MINIMA INVASION AL ESTROMA 3 mm EN PROFUNDIDAD Y 7 mm EN EXTENSION.
IA2	INVASION EN PROFUNDIDAD MAYOR A 3 mm EN PROFUNDIDAD Y 7 mm EN EXTENSION.
IB	INVASIVO CONFINADO AL CERVIX MAYOR 5 mm (MAYOR DE IA)
B1	LESIONES CLINICAS NO MAYORES DE 4 cm.
B2	LESIONES CLINICAS MAYORES DE 4 cm.
II	EL CARCINOMA SE EXTIENDE MAS ALLA DEL CERVIX, PERO NO A LA PARED PÉLVICA, INFILTRA A LA VAGINA PERO NO MÁS ALLA DEL TERCIO INFERIOR
IIA	SIN COMPROMISO DE PARAMETRIOS.
IIIB	COMPROMISO OBVIO DE PARAMETRIOS.
III	EL CARCINOMA SE EXTIENDE A LA PARED PELVICA, EL TACTO RECTAL DEBE SER NEGATIVO PARA AT, DEBE INFILTRAR EL TERCIO INFERIOR DE VAGINA, TODOS LOS PACIENTES CON HIDRONEFROSIS, O RIÑONES NO FUNCIONANTES DEBEN INCLUIRSE, A MENOS QUE ESTA SE DEBA A OTRA ETIOLOGIA.
IIIA	SIN EXTENSION A LA PARED PELVICA, PERO CON EXTENCION AL TERCIO INFERIOR DE LA VAGINA.
IIIB	EXTENCION A PARED PELVICA O HIDRONEFROSIS O RIÑONES NO FUNCIONANTES.
IV	EXTENSION MÁS ALLA DE LA PELVIS VERDADERA, O COMPROMISO CLINICO DE LA MUCOSA DE LA VEJIGA (EL EDEMA BULOSO NO SE INCLUYE EN ESTA CATEGORIA, PERO SI LOS ENGROSAMIENTOS O RUGOSIDADES) O DEL RECTO. EL HALLAZGO DE CÉLULAS MALIGNAS EN LA CITOLOGÍA DE LOS LAVADOS VESICALES REQUIERE NUEVAS CISTOSCOPIA O BIOPSIA.
IVA	METASTASIS EN ORGANOS ADYACENTES
IVB	METASTASIS EN ORGANOS A DISTANCIA FUERA DEL HUECO PELVICO

Para lesiones IB y IIA con enfermedad no voluminosa y ganglios negativos, se ha encontrado que el control local es semejante con manejo quirúrgico radical así como con radioterapia, prefiriéndose el primero, sobre todo en pacientes jóvenes, por su relativa menor morbilidad, dándose RT complementaria ante factores pronósticos desfavorables para control locorregional (fundamentalmente límites quirúrgicos positivos e infiltración ganglionar, lesiones mayores de 4cm, invasión linfovascular, lesiones con grado histológico III).

RADIOTERAPIA

La Radioterapia es el tratamiento de elección para las pacientes con etapas IIB a IV y la alternativa a la cirugía en etapas I y IIA.

TELETERAPIA

El tratamiento convencional con radioterapia (RT) consiste en 25 sesiones diarias de 180-200 cGy, 5 días a la semana para 4500-5000 cGy, seguidas de braquiterapia intracavitaria para completar 7.000-9.000 cGy al volumen central y 5.000-6.000 cGy a la pared lateral pélvica.

Para definir el volumen a tratar se realiza un examen clínico general, un examen vaginal armado utilizando un espejo vaginal para visualizar directamente el tumor y determinar su extensión en la vagina y el cérvix, completando esto con un examen bimanual con tacto rectovaginal; definiendo con esto el agrandamiento del útero, infiltración de los parametrios y ligamentos uterosacros, así

como la fijación a la pared pélvica.

En la teleterapia el volumen blanco mínimo a tratar es la pelvis total para incluir el volumen tumoral primario y los ganglios linfáticos pélvicos. En la teleterapia el volumen blanco mínimo a tratar es la pelvis total para incluir el volumen tumoral primario y los ganglios linfáticos pélvicos.

El margen superior en nuestra unidad es la mitad de L5. Los límites laterales usualmente corren un centímetro por fuera del hueso pélvico (línea innominada).

El límite inferior depende de la exploración clínica y habitualmente debe quedar dos centímetros por debajo del volumen tumoral. El límite anterior esta dado en la sínfisis de pubis y el límite posterior a nivel de S2-S3.

BRAQUITERAPIA

El primer tumor ginecológico tratado con braquiterapia fue el del útero en 1908. empleando el radiosótomo Radio-226 (Ra-226). Desde entonces, basados en la experiencia clínica, se han propuesto diferentes sistemas para el tratamiento del carcinoma cervicouterino (CACU).

En la Braquiterapia Ginecológica, se han desarrollado fundamentalmente 3 sistemas, siendo de:

- 1.- Estocolmo (1914)
- 2.- París (1919)
- 3.- Manchester (1938)

TIPOS DE HISTERECTOMIA	
HISTERECTOMIA INTRAFACIAL	
ESTRUCTURA	PROCEDIMIENTO
FACIA CERVICAL	REMOSION PARCIAL
CUPULA VAGINAL	EXPLORACION
VEJIGA	MOBILIZACION PARCIAL
RECTO	EXPLORACION
URETERES	EXPLORACION
LIGAMENTOS CARDINALES	RESECCION DE LA MITAD
LIGAMENTOS UTEROSACROS	RESECCION A NIVEL DE CERVIX
UTERO	REMOSION
CERVIX	REMOSION

HISTERECTOMIA EXTRAFACIAL RADICAL MODIFICADA TIPO 1 DE Te Linde	
ESTRUCTURA	PROCEDIMIENTO
FACIA CERVICAL	REMOSION PARCIAL
CUPULA VAGINAL	REMOSION PARCIAL
VEJIGA	MOBILIZACION PARCIAL
RECTO	SEPTO RECTOVAGINAL PARCIALMENTE MOBILIZADO
URETERES	EXPLORACION
LIGAMENTOS CARDINALES	RESECCION DE LA MITAD
LIGAMENTOS UTEROSACROS	RESECCION A NIVEL DE CERVIX
UTERO	REMOSION
CERVIX	REMOSION COMPLETA

HISTERECTOMIA EXTRAFACIAL RADICAL MODIFICADA TIPO 3 De MEIGS	
ESTRUCTURA	PROCEDIMIENTO
FACIA CERVICAL	REMOSION TOTAL
CUPULA VAGINAL	REMOSION PARCIAL
VEJIGA	MOBILIZACION PARCIAL
RECTO	SEPTO RECTOVAGINAL PARCIALMENTE MOBILIZADO
URETERES	EXPLORACION
LIGAMENTOS CARDINALES	RESECCION DE LA MITAD
LIGAMENTOS UTEROSACROS	RESECCION A NIVEL DE CERVIX
UTERO	REMOSION
CERVIX	REMOSION COMPLETA

HISTERECTOMIA TIPO 4	
ESTRUCTURA	PROCEDIMIENTO
FACIA CERVICAL	REMOSION TOTAL
CUPULA VAGINAL	TERCIO SUPERIOR O MITAD DE LA VAGINA
VEJIGA	MOBILIZACION LIGADURA ART. VESICAL S.
RECTO	MOBILIZACION
URETERES	RESECCION DE TODO TEJIDO PERIURETERAL
LIGAMENTOS CARDINALES	RESECCION JUNTO A LA PARED PELVICA
LIGAMENTOS UTEROSACROS	RESECCION A LA INSERCCION POSTERIOR DE LA PELVIS
UTERO	REMOSION
CERVIX	REMOSION

HISTERECTOMIA TIPO 5	
ESTRUCTURA	PROCEDIMIENTO
FACIA CERVICAL	REMOSION TOTAL
CUPULA VAGINAL	TERCIO SUPERIOR O MITAD DE LA VAGINA
VEJIGA	MOBILIZACION LIGADURA ART. VESICAL S.
RECTO	MOBILIZACION
URETERES	RESECCION URETERAL Y DE LA PORCION DE LA VEJIGA INFILTRADA
LIGAMENTOS CARDINALES	RESECCION JUNTO A LA PARED PELVICA
LIGAMENTOS UTEROSACROS	RESECCION A LA INSERCCION POSTERIOR DE LA PELVIS
UTERO	REMOSION
CERVIX	REMOSION



Las diferencias entre los 3 sistemas radican principalmente en el número y la duración de las aplicaciones, el tamaño y la colocación de los colpostatos vaginales y la carga de las fuentes radioactivas

En un intento de mejorar la respuesta y con ello incrementar la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad en las pacientes con lesiones locoregionalmente avanzadas, se han reportado múltiples modalidades de tratamientos combinados, ya sea en calidad de neoadyuvantes (pre-radioterapia), durante la radioterapia y post-radioterapia (adyuvante), con resultados aún no concluyentes y con corto seguimiento en la mayoría de los casos.

Una alternativa de la radioterapia estándar es el hiperfraccionamiento acelerado, hipertermia con radioterapia, sin embargo la tasa de morbilidad es alta, o escalamiento con carbopaltino, la quimioterapia y radioterapia con infusión intra arterial de antineoplásicos. Otras drogas ensayadas son combinaciones de cisplatino, vincristina, bleomicina. o taxanes o 5-Fluoracilo, Mitomicina, Doxorubicina, Hidroxiurea.

QUIMIOTERAPIA

Varios agentes antineoplasicos de han utilizado en el tratamiento del cáncer de cérvix, el más importante de todos como monodroga es el Cisplatino, con tasas de respuesta del 20%-40%, en carcinoma avanzado como en carcinoma recurrente. Otros agentes que han demostrado efectividad son: Adriamicina, bleomicina,

mitomicina C, vinblastina y methotrexate.

Las respuestas completas en enfermedad avanzada son raras, y generalmente de corta duración. Varios estudios han demostrado que el tratamiento con multidrogas como neoadyuvantes, que contienen platino evidencian respuestas parciales del 50%, y son raras las respuestas completas.



Al momento se llevan 6 estudios tendientes a valorar las ventajas de la quimioterapia en carcinoma de cérvix. En 1990 **Chauvergne** publicaron los resultados de un estudio Francés en el cual 195 pacientes fueron randomizados para recibir solo RT o RT más 2 ciclos de QT neoadyuvante, dicho estudio no demostró una diferencia significativa en la tasa de respuesta (86.8% vs. 86.3%), la sobrevida libre de enfermedad a 3 años, fue de 54.5% vs. 58.7%, y la mediana de sobrevida fue de 47 meses, vs. 39.5 meses. En dicho estudio se observó sin embargo que la respuesta a la inducción con quimioterapia fue un factor pronóstico predictivo.

Otro estudio realizado por **Souhami en Brazil**, comparando RT sola y RT más

BOMP (Bleomicina, Vincristina, Mitomicina, Platino), con ciertos sesgos determinó mejoría en la sobrevida de pacientes tratados con quimioterapia.

RADIO QUIMIOTERAPIA

Actualmente la terapia estándar del estadio IIB de cáncer de cuello de útero fue la radioterapia hasta la década pasada. Hace más de 3 años, cinco estudios randomizados en cáncer de cuello de útero demostraron mejor sobrevida para los pacientes manejados con la asociación de radioquimioterapia a base de cisplatino.

En el primer estudio participaron 369 pacientes con estadios IB2 de cáncer de cuello uterino, fueron previamente sometidas a hysterectomía y luego fueron randomizadas para recibir radioterapia (externa más braquiterapia) o radioterapia asociada a quimioterapia a base de Cisplatino 40mg/m² de superficie corporal, siendo mejor la sobrevida en el grupo de asociación quimioterapia más radioterapia (83% vs 74%).

En el segundo estudio 526 pacientes con carcinoma de cuello uterino estadio IIB a IVA (sin ganglios para aórticos positivos) fueron randomizados para recibir radioterapia (externa más intracavitaria), con uno de los siguientes regímenes: Cisplatino semanalmente, dos a tres ciclos de una combinación de hidroxúrea, 5-Fluorouracilo en infusión y Cisplatino en bolo, o tres veces por semana de Hidroxúrea. Los esquemas a base de Cisplatino presentaron una mayor sobrevida (65% vs 65% vs 47%), y la toxicidad fue menor en los pacientes con esquema de Cisplatino semanal.

En el tercer estudio 403 mujeres con cáncer avanzado comprendidas entre estadios IB2 a IVA fueron randomizadas para recibir Cisplatino más 5-Fluorouracilo en combinación con radioterapia pélvica o radioterapia pélvica y ganglionar para aórtica; los resultados demostraron que la combinación de quimioterapia más radioterapia aumentaron significativamente

la tasa de sobrevida (75% vs 63%).

En el cuarto estudio de 368 pacientes con cáncer de cérvix estadios IIB a IVA con lavados peritoneales negativos al igual que los ganglios para aórticos fueron randomizados en dos grupos; el primero recibió radioterapia pélvica asociada a 5-Fluorouracilo más Cisplatino y el otro grupo recibió radioterapia asociada a Hidroxúrea oral; la sobrevida fue mejor en el primer grupo (67% vs 57%).

El quinto estudio incluyó pacientes en estadios IA2, IB y IIA, con carcinoma de cuello uterino con enfermedad metastásica en los ganglios pélvicos, compromiso de parametrios y márgenes positivos posthysterectomía, fueron randomizados para recibir radioterapia asociada a 5-Fluorouracilo más Cisplatino o radioterapia sola; donde la asociación quimioterapia más radioterapia demostró una vez mas una mejor sobrevida (87% vs 77%).

Estos cinco estudios para el manejo de los pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado constituye una nueva alternativa de tratamiento para nuestros pacientes y que en los últimos años se ha convertido en el nuevo "Gold estándar" de manejo.

En ASCO se presentaron resultados preliminares de 2 estudios clínicos mexicanos que seleccionaron a pacientes con cáncer de cérvix estadio IB2-IVA para recibir quimioterapia a base de gemcitabina semanal en asociación a la radioterapia externa. Los resultados son alentadores con altas tasas de respuesta, sin embargo son estudios realizados en grupos pequeños de pacientes y habrá que esperar un follow-up más prolongado.

En nuestros hospitales se han elaborado los protocolos de manejo con quimioterapia y radioterapia en este tipo de pacientes siempre considerando que es un trabajo de un equipo-multidisciplinario.

**REFERENCIAS
BIBLIOGRAFICAS**

- 1.- Chauvergne Jr. Essai Randomisé De Chimiothérapie Initiale Dans 151 Carcinomes Du Col Utérine Localmet Étendus (T2b-N1, T3b, M0) Bulletin Du Cancer (Paris) 77: 1007-1024, 1990
- 2.- Souhami L. A Randomized Trial Of Chemotherapy Followed By Pelvic Radiation Therapy In Stage Iiib Carcinoma Of The Cervix. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 9:970-997, 1991
- 3.- Eifel Pj. Carcinoma Of The Cervix. 40 Th Annual Meeting American Society For Therapeutic Radiology And Oncology. Phoenix Civic Plaza Oct 1998
- 4.- Rodríguez-Cuevas Sergio. Registro Histopatológico de neoplasias en el IMSS. Editorial Cienci y Cultura Latinoamericana. 1999
- 5.- Ayala Hernandez JR, de la Huerta Sanchez R, Morales Canfield F, Fernandez, Orozco A, Uterine cervix cancer. Clinical stage III. Combined radiotherapy and chemotherapy treatment. Ginecol Obstet Mex 1991 Jul;59:238-42
- 6.- Disaia, P.J.; Creasman, W. T.; "Carcinoma Cervical Invasor" en Ginecología Oncología . 3ª. Ed. Panamericana; 1989. Pp. 57-103.
- 7.- Aldrete JV, Registro Histopatológico de neoplasias en México Editorial JGH Editoreres. 1999
- 8.- Manji MF, Pradhan D, El-Senoussi M, Bakri Y, Subhi J, Ezzat A, Zwan F, Ramírez C. Carcinoma of cervix, Experience of the need for screening for cervical cancer in developing countries. Eur J Gynaecol Oncol 1999;20(5-6):412-5
- 8.- Alcazar JL, Jurado M Transvaginal color Doppler for predicting pathological response to preoperative chemoradiation in locally advanced cervical carcinoma: a preliminary study. Alcazar Ultrasound Med Biol 1999 Sep;25(7):1041-5
- 9.- McIntyre, J.F.; Eifel, P.J.; et. Al.: "Ureteral Stricture as a Late Complication of Radiotherapy for Stage IB carcinoma of the Uterine Cervix". Cancer; 75 (3): 836-843; 1995.
- 10.- Grogan M, Thomas GM, Melamed I, Wong FL, Pearcey RG, Joseph PK, Portelance L, Crook J, Jones KD The importance of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix. Cancer 19 Oct 15;86(8):1528-36
- 11.- Ruiz Ortiz E, Gonzalez Lira G, Sebastian Mauricio R, Banuelos Flores J, Imani Razavi F. Cervix carcinoma with endometrial and myometrial involvement. Report of a case. Ginecol Obstet Mex 1995 Jan;63:23-5
- 12.- Fletcher G.H.; "Squamous cELI Carcinoma of the Uterine Cervix" in Textbook of Radiotherapy. Third Edition. Lea and Febiger; 1980. Pp. 720-771.
- 13.- Kumura, T; et, al.: "Multivariate Analysis of Prognostic Histopathologic Features of Cervical Cancer" Cancer, 69 (1): 181-86, 1992.
- 14.- Gauthier, P; Gore, I.: "Identification of Histopathologic risk groups in stage IB squamous cell carcinoma of the cervix" Obstet, Gyn; 66:569-74, 1985
- 15.- Inove, T; et. Al.: "The Prognostic Significance of Number of Positive Nodes in Cervical Carcinoma Stage IB, IIA and IIB". Cancer; 65:1923-27, 1990.
- 16.- Piver, M; et. al.: Prognostic Significance of Cervical Lesion Size and Pelvic Node Metastases in Cervical Carcinoma". Obstet, Gynecol; 46:507-10; 1975.
- 17.- Averette, H.: "Radical hysterectomy for invasive cervical cancer". Cancer; 71 (4): 1422-37; 1985,
- 18.- Behrend SW, Coia LR Patterns of care in radiation oncology. Semin Oncol Nurs 1999 Nov;15(4):303-12
- 19.- Jakobsen A; et al.: "Is Radical Hysterectomy Always Necessary in Early Cervical Cancer?" " Gin. Oncol; 39:80-81; 1990.
- 20.- Jurado M, Martinez-Monge R, Lopez-Garcia G, Azinovic I, Aristu J, Brugarolas A Chemoradiation followed by surgery: its role in local control in advanced cervical cancer. Rays 1998 Jul-Sep;23(3):508-21
- 21.- Delgado, G, Bundy, B, et, al.: "Prospective surgical pathological study of

- disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix. A GOG Study". *Gyn,Oncol*, 38;353-57, 1990.
- 22.- Deore, S.M.; et.al. : " Predictive Role of TDF values in late rectal and recto-sigmoid complications in irradiation treatment of cervic cancer". *Int. J. Radiat. Oncol, Biol. Phys.*; 24(2): 217-221; 1992.
 - 23.- Thomas, G.M.; Dembo, A.J.: "Is there a role for adjuvant pelvic radiotherapy after radical hystereactomy in early staage cervical cancer?". *Int. J Radiat. Oncolo, Biol, Phys*; 14 (851) : 5203 5208; 1988.
 - 24.-Cox, J.; "The Uterine Cervix" in: Moss' Radiation Oncology. 7ª. Ed. Mosby. 1993; pp. 617- 682.
 - 25.- Greer, B.I.; "Gynecologic Radiotherapy Fields Defined by Intraoperative Measurements". *Gyn. Oncol*; 38: 421- 24, 1990.
 - 26.- Varia MA, Bundy BN, Deppe G, Mannel R, Averette HE, Rose PG, Connelly P. Cervical carcinoma metastatic to para-aortic nodes: extended field radiation therapy with concomitant 5-fluorouracil and cisplatin chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998 Dec 1;42(5):1015-23
 - 27.-Buxton, E.J.; et. al.: "The potential for adjuvant therapy in early- stage cervical cancer". *Cancer Chemother Pharmacol* ; 26(suppl):S17-S21;1990.
 - 28.- Husseinzadeh N, Shrake P, DeEulis T, Rowley K, Aron B. Chemotherapy and extended-field radiation therapy to para-aortic area in patients with histologically proven metastatic cervical cancer to para-aortic nodes: a phase II pilot study. *Gynecol Oncol* 1994 Mar;52(3):326-31
 - 29.- Grigsby PW, Lu JD, Mutch DG, Kim RY, Eifel PJ. Twice-daily fractionation of external irradiation with brachytherapy and chemotherapy in carcinoma of the cervix with positive para-aortic lymph nodes: Phase II study of the Radiation Therapy Oncology Group 920. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998 Jul 1;41(4):817-22
 - 30.- Maruyama Y, Bowen MG, Van Nagell JR, Gallion HH, DePriest P, Wierzbicki J, Gershenson .A feasibility study of 252Cf neutron brachytherapy, cisplatin + 5-FU- adjuvant and accelerated hyperfractionated radiotherapy for advanced cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994 Jun 15;29(3):529-34
 - 31.- Haie-Meder C, Fervers B, Chauvergne J, Fondrinier E, Lhomme C, Guastalla JP, Resbeut M. Standards, options and recommendations: concomitant radiochemotherapy for cancer of the cervix: a critical analysis of the literature and update of SOR. Institut Gustave-Roussy, Villejuif. *Bull Cancer* 1999 Oct;86(10):829-41
 - 32.- Rietbroek RC, Bakker PJ, Schilthuis MS, Postma AJ, Zum Vorde Sive Vording PJ, Gonzalez Gonzalez D, Kurth KH, Bakker AJ, Veenhof CH. Feasibility, toxicity, and preliminary results of weekly loco-regional hyperthermia and cisplatin in patients with previously irradiated recurrent cervical carcinoma or locally advanced bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996 Mar 1;34(4):887-93
 - 33.- Corn BW, Micaily B, Dunton CJ, Heller P, Valicenti RK, Anderson L, Hernandez E. Concomitant irradiation and dose-escalating carboplatin for locally advanced carcinoma of the uterine cervix: an updated report. *Am J Clin Oncol* 1998 Feb;21(1):31-5
 - 34.- Calkins AR, Harrison CR, Fowler WC Jr, Gallion H, Mangan CE, Husseinzadeh N, Alvarez RD, Mychalczak B, Podczaski E Hyperfractionated radiation therapy plus chemotherapy in locally advanced cervical cancer: results of two phase I dose-escalation Gynecologic Oncology Group trials. *Gynecol Oncol* 1999 Dec;75(3):349-55
 - 35.- Kokubo M, Tsutsui K, Nagata Y, Okajima K, Katakura Y, Negoro Y, Yamamoto M, Hiraoka M.Radiotherapy combined with transcatheter arterial infusion chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *Acta Oncol* 1998;37(2):143-9
 - 36.- Chang HC, Lai CH, Chen MS, Chao AS,

- Chen LH, Soong YK. Preliminary results of concurrent radiotherapy and chemotherapy with cisplatin, vincristine, and bleomycin in bulky, advanced cervical carcinoma: a pilot study. *Gynecol Oncol* 1992 Feb;44(2):182-8
- 37.- Hoskins PJ, Wong F, Swenerton KD, Pike JA, Manji M, McMurtrie E, Acker B, Le Riche J., Canada. Small cell carcinoma of the cervix treated with concurrent radiotherapy, cisplatin, and etoposide. *Gynecol Oncol* 1995 Feb;56(2):218-25
- 38.- Chen MD, Paley PJ, Potish RA, Twigg LB. Phase I trial of taxol as a radiation sensitizer with cisplatin in advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1997 Nov;67(2):131-6
- 39.- Hatae M, Noda K, Yajima A, Sato S, Terashima Y, Ochiai K, Sasaki H, Mizutani K, Honjo H, Yamamoto T, Ozaki M, Yamamoto K, Hasegawa K, Nishimura R, Kudo T, Kobashi Y, Yakushiji M, Sugiyama T, Hasuo Y, Onishi Y. Effect of 5'-DFUR used concurrently in radiotherapy and immunotherapy uterine cancer pilot study. Study of 5'-DFUR for Uterine Cervical Cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 1998 Apr;25(5):705-11.
- 40.- Christie DR, Bull CA, Gebiski V, Langlands AO. Concurrent 5-fluorouracil, mitomycin C and irradiation in locally advanced cervix cancer. *Radiother Oncol* 1995 Dec;37(3):181-9.
- 41.- Deppe G, Malviya VK, Han I, Christensen CW, Malone JM Jr, Kim Y, Ahmad K; A preliminary report of combination chemotherapy with cisplatin and mitomycin-C followed by radical hysterectomy or radiation therapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1991 Aug;42(2):178-81
- 42.- Drescher CW, Reid GC, Terada K, Roberts JA, Hopkins MP, Perez-Tamayo C, Schoepfel SL. Continuous infusion of low-dose 5-fluorouracil and radiation therapy for poor-prognosis squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1992 Mar;44(3):227-30
- 43.- Durand RE, LePard NE. Medical Biophysics Department, British Columbia Cancer Research Centre, Vancouver, Canada. Tumour blood flow influences combined radiation and doxorubicin treatments. *Radiother Oncol* 1997 Feb;42(2):171-9
- 44.- Tattersall MH, Lorvidhaya V, Vootiprux V, Cheirsilpa A, Wong F, Azhar T, Lee HP, Kang SB, Manalo A, Yen MS, et al. Randomized trial of epirubicin and cisplatin chemotherapy followed by pelvic radiation in locally advanced cervical cancer. Cervical Cancer Study Group of the Asian Oceanian Clinical Oncology Association. *J Clin Oncol* 1995 Feb;13(2):444-51
- 45.- Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler WC Jr, Clarke-Pearson DL, Liao SY. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1999 May;17(5):1339-48
- 46.- Chiara S, Bruzzone M, Merlini L, Bruzzi P, Rosso R, Franzone P, Orsatti M, Vitale V, Foglia G, Odicino F, et al. Randomized study comparing chemotherapy plus radiotherapy versus radiotherapy alone in FIGO stage IIB-III cervical carcinoma. GONO (North-West Oncologic Cooperative Group). *Am J Clin Oncol* 1994 Aug;17(4):294-7
- 47.- Delanian S, Housset M, Maulard-Durdoux C, Taurelle R, Lecuru F, Baillet F. Simultaneous radiochemotherapy in locally advanced cancers of the cervix: a preliminary study. *Bull Cancer* 1995;82(5):371-6
- 48.- Malfetano J, Keys H, Kredentser D, Cunningham M, Kotlove D, Weiss L. Weekly cisplatin and radical radiation therapy for advanced, recurrent, and poor prognosis cervical carcinoma. *Cancer* 1993 Jun 1;71(11):3703-6
- 49.- Martinez Monge R, Jurado M, Azinovic I, Aristu J, Fernandez-Hidalgo O, Lopez G, Calvo FA. Preoperative chemoradiation

- and adjuvant surgery in locally advanced or recurrent cervical carcinoma. *Rev Med Univ Navarra* 1997 Apr-Jun;41(2):19-26
- 50.- Verma S, Prefontaine M, Bertrand M, Genest P, Dahrouge S A pilot study of intra-arterial carboplatin in patients with recurrent carcinoma of the cervix, postradiation. *Gynecol Oncol* 1994 Jun;53(3):290-3
 - 51.- Zanetta G, Fei F, Parma G, Balestrino M, Lissoni A, Gabriele A, Mangioni C. Paclitaxel, ifosfamide and cisplatin (TIP) chemotherapy for recurrent or persistent squamous-cell cervical cancer. *Ann Oncol* 1999 Oct;10(10):1171-4
 - 52.- Mayr, N.; Sood, A., et. Al. : "Ultra-late Complications in Cancer of the Cervix treated with primary radiation therapy: 20-39 (25):300S; 1997.
 - 53.- Ogino, I; et.al.: "Late Rectal Complication Following High Dose Rate Intracavitary Brachiterapy in Cancer of the Cervix". *Int. J. Radiat. Oncol, Biol, Phys.*; 31(4): 725-734; 1995.
 - 54.- Bild E, Buiuc A, Albuiescu E Radiotherapy concomitant with cisplatin chemotherapy in the treatment of cancer of the cervix uteri *Rev Med Chir Soc Med Natlasi* 1995 Jan-Jun;99(1-2):99-102
 - 55.- Hsu WL, Shueng PW, Jen YM, Wu CJ, Liu HS, Su CC, Hwang JM Concurrent 5-fluorouracil, daily low-dose cisplatin, and radiotherapy in stage IIIB cervical cancer. A phase II prospective study. *Am J Clin Oncol* 1996 Jun;19(3):263-7
 - 56.- Chaney AW, Eifel PJ, Logsdon MD, Morris M, Wharton JT Mature results of a pilot study of pelvic radiotherapy with concurrent continuous infusion intra-arterial 5-FU for stage IIIB-IVA squamous cell carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999 Aug 1;45(1):113-8
 - 57.- Clark BG, Souhami L, Roman TN, Evans MD, Pla C. Rectal complications in patients with carcinoma of the cervix treated with concomitant cisplatin and external beam irradiation with high dose rate brachytherapy: a dosimetric analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994 Mar 30;28(5):1243-50
 - 58.- Fishman A, Chiu JK, Girtanner RE, Dennis W, Carpenter LS, Lu HH, Woo SY, Kerley JM, Kaplan AL Phase I-II study of combined 5-fluorouracil and cisplatin chemotherapy and altered fractionation radiotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the cervix. *Am J Clin Oncol* 1997 Aug;20(4):342-7
 - 59.- Brock A, Prager W, Bohme R, Pohlmann SKlinik fur Strahlentherapie und Radioonkoloie, Universitat Leipzig. The methods and results of simultaneous radiochemotherapy with carboplatin in advanced cervical carcinomas. *Strahlenther Onkol* 1994 May;170(5):264-8
 - 60.- Micheletti E, La Face B, Bianchi E, Cagna E, Apostoli P, Ruggeri G, Verardi R, Sartori E.O. Continuous infusion of carboplatin during conventional radiotherapy treatment in advanced squamous carcinoma of the cervix uteri IIB-IIIB (UICC). A phase I/II and pharmacokinetic study. *Am J Clin Oncol* 1997 Dec;20(6):613-20
 - 61.- Brown JM. Publication Types: clinical trial Review Sensitizers and protectors in radiotherapy. *Cancer* 1985 May 1;55(9 Suppl):2222-8
 - 62.- Rakovitch E, Fyles AW, Pintilie M, Leung PM. Role of mitomycin C in the development of late bowel toxicity following chemoradiation for locally advanced carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997 Jul 15;38(5):979-87
 - 63.- Park TK, Lee SK, Kim SN, Hwang TS, Kim GE, Suh CO, Loh JK. Combined chemotherapy and radiation for bulky stages I-II cervical cancer: comparison of concurrent and sequential regimens. *Gynecol Oncol* 1993 Aug;50(2):196-201
 - 64.- Pearcey RG, Stuart GC, MacLean GD, Nation JG, Arthur K, Lukka H, Jeffrey J, James K, Brundage M. Cross. Phase II study to evaluate the toxicity and efficacy of concurrent cisplatin and radiation therapy in the treatment of patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1995 Jul;58(1):34-41.
 - 65.- Trott, K.: "Radiation-Chemotherapy

- Interactions". *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*; 12 (8): 1409-1413; 1986.
- 66.- Rubin JS, Wadler S, Beitler JJ, Haynes H, Rozenblit A, McGill F, Goldberg G, Runowicz C. Audiological findings in a Phase I protocol investigating the effect of Amifostine, high-dose cisplatin and radiation therapy in patients with locally advanced cervical carcinoma. *J Laryngol Otol* 1995 Aug;109(8):744-7
- 67.- Perez. C.A.: Principles and Practice of Radiation Oncology. J.B. Lippincott Company. 2nd Edition, 1992; "Uterine Cervix" pp. 1143-1202.
- 68.- Alberts DS, Bleyer WA. Future development of amifostine in cancer treatment. *Semin Oncol* 1996 Aug;23(4 Suppl 8):90-9
- 69.- Wadler S, Beitler JJ, Rubin JS, Haynes H, McGill F, Rozenblit A, Goldberg G, Cohen C, Speyer J, Runowicz C. Pilot trial of cisplatin, radiation, and WR2721 in carcinoma of the uterine cervix: a New York Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1993 Aug;11(8):1511-6.
- 70.- Mehta MP. Amifostine and combined-modality therapeutic approaches. *Semin Oncol* 1999 Apr;26(2 Suppl 7):95-101
- 71.- Mitsuhashi N, Takahashi I, Takahashi M, Hayakawa K, Niibe H. Clinical study of radioprotective effects of amifostine (YM-08310, WR-2721) on long-term outcome for patients with cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993 Jun 15;26(3):407-11
- 72.- Brady, L. W.; et. Al: "Innovations in Brachytherapy in Gynecologic Oncology". *Cancer*; 76 (10): 2143-2145; 1995.
- 73.- Eifel, P.; Morris, M.; et. Al.: "Adenocarcinoma of the Uterine Cervix". *Cancer*; 65: 2507-2514; 1990.
- 74.- Tan LT, Jones B, Green JA, Kingston RE, Clark PI. Treatment of carcinomas of the uterine cervix which remain bulky after initial external beam radiotherapy: a pilot study using integrated cytotoxic chemotherapy prior to brachytherapy. *Br J Radiol* 1996 Feb;69(818):165-71
- 75.- Busch M, Meden H, Meibodi F, Duhmke E, Kuhn W. Long term results of definitive radiotherapy for cervical carcinoma using four applications of high dose rate afterloading. *Cancer* 1999 Oct 15;86(8):1520-7
- 76.- Krishnan, L.: "Dosimetric Analysis in Brachiterapia of Carcinoma of the Cervix". *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*; 18 (4): 965-970; 1990.
- 77.- Durrance, F.Y.; Fletcher, G.H.; "Computer Calculation of Dose Contribution to Regional Lymphatics from Gynecología Radium Insertions" *Radiology*; 91:140-148; 1968.
- 78.- Elford, H.: "Brachytherapy in Gynecology" in the *Physics of Radiology*. Fourth Edition. Charles C. Thomas Publisher, 1983, pp. 485-490.
- 79.- Esche, B.A. ; Crook, J.M.; et. Al.: "Dosimetric methods in the Optimization of Radiotherapy for Carcinoma of the Uterine Cervix". *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*; 13(8): 1183-1192; 1987.
- 80.- Potish, R.A. "The effect of Applicator Geometry on Dose Specification in Cervical Cancer". *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* ; 18 (6): 1513-1520; 1990.
- 81.- Potish, R.A.; Gerbi, B.J. "Role of point A in the era of computerized dosimetry. *Radiology*; 158:827-831; 1986.

CANCER DE ENDOMETRIO

DR. RAMIRO HIDALGO ROJAS,
DR. EDWIN CEVALLOS BARRERA.

Capítulo 18

GENERALIDADES

El cáncer de endometrio es, la cuarta causa más frecuente de cáncer en la mujer, en los Estados Unidos en 1996, en el Reino Unido es la segunda neoplasia ginecológica más frecuente, pero su incidencia aumenta cada vez, probablemente en relación a ciertos factores medio ambientales o exposición a regímenes de dieta diferentes en los países industrializados, sin embargo esta es una de las neoplasias por excelencia potencialmente curables, de fácil y accesible diagnóstico en manos de expertos y en estadios tempranos.

El 97% de las neoplasias del endometrio son derivados de las glándulas y el 3% son de origen sarcomatoso. Varios cambios en cuanto a estadiaje, variables pronósticas y tratamiento han ocurrido en los últimos quince años.

ONCOANATOMIA

El tracto genital femenino, está constituido básicamente por: la vulva, la vagina, el útero (cuello y cuerpo), las trompas de falopio y los ovarios. Topográficamente, cada una de las

estructuras antes mencionadas puede presentar un tipo específico de neoplasia.

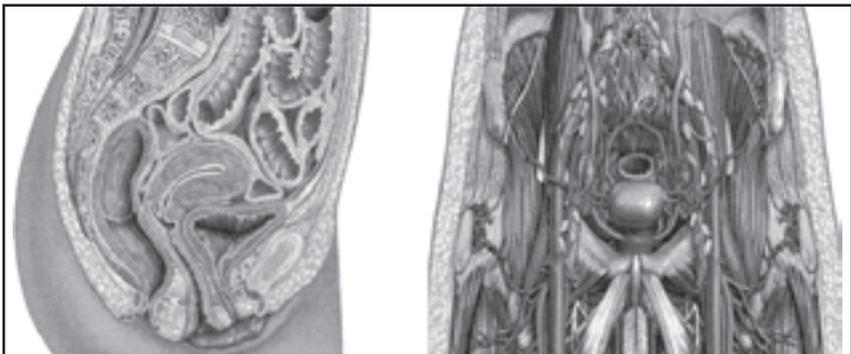
El útero, es un órgano fundamentalmente muscular, único, que se encuentra en la porción media de la cavidad pélvica, inmediatamente arriba y delante de la cavidad vaginal, detrás de la vejiga y delante del colon y recto.

Este órgano está generalmente anterovertido.

Sus diámetros oscilan entre: 6 y 8 cm de eje mayor, por 3 y 5 cm de anchura, 2 y 3 cm. de diámetro anteroposterior.

El útero tiene una rica red de linfáticos que drenan principalmente en los ganglios paracervicales, de los cuales van a los hipogástricos, y a los ilíacos externos, a donde también drenan los ganglios obturadores. Estos drenan a su vez a los ganglios ilíacos comunes y cadena paraaórticas. Los linfáticos del fondo pasan lateralmente a través del ligamento ancho, llegan a unirse con los del ovario y drenan a los ganglios periaórticos, aunque algunos linfáticos del fondo pueden drenar a los ganglios ilíacos externos y comunes.

Los principales vasos que irrigan el útero, son



las arterias de su propio nombre, que se originan de la división anterior de la arteria hipogástrica, la arteria uterina irriga la porción superior de la vagina, la cara anterior y posterior del cuerpo del útero, las trompas de falopio y los ovarios, en donde forma puentes con las arterias ováricas. Otros vasos que pueden tener comunicaciones entre si son algunas ramas de la arteria sacra media y mesentérica inferior, de las arterias femorales comunes y profundas, pudendas, vaginales y obturadoras.

El drenaje venoso, se hace por las ramas venosas que toman los nombres de las respectivas arterias a las que acompañan, y a excepción de las venas del ovario izquierdo que drenan en la vena renal izquierda, las otras drenan en la vena cava.

EPIDEMIOLOGIA

En los países de primer mundo el cáncer de endometrio es la neoplasia ginecológica más frecuente, junto con el de mama. La Sociedad Americana del Cáncer estima que 39.300 casos de esta enfermedad ocurrieron en el año 2002 en los Estados Unidos.

El adenocarcinoma de endometrio es la cuarta neoplasia en frecuencia, y la octava causa de muerte en mujeres, equivalente a 6.600 muertes cada año en los Estados Unidos.

En el mundo la tasa de incidencia promedio anual es de 4.5 por 100.000 habitantes y específica por edad de 9.0 por 100.000 habitantes.

En Ecuador según el registro Nacional del Cáncer la tasa de incidencia es de 2.9 por 100.000 habitantes residentes en Quito. Está ocupando el décimo tercer lugar en frecuencia, y tiene una tasa de mortalidad de 0.8 por 100.000 habitantes para el período 1995-1999.

BIOLOGÍA MOLECULAR

Los receptores de estrógenos y progesterona, son de utilidad, dado que su presencia está en correlación directa con mejor diferenciación tumoral, menor invasión al miometrio, y baja incidencia de metástasis nodales, lo cual determina una mejor sobrevida.

Estudios cromosómicos como aneuploidia del DNA, o incremento de la fracción de fase S, y el índice de proliferación celular, han sido asociados a pobre pronóstico de sobrevida, independientes de los factores patológicos. La sobreexpresión del gen humano, conocido como HER-2/neu, ha demostrado ser un importante factor pronóstico en cáncer de mama y ovario. Un 4-10% de pacientes expresan el HER-2/neu. En enfermedad limitada al útero y 27% en casos con enfermedad metastásica.

Mutaciones del gen supresor-tumoral p53 han sido identificados en cáncer de endometrio, y se asocia con pobre diferenciación, ausencia de receptores de progesterona, carcinoma seroso papilar y pobre pronóstico. Según los hallazgos patológicos a las pacientes se les ha clasificado en tres grupos de riesgo de recurrencia: bajo, intermedio y alto.

ETIOPATOGENIA

EDAD:

La mediana de edad es de 63 años, pero hay casos en edades tempranas, la incidencia en mujeres de 40 años es de 12 casos por 100.000, mientras que en las de 60 años, es de 84 casos por 100.000 habitantes.

RELACION DE CÁNCER DE ENDOMETRIO CON LA EDAD	
EDAD	RIESGO
50 años	9%
60 años	16%,
70 años	28%
80 años	60%

En general el 75% de las mujeres con carcinoma endometrial son post-menopausicas. Antes de los 40 años es rara la entidad, solo un 5% de pacientes son menores de 40 años. Las pacientes con

edades entre 60 y 70 años, tienen mal pronóstico, en relación a aquellas con diagnóstico a los 50 años. Las pacientes jóvenes tienen tumores mejor diferenciados que las seniles.

ESTROGENOS

Es uno de los más importantes factores de riesgo, dado que estos promueven una continua estimulación del endometrio, lo que puede derivar en una hiperplasia endometrial. Las pacientes con hiperplasia pero sin atipia se las clasifica como simple o compleja, tienen un bajo riesgo de desarrollar un cáncer endometrial, pero aquellas pacientes con hiperplasia atípica en la citología, tienen un 23% de probabilidades de desarrollar carcinoma endometrial en la siguiente década.

En las décadas de los 60 y 70, se administraba estrógenos a mujeres con síntomas menopáusicos, lo cual determinó un incremento en la incidencia de este tipo de neoplasia, en virtud de ello, preparaciones combinadas de estrógenos y progesterona se empezaron a utilizar, con ello redujo la incidencia, pero persiste el riesgo si se toma más de doce días mensualmente. Los pacientes con síndrome de Turner, tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer por estrógenos exógenos.

El riesgo de desarrollar carcinoma de endometrio en pacientes que toman estrógenos conjugados es de 0.5, después de 12 meses de haberlos ingerido, y este permanece latente después de 10 años de su utilización.

OBESIDAD

Es un factores de riesgo mediado por la formación de estrógenos endógenos, mediante la aromatización de androstenediona en estrona, por una aromataza del tejido graso de estas pacientes. Los tipo de riesgo está en relación directa con el grado de sobrepeso, este es 3 veces si el

sobrepeso es de 9.5-23 Kg. y de 10 veces mayor en mujeres con sobrepeso mayor a 23 K (50 lbs.).

La obesidad también ha sido asociada a anovulación crónica, lo mismo ocurre en la enfermedad poliquística del ovario.

ANTECEDENTES GINECO-OBSTETRICOS

Pacientes con menarquia temprana, o menopausia tardía tienen mayor riesgo de desarrollar adenocarcinoma, esto está en relación a una ventana más grande de exposición a estrógenos por el endometrio.

Los tumores de la granulosa y teca interna del ovario pueden producir estrógenos y 5-15% de ellos se presentan con tumores sincrónicos de ovario. El embarazo determina una menor ventana estrogénica a estrógenos, por lo tanto la multiparidad sería un factor de protección, y la nuliparidad de riesgo. Se estima que una mujer nulípara tiene dos veces más riesgo de desarrollar carcinoma endometrial, que aquellas que ha tenido un niño, y cinco veces más de desarrollar carcinoma endometrial que aquella que tiene 5 hijos. De otro lado 21-34% de pacientes con carcinoma endometrial son nulíparas.

Las mujeres con menopausia tardía tienen mayor riesgo de desarrollar carcinoma endometrial, sobre los 52 años, el riesgo es de 2-4 veces mayor, que una mujer que menstrúa hasta los 49 años.

TAMOXIFEN

Es un antiestrogénico sintético (estrógeno agonista), utilizado en el tratamiento del cáncer de mama, en el endometrio actúa como agonista estrogénico, y su utilización hace que se incremente el riesgo de desarrollar cáncer, esto fue reconocido en 1985. Este se presentaría después de 7-14 meses de tratamiento. El riesgo de desarrollar cáncer de endometrio es igual a 6.4 a dosis de 40 mg. diarios después de cuatro años de tratamiento. Otras series reportan un riesgo relativo de 7.5, a dosis de 20 mgs. Con

relación a aquellas que recibieron placebo. El riesgo fue menor a dosis de 30 mgs por día, pues fue igual a 3.3. Las mujeres con cáncer de mama, tienen un riesgo relativo de 1.4 de desarrollar cáncer de endometrio, pero su relación etiopatogénica es desconocida.

FACTORES AMBIENTALES

Una tasa alta de ingestión de grasa en la dieta está relacionada con adenocarcinoma de endometrio. Los japoneses migrantes a occidente tienen el doble de riesgo de desarrollar cáncer de endometrio. El tabaco hace disminuir el riesgo de carcinoma endometrial por inactivación de estrógenos por una hidroxilación en la posición 2 alfa.

FACTORES FAMILIARES Y GENÉTICOS

Pacientes con síndrome de cáncer colorectal no polipósico hereditario y síndrome de Lynch II, más frecuentemente desarrollan

cáncer de endometrio. Un síndrome de cáncer de colon ascendente, cáncer de mama y cáncer de endometrio está ligado a alteraciones genéticas.

En estas formas familiares de cáncer el riesgo es de 4 -11% y la media de edad de 46 años, es decir 20 menos que el promedio de edad. Las mujeres negras tienen menor incidencia de cáncer de endometrio, y además el pronóstico es mejor en esta raza. CUADRO No.-1

OTROS DESORDENES MEDICOS

La diabetes mellitus y la hipertensión son factores de riesgo asociados a cáncer endometrial, así como la obesidad, su riesgo se estima en 2.8 veces. A su vez, en las pacientes con cáncer de endometrio 5-45% de ellas tienen diabetes y 25-60% hipertensión.

CUADRO No.- 1 FACTORES DE RIESGO PARA CANCER DE ENDOMETRIO	
FACTOR	TASA DE RIESGO
OBESIDAD (9-23 Kg. de sobrepeso) (>23 Kg. de sobrepeso)	3.0 10
PARIDAD NULA (vs. 1 niño)	2.0
(vs. 5 niños)	5.0
MENOPAUSIA TARDIA (más de 52 años vs. 49)	2.4
DIABETES MELLITUS	2.7-2.8
TERAPIA ESTROGENICA (<5 años)	5.4
(>5 años)	6.0
TERAPIA CON TAMOXIFEN	2.2
USO DE CONTRACEPTIVOS ORALES	7.0
USO DE CONTRACEPTIVOS CONJUGADOS	0.5
HIRSUTISMO	2.2
HIPERMETORRAGIAS (> 7 días vs. < 4 días)	1.9
MENARQUIA TEMPRANA (< 12 AÑOS)	2.4
HIPERTENSION	1.5

CUADRO NRO.- 2 RELACION ESPESOR ECOGRAFICO DEL MIOMETRIO CON CANCER	
Espesor	Conclusión
3.4 +/- 1.2 mm	Endometrio normalmente atrófico
9.7 +/- 2.5 mm	Sugestivo de Hiperplasia Endometrial
18.2 +/- 6.2 mm	Sugestivo de cáncer endometrial

CUADRO NRO.- 3 SOBREVIDA A CINCO AÑOS POR ESTADIO EN CANCER DE ENDOMETRIO		
ESTADIO	FRECUENCIA	SOBREVIVIDA 5a
Estadio I	81%	83%
Estadio II	11%	73%
Estadio III	6%	52%
Estadio IV	2%	27%

DIAGNOSTICO

En países desarrollados el cáncer de endometrio se diagnostica en etapas tempranas, el síntoma más común es sangrado transvaginal en una mujer postmenopausica. La evaluación inicial debe incluir papanicolaou, y curetaje fraccionado (primero del cuello y luego del fondo uterino). La ultrasonografía transvaginal es de ayuda al igual que la histeroscopia. Cualquier engrosamiento endometrial encontrado en ultrasonografía orienta a pensar en patología neoplásica a este nivel. Se correlaciona con el grosor de este. CUADRO - 2

Sin embargo clásicamente el valor promedio es de 5 mm, pues 95% de los tumores miden más de 5 mm y solo el 5% miden menos de 5 mm. Este valor es diferente en mujeres asiáticas, pues el límite de corte es de 3mm, y en mujeres con factores de riesgo.

Las mujeres que toman tamoxifeno también presentan alteraciones a nivel del endometrio, este puede engrosarse hasta 10.4 +/- 5.0 mm vs. 4.2 +/- 2.7 mm en pacientes control. El ultrasonido también es útil como guía para hacer biopsia de endometrio cuando el cervix está cerrado. La histeroscopia solo encarece la consulta.

El screening no ha demostrado ser de utilidad en esta neoplasia. Solo 1 - 6% de casos son positivos, por lo tanto no es rentable, excepto en pacientes de riesgo o que toman tamoxifen.

FACTORES PRONOSTICOS

El pronóstico del carcinoma endometrial es variable, tiene una tasa de sobrevida que va de 36-95%, en mujeres con estadio clínico I. La etapa y el tipo histológico se correlacionan

con la sobrevida. CUADRO - 3.

Los hallazgos quirúrgicos y patológicos también determinan el pronóstico de los pacientes con cáncer adenoescamoso, carcinoma de células claras y el carcinoma seroso papilar, especialmente el último, que es de comportamiento sumamente agresivo, a pesar del diagnóstico en estadios I.

CUADRO - 4

CUADRO NRO. - 4 SOBREVIDA A CINCO AÑOS POR HISTOLOGIA EN CANCER DE ENDOMETRIO		
TIPO DE HISTOLOGIA	RECUEN CIA	SOBR EVIDA 5a
Adenocarcinoma	60%	80%
Adenoacantoma	22%	88%
Carcinoma adenoescamoso	7%	53%
Carcinoma de células claras	6%	44%
Carcinoma Seroso papilar	5%	68%

Cuando se hace la valoración del grado histológico en función de la arquitectura del tumor, basados en el tipo de crecimiento sólido, el comportamiento también es diferente. En el grado I están aquellos con crecimiento sólido menor al 5%, grado 2 los que tienen 6 - 50% y grado 3 los que tienen más del 50% de crecimiento sólido. CUADRO - 5

La frecuencia de presentación, las metástasis a ganglios pélvicos y aórticos están correlacionadas en el cuadro siguiente:

CUADRO NRO. - 5 RELACION DE FRECUENCIA, METASTASIS A GANGLIOS PELVICOS, A GANGLIOS PARAAORTICOS Y SOBREVIDA SEGUN GRADO HISTOLOGICO EN CANCER DE ENDOMETRIO				
GRADO	FRECUENCIA	MTS A G. PELVICOS	MTS A G. AORTICOS	SOBREVIDA
1	30%	3%	2%	87%
2	42 %	9%	5%	75%
3	27%	18%	11%	58%

Sobre la base de los hallazgos histopatológicos, sobre todo infiltración del cérvix y el compromiso de anexos determina un mal pronóstico, dado que hay mayor riesgo de metástasis pélvicas y paraaórticas, de igual forma una citología peritoneal positiva confiere gravedad al problema, la sobrevida es del 27% y 80% para citología negativa y positiva respectivamente.
La invasión vascular y linfática es otro factor pronóstico de importancia, y se asocia con un

35% de tasa de recurrencia. El tamaño del tumor también ha determinado una relación con la tasa de recurrencia:
Tumor de 2 cm. o menos: tasa de recurrencia 4%
más de 2 cm. 15%
todo el endometrio 35%

En función de las características clinico-patológicas existen dos grupos de pacientes con riesgo, detalladas a continuación:

CARACTERISTICAS DE LAS MUJERES CON DOS TIPOS PATOGENICOS DE CANCER DE ENDOMETRIO		
CARACTERISTICAS	TIPO I	TIPO II
Uso de estrógenos	Presente	Ausente
Obesidad	Presente	Ausente
Tumor: grado	1-2	3
invasión local:	Superficial	profunda
metástasis nodal	infrecuente	frecuente
Estadio	I o II	III o IV
Pronóstico	Excelente	Pobre

ETAPIFICACION

Hasta el año de 1988 se había utilizado la clasificación establecida en 1971, mediante la cual se consideraba la evaluación clínica como único criterio de clasificación. Sin embargo dicha clasificación no

correlacionaba con la conducta biológica y más bien se estableció una nueva clasificación (FIGO), sobre la base de los hallazgos patológicos post operatorios de dichas pacientes, hoy en día la etapificación es quirúrgica.

SISTEMA PARA ESTADIAJE DE CARCINOMA DE ENDOMETRIO FIGO 1988		
ESTADIO	GRADO	FACTORES
IA	1,2,3	Tumor limitado a endometrio
IB	1,2,3	Invasión de menos de la mitad del endometrio
IC	1,2,3	Invasión a más de la mitad del endometrio
IIA	1,2,3	Compromiso solo del endocervix glandular
IIB	1,2,3	Invasión al estroma cervical
IIIA	1,2,3	Tumor que invade a serosa o anexos, citología peritoneal maligna
IIIB	1,2,3	Metástasis vaginal
IIIC	1,2,3	Metástasis a ganglios linfáticos pélvicos y paraaórticos.
IVA	1,2,3	Tumor que invade a mucosa de vejiga o recto
IVB	1,2,3	Metástasis a distancia incluyendo ganglios linfáticos inguinales o intraabdominales
HISTOLOGIA Y GRADO DE DIFERENCIACIÓN		
GRADO I	< 0 =5% DE PATRON DE CRECIMIENTO SOLICO NO ESCAMOSO Y NO MORULAR	
GRADO II	6% A 50% DE DE PATRON DE CRECIMIENTO SOLICO NO ESCAMOSO Y NO MORULAR	
GRADO III	> 50% DE PATRON DE CRECIMIENTO SOLICO NO ESCAMOSO Y NO MORULAR	

ETAPIFICACION DE CANCER DE ENDOMETRIO GOG 1977	
ETAPA	CRITERIOS
0	HIPERPLASIA ENDOMETRIAL ATÍPICA, CA IN SITU, SOSPECHA DE MALIGNIDAD (NO SE INCLUYEN EN ESTADÍSTICAS DE CANCER)
I	TUMOR CONFINADO AL CUERPO DEL UTERO
IA	LESION EN CAVIDAD UTERINA DE 8 cm O MENOS
IB	LESION EN LA CAVIDAD UTERINA DE MAS DE 8 cm.
II	CARCINOMA QUE COMPROMETE EL CUERPO Y CUELLO UTERINOS PERO NO SE EXTIENDE FUERA DEL UTERO

TRATAMIENTO

CIRUGÍA

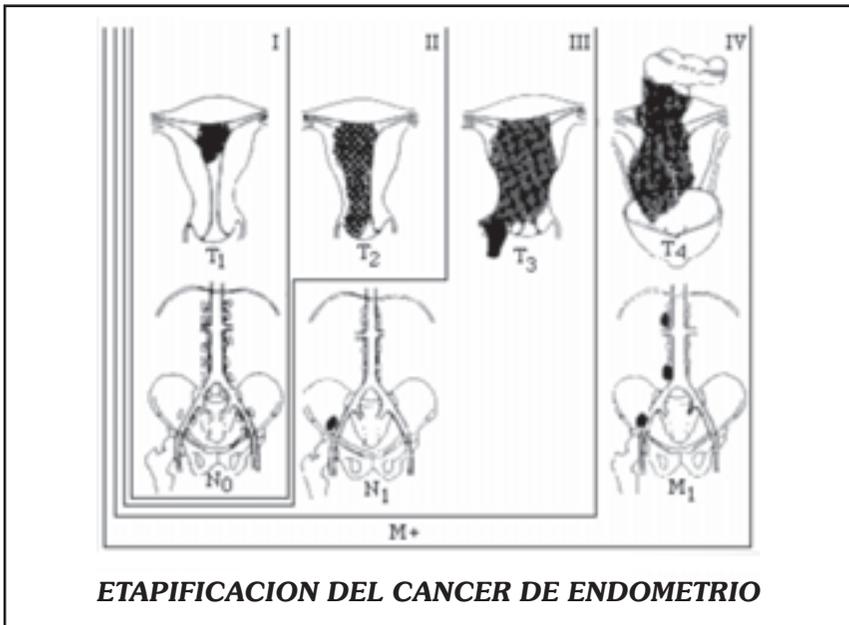
Antes de establecer el tratamiento ideal, es importante conocer las vías de diseminación del endometrio, así como también los problemas clínicos sobreañadidos de la

paciente, que no contraindiquen una cirugía.

En el procedimiento de evaluación transoperatoria, es importante explorar toda la cavidad pélvica y sobre todo la infiltración al cuello uterino o parametrios, así como descartar actividad tumoral retroperitoneal, aunque los esfuerzos por realizar una citoreducción linfática óptima no favorecen el pronóstico. Debe realizarse un lavado peritoneal y una citología de dicho lavado. Biopsia de todas las lesiones sospechosas.

El procedimiento quirúrgico estándar es una histerectomía extrafacial, y salpingo oforectomía bilateral. El análisis y disección del espécimen en el transoperatorio puede ayudar a definir la extensión de la enfermedad (grado, invasión miometrial o cervical).

La cirugía laparoscópica es un método alternativo, que tiende a realizarse cada vez con más frecuencia, otras alternativas son la histerectomía vaginal asistida o combinada con linfadenectomía laparoscópica. Estos



procedimientos no son un tratamiento estándar excepto en casos seleccionados y en etapa I.

El muestreo ganglionar de los ganglios pélvicos y para aórticos, esta recomendado en casos de:

1. Invasión de más de la mitad del miometrio.
2. Presencia de tumor en el istmo cervical.
3. Metástasis extrauterina o a los anexos.
4. Presencia de celularidad serosa, células claras, indiferenciadas o escamosas en el lavado peritoneal.
5. Crecimiento ganglionar visible o palpable.

En los casos de carcinomas serosos papilares, está indicado realizar obligadamente linfadenectomía ganglionar pélvica, para aórtica bilateral, omentectomía, sepillados del diafragma, por cuanto la conducta biológica y diseminación de este tipo de tumor es similar al del carcinoma seroso papilar de ovario (diseminación transcelómica).

Las tasas de complicaciones son entre el 6% - 20%, y pueden ser vasculares, ureterales, o intestinales (las más frecuentes y graves).

Una vez realizada la cirugía se define al etapa de la enfermedad, y a su vez debe elegirse la mejor conducta terapéutica.

TERAPIA ADYUVANTE

A pesar de que se haya realizado un tratamiento quirúrgico, las tasas de recurrencia pélvica incluso en etapas I son del 7-14%.

Pero el riesgo puede aumentar con los factores pronósticos antes mencionados.

TERAPIA SISTEMICA

Pocos estudios sobre esta modalidad de tratamiento se han llevado adelante, con cáncer de endometrio temprano, y no hay soporte para su utilización en forma rutinaria, salvo en forma de protocolos.

La terapia endócrina, en un principio demostró que el uso de progestinas podían prolongar el intervalo libre de progresión y el tiempo de recurrencia en pacientes con etapas I y II tratadas inicialmente con cirugía y radioterapia. Sin embargo otros estudios reciente no han demostrado ese beneficio. Un meta análisis reciente así mismo no ha demostrado beneficio de su utilización.

La quimioterapia, tampoco tiene datos convincentes de su beneficio, pues el GOG comparó el uso de la doxorubicina con observación en 181 pacientes con riesgo alto, etapas tempranas de carcinoma endometrial y a 5 años de seguimiento no hubo diferencias en las tasas de recurrencia. Otro estudio analizó el uso del esquema CAP (Ciclofosfamida Cytoxan-, Adriamicina doxorubicina- Platino cisplatino-), comparado con grupos históricos y demostró ligera ventaja de su utilización. El RTOG y el GOG están investigando continuamente la quimioterapia adyuvante en pacientes de alto riesgo, con nuevas drogas básicamente taxanes.

RADIOTERAPIA

La técnica de tratamiento con radioterapia es similar a la técnica de cáncer de cérvix.

TELETERAPIA

El tratamiento convencional con radioterapia (RT) consiste en 25 sesiones diarias de 180-200cGy, 5 días a la semana para 4500-5000 cGy, seguidas de braquiterapia intracavitaria para completar 7000-9000 cGy al volumen central y 5000-60000 cGy a la pared lateral pélvica.

Para definir el volumen a tratar se realiza un examen clínico general, un examen vaginal armado utilizando un espejo vaginal para visualizar directamente el tumor y determinar su extensión en la vagina y el cérvix, completando esto con un examen bimanual con tacto rectovaginal; definiendo con esto el agrandamiento del útero, infiltración de los parametrios y ligamentos aterosacros, así



como la fijación a la pared pélvica.

En la teleterapia el volumen blanco mínimo a tratar es la pelvis total para incluir el volumen tumoral primario y los ganglios linfáticos pélvicos.

Teniendo como objetivo reducir las tasas de recurrencia locoregional, se llevo adelante un

estudio por el GOG (Grupo Ginecológico Oncológico), en el que se administra radioterapia adyuvante a un grupo de pacientes y solo se hace control a otro grupo de pacientes sometidas a histerectomía y linfadenectomía. A dos años de seguimiento, la tasa libre de recaída a 2 años, fue significativamente más alta en aquellas pacientes que recibieron radioterapia

RESUMEN DEL TRATAMIENTO DE CANCER DE ENDOMETRIO POR ETAPAS Y GRADO DE DIFERENCIACION (GOG)			
ETAPA	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3
IA	OBSERVACION	OBSERVACION	OBSERVACION O BQT VAGINAL O PELVICA + BQT
IB	OBSERVACION O BQT VAGINAL	OBSERVACION O BQT VAGINAL O RT EXTERNA + BQT VAGINAL	
IC	OBSERVACION O BQT VAGINAL O RT EXTERNA + BQT VAGINAL		RT PELVICA +/- BQT VAGINAL
IIA +	INVASION MIOMETRIAL < 50%		
	OBSERVACION O BQT VAGINAL	OBSERVACION O BQT VAGINAL O RT EXTERNA + BQT VAGINAL	RT PELVICA +/- BQT VAGINAL
IIA CON INVASION MIOMETRIAL > 50%	RT PELVICA +/- BQT VAGINAL		
IIIB	RT PELVICA +/- BQT VAGINAL		
IIIA CON CITOLOGIA POSITIVA TUMOR CONFINADO AL UTERO			
	OBSERVACION	OBSERVACION	OBSERVACION O BQT VAGINAL O PELVICA + BQT
IIIA CON TODAS LAS OTRAS CATEGORIAS	RT PELVICA O RT A TODO EL ABDOMEN + BQT VAGINAL O QT + RT		
IIIB	RT PELVICA O RT A TODO EL ABDOMEN + BQT VAGINAL O QT + RT		
III C CON GANGLIOS PELVICOS POSITIVOS	RT PELVICA O RT A TODO EL ABDOMEN + BQT VAGINAL O QT + RT		
III C CON GANGLIOS ILIACOS Y PARAORTICOS POSITIVOS	RT PALA O RT A TODO EL ABDOMEN + BQT VAGINAL, O QT + RT		
IVA Y IVB	RT A TODO EL ABDOMEN + BQT VAGINAL, O QT + RT		

adyuvante (98% vs. 96%): sin embargo la tasa de sobrevida global a 3 años, no fue significativamente diferente entre los dos grupos.

Los sitios primarios de recurrencia son: vagina (14 de 19 pacientes), y otros sitios de recurrencia fueron fuera de la pelvis.

ESTADIO I (T1N0)

-Histerectomía abdominal total.-salpingooforectomía bilateral, muestreo ganglionar pélvico y paraaórtico, con o sin Radioterapia pre o post-operatoria. (45-50 Gy) Intracavitaria o externa.
No amerita quimioterapia.

ESTADIO II (T2N0)

-Histerectomía abdominal total.-salpingooforectomía bilateral, muestreo ganglionar pélvico y paraaórtico, con o sin radioterapia adyuvante pre y post-operatoria. (45-50 Gy Externa, más intracavitaria 30-40 Gy a la vagina).
No amerita quimioterapia.

ESTADIOS III (T3,N0,N1a), y IV (T4N0N1a)

-Histerectomía abdominal total.-salpingooforectomía bilateral, muestreo ganglionar pélvico y paraaórtico, con o sin radioterapia radical adyuvante intracavitaria o radioterapia externa a dosis altas (60-65 Gy). Además hormonoterapia.

ESTADIO IV (cualquier T, N1b, M+)

-No se recomienda cirugía.
-Radioterapia paliativa.
-Hormonoterapia, quimioterapia en protocolos de investigación fase II,III.
En términos generales el tratamiento del cáncer de endometrio es multidisciplinario, deben concurrir la cirugía, la radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia.

Cáncer de endometrio recurrente.- La recurrencia del cáncer de endometrio es alta: 50%, los sitios más frecuentes de recurrencia son en: cavidad pélvica, hígado y pulmones.
Radioterapia.- Después de la histerectomía sola, la recurrencia pélvica ocurre en el 50%

de pacientes, y pueden ser controladas con radioterapia con tasas de sobrevida del 51% a 5 años, pero son factores de mal pronóstico: tamaño de la lesión de más de 5 cm., edad de la paciente (joven), compromiso vaginal vs. pélvico únicamente, y tratamiento solo con radioterapia externa

vs. braquiterapia más radioterapia externa. la dosis recomendada es de 60 Gy.

Progestinas.- Pueden producir respuestas parciales y completas del 15% al 20%, en enfermedad recurrente locoregional o con metástasis a distancia. La dosis de manejo usual es de 200 mg de medroxiprogesterona, o 160 mg. de acetato de megestrol (Megace). La tasa de respuesta mejora en paciente con lesiones bien diferenciadas, así como en aquellas con niveles altos de receptores hormonales, y correlacionan con mejor sobrevida libre de enfermedad y global.

Tamoxifen.- Ha demostrado tasas de respuesta de 13%, por lo que se considera como droga de segunda línea en cáncer de endometrio.

Otras drogas utilizadas en forma experimental son los análogos de la hormona gonadotropina corionica y la aminoglutetimide, pero sin datos sobre su tasa de respuesta.

Quimioterapia

Monodroga.- Varios agentes han sido utilizadas como monodroga en el tratamiento del cáncer de endometrio, y ha demostrado ser agentes activas: las antracilinas (doxorubicina, epirubicina), con tasas de respuesta del 26% - 27%. El cisplatino y el carboplatino se han ensayado como monodroga y las tasas de respuesta son del 29% y 31 % respectivamente. Paclitaxel ha demostrado tasas superiores de respuesta: 36%. En todos los estudios, el intervalo libre de enfermedad es de 4-7 meses con una sobrevida de 8-12 meses.

Quimioterapia combinada: La doxorubicina más cisplatino a dosis de 60 mg/m² y 50 mg/m² respectivamente, ensayada en el protocolo GOG 107, es un estándar. De otro lado la combinación de quimioterapia con multidroga más

progestinas podr'a ser considerada una alternativa.

**REFERENCIAS
BIBLIOGRAFICAS**

1.- Dubeshter B, Warshal DP, Angel C, et al.: Endometrial carcinoma: the relevance of cervical cytology. *Obstetrics and Gynecology* 77(3): 458-462, 1991.

2.-Perry Grigsby, Carlos A. Pérez et al. I.J. *Radiation Oncology Biol. Phys.* 22(5):905-911.1992

3.- Larson DM, Johnson KK, Reyes CN, et al.: Prognostic significance of malignant cervical cytology in patients with endometrial cancer. *Obstetrics and Gynecology* 84(3):399-403, 1994.

3.- Masashi Imachi Et. Al. *Departamento De Obstetricia Y Ginecologia Del Kyuushu University Faculty Pf Medicine Maidashi. Japon, Ginecologic Oncology* 30, 76-88. 1988

4.- Ziel HK, Finkle WD: Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogen. *New England Journal of Medicine* 293(23): 1167-1170, 1975.

5.- Jick SS, Walker AM, Jick H: Estrogens, progesterone, and endometrial cancer. *Epidemiology* 4(1): 20-24, 1993.

6.- Jick SS: Combined estrogen and progesterone use and endometrial cancer. *Epidemiology* 4(4): 384, 1993.

7.- Bilezikian JP: Major issues regarding estrogen replacement therapy in postmenopausal women. *Journal of Women's Health* 3(4): 273-282, 1994.

8.- van Leeuwen FE, Benraadt J, Coebergh JW, et al.: Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast cancer. *Lancet* 343(8895): 448-452, 1994.

9.- Hendrickson M, Ross J, Eifel P, et al.: Adenocarcinoma of the endometrium: analysis of 256 cases with carcinoma limited to the uterine corpus. *Gynecologic Oncology* 13(3): 373-392, 1982.

10.- Nori D, Hilaris BS, Tome M, et al.: Combined surgery and radiation in endometrial carcinoma: an analysis of

prognostic factors. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 13(4): 489-497, 1987.

11.- Hanson MB, Van Nagell JR, Powell DE, et al: The prognostic significance of lymph-vascular space invasion in stage I endometrial cancer. *Cancer* 55(8): 1753-1757, 1985.

12.- Takeshima N, Hirai Y, Tanaka N, et al.: Pelvic lymph node metastasis in endometrial cancer with no myometrial invasion. *Obstetrics and Gynecology* 88(2):280-282, 1996.

13.-Tornos C, Silva EG, El-Naggar A, et al.: Aggressive stage I grade 1 endometrial carcinoma. *Cancer* 70(4): 790-798, 1992.

14.- Friberg LG, Noren H, Delle U: Prognostic value of DNA ploidy and S-phase fraction in endometrial cancer stage I and II: a prospective 5-year survival study. *Gynecologic Oncology* 53(1): 64-69, 1994.

15.- Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, et al.: Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic Oncology* 40(1):55-65, 1991.

16.-Lanciano RM, Corn BW, Schultz DJ, et al.: The justification for a surgical staging system in endometrial carcinoma. *Radiotherapy and Oncology* 28(3): 189-196, 1993.

17.- Ambros RA, Kurman RJ: Combined assessment of vascular and myometrial invasion as a model to predict prognosis in stage I endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus. *Cancer* 69(6): 1424-1431, 1992.

18.- Turner DA, Gershenson DM, Atkinson N, et al.: The prognostic significance of peritoneal cytology for stage I endometrial cancer. *Obstetrics and Gynecology* 74(5): 775-780, 1989.

19.-Piver MS, Recio FO, Baker TR, et al.: A prospective trial of progesterone therapy for malignant peritoneal cytology in patients with endometrial carcinoma. *Gynecologic Oncology* 47(3): 373-376, 1992.

- 20.- Kadar N, Homesley HD, Malfetano JH: Positive peritoneal cytology is an adverse factor in endometrial carcinoma only if there is other evidence of extrauterine disease. *Gynecologic Oncology* 46(2): 145-149, 1992.
- 21.- Lurain JR: The significance of positive peritoneal cytology in endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* 46(2): 143-144, 1992.
- 22.- Lurain JR, Rice BL, Rademaker AW, et al.: Prognostic factors associated with recurrence in clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium. *Obstetrics and Gynecology* 78(1): 63-69, 1991.
- 23.- Ingram SS, Rosenman J, Heath R, et al.: The predictive value of progesterone receptor levels in endometrial cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 17(1): 21-27, 1989.
- 24.- Creasman WT: Prognostic significance of hormone receptors in endometrial cancer. *Cancer* 71(4, Suppl): 1467-1470, 1993.
- 25.- Carcangiu ML, Chambers JT, Voynick IM, et al.: Immunohistochemical evaluation of estrogen and progesterone receptor content in 183 patients with endometrial carcinoma. Part I: clinical and histologic correlations. *American Journal of Clinical Pathology* 94(3): 247-254, 1990.
- 26.- Chambers JT, Carcangiu ML, Voynick IM, et al.: Immunohistochemical evaluation of estrogen and progesterone receptor content in 183 patients with endometrial carcinoma. Part II: correlation between biochemical and immunohistochemical methods and survival. *American Journal of Clinical Pathology* 94(3): 255-260, 1990.
- 27.- Gurpide E: Endometrial cancer: biochemical and clinical correlates. *Journal of the National Cancer Institute* 83(6): 405-416, 1991.
- 28.- Hetzel DJ, Wilson TO, Keeney GL, et al.: HER-2/neu expression: a major prognostic factor in endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* 47(2): 179-185, 1992.
- Homesley HD, Zaino R: Endometrial cancer: prognostic factors. *Seminars in Oncology* 21(1): 71-78, 1994.

SINDROME DE LISIS TUMORAL

DEFINICIÓN

Es un espectro de alteraciones metabólicas, y síntomas derivados de ellas, usualmente asociados con terapia citotóxica en tumores de niños y de adultos.

SINDROME DE LISIS TUMORAL
ANOMALÍAS METABÓLICAS
1.- Hiperuricemia
2.- Hiperfosfatemia
3.- Hipocalcemia
4.- Uremia
5.- Falla renal aguda
SINTOMAS
1.- Debilidad
2.- Anorexia
3.- Vómito
4.- Contracturas o calambres musculares
5.- trastornos mentales
6.- Convulsiones
7.-Arritmias cardíacas

Este síndrome se debe fundamentalmente a la destrucción de las células tumorales y liberación de su contenido intracelular (iones, ácidos nucleicos, proteínas y sus metabolitos), al espacio extracelular, en donde no se logra mantener la homeostasis óptima.

El Síndrome de Lisis Tumoral (SLT), es más frecuente en:

- 1.- LEUCEMIAS
- 2.- LINFOMAS
- 3.- CANCER DE MAMA

- 4.- CANCER DE TESTICULO
- 5.- MEDULOBLASTOMA
- 6.- CARCINOMA DE CELULAS DE MERKEL
- 7.- NEUROBLASTOMA
- 8.- CARCINOMA DE CELULAS PEQUEÑAS DE PULMON

INCIDENCIA

Esta es variable, dependiendo de las diferentes series y patologías con las que se lo asocia, se dice que su incidencia puede ser.

En Linfoma de Burkitt, 13-25%
En Linfoma no Hodgkin 6% -42%

El SLT, no solo se asocia al tratamiento con quimioterapia, sino también puede presentarse en tratamiento con radioterapia, hormonoterapia, esteroideoterapia, uso de modificadores de la respuesta biológica, y con la administración de metotrexate intratecal.

FISIOPATOLOGIA

La intensidad de daños va a ser proporcional a la tasa de proliferación de células malignas, de allí que grandes tumores o tumores sólidos más frecuentemente desarrollen DLT, y además estas grandes masas tumorales son sensibles a agentes citotóxicos, con rápida liberación de los aniones intracelulares, cationes, productos metabólicos de las proteínas y ácidos nucleicos al medio extracelular.

Por lo tanto hay un súbito incremento de: ácido úrico, calcio, fosforo, potasio, y nitrógeno ureico, que rebasan los mecanismos de control del organismo.

Una de las alteraciones más importantes, es la relacionada al ácido úrico, y es que en condiciones normales el clearance renal de este metabolito es 500 mg/día.

De hecho al existir un gran metabolismo proteico aumentado por una carga tumoral también grande, los pacientes con linfomas o leucemias tienen incluso antes de iniciar el tratamiento valores elevados de ácido úrico.

Los cristales de ácido úrico pueden depositarse en los túbulos renales y determinar disminución de la función glomerular, con la consiguiente falla renal. Si a eso añadimos el tratamiento con quimiotóxicos, o cualquier variedad de terapia oncológica, y más aún el uso de medicamentos nefrotóxicos como aminoglucósidos, o cualquier grado de deshidratación, ello contribuye al daño renal.

Por otro lado las concentraciones de fósforo en las células neoplásicas es 4 veces más alta que en las células normales. Al liberarse este al espacio extracelular en riñón en principio logra mantener la homeostasia, mediante un aumento de la excreción y una disminución de la reabsorción tubular, pero pronto estos mecanismos son insuficientes, y dado que para ese momento ya existe algún grado de lesión renal, este ion comienza a elevarse en sangre. Esto influye también en el metabolismo del calcio, al aumentar el fósforo, se depositan en riñón o se eliminan al principio grandes cantidades de calcio y existe una hipocalcemia, que determina el apareamiento de síntomas y signos de disfunción neuromuscular.

Pronto el nitrógeno uréico en sangre derivado de un catabolismo proteico aumentado y del daño renal, comienza a elevarse, se ha visto que existe un marcador asociado con el grado de azoemia, esta es la LDH, y puede servir de parámetro de tratamiento. Este grado de disfunción renal determina unos trastornos en la función de las plaquetas, inmunodeficiencia celular, y ocasionalmente pericarditis inflamatoria.

TRATAMIENTO

Se divide en dos formas de tratamiento:

1.-PREVENTIVO O PROFILACTICO.-

Implica conocer el riesgo de paciente para desarrollo del SLT.

-Diagnóstico y Carga Tumoral.

-Función renal previa.

-Valores metabólicos previos: P, Ca, LDH, K.

-Adecuada hidratación previa, durante y después del tratamiento, 3000-4000 ml/día.

2.- CONTROL DE LA FASE AGUDA.-

Ingreso a terapia intensiva o Cuidados Oncológicos Intermedios

-Canalización de una vía central adecuada.

-Descontinuar, la modalidad terapéutica utilizada.

-Hidratación con solución salina 2500 a 3000 ml/m²/24 horas

-Alopurinol: 200-3000 mg/m²/24 horas.

-Manitol 200-500 mg/kg dosis respuesta (ocasionalmente puede producir edema pulmonar, y falla cardíaca congestiva).

-Alcalinización de la orina, es controvertida su utilización por el riesgo de producir precipitación de las sales de fosfato y calcio, con grave disminución del calcio sérico. Se sugiere 1000 mEq de bicarbonato de sodio por cada litro de solución salina utilizado, y mantener el pH sobre 7. Con esta medida se evita la precipitación de cristales de ácido úrico en el riñón, pero no la xantina.

-La hiperkalemia podría, controlarse con resinas de intercambio iónico (Kayexelate).

Oral: 50 g en 100 ml. de sorbitol al 20%, puede repetirse cada 2 horas comienza su acción a las 2 horas se logra eliminar 1 mEq/g de resina utilizada.

Rectal: 100 ml en 200 ml de agua con enema de retención (30-45 min) puede repetirse cada 2 horas, su efecto comienza en 1 hora se logra eliminar 0.5 mEq/g de resina.

El uso de gluconato de calcio también contribuye a controlar la hiperkalemia, se usa 10-20 ml IV en 2 min, y repetirse como sea necesario.

-Finalmente la hemodiálisis, es una modalidad de tratamiento en algunos casos, de insuficiencia renal grave, sobre todo cuando los valores de potasio, están sobre 6, o el fósforo sérico es mayor de 10 mg/dl.

**REFERENCIAS
BIBLIOGRAFICAS**

- 1.- Hurst Medicina Interna 1989
- 2.- De Vita Cancerologia Clinica 1996
- 3.- Abeloff Oncologia Clinica 1993
- 4.- Calabresi Oncologia Clinica 1993
- 5.- Anchisi European Journal Cancer 1995
- 6.- Hande American Journal Medicine
- 7.- Jones Pediatric Nephrology 1995 Jan
- 8.- Vachvanich Sanongmedical Pediatric Oncology 1995 Jan.
- 9.- Alliot Press Medicine 1995 Apr.
- 10.- Kedar Pediatric Hematology Oncology 1995 May
- 11.- Fenchel Leukemia-lymphoma 1995 Aug.
- 12.- Benekli Chemotherapy 1995 Nov.-dic.
- 13.- Saccente Pediatric Nephrology 1995 Oct.
- 14.- Montillo Tumori 1995 Nov.-dic
- 15.- Levin Medical Pediatric Oncology 1996 Jun.

**ABDOMEN AGUDO EN EL
PACIENTE CON CANCER**

GENERALIDADES

El abdomen agudo en el paciente con cáncer representa todo un reto diagnóstico y terapéutico, debido tanto a la complejidad de signos y síntomas que se asocian a la enfermedad, como a las condiciones preexistentes en este grupo de pacientes que condicionan que el cuadro clínico sea por demás complejo.

Una variedad de escenarios clínicos pueden promover la pronta intervención quirúrgica en los pacientes que tienen neoplasias, las que incluyen las relacionadas con el tumor, las relacionadas con las complicaciones inherentes al tratamiento y las esporádicas que no tienen ninguna relación a estos dos últimos.

Parte de la complejidad en el tratamiento de las emergencias abdominales relacionadas a

tumores es establecer:

- 1.- Se debe de llevar al paciente a cirugía? y luego, si se decide operar:
- 2.- Cuál es la intervención apropiada?,
- 3.- Cuál es el momento más oportuno para el procedimiento quirúrgico?.

Se debe analizar las condiciones que se relacionan directamente a la presentación del cuadro clínico de abdomen agudo en los pacientes con cáncer, estas son:

- 1.- Dolor abdominal no tributario de manejo quirúrgico.
- 2.- Obstrucción Intestinal.
- 3.- Perforación Intestinal.
- 4.- Hemorragia Digestiva.
- 5.- Complicaciones hepatobiliares.
- 6.- Abscesos intrabdominales.

VALORACIÓN DEL PROBLEMA.- El conocimiento profundo de los antecedentes del paciente con cáncer es primordial para la adecuada evaluación de los signos y síntomas que se presentan, así como una meticolosa semiología de éstos que nos llevará a el diagnóstico y tratamiento apropiado ; parte de la historia incluye el conocer antecedentes de tratamientos previos con cirugía y/o quimioterapia, fármacos utilizados, estado actual del tumor y condiciones generales del enfermo (1, 2).

Posterior a la exploración física, deberá solicitarse exámenes de laboratorio los cuales deben incluir estudios básicos tales como EMO, Biometría, Química sanguínea, Perfil lipídico, tiempos de coagulación, electrolitos, y pruebas de función epática y en los pacientes febriles cultivos en todos los niveles.

Los estudios radiológicos incluyen los placas simples de abdomen y tórax, y en algunos casos los estudios contrastados son de utilidad, los cuales pueden evidenciar aire libre en cavidad abdominal y más aun mostrar el sitio de la obstrucción y/o perforación.

Recientemente el advenimiento de la laparoscopia diagnóstica, ha permitido discriminar a un subgrupo de pacientes con

abdomen agudo que requieren de resolución quirúrgica, sin embargo su papel aun no ha sido definido del todo.(3, 4).

DOLOR ABDOMINAL NO TRIBUTARIO DE MANEJO QUIRURGICO.

El diagnóstico diferencial de dolor abdominal en los pacientes con cáncer es muy extenso y particularmente el reto esta en los pacientes que reciben medicación anti inflamatoria o analgésica, tales como corticoesteroides, los cuales condicionan retardo en el diagnóstico por encubrimiento de los síntomas (2), (Ver capitulo del Dolor).

Una causa frecuente de dolor abdominal generalizado es la constipación. Agentes quimioterápicos tales como los alcaloides de la Vinca particularmente la vincristina pueden producir íleo adinámico hasta en la mitad de los pacientes que la reciben.

El uso de narcóticos como la morfina y sus derivados o la codeína, utilizados en el tratamiento del dolor por cáncer, produce estreñimiento crónico y dolor abdominal y condiciones de inmovilización, deshidratación y desequilibrio hidro electrolítico que contribuyen de manera importante a la presentación de la distotilidad gastroin-testinal. La pseudo obstrucción del colon como causa de denervación simpática del plexo celiáco por infiltración tumoral fue descrita por **Ogilvie** en 1948 y se relaciona fuertemente con dolor abdominal y vómito ; el manejo de estos pacientes es conservador, utilizándose la descompresión intestinal con lavados (enemas evacuanes) o por medio de colonoscopia (7, 8).

Una causa no quirúrgica de dolor abdominal en cuadrante superior derecho es la enfermedad veno oclusiva del hígado. Esta entidad se observa en 4 a 22% de los pacientes que reciben quimioterapia a altas dosis o trasplante autólogo de medula ósea y las manifestaciones clínicas incluyen dolor severo en cuadrante superior derecho,

hepatomegalia, ascitis, ictericia y en algunos casos encefalopatía. La fisiopatología esta relacionada a necrosis y hemorragia centro lobulillar dando como resultado obstrucción de los sinusoides y venas terminales

El dolor de cuadrante superior izquierdo puede estar causado por infiltración tumoral esplénica, hemorragia subcapsular del bazo por alteraciones en la coagulación o trombocitopenia. Las metástasis retroperitoneales pueden producir dolor intenso por infiltración nerviosa. Una vez discutidas las causas de dolor abdominal que son manejadas sin cirugía enfocaremos la atención a las condiciones que requieren de resolución quirúrgica.

PROBLEMAS DE RESOLUCIÓN QUIRURGICA

El abdomen agudo de resolución quirúrgica se presenta en varias condiciones y las neoplasias hematológicas ocupan una frecuencia importante presentándose hasta en 3 a 5% de los pacientes con linfomas y leucemias, con una mortalidad que asciende de 17 a 55% (13, 14).

El uso de quimioterapia mielosupresora es responsable de la colitis neutropénica, que es tributaria de manejo quirúrgico en el 14 a 34% de los casos (15, 16).

En una serie de 310 casos de emergencias abdominales en el **Memorial Sloan Kettering Cancer Center**, la obstrucción, hemorragia, perforación e infección fueron las indicaciones mas frecuentes (tabla 1),

TABLA 1. EMERGENCIAS ABDOMINALES RESUELTAS CON CIRUGÍA EN MSKCC 1978- 1983	
EMERGENCIA	PACIENTES
Obstrucción	89 (29%)
Hemorragia	85 (28%)
Perforación	66 (21%)
Infección	47 (15%)
Otros	23 (7%)
Total.	310 (100%)

- 1.- Resolución de la Obstrucción con colostomía de transverso.
- 2.- Resección electiva del tumor y anastomosis primaria.
- 3.- Cierre de colostomía.

Al momento actual la cirugía en dos tiempos es el método mas usado y que consiste en la resección del primario, la creación de una colostomía y una fístula mucosa o bien un procedimiento de Hartman.(32,33,34).

PERFORACIÓN.

La perforación es un evento frecuente como causa de abdomen agudo en los pacientes con cáncer, el sitio involucrado por el tumor es responsable de 30 a 58% de las veces (35-37), y las causas benignas o relacionadas a los procedimientos diagnósticos o terapéuticos también deben ser consideradas.

El tumor que es responsable de más de la mitad de las perforaciones es el linfoma (35 - 37). El adenocarcinoma gástrico es raro que sufra perforación y ocurre en 1 a 4% de los casos, sin embargo, cuando esto sucede se considera un evento ominoso(38), mientras que el cáncer colorectal sufre perforación hasta en 6% de los casos (39).

El manejo quirúrgico de estas lesiones depende de la causa que lo condicione, la localización de la lesión, el grado de peritonitis, el tiempo de evolución, las condiciones generales del paciente y el pronóstico del mismo. El éxito se basa en realizar el procedimiento mas simple que resuelva la urgencia y que salve al paciente, que controle la fuente de la sepsis, que reinstale la continuidad del tracto gastrointestinal y que permita que el paciente continúe con su terapia antineoplásica lo mas pronto posible, aunque la terapia definitiva con potencial curativo puede estar indicada en algunas circunstancias.

HEMORRAGIA.

La hemorragia se presenta como causa de emergencia abdominal en los pacientes con cáncer en 28% de los casos (tabla 1) y las causas del sangrado raramente son

producidas por el tumor, misma que se presenta entre 12 a 27% de los casos. En una serie de 301 pacientes quienes recibieron quimioterapia mielosupresora por tumores sólidos, la hemorragia de tubo digestivo se presentó en 15% de los casos(40), en tanto que la úlcera gástrica o gastritis fue causa de sangrado hasta en 76% (40-41), la esofagitis o vórices fue la causa en 11% de los pacientes (41).

La localización del sangrado es parte fundamental para poder ofrecer un tratamiento adecuado y razonado a estos enfermos, y la identificación del sangrado, si es de tubo digestivo alto o bajo, dependerá de las características de la hemorragia, de la presencia o no de hematemesis, de melena, rectorrágia o hematoquexia.

El sangrado de tubo digestivo alto se diagnostica adecuadamente con endoscopia hasta en 74 a 96% de las ocasiones(42), afortunadamente la mayoría de las veces la causa es por enfermedades benignas y para espontáneamente. La endoscopia intervencionista ya sea con láser, escleroterapia, o inyección puede resolver el problema.

En los casos en donde no se localiza el sitio de la hemorragia, el gamagrama con eritrocitos radiomarcados tiene un porcentaje de certeza de 83%. Los tumores primarios del colon y del recto, raramente sangran en forma masiva y su frecuencia no rebasa 6% (43).

En el caso de los sangrados abdominales extra intestinales la TAC es un estudio útil para el diagnostico, algunas de las causas debidas al tumor incluyen los tumores retroperitoneales primarios o metastásicos, carcinoma renal, tumores hepáticos primarios o secundarios. Las causas yatrogénicas pueden ser debidas como resultado de biopsias percutáneas, toracocentesis o paracentesis sin embargo el riesgo es tan bajo como 0.3%(44).

Finalmente el tratamiento dependerá de la causa que condiciona dicho sangrado, y

todos los esfuerzos estarán centrados en parar la hemorragia ya sea con condiciones locales o bien, con resecciones la morbi mortalidad estará en relación a las condiciones del paciente, estado del tumor, y causa del sangrado.

COMPLICACIONES HEPATOBILIARES.

Las complicaciones hepato-biliares en el paciente con cáncer representan un reto diagnóstico, la disfunción gastrointestinal secundaria a quimioterapia, los tumores intra o extra hepáticos, neutropenia, uso de drogas hepátotoxicas, sepsis, y uso de esteroides son algunas de las causas que pueden dar complicaciones hepáticas.

La ictericia requiere de un diagnóstico adecuado, ya que ésta puede estar relacionada a falla hepática secundaria a tratamientos sistémicos, o a causas inherentes al tumor, también los tumores pueden causar obstrucción de la vía biliar intra o extra hepática y en estos casos la derivación biliar es el manejo adecuado.

El diagnóstico incluye el USG de hígado y vías biliares, la TAC abdominal, pruebas de función hepática, colangiografía retrógrada endoscópica, y en algunos casos debe efectuarse la biopsia hepática. En los casos de ictericia obstructiva, la descompresión de la vía biliar es el tratamiento de elección, el cual puede ser percutáneo, endoscópico o quirúrgico, sin embargo se prefiere el endoscópico por ser el menos agresivo y que brinda los mejores resultados (45,46). La presencia de colangitis obliga a la descompresión quirúrgica de urgencia, y la mortalidad en estos pacientes es superior a 70% (17, 47). Para los pacientes críticamente graves, la colecistostomía puede ser terapéutica y puede servir hasta que el paciente sea llevado a la cirugía definitiva.

ABSCEOS INTRABDOMINALES.

Los abscesos intra - abdominales postoperatorios son la causa mas frecuente de cirugía de urgencia por razones infecciosas, (46). Los abscesos pueden ser

subfrénicos, peri-cecales, pancreáticos, interasa, y hepáticos. El tratamiento con mayor éxito y con menor morbilidad es el drenaje percutaneo (48).

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Shenk RR, Stellato TA. Surgical abdominal emergency in patients undergoing treatment for malignant lymphoma . Surg Oncol Clin North Am 1993 ;2:267.
- 2.- RemineSG, McIrath DC. Bowel perforation in steroid treated patients, Ann Surg 1980 ;192 :581.
- 3.- Sundal E, Gyr K, Fahlaender H. Peritoneoscopy in abdominal emergencies - a valuable disgnostic tool. Endoscopy 1982 ;14 :97.
- 4.- Phillips EH, Carrol BJ, Chandra M. Laparoscopy guided biopsy for diagnostic of Hepatic candidiasis. J Laparoendoscop Surg 1992 ;2 :33.
- 5.- Rosenthal S, Kaufman S. Vincristine Neurotoxicity. Ann Inter Med 1974 ;80 :733.
- 6.- Sandler SC, Tobin W, Henderson FS. Vincristine-induced neuropathy. A clinical study of fifty leukemic patients. Neurology 1989 ;19 :367.
- 7.- Ogilvie H. Large intestine colic due ti sympathetic deprivation. A new clinical syndrome. Br Med J 1948 ;2 :671.
- 8.- Bode WE, Beart RW, Spencer RJ, Culp CE et al. Colonoscopic decompression for acute pseudoobstruccion of the colon (Ogiolvie's syndrome), Report of 22 cases and review of the literature. Am.j Surg 1984 ;147 :243.
- 9.- Ayash LJ, Hunt M, Antman K. Hepatic venoocclusive disease in autologus bone marrow transplantation of solid tumors and lymphomas. J Clin Oncol 1990 ;8 :1699.
- 10.- Mc Donald GB, Sharina P, Matthews DE, Shulman HM, Thomas DE. The clinical course of 53 patients with venoocclusive disease of the liver after marrow transplantation. Transplantation 1987 ;44

- :778.
- 11.- Gottesman L, Turnbull AD, O'Reilly RJ,. Surgical implications of hepatic venoocclusive disease following bone marrow transplantation. *J Sur Oncol*. 1988 ;37 :113.
 - 12.- Valentine RJ, Barth MJ, Myers SI, Clagett GP. Nonvascular emergencies presenting as ruptured abdominal aortic aneurysm. *Surgery* 1993 ;113 :286
 - 13.- Kurtz RC, Bronzo RL. Does spontaneous bacterial peritonitis occur in malignant ascites ?, *Am J Gastroenterol* 1982 ;77 :146.
 - 14.- Hawkins JA, Mower WR, Nelson EW. Acute abdominal conditions in patients with leukemia. *Am J Surg* 1985 ;150 :739.
 - 15.- Wade DS, Douglass H Jr, Nava HR, Piedmonte M. Abdominal pain in neutropenic patients. *Arch Surg* 1990 ;125 :1119.
 - 16.- Starnes HF, Moore FD, Mentzer S, Osteen RT, Steele GD Jr. Abdominal pain in neutropenic cancer patients. *Cancer* 1986 ;57 :616.
 - 17.- Turnbull ADM. Abdominal and upper gastrointestinal emergencies In : Turnbull ADM, de : Surgical emergencies in cancer patient. Chicago : Year Book Medical Publishers, 1987 :152.
 - 18.- Butler JA, Cameron BL, Morrow M, Kahng K. Smallbowel obstruction in patients with a prior history of cancer. *Am J Surg* 1991 ;162 :624.
 - 19.- Osteen RT, Guyton S, Steele G Jr, Wilson RE. Malignant intestinal obstruction. *Surgery* 1980 ;87 :611.
 - 20.- Tang E, Davis J, Silberman H. Bowel obstruction in cancer patient. *Arch Surg*. 1995 ;130 :832.
 - 21.- Mäkela J, Kiviniemi H, Laitinen S, Kairaluoma MI. Surgical management of intestinal obstruction after treatment for cancer. *Eur J Surg* 1991 ;157 :73.
 - 22.- Gallick HL, Weaver DW, Sach RJ, Bouwman DL. Intestinal Obstruction in cancer patients. An assessment of risk factors and outcome. *Am surg* 1986 ; 162-624.
 - 23.- Glass RL, Le Duc RJ. Small intestinal obstruction from peritoneal carcinomatosis. *Am J Surg* 1973 ; 125 :316.
 - 24.- Mercadante S, Spoldi E, Caraceni A. Ocreotide in relieving gastrointestinal symptoms due to bowel obstruction. *Paliative Med* 1993 ; 7 :295.
 - 25.- Khoo D, Hall E, Motson R, Riley J, Denman K. Palliation of malignant intestinal obstruction using ocreotide. *Eur J Cancer* 1994 ;30A :28.
 - 26.- Arrigoni A, Pennazio M, Spandre M, Rossini FP. Emergency endoscopy : Recanalization of intestinal obstruction caused by colorectal cancer. *Gastrointes Endosc* 1994 ; 40 :576.
 - 27.- Chia YW, Ngoi SS, Goh PMY. Endoscopic Nd :Yag laser in the paliative treatment of advanced low rectal carcinoma in Singapore. *Dis Colon Rectum* 1991 ;34 :1093.
 - 28.- Arnaud JP, Schloegel M, Ollier JC, Adolf M. Colorectal cancer in patients over 80 years age. *Dis colon rectum* 1991 ; 34 : 896.
 - 29.- Aabo K, Pedersen H, Bach F, Knudsen J. Surgical management of intestinal obstruction in the late course of malignant disease. *Acta Chir Scand* 1984 ;150 :173.
 - 30.- Clarke Pearson DL, Chin NO, dEIONG er, Rice R, Creasman WT. Surgical management of intestinal obstruction in ovarian cancer. I, Clinical features, posoperative complications, and survival. *Gynecol Oncol* 1987 ;26 :11.
 - 31.- Bisecheter KJ, Boustany C, Galhouette R, Cohn I Jr, .Surgical management of the acutely obstructed colon. A review of 127 cases. *Am J Surg* 1988 ;156 : 163.
 - 32.- Murray JJ, Nonelective colon resection . Alternatives to multistages resection. *Surg Clin North Ame* 1991 ; 71 :1187.
 - 33.- Choiti MA Obstruction of de large bowel In : Cameeron JL. De Current surgical therapy. 5th de. St. Louis : CV Mosby. 1995 :162.
 - 34.- MacKenzie S, Thomson SR, Baker LW . Management options in malignant obstruction of the colon. *Surg Gynecol Obstet*. 1992 ;174 :337.
 - 35.- Ferrara JJ, Martin EW, Carey LC.

Morbidity of emergency operations in patients with metastatic cancer receiving chemotherapy. *Surgery* 1982; 92:605.

36.- Torosian MH, Turnbull ADM. Emergency laparotomy for spontaneous intestinal and colonic perforation in cancer patients receiving corticosteroids and chemotherapy. *J Clin Oncol* 1988; 6:291.

37.- Lundy J, Sherlock P, Kurtz R, Fortner J, Turnbull AD. Spontaneous perforation of the gastrointestinal tract in patients with cancer. *Am J Gastroenterol* 1975;63:447.

38.- Gerstch P, Yip SKH, Chow LWC, Lauder IJ. Free perforation of gastric carcinoma. Results of surgical treatment. *Arch Surg* 1995; 130:177.

39.- Willett C, Tepper JE, Cohen A, Orlow E, Welch C. Obstructive and perforative colonic carcinoma: Patterns of failure. *J Clin Oncol* 1987;3:379.

40.- Dutcher JP, Schiffer CA, Aisner J. Incidence of thrombocytopenia and serious hemorrhage among patients with solid tumors. *Cancer* 1984;53:557.

41.- Shivshanker K, Chu DZJ, Stroehlein JR, Nelson RS. Gastrointestinal hemorrhage in the cancer patient. *Endosc* 1983;29:273.

42.- Birkett DH. Gastrointestinal tract bleeding. *Surg Clin North Am* 1991; 71:1259.

43.- Waldron RP, Donovan IA, Drumm J. Emergency presentation and mortality from colorectal cancer patient in the elderly. *Br J Surg* 1986;73:214.

44.- Sandblom P, Saegesser F, Mirkovitch V. Hepatic hemobilia: hemorrhage from the intrahepatic biliary tract: a review. *World J Surg* 1984;8:41.

45.- Marsh WH, Cunninham JT. Endoscopic stent placement for obstructive jaundice secondary to metastatic malignancy. *Am J Gastroenterol* 1992;87:985.

46.- Lillemoe KD, Sauter PK, Pitt HA, Yeo CJ, Cameron JL. Current status of surgical palliation of periampullary carcinoma. *Surg Gynecol Obst* 1993;176:1.

47.- Klimberg S, Hawkins I, Vogel SB. Percutaneous cholecystostomy for acute cholecystitis in high risk patient. *Am J Surg*

1987;153:125.

48.- Pruett TL, Simmons RL. Status of percutaneous catheter drainage of abscesses. *Sur Clin North Am* 1988; 68:89.

HIPERCALCEMIA

La hipercalcemia es el trastorno metabólico más común que pone la vida en peligro y esta asociado con enfermedades neoplásicas. La hipercalcemia ocurre en un porcentaje estimado del 10%-20% de todas las personas con cáncer. Están asociados con mayor frecuencia a la hipercalcemia los carcinomas de seno, pulmón, cabeza y cuello, riñón y algunas malignidades hematológicas, en particular mieloma múltiple.

ENFERMEDADES ASOCIADAS CON HIPERCALCEMIA

- ENFERMEDADES ENDÓCRINAS Y METABÓLICAS
- HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO
- HIPERTIROIDISMO
- FEOCROMOCITOMA
- OSTEOPETROSIS
- HIPERFOSFATASIA INFANTIL
- HIPERCALCEMIA FAMILIAR CON HIPERCALCIURIA
- CANCER
- ENF. INFECCIOSAS
- TUBERCULOSIS
- COCCIDIOIDOMICOSIS
- HIV

ETIOLOGIA DE LA HIPERCALCEMIA

- INSUFICIENCIA RENAL
- ENFERMEDADES GRANULOMATOSAS
- SARCOIDOSIS
- BERILIOSIS
- RELACIONADO A LA DIETA O MEDICAMENTOS
- INTOXICACIÓN → VITAMINA D
- INTOXICACIÓN → VITAMINA A
- SUPLEMENTOS → Ca, LITIO
- SÍNDROME LECHE-ÁLCALI

El diagnóstico e intervenciones oportunas no solo pueden salvar vidas a corto plazo sino que también pueden aumentar el cumplimiento del paciente con respecto al

tratamiento principal y de apoyo y pueden mejorar la calidad de vida. Los niveles normales de calcio sérico son: 9.0-10.3 mg/dL (= 4.5-5.2 mEq/L o 2.25-2.57 mmol/L) para hombres y 8.9-10.2 mg/dL (= 4.4-5.1 mEq/L o 2.22-2.54 mmol/L) para mujeres. La hipercalcemia existe cuando el nivel de calcio sérico excede 11.0 mg/dL (>5.5 mEq/L o 2.74 mmol/L).

El tratamiento se considera urgente entre los pacientes sintomáticos y para aquellos que tienen concentraciones de calcio mayores de 12.0 mg/dL (>6.0 mEq/L o 2.99 mmol/L). Para poder evaluar el calcio de manera óptima, es crucial corregir los valores totales de calcio medidos de los pacientes con el fin de tomar en cuenta la hipoalbuminemia coexistente (o sea, albúmina <4 g/dL).

Corrección del nivel de calcio en pacientes que se presentan concurrentemente con albúmina baja: De cada gramo por decilitro de disminución en albúmina (<4.0 g/dL) las concentraciones de calcio se corrigen mediante la adición de 0.8 mg/dL (o 0.4 mEq/dL o 0.2 mmol/L, dependiendo de las unidades en las que se reporta el calcio) al valor del calcio perico medido.

Mecanismos de hipercalcemia asociada con el cáncer

La causa fundamental de hipercalcemia inducida por el cáncer es el aumento de resorsión ósea con la movilización de calcio hacia el fluido extracelular y, en segundo plano, la evacuación inadecuada de calcio

HIPERCALCEMIA Y CÁNCER
METÁSTASIS ÓSEA EXTENSA: CA DE MAMA
EXCESO DE HORMONA PARATIROIDEA: CÁNCER DE PARATIROIDES
ESTEROIDES
TUMORES OSTEOCLÍSTICOS: CA DE MAMA METASTÁSICO
UNIÓN DE CALCIO A PARAPROTEÍNA EN ESTADO DE HIPERPROTEINEMIA: MIELOMA MÚLTIPLE
MEDICAMENTOS: DIURÉTICOS TIAZÍDICOS, VITAMINAS A Y D.

Se han descrito dos tipos de hipercalcemia inducida por el cáncer: osteolisis por tumor primario o metastático infiltrante de hueso e hipercalcemia humoral de neoplasia maligna mediada por factores circulantes secretados por células malignas sin evidencia de enfermedad que afecta al hueso. La hipercalcemia humoral y la osteolisis local no son exclusivas; ambos mecanismos pueden ser operativos.

Una proteína parecida a la PTH conocida como proteína o péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP) ha sido aislada y caracterizada. PTHrP es una proteína primitiva que parece tener funciones importantes en el transporte de calcio y en biología del desarrollo. PTHrP Comparte una secuencia parcial de amino ácido y homóloga de conformación con PTH normal, se une a los mismos receptores en tejidos diana esqueléticos o renales, y afecta la homeostasis de calcio y de fosfato como lo hace PTH.

Los factores de crecimiento circulantes producidos por los tumores sólidos (especialmente el carcinoma de células escamosas de pulmón, cabeza, cuello y riñón, y cánceres del seno) también pueden mediar la hipercalcemia. Entre los mediadores potenciales se encuentran el factor transformador de crecimiento alfa, el factor transformador de crecimiento beta, la interleuquina-1, los factores de necrosis tumoral (TNF) alfa y beta y la interleuquina-6.

También es posible que las lesiones osteolíticas puedan secretar factores que son los mismos o diferentes de los implicados en la hipercalcemia humoral de neoplasia maligna. Algunos tumores producen prostaglandina E2, un estimulante potente de reabsorción ósea osteoclástica. Las neoplasias hematológicas pueden estimular la reabsorción ósea osteoclástica a través de la producción de citoquinas como TNF (alfa y beta) e interleuquinas 1 y 6, anteriormente denominadas como factor(es) que activa(n) osteoclastos.

CLÍNICA

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE HIPERCALCEMIA RELACIONADO A CANCER
GENERAL: DESHIDRATACIÓN PÉRDIDA DE PESO ANOREXIA PRURITO POLIDIPSIA
NEUROMUSCULAR: FATIGA, LETARGIA DEBILIDAD MUSCULAR HIPORREFLEXIA CONFUSIÓN PSICOSIS CRISIS CONVULSIVAS OBNUBILACIÓN COMA.
GASTROINTESTINAL: NÁUSEA VÓMITO CONSTIPACIÓN ÍLEO.
NEFROUROLOGICAS: POLIURIA INSUFICIENCIA RENAL.
CARDIACO: BRADICARDIA INTERVALO -PR- PROLONGADO ACORTAMIENTO DEL INTERVALO -QT-, ONDA T AMPLIA ARRITMIA ATRIAL o VENTRICULAR

TRATAMIENTO

Prevención

Los individuos que corren el riesgo de desarrollar hipercalcemia pueden ser los primeros en reconocer los síntomas. Se les deberá asesorar en las formas como se manifiesta mas frecuentemente (vea la sección sobre manifestaciones de la hipercalcemia, arriba) y se les deberá proveer de pautas aconsejándoles cuando buscar intervención profesional. Entre las medidas de prevención se encuentran el asegurar un consumo adecuado de fluidos (3-4 litros [100-140 onzas de fluido] diarios si no ha sido contraindicado) y el consumo de sal, control de náusea y vómito, animar a los pacientes a

que caminen y a que se mantengan generalmente en movimiento, poner atención a episodios febriles y a usar cautelosamente, o eliminar, fármacos que puedan complicar el control.

Aunque los intestinos desempeñan una función en la homeostasis normal de calcio, la absorción disminuye por lo general en individuos con hipercalcemia, haciendo innecesaria la restricción de calcio dietética.

Manejo de hipercalcemia

El tratamiento asintomático de la hipercalcemia se enfoca primero a corregir la deshidratación y a aumentar la excreción de calcio renal, seguido de un tratamiento específico hipocalcémico con agentes que inhiben la absorción ósea (p. ej., calcitonina, bisfosfonatos, nitrato de galio y plicamicina). El tratamiento definitivo es el que trata de manera efectiva la malignidad subyacente a la hipercalcemia.

La magnitud de la hipercalcemia es por lo común la base por la cual se determina la necesidad de tratamiento. El tratamiento hipocalcémico inmediato agresivo se garantiza en los pacientes con calcio sérico total corregido de más de 14 mg/dL (>7 mEq/L o 3.5 mmol/L) (vea la sección sobre evaluación de laboratorio que se encuentra en la descripción de este documento). En los pacientes con concentraciones de calcio sérico total corregidas entre 12-14 mg/dL (6-7 mEq/L o 3.0-3.5 mmol/L), las manifestaciones clínicas deberán guiar el tipo de terapia y la urgencia con la que se implementa. [5] La respuesta al tratamiento se indica por medio de la resolución de síntomas atribuibles a la hipercalcemia y por medio de la reducción de concentraciones de calcio sérico y por excreción de calcio urinario y de hidroxiprolina.

El tratamiento agresivo por lo general no se indica para pacientes con hipercalcemia leve (calcio sérico total corregido < 12 mg/dL [<6 mEq/L o 3.0 mmol/L]). Las decisiones claras sobre el tratamiento son problemáticas, sin embargo, para pacientes con hipercalcemia

leve y síntomas coexistentes del sistema nervioso central, especialmente, para pacientes jóvenes en los que la hipercalcemia es por lo general mejor tolerada. Es muy importante evaluar otras causas de la alteración de la función del sistema nervioso central antes de atribuirla únicamente a la hipercalcemia.

El tratamiento hipocalcémico puede proporcionar una mejoría marcada en los síntomas aflictivos. La poliuria, polidipsia, síntomas del sistema nervioso central, náusea y vómito, y estreñimiento tienen una mayor probabilidad de ser controlados con éxito que la anorexia, malestar y fatiga. El control del dolor puede ser mejorado para algunos pacientes que logran normocalcemia. La terapia efectiva para la disminución de calcio por lo general mejora los síntomas, aumenta la calidad de la vida y puede permitir que los pacientes sean controlados en una situación de atención médica subaguda, ambulatoria o doméstica.

Después de haber logrado la normocalcemia, el calcio sérico y el urinario deberán ser monitorizados seriadamente con la frecuencia determinada por la duración anticipada de respuesta en cualquier régimen hipocalcémico en particular.

Hipercalcemia leve

(calcio sérico total corregido <12 mg/dL [<6 mEq/L o 3.0 mmol/L])

La hidratación seguida de observación es una opción para pacientes asintomáticos con tumores que tienen la posibilidad de responder a tratamiento antineoplásico (p. ej., linfoma, cáncer del seno, cáncer ovárico, carcinoma de cabeza y cuello y mielomatosis) si el tratamiento está por ser implementado.

En pacientes sintomáticos o cuando se espera que la respuesta del tumor ocurra lentamente, la terapia hipocalcémica deberá ser implementada para controlar los síntomas y estabilizar la condición metabólica de los pacientes. Las intervenciones auxiliares adicionales deberán ser dirigidas al control de

la náusea y vómito, alentar movilidad, atención a episodios febriles y uso mínimo de medicamentos sedantes.

Hipercalcemia moderada a grave

(calcio perico total corregido igual a 12-14 mg/dL [$6-7$ mEq/L o $3.0-3.5$ mmol/L])

Rehidratación

La rehidratación es el primer paso esencial en el tratamiento de hipercalcemia moderada o grave. Aunque menos del 30% de los pacientes logran normocalcemia con hidratación sola, el reabastecimiento de fluido extracelular, la restauración del volumen intravascular y la diuresis salina son fundamentales en la terapia inicial. La rehidratación adecuada puede requerir 3000-6000 ml de cloruro de sodio 0.9% para una inyección (solución salina normal) en las primeras 24 horas para restaurar el volumen del fluido. La restauración del volumen normal de fluido extracelular incrementará la excreción diaria de calcio urinario en 100-300 mg. La mejoría clínica de la condición mental, la náusea y el vómito, se hace aparente por lo general en un lapso de 24 horas para la mayoría de los pacientes; sin embargo, la rehidratación es una intervención temporal. Si no se anticipan terapias cito reductoras (cirugía, radiación o quimioterapia), se tienen que usar agentes hipocalcémicos para lograr el control a largo plazo.

Diuréticos

Los diuréticos tiacídicos son contraindicados debido a que aumentan la absorción tubular de calcio renal y pueden agravar la hipercalcemia. Los diuréticos del asa (p. ej., furosemda, bumetanida y ácido etacrínico) inducen la hipercalcemia al inhibir la reabsorción de calcio en la rama ascendente del asa de Henle, pero no deberán ser administrados hasta que se logre la expansión de volumen. De lo contrario, los diuréticos del asa pueden exacerbar la pérdida de fluidos, reduciendo aun más la posibilidad de eliminación de calcio. Debido a que la eliminación de sodio y la de calcio están estrechamente relacionadas durante la

diuresis osmótica, los diuréticos del asa reducirán los mecanismos de retorsión tubular proximal para obtener calcio, incrementando la excreción de calcio a 400-800 mg/Día.

Dosis moderadas de furosemida, 20-40 mg cada 12 horas, aumentan la excreción de calcio urinario inducido por soluciones salinas y son útiles en la prevención o control de la sobrecarga de fluido en los pacientes prehidratados adecuadamente. El tratamiento agresivo con furosemida (80-100 mg cada 2-4 horas) es problemático debido a que requiere la administración concurrente de grandes volúmenes de soluciones salinas para prevenir la deshidratación intravascular. Esto a su vez requiere un monitoreo hemodinámico intensivo para impedir la sobrecarga de volumen y descompensación cardíaca así como mediciones seriales frecuentes de volumen urinario y mediciones de electrolitos para prevenir la hipofosfatemia, hipocaliemia y la hipomagnesemia que ponen la vida en peligro.

Algoritmos para el control inicial de la hipercalcemia de neoplasia maligna.

Paciente asintomático con calcio total corregido <12 mg/dL (<6 mEq/L o <3 mmol/L):

hidratación con 3-4 L de solución salina 0.9% en un periodo de 24 horas.

Terapia Antineoplásica

Pacientes sintomáticos con calcio total corregido <12 mg/dL (<6 mEq/L o <3 mmol/L): hidratación con 3-4 L de solución salina 0.9% en un periodo de 24 horas con o sin furosemida calcitonina de salmón a dosis de 4 IU/kg subcutáneamente cada 12 horas.

Oplamicina a 25 microgramos/kg intravenosamente en 15-30 minutos.

Terapia Antineoplásica

Todos los pacientes (con función renal intacta) con calcio total corregido ≥ 12 mg/dL (≥ 6 mEq/L o ≥ 3

mmol/L): hidratación con 4-6 L de solución salina 0.9% en un periodo de 24 horas con 40-160 mg/24 horas de furosemida administrados en dosis divididas (solo después de corregir la deshidratación) calcitonina de salmón a 4 IU/kg subcutáneamente cada 12 horas mas 90 mg de pamidronato intravenosamente en un periodo de 4-24 horas. Oplamicina a 25 microgramos/kg intravenosamente en 15-30 minutos mas 90 mg de pamidronato intravenosamente en un periodo de 4-24 horas. terapia antineoplásica

Inhibición farmacológica de retorsión osteoclástica ósea

Calcitonina

La calcitonina es una hormona peptídica secretada por células especializadas en la tiroides y paratiroides. Su síntesis y secreción normalmente aumentan en respuesta a las altas concentraciones de calcio ionizado y se opone a los efectos fisiológicos de PTH en la reabsorción del calcio tubular renal y óseo; sin embargo, no se sabe si la calcitonina tiene una función importante en la homeostasis de calcio. No obstante, la calcitonina inhibe rápidamente la reabsorción de calcio y fósforo del hueso y disminuye la reabsorción de calcio renal. La calcitonina que se deriva del salmón es mucho mas potente y tiene una duración de actividad mas larga que la hormona humana. Inicialmente se administra subcutáneamente a 4 IU/kg de peso corporal por dosis, administrada subcutánea o intramuscularmente cada 12 horas.

La dosis y el horario de administración pueden aumentarse después de 1 o 2 días a 8 IU/kg cada 12 horas y finalmente a 8 IU/kg cada 6 horas si la respuesta a las dosis bajas no es satisfactoria. Desafortunadamente, la taquifilaxia ocurre comúnmente. Con el uso repetido, el efecto hipocalcémico beneficioso de la calcitonina disminuye, inclusive en los límites superiores recomendados de dosis y horarios, de modo que su efecto de reducir el calcio persiste por tan solo algunos días. Existe evidencia para sugerir que el efecto de

calcitonina en la retorsión ósea puede prolongarse por la administración concomitante de glucocorticoides y que cuando este combinada con bisfosfonatos puede acelerar el comienzo y la duración de la respuesta hipocalcémica.

La calcitonina es por lo general bien tolerada; entre los efectos adversos se encuentran náusea leve, dolor transitorio abdominal de calambres y rubor cutáneo. La calcitonina es más útil dentro de las primeras 24-36 horas de tratamiento de hipercalcemia grave y deberá usarse en conjunto con agentes mas potentes pero de acción más lenta.

Plicamicina

La plicamicina (también llamada mitramicina) es un inhibidor de la síntesis del osteoclasto de RNA. Se ha mostrado que inhibe la retorsión ósea in vitro y es clínicamente efectiva en la presencia o ausencia de metástasis óseas. El comienzo de la respuesta ocurre dentro de 12 horas después de una sola dosis intravenosa de 25-30 microgramos/kg de peso corporal administrada ya sea en forma de infusión corta de 30 minutos o mas larga. La respuesta máxima, sin embargo, no ocurre sino hasta 48 horas después de la administración y puede persistir por 3-7 días o más después de la administración. Se pueden administrar dosis repetidas para mantener el efecto hipocalcémico de la plicamicina pero no deberán ser administradas con una frecuencia mayor de 48 horas para determinar el efecto máximo de disminución de calcio producido por dosis previas. Dosis múltiples pueden controlar la hipercalcemia por varias semanas, pero generalmente ocurre hipercalcemia de rebote sin tratamiento definitivo contra la malignidad subyacente. Aunque el tratamiento de una sola dosis para hipercalcemia es por lo general bien tolerado, produciendo pocos efectos adversos, se ha informado de disfibrinogenemia, y nefrotoxicidad después de dosis únicas (20-25 microgramos/kg).

La administración intravenosa rápida esta

asociada con náusea y vómito. Las dosis elevadas y las dosis repetidas predisponen a trombocitopenia, un trastorno cualitativo de las plaquetas que puede asociarse con una diátesis de sangrado, aumento pasajero de transaminasas hepáticas, nefrotoxicidad (menos eliminación de creatinina, aumento de creatinina perica y BUN, deshecho de potasio y proteinuria), hipofosfatemia, un síndrome que se asemeja a la influenza, reacciones dermatológicas y estomatitis.

Bifosfonatos

Los bifosfonatos son una de las alternativas farmacológicas mas efectivas para el control de la hipercalcemia. Se unen a hidroxapatita en hueso calcificado, haciéndolo resistente a la disolución hidrolítica por medio de fosfatasas, inhibiendo de esta manera tanto la retorsión ósea normal como la anormal. El tratamiento por bifosfonatos reduce el número de osteoclastos en sitios en donde hay retorsión ósea activa y pueden prevenir expansión osteoclástica al inhibir la diferenciación de sus precursores de macrófagos -monocitos. Los bifosfonatos tienen efectos variables en otros aspectos de la remodelación ósea tales como la nueva formación de hueso y mineralización. Con el uso prolongado de etidronato, pueden ocurrir osteomalacia y fracturas patológicas. Por lo contrario, el clodronato, el pamidronato y el alendronato son 10, 100 y 1000 veces, respectivamente, inhibidores mas potentes de retorsión ósea que el etidronato y son clínicamente útiles en dosis que tienen menor posibilidad de afectar adversamente la nueva formación ósea y la mineralización.[33-36] Los médicos clínicos deberán notar que varios bisfosfonatos pueden ser útiles en el tratamiento de hipercalcemia de neoplasia maligna; sin embargo, únicamente el etidronato y el pamidronato están aprobados en los Estados Unidos para esa indicación.

En comparación al etidronato el cual requiere administración diaria por 3 o mas días, el pamidronato se administra una vez en un periodo de 4-24 horas (dosis de 60 mg) o en un periodo de 24 horas (dosis de 90 mg). Con respecto a la reducción de calcio sérico y a la

duración de la respuesta hipocalcémica, el pamidronato (60 mg administrados intravenosamente como una dosis sola en un periodo de 24 horas) ha demostrado ser más efectivo que el etidronato a 7.5 mg/kg de peso corporal por día administrado en un periodo de 2 horas como una infusión intravenosa diaria por 3 días consecutivos.

La dosis y horario de administración óptimos de pamidronato no han sido establecidos; sin embargo, la selección de la dosis puede ser indicada por la gravedad de la hipercalcemia. En el tratamiento de la hipercalcemia moderada (calcio perico corregido <13.5 mg/dL, <6.75 mEq/L o <3.37 mmol/L) 60 mg de pamidronato administrados intravenosamente en un periodo de 24 horas han demostrado ser tan efectivos como 90 mg.[46] Para los niveles de calcio sérico ≥ 13.5 mg/dL, 90 mg administrados en un periodo de 24 horas han demostrado ser seguros y algo más efectivos que 60 mg administrados con el mismo horario de administración.

El comienzo de los efectos del pamidronato se hace aparente en 3-4 días, presentando efectos máximos a los 7-10 días después de comenzado el tratamiento. La duración del efecto puede persistir por 7-30 días. Entre los efectos adversos se encuentran aumento pasajero de la temperatura de pocos grados (1-2 grados C) que ocurren típicamente en 24-36 horas después de la administración y persisten hasta por 2 días en hasta 20% de los pacientes. Otros bifosfonatos (excepto el clodronato) también pueden producir aumento pasajero de la temperatura; la incidencia en el aumento de la temperatura, náusea, anorexia, dispepsia y vómito puede incrementarse por la rapidez de la administración. Un nuevo ataque de hipofosfatemia e hipomagnesemia puede ocurrir; las anomalías que ya estaban presentes en los mismos electrolitos pueden agravarse con el tratamiento. El calcio sérico puede excederse por debajo de la escala normal, y puede causar hipocalcemia (generalmente asintomática). La insuficiencia renal se ha reportado solamente después de

inyección rápida de etidronato y clodronato, pero se deberá evitar una administración rápida con todos los bisfosfonatos. La administración intravenosa de pamidronato ha sido asociada con respuestas de fase aguda, incluyendo recuentos transitoriamente menores de linfocitos periféricos. Se ha informado de reacciones locales (tromboflebitis, eritema y dolor) en el sitio de infusión.

La calcitonina y la plicamicina tienen un efecto hipocalcémico más rápido que los bisfosfonatos; sin embargo, el pamidronato tiene varias ventajas sobre las terapias no basadas en bisfosfonatos. En comparación con la plicamicina, las tasas de respuestas son mayores entre los pacientes tratados con pamidronato. El pamidronato reduce con mayor frecuencia las concentraciones de calcio sérico a índices normocalcémicos que la calcitonina o la plicamicina. Además, el efecto hipocalcémico del pamidronato está relacionado con la dosis y se sostiene después de administración repetida y por lo general persiste por periodos más largos que los producidos por terapias a base de calcitonina o plicamicina. Con respecto a la seguridad, el pamidronato no tiene los efectos tóxicos renales, hepáticos y de plaquetas asociados con la plicamicina.

Nitrato de galio

El nitrato de galio fue desarrollado como agente antineoplásico que por coincidencia demostró producir un efecto hipocalcémico. Se ha demostrado que es superior al etidronato en el porcentaje de pacientes que alcanzan normocalcemia y en la duración de normocalcemia. Entre las desventajas de su uso se encuentran un horario continuo de infusión intravenosa por 5 días (200 mg/metro cuadrado de la superficie corporal/DIA) y el potencial de nefrotoxicidad, particularmente cuando se usa concurrentemente con otros fármacos potencialmente nefrotóxicos (p. ej., aminoglucósidos y anfotericina B) (Hoja informativa del paquete Fujisawa-Ganite, 1991). El nitrato de galio también se ha administrado por inyección subcutánea

diaria para prevenir la retorsión ósea y mantener la masa ósea en pacientes con mielomatosis.

Glucocorticoides

Los glucocorticoides tienen eficacia como agentes hipocalcémicos principalmente en tumores que responden a los esteroides (p. ej., linfomas y mieloma) y en pacientes cuya hipercalcemia está asociada con un aumento de síntesis o consumo de vitamina D (sarcoidosis e hipervitaminosis D). Los glucocorticoides aumentan la excreción de calcio urinario e inhiben la absorción gastrointestinal de calcio mediada por vitamina D. Sin embargo, la respuesta es por lo general lenta; pueden transcurrir de 1-2 semanas antes de que las concentraciones de calcio sérico disminuyan. La hidrocortisona oral (100-300 mg) o su equivalente glucocorticoide pueden ser administrados diariamente; no obstante, las complicaciones relacionadas con el uso de esteroides por largo tiempo limitan su utilidad inclusive entre pacientes que responden.

Fosfato

El fosfato ofrece un tratamiento crónico oral mismamente efectivo para la hipercalcemia leve o moderada. Su utilidad es mayor después de la reducción inicial exitosa de calcio sérico con otros agentes y se deberá reservar probablemente para los pacientes que son concurrentemente hipercalcémicos e hipofosfatémicos. El tratamiento usual es de 250-375 mg por dosis administrada cuatro veces diariamente (1-1.5 g fósforo elemental/DIA) para minimizar la posibilidad de desarrollar hiperfosfatemia.

La administración intravenosa produce un declive rápido en las concentraciones de calcio sérico pero se usa rara vez debido a que existen agentes de antiresorción que son más seguros y efectivos para tratar la hipercalcemia que pone la vida en peligro (calcitonina y plicamicina). La hipotensión, la oliguria, la insuficiencia del ventrículo izquierdo y muerte repentina pueden ocurrir como resultado de administración

intravenosa rápida. Entre las contraindicaciones para el fosfato se encuentran la normofosfatemia, la hiperfosfatemia y la insuficiencia renal. El fosfato oral deberá ser administrado en la menor dosis posible para mantener concentraciones de fósforo menores de 4 mg/dL 1-2 horas después de la administración.

El uso de fosfatos está limitado por la tolerancia individual de cada paciente y la toxicidad; de 25%-50% de los pacientes no puede tolerar los fosfatos orales. La diarrea inducida por los fosfatos orales puede ser inicialmente ventajosa en los pacientes que han experimentado estreñimiento secundario a hipercalcemia; es el efecto adverso que predomina y que limita la dosis para la terapia oral y con frecuencia previene el escalamiento a dosis mayores de 2 g de fosfato neutral por día.

Diálisis

La diálisis es una opción para la hipercalcemia que está complicada por insuficiencia renal. La diálisis peritoneal con fluido dializado libre de calcio puede remover 200-2000 mg de calcio en 24-28 horas y disminuir la concentración de calcio sérico de 3-12 mg/dL (1.5-6 mEq/L o 0.7-3 mmol/L). La eliminación de calcio ultrafiltrable puede exceder la de la urea con intercambios de dializado libre de calcio de 2 L cada uno cada 30 minutos. La hemodiálisis es igualmente efectiva. Debido a que se pierden grandes cantidades de fosfato durante la diálisis y la pérdida de fosfato agrava la hipercalcemia, el fosfato sérico inorgánico deberá ser medido después de cada sesión de diálisis y se deberá añadir fosfato al dializado durante el siguiente intercambio de fluido o a la dieta del paciente. Se recomienda, sin embargo, que el reemplazo de fosfato se limite a la restauración de concentraciones de fosfato sérico inorgánico al nivel normal y no arriba de lo normal.

La amifostina (antes conocida como etiofos y WR-2721) está siendo evaluada en la actualidad como agente mielo protector en

contra de la irradiación ionizante y la quimioterapia alquilante. La amifostina suprime la secreción de PTH, inhibe la retorsión ósea e interfiere con la reabsorción renal tubular de calcio. La hipocalcemia se reportó como una reacción adversa en los primeros estudios clínicos, pero la amifostina puede tener algo de efectividad en el manejo de la hipercalcemia relacionada con el cáncer.

El acetato de octreotide ha mostrado alguna actividad en la hipercalcemia relacionada con el cáncer en dos informes anecdóticos. Se piensa que la octreotide interfiere con la secreción ectópica de PTH u hormonas parecidas a la paratiroidea. La octreotide puede ser útil cuando otras intervenciones fracasan o son inapropiadas. En un informe, la octreotide fue administrada en 150 microgramos subcutáneamente tres veces al día durante seis días. La normocalcemia ocurrió dentro de 24 horas después de la primera dosis y persistió hasta un día después de haberse discontinuado la octreotide.

El manejo farmacológico en el futuro es probable que combine inhibidores osteoclasticos con terapia citotóxica o endocrina. Los estudios que emplean bisfosfonatos orales en combinación con quimioterapia sistémica en pacientes con cáncer del seno avanzado demostraron requisitos reducidos analgésicos y de radioterapia, menos complicaciones y menos progresión de la enfermedad en el grupo de estudio.

Pronóstico

La hipercalcemia por lo general se desarrolla como una complicación tardía de la malignidad; su aparición tiene un significado pronóstico grave. Todavía no esta claro, sin embargo, si la muerte esta relacionada con una crisis hipercalcémica (hipercalcemia no controlada o recurrente progresiva) o con enfermedad avanzada. En la actualidad los agentes hipocalcémicos disponibles tienen poco efecto en la disminución de las tasas de mortalidad entre los pacientes con hipercalcemia de neoplasia maligna. Aunque existe desacuerdo entre los investigadores

que han evaluado la supervivencia entre pacientes con hipercalcemia relacionada con cáncer, se ha observado que el 50% de los pacientes con hipercalcemia mueren en un lapso de 1 mes y el 75% en un lapso de 3 meses después de empezado el tratamiento hipocalcémico. En el mismo estudio, se encontró que los pacientes con hipercalcemia que respondieron al tratamiento antineoplásico específico presentaron una ventaja en la supervivencia ligeramente mayor sobre los que no respondieron. Entre otras variables pronósticas que mostraron una correlación con una mejor duración de supervivencia, se encuentran la concentración de albúmina sérica (correlación directa), concentraciones de calcio sérico después de tratamiento (correlación inversa), y la edad (correlación inversa). En contraste con su modesto efecto en la supervivencia, Ralston y colaboradores observaron tasas de respuesta marcadas pero diferenciales después de los tratamientos hipocalcémicos como un factor del tipo de síntoma. Las mejorías mas substanciales ocurrieron en los síntomas relacionados con las funciones renales y del sistema nervioso central, náusea y vómito y estreñimiento. Los síntomas de anorexia, malestar y fatiga mejoraron, pero menos completamente.[8]

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1) De Vita VT: Cancer, Principles and Practice of Oncology 1997. 5ta ED. Ed Lippincot-Raven, pag: 2486-2493
- 2) Moosa AR, Stephen C: Comprehensive textbook of Oncology 1991, 2da ED. Ed Williams and Wilkins. 1679-1682
- 3) Tintinalli JE, Ruiz E: Emergency Medicine 1996. 4ta ED. Ed International. Pag 133-135
- 4) Manual of Medical Therapeutics of Department of Medicine, Washington University 1996, 9a ED. Ed Masson. Pag 583-89.
1. Coward DD: Hypercalcemia knowledge assessment in patients at risk of

- developing cancer-induced hypercalcemia. *Oncology Nursing Forum* 15(4):471-476, 1988.
2. Calafato A, Jessup AL.: Body fluid composition, alteration in: hypercalcemia. In: McNally JC, Somerville ET, Miaskowski C, et al., Eds.: *Guidelines for Oncology Nursing Practice*. Philadelphia: WB Saunders Company, 2nd Edition, 1991, pp 397-401.
 3. Twycross RG, Lack SA: *Therapeutics in Terminal Cancer*. London: Pitman Publishing Ltd., 1984.
 4. Coombes RC, Ward MK, Greenberg PB, et al.: Calcium metabolism in cancer: studies using calcium isotopes and immunoassays for parathyroid hormone and calcitonin. *Cancer* 38(5):2111-2120, 1976.
 5. Bilezikian JP: Management of acute hypercalcemia. *New England Journal of Medicine* 326(18):1196-1203, 1992.
 6. Theriault RL: Hypercalcemia of malignancy: pathophysiology and implications for treatment. *Oncology (Huntington NY)* 7(1): 47-50, 1993.
 7. Mundy GR: Pathophysiology of cancer-associated hypercalcemia. *Seminars in Oncology* 17(2, Suppl 5): 10-15, 1990.
 8. Ralston SH, Gallacher SJ, Patel U., et al.: Cancer-associated hypercalcemia: morbidity and mortality. Clinical experience in 126 treated patients. *Annals of Internal Medicine* 112(7): 499-504, 1990.
 9. Ritch PS: Treatment of cancer-related hypercalcemia. *Seminars in Oncology* 17(2, Suppl 5): 26-33, 1990.
 10. Suki WN, Yium JJ, Von Minden M, et al.: Acute treatment of hypercalcemia with furosemide. *New England Journal of Medicine* 283(16): 836-840, 1970.
 11. Ignoffo RJ, Tseng A: Focus on pamidronate: a biphosphonate compound for the treatment of hypercalcemia of malignancy. *Hospital Formulary* 26(10): 774-786, 1991.
 12. Binstock ML, Mundy GR: Effect of calcitonin and glucocorticoids in combination on the hypercalcemia of malignancy. *Annals of Internal Medicine* 93(2): 269-272, 1980.
 13. Thiebaud D, Jacquet AF, Burckhardt P: Fast and effective treatment of malignant hypercalcemia: combination of suppositories of calcitonin and a single infusion of 3-amino-1-hydroxypropylidene-1-bisphosphonate. *Annals of Internal Medicine* 150(10): 2125-2128, 1990.
 14. Ralston SH, Gallacher SJ, Dryburgh FJ, et al.: Treatment of severe hypercalcaemia with mithramycin and amino hydroxypropylidene bisphosphonate. *Lancet* 2(8604): 277, 1988.
 15. Parsons V, Baum M, Self M: Effect of mithramycin on calcium and hydroxyproline metabolism in patients with malignant disease. *British Medical Journal* 1(538): 474-477, 1967.
 16. Kennedy BJ: Metabolic and toxic effects of mithramycin during tumor therapy. *American Journal of Medicine* 49(4): 494-503, 1970.
 17. Perlia CP, Gubisch NJ, Wolter J, et al.: Mithramycin treatment of hypercalcemia. *Cancer* 25(2): 389-394, 1970.
 18. Ashby MA, Lazarchick J: Acquired dysfibrinogenemia secondary to mithramycin toxicity. *American Journal of the Medical Sciences* 292(1): 53-55, 1986.
 19. Benedetti RG, Heilman KJ, Gabow PA: Nephrotoxicity following single dose mithramycin therapy. *American Journal of Nephrology* 3(5): 277-278, 1983.
 20. Fillastre JP, Maitrot J, Canonne MA, et al.: Renal function and alterations in plasma electrolyte levels in normocalcaemic and hypercalcaemic patients with malignant diseases, given an intravenous infusion of mithramycin. *Chemotherapy* 20(5): 280-295, 1974.
 21. Purpora D, Ahern MJ, Silverman N: Toxic epidermal necrolysis after mithramycin. *New England Journal of Medicine* 299(25): 1412, 1978.
 22. Bashir Y, Tomson CR: Cardiac arrest associated with hypokalaemia in a patient receiving mithramycin. *Postgraduate Medical Journal* 64(749): 228-229, 1988.
 23. Ahr DJ, Scialla SJ, Kimball DB: Acquired

- platelet dysfunction following mithramycin therapy. *Cancer* 41(2): 448-454, 1978.
24. Margileth DA, Smith FE, Lane M: Sudden arterial occlusion associated with mithramycin therapy. *Cancer* 31(3): 708-712, 1973.
 25. Bisaz S, Jung A, Fleisch H: Uptake by bone of pyrophosphate, diphosphonates and their technetium derivatives. *Clinical Science and Molecular Medicine* 54(3): 265-272, 1978.
 26. Chambers TJ: Diphosphonates inhibit bone resorption by macrophages in vitro. *Journal of Pathology* 132(3): 255-262, 1980.
 27. Cecchini MG, Fleisch H: Bisphosphonates in vitro specifically inhibit, among the hematopoietic series, the development of the mouse mononuclear phagocyte lineage. *Journal of Bone and Mineral Research* 5(10): 1019-1027, 1990.
 28. Cecchini MG, Felix R, Fleisch H, et al.: Effect of bisphosphonates on proliferation and viability of mouse bone marrow-derived macrophages. *Journal of Bone and Mineral Research* 2(2): 135-142, 1987.
 29. McCloskey EV, Yates AJ, Beneton MN, et al.: Comparative effects of intravenous diphosphonates on calcium and skeletal metabolism in man. *Bone* 8(Suppl 1): S35-S41, 1987.
 30. Flora L, Hassing GS, Cloyd GG, et al.: The long-term skeletal effects of EHDP in dogs. *Metabolic Bone Disease and Related Research* 3(4-5): 289-300, 1981.
 31. King WR, Francis MD, Michael WR: Effect of disodium ethane-1-hydroxy-1, 1-diphosphonate on bone formation. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 78: 251-270, 1971.
 32. Mautalen C, Gonzalez D, Blumenfeld EL, et al.: Spontaneous fractures of uninvolved bones in patients with Paget's disease during unduly prolonged treatment with disodium etidronate (EHDP). *Clinical Orthopaedics and Related Research* 207: 150-155, 1986.
 33. Fleisch H: Bisphosphonates: pharmacology and use in the treatment of tumour-induced hypercalcaemic and metastatic bone disease. *Drugs* 42(6): 919-944, 1991.
 34. Fenton AJ, Gutteridge DH, Kent GN, et al.: Intravenous aminobisphosphonate in Paget's disease: clinical, biochemical, histomorphometric and radiological responses. *Clinical Endocrinology (Oxford)* 34(3): 197-204, 1991.
 35. Adamson BB, Gallacher SJ, Byars J, et al.: Mineralisation defects with pamidronate therapy for Paget's disease. *Lancet* 342(8885): 1459-1460, 1993.
 36. Boyce BF, Adamson BB, Gallacher SJ, et al.: Mineralisation defects after pamidronate for Paget's disease. *Lancet* 343(8907): 1231-1232, 1994.
 37. Nussbaum SR, Warrell RP, Rude R, et al.: Dose-response study of alendronate sodium for the treatment of cancer-associated hypercalcemia. *Journal of Clinical Oncology* 11(8): 1618-1623, 1993.
 38. Zysset E, Ammann P, Jenzer A, et al.: Comparison of a rapid (2-h) versus a slow (24-h) infusion of alendronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy. *Bone and Mineral* 18(3): 237-249, 1992.
 39. Rizzoli R, Buchs B, Bonjour JP: Effect of a single infusion of alendronate in malignant hypercalcaemia: dose dependency and comparison with clodronate. *International Journal of Cancer* 50(5): 706-712, 1992.
 40. Singer FR, Ritch PS, Lad TE, et al.: Treatment of hypercalcemia of malignancy with intravenous etidronate: a controlled, multicenter study: the Hypercalcemia Study Group. *Archives of Internal Medicine* 151(3): 471-476, 1991.
 41. Jacobs TP, Gordon AC, Silverberg SJ, et al.: Neoplastic hypercalcemia: physiologic response to intravenous etidronate disodium. *American Journal of Medicine* 82(2A): 42-50, 1987.
 42. Ryzen E, Martodam RR, Troxell M, et al.: Intravenous etidronate in the management of malignant hypercalcemia. *Archives of Internal Medicine* 145(3): 449-452, 1985.

43. Sawyer N, Newstead C, Drummond A, et al.: Fast (4-h) or slow (24-h) infusions of pamidronate disodium (aminohydroxypropylidene diphosphonate (APD)) as single shot treatment of hypercalcaemia. *Bone and Mineral* 9(2): 121-128, 1990.
44. Ralston SH, Gallacher SJ, Patel U, et al.: Comparison of three intravenous bisphosphonates in cancer-associated hypercalcemia. *Lancet* 2(8673): 1180-1182, 1989.
45. Gulcalp R, Ritch P, Wiernik PH, et al.: Comparative study of pamidronate disodium and etidronate disodium in the treatment of cancer-related hypercalcemia. *Journal of Clinical Oncology* 10(1): 134-142, 1992.
46. Nussbaum SR, Younger J, Vandepol CJ, et al.: Single-dose intravenous therapy with pamidronate for the treatment of hypercalcemia of malignancy: comparison of 30-, 60-, and 90-mg dosages. *American Journal of Medicine* 95(3): 297-304, 1993.
47. Elomaa I, Blomqvist C, Porkka L, et al.: Diphosphonates for osteolytic metastases. *Lancet* i(8438): 1155-1156, 1985.
48. Burckhardt P, Thiebaud D, Pery L, et al.: Treatment of tumor-induced osteolysis by APD. *Recent Results in Cancer Research* 116: 54-66, 1989.
49. Bounameaux HM, Schifferli J, Montani JP, et al.: Renal failure associated with intravenous diphosphonates. *Lancet* 1(8322): 471, 1983.
50. Ostenstad B, Andersen OK: Disodium pamidronate versus mithramycin in the management of tumour-associated hypercalcemia. *Acta Oncologica* 31(8): 861-864, 1992.
51. Ralston SH, Gardner MD, Dryburgh FJ, et al.: Comparison of aminohydroxypropylidene diphosphonate, mithramycin, and corticosteroids/calcitonin in the treatment of cancer-associated hypercalcaemia. *Lancet* 2(8461): 907-910, 1985.
52. van Holten-Verzantvoort AT, Bijvoet OL, Cleton FJ, et al.: Reduced morbidity from skeletal metastases in breast cancer patients during long-term bisphosphonate (APD) treatment. *Lancet* 2(8566): 983-985, 1987.
53. Warrell RP, Lovett D, Dilmanian FA, et al.: Low-dose gallium nitrate for prevention of osteolysis in myeloma: results of a pilot randomized study. *Journal of Clinical Oncology* 11(12): 2443-2450, 1993.
54. Tashjian AH, Voelkel EF, Levine L: Effects of hydrocortisone on the hypercalcemia and plasma levels of 13,14-dihydro-15-keto-prostaglandin E2 in mice bearing the HSDM1 fibrosarcoma. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 74(1): 199-207, 1977.
55. Mundy GR, Rick ME, Turcotte R, et al.: Pathogenesis of hypercalcemia in lymphosarcoma cell leukemia: role of an osteoclast activating factor-like substance and a mechanism of action for glucocorticoid therapy. *American Journal of Medicine* 65(4): 600-606, 1978.
56. Ralston SH, Fogelman I, Gardiner MD, et al.: Relative contribution of humoral and metastatic factors to the pathogenesis of hypercalcemia in malignancy. *British Medical Journal Clinical Research Edition* 288(6428): 1405-1408, 1984.
57. Potts JT: Diseases of the parathyroid gland and other hyper- and hypocalcemic disorders. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, et al. Eds.: *Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill, 1994, pp 2151-2171.
58. Massry SG, Mueller E, Silverman AG, et al.: Inorganic phosphate treatment of hypercalcemia. *Archives of Internal Medicine* 121(4): 307-312, 1968.
59. Hebert LA, Lemann J, Petersen JR, et al.: Studies of the mechanism by which phosphate infusion lowers serum calcium concentration. *Journal of Clinical Investigation* 45(12): 1886-1894, 1966.
60. Shackney S, Hasson J: Precipitous fall in serum calcium, hypotension, and acute renal failure after intravenous phosphate therapy for hypercalcemia: report of two cases. *Annals of Internal Medicine* 66(5): 906-916, 1967.
61. Goldsmith RS, Ingbar SH: Inorganic phosphate treatment of hypercalcemia of

- diverse etiologies. *New England Journal of Medicine* 274(1): 1-7, 1966.
62. Nolph KD, Stoltz M, Maher JF: Calcium free peritoneal dialysis: treatment of vitamin D intoxication. *Archives of Internal Medicine* 128(5): 809-814, 1971.
 63. Cardella CJ, Birkin BL, Rapoport A: Role of dialysis in the treatment of severe hypercalcemia: report of two cases successfully treated with hemodialysis and review of the literature. *Clinical Nephrology* 12(6): 285-290, 1979.
 64. Schreiner GE, Teehan BP: Dialysis of poisons and drugs - annual review. *Transactions - American Society for Artificial Internal Organs* 18(0): 563-599, 1972.
 65. Stoltz ML, Nolph KD, Maher JF: Factors affecting calcium removal with calcium-free peritoneal dialysis 78(3): 389-398, 1971.
 66. Seyberth HW, Segre GV, Morgan JL, et al.: Prostaglandins as mediators of hypercalcemia associated with certain types of cancer. *New England Journal of Medicine* 293(25): 1278-1283, 1975.
 67. Seyberth HW, Segre GV, Hamet P, et al.: Characterization of the group of patients with the hypercalcemia of cancer who respond to treatment with prostaglandin synthesis inhibitors. *Transactions - American Society for Artificial Internal Organs* 89: 92-104, 1976.
 68. Coombes RC, Neville AM, Bondy PK, et al.: Failure of indomethacin to reduce hydroxyproline excretion or hypercalcemia in patients with breast cancer. *Prostaglandins* 12(6): 1027-1035, 1976.
 69. Brenner DE, Harvey HA, Lipton A, et al.: A study of prostaglandin E₂, parathormone, and response to indomethacin in patients with hypercalcemia of malignancy. *Cancer* 49(3): 556-561, 1982.
 70. Lad TE, Mishoulam HM, Shevrin DH, et al.: Treatment of cancer-associated hypercalcemia with cisplatin. *Archives of Internal Medicine* 147(2): 329-332, 1987.
 71. Warrell RP: Etiology and current management of cancer-related hypercalcemia. *Oncology (Huntington NY)* 6(10): 37-43, 1992.
 72. List A.: Malignant hypercalcemia: the choice of therapy. *Archives of Internal Medicine* 151(3): 437-438, 1991.
 73. Warrell RP, Israel R, Frisone M, et al.: Gallium nitrate for acute treatment of cancer-related hypercalcemia: a randomized, double-blind comparison to calcitonin. *Annals of Internal Medicine* 108(5): 669-674, 1988.
 74. Blomqvist CP: Malignant hypercalcemia -- a hospital survey. *Acta Medica Scandinavica* 220(5): 455-463, 1986.
 75. Mundy GR, Martin TJ.: The hypercalcemia of malignancy: pathogenesis and management. *Metabolism* 31(12): 1247-1277, 1982.
 76. Fiske RA, Heath DA, Bold AM: Hypercalcaemia -- a hospital survey 49(196): 405-418, 1980.

SÍNDROME DE VENA CAVA SUPERIOR

El síndrome de vena cava superior (SVCS), es la expresión clínica de la obstrucción del flujo sanguíneo a través de la vena cava superior. Los síntomas y signos pueden desarrollarse súbita o gradualmente, dependiendo si la integridad del vaso es comprimida, invadida, o trombosada por procesos diferentes procesos extrínsecos del mediastino superior, o intrínsecos del vaso.

La primera descripción patológica, de la VCS, se hizo por William Hunter en 1957, en un paciente con aneurisma aórtico de etiología sífilítica. En 1954, Schechter revisó 274 casos bien documentados, de SVCS y los reportó en la literatura; 40% de ellos fueron debidos a aneurisma sífilítico o mediastinitis tuberculosa. Estas entidades han disminuido en países desarrollados y hoy en día, el cáncer de pulmón es la causa más común en el 70% de los pacientes con SVCS.

ONCOANATOMIA

La VCS es el vaso mayor de drenaje venoso sanguíneo de la cabeza, cuello, extremidades superiores y parte superior del tórax. Esta se localiza en el mediastino medio y está rodeada relativamente por estructuras rígidas como el esternón, tráquea, bronquio derecho, aorta, arteria pulmonar, y ganglios linfáticos perihiliares y paratraqueales. La VCS, se extiende de la unión de las venas innominadas a la aurícula derecha por una distancia de 6 a 8 cm. Los 2 cm distales de la VCS, están dentro del saco epicárdico, con un punto de fijación relativa de la vena cava a la deflexión pericárdica.

La vena ázigos, el mayor vaso auxiliar entra a la vena cava por la cara posterior, justo debajo de la deflexión pericárdica, la VCS mantiene una presión baja, ésta es completamente circunscrita por vasos linfáticos que drenan el tórax y todas las estructuras de la cavidad torácica derecha y de la parte inferior izquierda del tórax.

La vena ázigos auxiliar está también rodeada por ganglios y vasos linfáticos paratraqueales. Otras estructuras críticas en el mediastino como el bronquio mediano, el esófago y la médula espinal, pueden comprometerse en algunos procesos y pueden determinar obstrucción de la VCS.

Cuando la VCS es total o parcialmente obstruida, una extensa circulación colateral es desarrollada, la vena ázigos es la vía alternativa más importante. Los estudios realizados en perros ligando la VCS sobre la vena ázigos, determinan muerte súbita, no así si se liga bajo de ella, dado que puede establecerse una circulación colateral. Otro sistema de circulación colateral son las venas mamarias internas, las venas torácicas laterales, las venas paraespinales, y las venas esofágicas.

Las venas subcutáneas son importantes vías alternas y su dilatación en el cuello y tórax es un hallazgo típico en el SVCS. A pesar de la existencia de estas vías colaterales, la presión

venosa permanece elevada en el compartimiento superior y llegar hasta 200 a 500 cm H₂O en casos severos de SVCS.

ETIOLOGIA

El síndrome usualmente tiene un comienzo insidioso, y con progresión típica de signos y síntomas. La revisión de los datos de tres series recientes muestran que la disnea es el síntoma más común, los síntomas y signos de este síndrome son: edema y plétora de cara cuello y parte superior del tórax, insuficiencia respiratoria, tos, estridor, ronquera y dolor torácico; edema conjuntival con sin proptosis; dilatación de venas colaterales en cuello y parte superior del tórax.

Algunos de estos síntomas y signos pueden ser agravados por cambios de posición, actividad física, y el decúbito supino. Otras manifestaciones son: somnolencia, convulsiones, cefalea, cianosis, hemoptisis, vértigo, acúfenos, hemorragias retinianas, disfagia. Las enfermedades malignas son la principal causa de SVCS, aproximadamente 78-86% son de etiología tumoral, en diferentes series.

El cáncer de pulmón fue diagnosticado en el 65% de 415 pacientes analizados en estas series. Armstrong y Pérez, en un análisis retrospectivo de 4100 casos identificó 2.4% de casos que desarrollaron SVCS. Salsali observó SVCS en 4.2% de los 4960 casos de cáncer de pulmón estudiados, y 80% de ellos lo tuvieron en el pulmón derecho (relación 4:1).

SINTOMAS DEL SÍNDROME DE VENA CAVA SUPERIOR

Disnea:	63%
Eritema, edema facial	50%
Tos	24%
Edema del brazo	18%
Dolor torácico	15%
Disfagia	9%

SIGNOS DEL SINDROME DE VENA CAVA SUPERIOR	
DISNEA	78%
INGURGITACION YUG.	78%
EDEMA FACIAL	78%
RED V. COLATERAL	75%
EDEMA DE MIEMBRO SUPERIOR DERECHO	66%
DISFONIA	33%
CIANOSIS	28%
SINDROME DE HORNER	8%
PARALISIS FRENICO	7.5%
DISFAGIA	5%
ENSANCHAMIENTO MEDIASTINAL	88.6%
DERRAME PLEURAL	16%
ELEVACION DEL HEMIDIAFRAGMA	7.5%
TUMOR EN LOBULO SUPERIOR DERECHO	7.5%
METASTASIS CONTRALATERAL	5.5%
ATELECTASIA PULMONAR	2.8%
TUMOR HILIAR DERECHO	4.7%

FUENTE: ROBLES, Revista Médica del IMSS (MEXICO) 1985 No.- 23, 115121

El cáncer pulmonar de células pequeñas es el más común subtipo histológico y este se encontró en el 38% de los pacientes que habían tenido cáncer de pulmón y SVCS. Según otra serie con cáncer de células pequeñas, 11.5% de un total de 225 pacientes consecutivos, que tenían SVCS. La segunda causa más común de SVCS es el carcinoma de células escamosas encontrado en el 26% de los casos.

El linfoma que se presenta en mediastino fue la otra causa de SVCS en el 8% de los casos, dependiendo de las diferentes series, de estos el 64% fueron linfomas difusos de células grandes, 33% eran linfomas linfoblásticos y 3% era linfoma folicular de células grandes. El Linfoma de Hodgkin, comúnmente envuelve el mediastino, pero rara vez causa SVCS. Entre otras entidades neoplásicas que causan SVCS están el timoma y el tumor de células germinales. El cáncer de mama es la más

común causa metastásica de SVCS, y menos frecuentemente el cáncer de próstata y el neuroblastoma.

ETIOLOGIA DEL SINDROME DE VENA CAVA SUPERIOR	
CAUSA	%
CARCINOMA BRONCOGENO	59.7
LINFOMAS	14.6
CANCER DE MAMA	4.8
SEMINOMA MEDIASTINAL	4.8
CANCER TIROIDES	3.6
TIMOMA	3.6
CANCER RENAL	2.4
ADENOCARCINOMA DE CARINA	1.2
CANCER DE ESOFAGO	1.2
METASTASIS DE I DESCONOCIDO	1.2
SCHWANOMA	1.2
BOCIO INTRATORACICO	1.2

FUENTE: ROBLES, Revista Médica del IMSS (MEXICO) 1985 No.- 23, 115121

Entre las condiciones no malignas que causan SVCS, no son tan raras como previamente se había reportado, cuando los datos se colectan de un hospital general, pues solo el 22% tienen origen neoplásico.

La histoplasmosis, el aneurisma aórtico, el quiste broncogénico, la enfermedad de Behcet, el bocio intratorácico, una fistula coronaria congénita a la aurícula derecha, hematomas post-traumáticos, las derivaciones ventrículo - auriculares por hipertensión intracraneal, yatrogenia con comunicación de Glenn (VCS-Arteria Pulmonar Derecha), mixoma atrial, enfisema mediastínico y la fibrosis mediastinal idiopática son entidades frecuentes en el SVCS. Otra etiología es la trombosis de VCS, secundarios al uso de catéteres centrales o marcapasos.

El SVCS es raro en niños y tiene un diferente espectro etiológico. Los factores causales son fundamentalmente iatrogénicos (70%),

secundarios a cirugía cardiovascular por enfermedad congénita cardíaca, shunts auriculoventriculares post-cirugía en hidrocefalia, y cateterización para nutrición parenteral. Los tumores mediastinales son raros en niños (15%) el un tercio son granulomas benignos y los dos tercios son linfomas.

Según otra serie del St. Jude Children's Research Hospital, la etiología del SVCS es: Linfoma no Hodgkin 50%, 25% leucemia linfoblástica, 12.5% Enfermedad de Hodgkin, 6,25%5 fueron neuroblastomas y 6,25% fueron tumores del saco vitelino. Muchos de los niños que tenían SVCS, en el curso de su enfermedad presentaban recurrencia.

DIAGNOSTICO

El SVCS, había sido considerado por mucho tiempo una emergencia médica, fue una práctica común aplicar inmediatamente del diagnóstico radioterapia con altas dosis fraccionadas, algunas veces antes del diagnóstico histológico de la lesión primaria. Los procedimientos diagnósticos como la broncoscopia, mediastinoscopia, toracotomía y biopsia de ganglios linfáticos supraclaviculares fueron obviados en presencia de SVCS. Esta filosófica forma de tratar el SVCS ha sido cambiada recientemente. La irradiación de una lesión antes del diagnóstico histológico evita una adecuada evaluación en más de la mitad de los pacientes.

La quimioterapia con multidroga algunas veces combinada con radioterapia es potencialmente curativa para carcinoma de células pequeñas de pulmón y linfoma no Hodgkin, cuando se presentan como SVCS. La práctica corriente usando diferentes modalidades para diferentes causas primarias de SVCS hace que el diagnóstico histológico sea importantísimo.

La identificación clínica del SVCS es simple, por que los signos y síntomas son evidentes, la radiografía de tórax, determinará la presencia

de una masa mediastinal en la mayoría de los pacientes, (84% de casos). Los hallazgos radiológicos más comunes son: engrosamiento del mediastino superior y derrame pleural.

La tomografía axial computarizada, provee más información y detalles acerca del SVCS. Sus tributarias y otras estructuras importantes como los bronquios y demás. Una información adicional es necesaria por que al comprometer estas estructuras requiere una pronta terapia para disminuir la presión. La flebografía digital tomográfica tiene mayor utilidad que la tomografía computarizada sola, en el SVCV:

- 1.- Tiene mejor detalle de las estructuras intratorácicas y la anatomía musculoesquelética.
- 2.- Adecuada identificación del sitio y extensión de los trombos obstructivos en el Síndrome de vena cava superior y la compresión extrínseca o invasión por masas mediastinales.
- 3.- Buena opacificación con contraste de los troncos venosos y circulación colateral suficiente, par definir conductas quirúrgicas terapéuticas.
- 4.- Sirve de guía para punción biopsia percutánea.
- 5.- Sirve de guía para planificar la radioterapia.
- 6.- Sirve de monitoreo de la efectividad de la terapia (parámetro de tratamiento).

La resonancia magnética no ha sido suficientemente investigada, pero parece ser promisoría, sobre todo por que es un método no invasivo.

La venografía con contraste provee importante información sobre si la VCS está totalmente obstruida o tiene una compresión extrínseca. Además permite planificar una cirugía derivativa (bay pass). Algunos autores sin embargo consideran contraindicado este procedimiento. Este, da importante información sobre anatomía y cambios locales de circulación pero no ayuda a definir el diagnóstico histopatológico.

Otro medio diagnóstico no invasivo constituye la venografía con contraste (Tc 99), sin embargo este método determina la presencia de lesiones no bien definidas y la circulación colateral. La biopsia de médula ósea provee diagnóstico en algunos casos de linfoma, o carcinoma de células pequeñas del pulmón

La mediastinoscopia tiene una alta tasa de éxito, como método diagnóstico, pero la tasa de complicaciones puede ser también importante, desde 0 hasta 66% según las series. Finalmente la toracotomía está indicada si todos los otros procedimientos.

TRATAMIENTO

El objetivo principal del tratamiento del SVCS, es el alivio de los síntomas y tratar la patología primaria que desencadena el síndrome. El Linfoma no Hodgkin, el carcinoma de células pequeñas del pulmón y el tumor de células germinales constituyen casi la mitad de las causas de SVCS.

CARCINOMA DE CELULAS PEQUEÑAS DEL PULMON.-

Una combinación de quimioterapia y radioterapia, o quimioterapia sola o radioterapia sola, se ha ensayado en el manejo del SVCS. Con la radioterapia sola como tratamiento la remisión de los síntomas al rededor de los 7 días de tratamiento fue del 64% de casos, en la segunda modalidad es decir quimioterapia sola la respuesta fue del 100%, y del 83% cuando la terapia fue combinada. Pero el tipo de tratamiento no influye en la recurrencia local ni en la sobrevida. Se deduce que no hay ventaja de combinar radioterapia con quimioterapia sola en el tratamiento de enfermedad limitada por carcinoma de células pequeñas del pulmón. De otro lado una buena respuesta a la quimioterapia puede inducir a evitar la radioterapia a un gran volumen de tejido pulmonar. Cuando se administra quimioterapia, debe evitarse administrar esta en el brazo afectado, y se prefiere venas de los miembros inferiores.

LINFOMA NO HODGKIN.- El MD. Anderson es el centro con mayor experiencia de tratamiento del SVCS secundario a Linfoma no Hodgkin, se han utilizado tres modalidades de tratamiento, estas son: quimioterapia sola, quimioterapia y radioterapia, radioterapia sola. Todos los pacientes tuvieron alivio de los síntomas del SVCS a las dos semanas de tratamiento. No hubo diferencia en función del tipo de tratamiento. 81% presentaron remisión completa, la recurrencia se presentó en el 27% de casos, tratados con radioterapia sola, y en 23% de los que recibieron quimioterapia y radioterapia. La mediana de sobrevida es de 21 meses, los pacientes con linfoma linfoblástico presentaron remisión completa, pero la recidiva fue también alta.

La presencia de disfagia, ronquera o estridor fueron los mas importantes factores de mal pronóstico en los pacientes con SVCS secundario a linfoma. Estos datos sugieren que el SVCS secundario a linfoma es raramente una emergencia que requiere tratamiento antes de hacer el diagnóstico histológico. Este centro recomienda elegir el tratamiento una vez establecida la etiología del síndrome, y sugieren que la quimioterapia es el tratamiento de elección, por que esta provee un adecuado control local y sistémico. Además sugieren que la radioterapia local para consolidación está indicada en lesiones mediastinales mayores a 10 cm. Por linfoma de células grandes.

CAUSAS NO MALIGNAS.- Los pacientes con SVCS de causas no malignas, generalmente tienen varios síntomas mucho antes de que el SVCS sea establecido, además su sobrevida es muy prolongada, la diferencia es sustancia en términos de sobrevida: 9 años y 5 meses para enfermedad benigna o cáncer de pulmón respectivamente. Dependiendo de las series el 75% de los casos tenían un granuloma mediastinal atribuido a histoplasmosis. Varios pacientes presentaron el síndrome en forma insidiosa y generalmente son pacientes jóvenes. Estos casos, tienen buen pronóstico

dado que la mediastinitis fibrosa no amerita resolución quirúrgica. Este procedimiento estaría indicado en aquellos casos de SVCS súbito o que persiste después de 6-12 meses y hay compromiso de algún vaso colateral.

En los pacientes con histoplasmosis el ketokonazol previene el desarrollo de un SVCS.

OBSTRUCCIÓN INDUCIDA POR CATETER.-

El mecanismo probable de obstrucción en este caso es usualmente trombosis. La estreptoquinasa, la uroquinasa, o plasminógeno puede causar lisis de los trombos en etapas tempranas. La heparina y los anticoagulantes pueden reducir la extensión de los trombos y prevenir su progresión. La remoción del cateter es lo más importante.

RADIOTERAPIA

En pacientes con SVCS, como complicación de un carcinoma de células pequeñas del pulmón, tradicionalmente la radioterapia es el tratamiento primario, con una alta probabilidad de aliviar los síntomas y signos, pero el pronóstico de estos pacientes es pobre. Según las series, la sobrevida de estos pacientes es de 17% a un año, y del 2% a 2 años.

Las recientes revisiones del tema, sugieren que solo raras veces el SVCS es considerado como, una emergencia absoluta, que requiere tratamiento sin un diagnóstico específico. El síndrome puede ser una manifestación temprana de infiltración a otras estructuras del tórax, solo en estos casos el tratamiento con radioterapia no debería ser demorado.

El esquema de tratamiento es de 330-400 cGy en 2 o 4 fracciones inicialmente, y luego un fraccionamiento convencional de 3000 a 5000 cGy.

Con esa dosis inicial se observa una rápida disminución de los síntomas. El alivio se observó antes de las dos semanas de tratamiento en el 70% de los casos con la dosis inicial y en el 56% de los pacientes

tratados con las dosis convencionales, las cuales no son estadísticamente significativas. El campo de radiación en pacientes con SVCS, en tumores grandes debería tener márgenes apropiados e incluir a los ganglios mediastinales, hiliares y supraclaviculares

ANGIOPLASTIA CON TRANSILUMINACION

Es una técnica utilizada para abrir o mantener un flujo adecuado en el SVCS después de radioterapia a dosis de máxima tolerancia. En casos de SVCS inducido por catéteres, administrando un agente trombolítico podría ser terapéuticamente eficaz.

CIRUGIA

La experiencia con puentes o injertos en SVCS es limitada, se usan autoinjertos de vasos de similar tamaño. La vena safena y un injerto en espiral se ha propuesto como tratamiento con un 78% de eficacia. Otra alternativa es el uso de prótesis de dacron. El injerto preferido es entre la vena innominada o yugular en el lado izquierdo o de la apéndice auricular en el lado derecho con anastomosis término-terminal.

De todas formas la indicación de cirugía en SVCS es solo cuando otras técnicas de tratamiento han fracasado, así mismo solo los bocios retroesternales y los aneurismas aórticos pueden ser indicación de cirugía urgente.

TERAPIA TROMBOLITICA.- Esta modalidad de tratamiento es aplicable en los casos de SVCS inducido por catéteres. Una revisión de la respuesta del SVCS, a la terapia con agente trombolíticos, evidenció que ésta es efectiva en el 73% de casos, según una serie de la Cleveland Clinic. La uroquinasa es más efectiva que la estreptoquinasa, y una demora de 5 días en la administración del tratamiento, determina una falla al tratamiento.

MEDIDAS GENERALES.- El reposo en

cama, en posición semifowler, la administración de oxígeno, pueden reducir el gasto cardíaco y la presión venosa. El uso de diuréticos y una dieta pobre en sal reducen el edema, y puede tener un efecto paliativo inmediato, pero el riesgo de trombosis aumenta con la deshidratación. El uso de corticoides ha demostrado beneficio, por que disminuyen el proceso inflamatorio tumoral y secundario a la radioterapia. Se utilizan dosis de 6-10 gm de Dexametasona IV cada 6 horas, como una medida paliativa, en pacientes muy sintomáticos. La manipulación con alambre de metal, en casos de trombosis puede ayudar en casos de SVCS secundaria a catéteres por nutrición parenteral.

El estudio de una masa mediastínica, se inicia con estudio radiológico del tórax, posteriormente esofagograma con trago de bario, lo cual puede determinar cuatro posibilidades diagnósticas: estenosis o stop del esófago, bocio retroesternal que comprime o infiltra el esófago, aneurisma aórtico que comprime al esófago o no demostrar alteraciones, en cuyo caso una tomografía es el siguiente paso. Los estudios complementarios son gamagrafía o angiografía. Una mediastinoscopia es indispensable en SVCS, y ocasionalmente biopsia de médula ósea y toracotomía inclusiva.

NEUTROPENIA FEBRIL

La neutropenia febril (NF), usualmente es definida como temperatura igual o mayor 38.52 por una sola ocasión o mayor o igual a 38° C por 2 o más ocasiones durante un período de 12 horas en presencia de valores absolutos de neutrófilos bajo 600 células/l. Esta circunstancia puede incluso poner en riesgo la vida de los pacientes por lo que requiera la administración empírica de antibióticos de amplio espectro. Esta actividad terapéutica ha contribuido marcadamente a reducir la tasa de mortalidad durante la (NF).

Una neutropenia más o menos severa es habitual en los pacientes portadores de

cáncer tratados por quimioterapia mielotóxica. Además una neutropenia puede igualmente presentarse cuando la médula ósea se encuentra comprometida por una proliferación metastásica o hematopoyética maligna. La susceptibilidad del paciente neutropénico para desarrollar infecciones puede ser aumentado por una inmunodepresión como la ligada a esplenectomía o una hipogamaglobulinemia.

ETIOLOGÍA

Toda fiebre en este tipo de paciente debe ser considerada como Síndrome infeccioso hasta que se demuestre lo contrario. Las infecciones durante una neutropenia en general son debidas a bacterias patógenas, hongos, virus, parásitos, sin embargo alrededor del 50% de pacientes no es posible identificar el foco infeccioso ni el germen.

INFECCION BACTERIANA

Históricamente las bacterias gran negativas (BGN), particularmente pseudomona aureginosa fueron los patógenos más frecuentes. En la actualidad se ha invertido la frecuencia de presentación siendo las bacterias gran positivas (BGP) las más frecuentes. Esto es debido a la introducción de catéteres para la administración de la Quimioterapia (Hickman-Broviac-Portacaths, etc.), además de la utilización de nuevos regimenes de antibióticos empíricos que actúan contra la P. Aureginosa.

Aunque las bacterias anaeróbicas están presentes en mayor cantidad en el tracto digestivo no es necesario añadir al tratamiento cúprico de antibióticos, agentes para cubrir este tipo de bacterias, sin embargo la bacteria anaeróbica ocurre en un 5% de episodios de NF.

INFECCIÓN FÚNGICA

La infección por patógenos fúngicos es común y generalmente se presenta después como una infección secundaria en pacientes

AGENTES INFECCIOSOS MAS FRECUENTES EN PACIENTES CON NEUTROPENIA FEBRIL			
BACTERIAS		HONGOS	VIRUS
Gram +	Gram -		
Estafilococo Coag-Neg Estafilococo B-Hemolítico Estafilococo Viridaus Enterococo Estafiloco Aureus	E. Coli K. Ineumoniac P. Auroginosa	Cándida Albicans Cándida tropicales Aspergillus	Herpes Suplex Virus (HVS) Varicela Zoster Virus (VZV) Citomegalovirus (CHV) Epsteom-Ban virus (EBV)

con neutropenia prolongada, uso de antibióticos y uso de corticoides. El patógeno más frecuente es la Cándida y sus tipos.

Reactivación de micosis endémicos (histoplasmosis, blastomicosis y coccidiomicosis) o tuberculosis severa puede ser también considerado en pacientes con prolongada corticoterapia o inmunodepresión.

INFECCIÓN VIRAL

Las infecciones virales que ocurren durante la neutropenia son causadas más frecuentemente por Herpes virus y virus respiratorios.

DIAGNOSTICO

El paciente con neutropenia febril deberá tener una historia clínica muy bien realizada que incluya la revisión de síntomas con un minucioso examen físico que focalizará el examen de piel, senos, orofaringe, pulmones, abdomen, área perirectal, membranas mucosas, lugares quirúrgicos y lugares de acceso venoso.

Los exámenes de diagnóstico incluyen:

- 1.- Al menos 2 sets de Hemocultivos (uno de vena periférica y el otro del catéter venoso central) si persiste temperatura con cultivos negativos se debe realizar cultivos para hongos.
- 2.- Cultivo de cualquier drenaje de un catéter

en sitio de salida.

- 3.- Urocultivo y Uroanálisis.
- 3.- Coprocultivo.
- 4.- RX-Torax
- 5.- Trosis de orofaringe.
- 6.- Tomografía Axial Computarizada indicada en casos individuales.
- 7.- Exámenes de laboratorio: Biometría, Hemática, Transaminasas, electrolito, función venal.

TRATAMIENTO

El manejo de la NF ha evolucionado en estos últimos años. Es aceptado el manejo intrahospitalario para la administración de antibióticos por vía intravenosa y un monitoreo adecuado del desarrollo de complicaciones.

Sin embargo, algunos estudios recientes han demostrado que los pacientes con NF constituyen una población heterogénea por lo que existe variación en cuanto a la respuesta inicial desarrollo de complicaciones severas y fuertes.

Dos importantes estudios demostraron la eficacia y seguridad, en pacientes seleccionados clínicamente de bajo riesgo para recibir antibióticos vía oral comparados al régimen intravenoso.

Talcott et al desarrollaron una regla de predicción clasificando a los pacientes en 4 grupos de riesgo, el estudio surgió que los pacientes con el cáncer controlado y sin

MASSCC – RISK INDEX SCORE	
CARACTERÍSTICA	Valor
Manifestaciones clínicas de Neutropenia febril asintomática O síntomas ligeros.	5
No Hipotensión (TA- Sistólica > 90 mmHg.	5
No Bronquitis Crónica Activa (BPCO)	4
Tumor sólido o Hematológico sin Infección fúngica	4
No Deshidratación	3
Manifestaciones clínicas de Neutropenia febril	3
No Hospitalizado	3
Edad < 60 años	2

Fuente: Klastersky et al J. Clin Oncol 2000

comorbilidad que desarrollen NF fuera del hospital corresponderán al grupo de pacientes de pacientes de bajo riesgo.

Klastersky et al desarrollaron el **MASCC index-score** en base a un estudio multicéntrico para identificar los pacientes de bajo riesgo de desarrollo complicaciones durante la NF basándose en 7 características hipotensión síndrome respiratorio obstructivo crónico, infección, paciente hospitalizado, con tumores hematológicos, deshidratación, paciente hospitalizado, edad igual o mayor a 60 años y la sintomatología de NF. Este estudio fue realizado en un número de 756 pacientes y validado en 383 pacientes e identificó que los pacientes con un score igual o mayor a 21 pacientes de bajo riesgo y un score menor a 21 pacientes de alto riesgo.

Muñoz et al en el estudio del subgrupo de pacientes a alto riesgo demostraron que las infecciones por bacterias Gram(+) y Gram (-) era similar, y que los pacientes con una buena respuesta a los antibióticos no desarrollarán pacientes de alto riesgo (score mayor que 21) la tasa de resolución de NF su complicaciones es más elevado son un score 19-20 (68%) comparado de NF a un score 7-14 (35%). Lo que sugiere que mientras mejor es el score menos complicaciones existen y el manejo con antibióticos está en función del score.

La Terapia inicial en pacientes con un score mayor o igual que 21 en tumores sólidos sin problemas digestivos y buen cumplimiento antibiótico vía oral, intravenosa debe ser iniciado.

Al contrario un score menor o igual que 21 puede ser manejado con monoterapia (Cefepime, Ceftacidina, Imipenem, Meronem, Piperacilina/ Tazobactam) o con terapia doble asociando un aminoglucósido y antipseudomona (Beta-lactámico).

Existen algoritmos bien establecidos por cada unidad hospitalaria y se ajustan a la valoración diaria de la evolución del paciente sugiriendo en algunos casos la rotación de antibióticos, aumento de antimicóticos y antivirales, especialmente si la fiebre persiste de tres a cuatro días.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Bodoy et al, Quantitative relationships between circulating and infection in patients with acute leukaemia. Ann Intern Med 1996; 64: 328-339
- 2.- Pizzo PA, Management of fever in patients with cancer and treatment induced neutropeni. N Engl J Med 1993: 328; 1323-1332.
- 3.- Roslton KV Expanding the options for risk-based therapy in febril neutropenia Diagn Microbial infect Disease 1998; 31:411-416
- 4.- Talcott JA. Risk assesement in cancer patients with fever and neutropenia. A prospective, two center validation of a prediction rule J Clin Oncol 1992;10:316-322
- 5.- Klastensky J, et al The Multinational

DOLOR Y CANCER

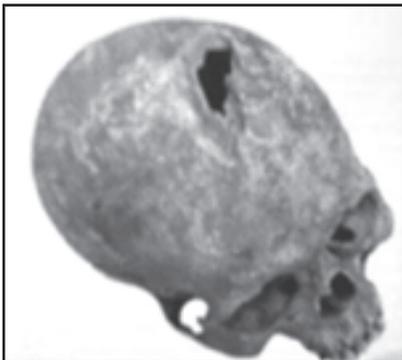
Dr. JOSÉ DE JESÚS SALVADOR VILLAFAÑA TELLO
Dra. MARÍA LUISA PÉREZ C., Dr. EDWIN CEVALLOS BARRERA,
Dr. DIEGO VALAREZO, Dr. HÉCTOR CÁRDENAS.

Capítulo 20

GENERALIDADES

En palabras de Ronald Melzack, “el dolor puede llegar a tener un elevado impacto tanto en la morbilidad, como en la mortalidad, que puede significar la diferencia entre la vida y la muerte”. El dolor va frecuentemente acompañado de otras consecuencias vegetativas, tales como la depresión. Visto así sufrimiento y dolor son dos circunstancias que suelen ir de la mano, pero además con frecuencia hay problemas psicológicos, dificultades sociales, factores culturales, preocupaciones espirituales y síntomas físicos que agravan la condición del enfermo oncológico.

Desde la Prehistoria conocemos que la esperanza de vida del hombre de esa época era de 30-40 años, y para la mujer quizá menos. Por lo tanto las patologías crónicas como las enfermedades propias de la vejez, y el mismo cáncer, tenían una baja prevalencia. El dolor estaba más bien ligado a problemas de la vida cotidiana, como el parto, los traumas secundarios a accidentes o enfrentamientos, así como los rituales religiosos, algunos de estos procedimientos como las trepanaciones diagnósticas e incluso con fines de tratamiento del mismo dolor.



En Egipto 1900 años a.C. hay datos encontrados en papiros médicos, que sugieren que en el tratamiento del dolor se utilizaban mezclas de hyoscamus, escopolamina y adormidera del opio. En la India se hizo importantes aportes del tratamiento práctico del dolor incorporando al manejo médico del dolor, el manejo espiritual.

En la China 2800 años a.C. a más de tomar en cuenta el aspecto espiritual, se incorpora la acupuntura en el tratamiento del dolor, corrigiendo los desequilibrios del yin y el yang. Otras sustancias utilizadas en esa época eran la efedrina, el ginseng (en dolor y agotamiento nervioso), el sauce (que con tiene ASA), el mosto siberiano (que contiene un espasmolítico),

En Grecia, y en la Odisea de Homero, Elena de Troya proporciona a Ulises y sus hombres un fármaco para anular el dolor, el miedo y para borrar de la memoria a las desdichas 1220 años a.C., se refería a la adormidera.

En Roma, Celso (42 a.C. a 35 años d.C), no aporta mucho sobre el manejo del dolor, más bien dice que: “Un cirujano debe tener la mano firme, fuerte e intrépida y una mente resuelta y sin piedad, que no se inmute por los gritos del enfermo”. Luego Galeno, es la figura más influyente en la práctica de la medicina y alivio del dolor del siglo I, orientado al manejo de los humores del ser humano: coléricos, flemáticos, sanguíneos y melancólicos.

Luego en la era del oscurantismo y medio evo, o era de la superstición era la fe y los milagros los que aliviaban o agravaban el dolor. Las guerras, las epidemias diezmaron a la población y basado en esas creencias, se destruyeron muchos libros griegos y romanos

por considerarlos heréticos. Los líderes de la época eran San Cosme y San Damian, pues eran los santos patronos de los médicos y los farmacéuticos.

En el año 1683, Sydenham, reporta el uso de la tintura de opio (laudano) como analgésico en problemas dolorosos, más tarde en 1806 en Alemania Serturmer, separa el ácido mecónico del opio y llama a esta sustancia morfina (en honor a Morfeo), por esa misma época Robiquet (1817-1832) en Francia aisla la narcotina y posteriormente la codeína.

Mas tarde en 1846 se inicia la era de la narcosis con Morton quien utiliza el éter como anestésico general. En 1878 Gowers, nota que un paciente con dolor crónico se alivia del mismo después de una herida que comprometía la médula espinal. En 1884 Freud y Koller, reportan la utilización de la cocaína como anestésico local. Corning en 1885, realiza una raquianestesia. Para 1905 Dejerrine Roussey, define el Síndrome de dolor central. Para 1925 Gullard y Robinson describen la estructura química de la morfina y la sintetizan.

En 1965 Melzac, y Wall, define la teoría del control de entrada en la fisiopatología del dolor, y Reynolds en 1972 describe la técnica de analgesia por estimulación de la SGPA (sustancia gris periacueductal). Luego en 1988 Bennet describe un modelo del dolor neuropático, y ya en el año de 1993 se intenta la clonación de receptores opioides.

Definición de dolor

El término “pain” (dolor) deriva del latín “poena” que significa “pena, castigo”.

Dolor se define como, una constelación de percepciones sensoriales, emocionales así como experiencias mentales displacenteras, con cierta asociación de respuestas autónomas, psicológicas y de comportamiento provocadas por una injuria o patología aguda. Es el resultado final de un proceso dinámico que envuelve interacciones continuas entre sistemas ascendentes y

descendentes complejos.

La Asociación Internacional para estudio del Dolor (IASP), define como “Una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada o no con daño real o potencial de los tejidos... es siempre subjetiva; cada individuo aprende a aplicar este término a través de sus experiencias traumáticas juveniles.”

Sin embargo en la gama de connotaciones del dolor existen diferentes tipo de síntomas o signos asociados a éste.

Disestesia. Sensación displacentera anormal de un área localizada

Hiperalgnesia. Sensibilidad aumentada a un estímulo nocivo de un área localizada.

Hiperestesia. Sensibilidad aumentada a un estímulo no nocivo de un área localizada.

Anestesia dolorosa. Dolor en un área o región anestesiada.

EPIDEMIOLOGIA

Dos estudios a gran escala (más de 10.000 pacientes), han valorado la incidencia del dolor en cáncer, el uno de Hiraga 1966 a 2001, y publicado en 1987, que incluye 35683 pacientes hospitalizados. De ellos 11631 pacientes (32.6%) recibieron algún tipo de tratamiento para el dolor. En la misma serie la prevalencia del dolor en pacientes terminales fue de 68-72%. La difusión de la OMS de las normas de tratamiento del dolor, ha permitido que las tasas de control del dolor fueran mejorando, de 37.8% en 1986, a un 42.7% en 1987, y a un 48.6% en 1988, respectivamente.

La otra serie de Bernabei, en 13625 pacientes, con cáncer de más de 65 años, de ellos 24%, 29% y 38% de ellos tenían más de 85 años, entre 75 – 84 años, y de 65 a 74 años respectivamente.

La incidencia se estima que es mayor al 80% en pacientes con tumores de huesos, páncreas y esófago; entre el 71-80% de pulmón, estómago, hepatobiliar, próstata, mama, cervix, ovario. 61-70% en tumores de orofaringe, colon, cerebro, riñón/vejiga. 51-

60% Linfoma, leucemia, tejidos blandos.

FISIOPATOLOGIA

La comprensión de la fisiopatología del dolor con el descubrimiento de nuevos fármacos, estrategias y tecnologías de tratamiento redundará en el bienestar y calidad de vida del paciente oncológico.

Se llama nocicepción a la percepción del dolor y a su respuesta corporal. El sistema del dolor se puede dividir en las siguientes categorías.

- 1.- Los Receptores especializados llamados nociceptores, situados en la periferia del sistema nervioso detectan y filtran la intensidad y el tipo del estímulo nociceptivo.
- 2.- Las Fibras aferentes primarias (alfa-delta y C), que transmiten el impulso nociceptivo al SNC.
- 3.- Los Tractos nociceptivos ascendentes que conducen el estímulo nociceptivo a centros superiores del SNC.
- 4.- Los Centros superiores los cuales están involucrados en la discriminación del dolor, en los componentes afectivos del dolor, en su memoria y en el control motor relacionado con él estímulo doloroso (p. Ej., respuestas de retirada).
- 5.- Un medio para procesar y modificar la información y los impulsos aferentes es la llamado modulación del dolor que incluye a los sistemas descendentes.

Existe una serie de mediadores bioquímicos que actúan en este contexto:

- 1.- Neuromediadores excitadores:
Los aminoácidos excitadores: glutamato y aspartato, Sustancia P, Sustancia K (nuroquinina A), Péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), Péptido intestinal vasoactivo (VIP), Colecistoquinina
- 2.- Neuromediadores inhibidores:
Los opioides endógenos, como la encefalina, dinorfina, y endorfina, la Somatostatina, la Serotonina (5-HT), Norepinefrina, Acido Gamma-aminobutilico (GABA), Galanina.

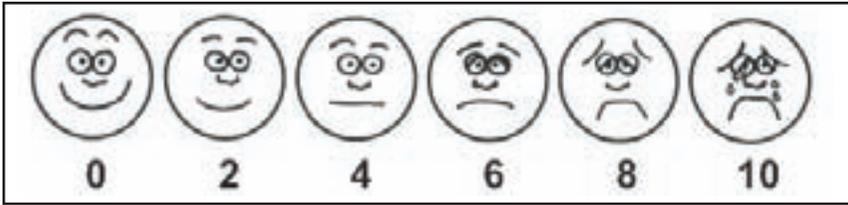
Desde el punto de vista clínico en cambio se puede dividir al dolor oncológico en:

- a) Dolor por efecto directo del tumor (presión mecánica).
- b) Dolor por efecto a distancia (neuropatía paraneoplásica dolorosa).
- c) Dolor secundario a técnica de diagnóstico (biopsias, etc.).
- d) Dolor por el tratamiento (mucositis, proctitis post-radioterapia, etc.).
- e) Dolor no relacionado con enfermedad maligna.

MECANISMOS ENDOGENOS DE LA MODULACION DEL DOLOR

En el cerebro hay numerosas regiones involucradas en la modulación intrínseca del estímulo doloroso. Éstas incluyen a la corteza somatosensorial, el hipotálamo (núcleo paraventricular, hipotálamo lateral), el mesencéfalo, la sustancia gris periacueductal,

BASES ANATOMICAS Y FISIOLÓGICAS DE NOCICEPCION Y DOLOR			
GRUPO DE FIBRAS	INTERVENCIÓN	DIÁMETRO (um)	VELOCIDAD CONDUCCIÓN (m/s)
A-alfa	Usos musculares motores primarios del músculo esquelético	15	100
A-beta	Fibras aferentes de presión y tacto	8	50
A-gamma	Motora de usos musculares	6	20
A-delta	Mecanorreceptores, nociceptores, termorreceptores	<3	15
B	Simpático preganglionar	3	7
C	Mecanorreceptores, nocirreceptores, termorreceptores, simpático post ganglionar	1	1



áreas del puente, incluyendo al área tegmental lateral y el rafe magnus. La estimulación de estas regiones en humanos y en animales produce analgesia.

La activación del sistema analgésico descendente tiene un efecto directo en la integración y el paso de la información nociceptiva en el asta posterior.

El bloqueo del cordón dorso lateral (mediante frío o mediante sección) aumenta la respuesta de las neuronas nociceptivas activadas por estímulo doloroso. El sistema descendente tiene tres componentes mayores:

1. -El sistema opioide esta involucrado en la analgesia descendente.
2. -El sistema noradrenérgico, la estimulación de éstas áreas produce analgesia, como lo hace la administración (directa o intratecal) de un agonista de los receptores alfa 2, como la clonidina.
3. -El sistema serotoninérgico (5HT), muchas neuronas del rafe magnus contienen 5 HT, y envían proyecciones a la medula espinal por el cordón dorso lateral. El bloqueo farmacológico o la lesión del rafe magnus puede reducir los efectos de la morfina; la administración de 5HT a la medula espinal produce analgesia.

CLINICA

Una historia del dolor detallada y completa, incluye tres grandes cuestiones: intensidad, localización y fisiopatología. Las siguientes cuestiones nos pueden ayudar a definir las:

INTENSIDAD

La intensidad del dolor es una de sus características, más difíciles y más frustrantes. Existen escalas unidimensionales descritas por el paciente

-Escala de descripción verbal: se pide al paciente que describa su dolor mediante la elección de una lista de adjetivos que reflejan que reflejan distintos grados de intensidad del dolor. La escala de las cinco palabras constan de leve, incómodo, penoso, horrible y atroz.

-Escala numérica: Es una escala del 0 al 10, en el que 0 es ausencia del dolor y 10 el peor dolor imaginable.

-Escala analógica visual: Es muy similar a la anterior, excepto que el paciente marca sobre una línea de 10 cm. su dolor, un extremo representa la ausencia de dolor y el extremo opuesto el peor dolor imaginable.

-Escala de las caras pintadas: La evaluación del dolor en niños es muy difícil, por la incapacidad de estos para comprender las formas de valoración. Esta escala representa 5 dibujos de rasgos faciales, cada uno con su valor numérico.

Instrumentos de múltiples dimensiones

- a) El cuestionario del dolor de McGill
- b) Breve cuestionario del dolor

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL DOLOR

NOCICEPTIVO: El dolor nace de la activación de nociceptores; los nociceptores se encuentran en todos los tejidos excepto en el SNC. El dolor es proporcional al grado de activación química, térmica o dinámica.

NEUROPATICO: El dolor nace de las vías dolorosas, periféricas o centrales. El dolor persiste aunque no progresa la enfermedad.

CAUSALGIA, DISTRÓFICA SIMPÁTICA REFLEJA O DOLOR MANTENIDO SIMPÁTICAMENTE: El dolor parte de una lesión del nervio periférico y se asocia

frecuentemente con alodinia, hiperpatía, quemazón, cambios vasomotores y evidencia de hiperfunción simpática, incluyendo el sudor.

DESAFERENCIACION: Es el dolor crónico que resulta de la pérdida de impulsos aferentes a las vías dolorosas del SNC (periféricas o centrales).

NEURALGIA: Dolor lancinante asociado con daño nervioso o irritación en la distribución del nervio (neuralgia del trigémino).

RADICULOPATIA: Dolor que nace por compresión o disrupción de una raíz nerviosa (Patologías discales).

CENTRAL: dolor que nace de una lesión del SNC involucrando generalmente las vías corticales espinotalámicas (infarto talámico).

PSICOGENO: El dolor no coincide con la distribución anatómica del sistema nervioso.

EXAMEN DEL PACIENTE

EXAMEN FISICO GENERAL: Consiste en el examen habitual de cabeza a pies.

EVALUACION DEL DOLOR: Se evalúa las áreas del cuerpo dolorosas. Es importante buscar hallazgos que correlacionen el examen físico con la historia.

EXAMEN NEUROLOGICO: Se puede llevar a cabo en 5 o 10 minutos, incluyendo sensibilidad, motilidad, marcha, pares, funciones superiores, etc.

EXAMEN MUSCULOESQUELETICO: Las anomalías del sistema músculo esquelético se evidencian en la inspección de la postura del paciente y simetría muscular.

La atrofia muscular indica desuso. La flacidez indica debilidad extrema, generalmente por parálisis y los movimientos anormales indican lesiones neurológicas o daño en la propiocepción. La movilidad limitada en una articulación puede indicar dolor, enfermedad de un disco o artritis. La palpación de los

músculos nos ayuda a evaluar el rango de motilidad así como la presencia de puntos gatillo. También se mide la coordinación y la fuerza.

EXAMEN SENSORIAL:

Analgesia: ausencia del dolor al estímulo doloroso.

Anestesia: ausencia de todo tipo de sensación

Alodinia: dolor debido a estímulo no doloroso

Disestesia: sensación anormal, no placentera

Hiperestesia: Sensibilidad aumentada ante los estímulos

Hipoestesia: sensibilidad disminuida ante estímulos

Hiperalgesia: sensación aumentada ante el estímulo doloroso

Hipoalgesia: sensación disminuida ante el estímulo doloroso

Hiperpatía: Respuesta aumentada a estímulos repetitivos no dolorosos

Umbral del dolor: estímulo mínimo con el que aparece el dolor

Tolerancia al dolor: nivel máximo de dolor que el paciente puede tolerar

De acuerdo al tiempo de evolución también se divide en agudo y crónico, y cada uno tiene diferentes connotaciones:

Dolor Agudo

Suele ser un síntoma de lesión o enfermedad, es causado por patología identificable, se acompaña de ansiedad, responde a medicamentos adecuados, y puede afectar una función biológica.

Dolor Crónico

Es sinónimo de enfermedad establecida, es un proceso patológico complejo, se acompaña de depresión, quizá no responde a medicamentos adecuados, siempre afecta una función biológica.

TRATAMIENTO DEL DOLOR

El tratamiento del dolor es multidisciplinario, y el objetivo fundamental del tratamiento del dolor sería mejorar la calidad de vida, sin descuidar el hecho de disminuir el sufrimiento del paciente y su entorno.

SINDROMES DE DOLOR DEBIDO AL CANCER
<p>DOLOR ASOCIADO CON AFECCION DIRECTA DEL TUMOR POR INVASION ÓSEA</p> <p>Base del cráneo: Sd. Orbitario, Sd. Parahipofisario, Sd. del seno Esfenoidal, Sd. del Clivus, Sd. del agujero yugular, Sd. de cóndilo occipital.</p> <p>Cuerpo vertebral: Sd. atlantoaxoide, Sd. C7-D1, Sd. L1, Sd. Sacro.</p> <p>Dolor óseo generalizado: metástasis múltiples, neoplasias intramedulares</p> <p>Debido a invasión de los Nervios: Sds. Nervioso periféricos, (masa paravertebral, masa de la pared torácica, masa retroperitoneal), polineuropatía dolorosa, plexopatías braquial, lumbar y sacra, Metástasis leptomeningea, compresión de la médula espinal.</p> <p>Debido a invasión de vísceras:</p> <p>Debido a invasión de los vasos sanguíneos</p> <p>Debido a invasión de las membranas mucosas</p>
<p>DOLOR ASOCIADO CON EL TRATAMIENTO DEL CANCER</p> <p>Síndromes de dolor post operatorio: Sd. Post toracotomía, Sd. Post mastectomía, Sd. Posterior a la disección radical de cuello, Sd. post amputación.</p> <p>Sd. de dolor post quimioterapia: polineuropatía dolorosa, necrosis aséptica del hueso, seudorreumatismo esteroideo, mucositis.</p> <p>Sds. de dolor post radiación : fibrosis por radiación de los plexos braquial y lumbosacro, mielopatía por radiación, Tumores nerviosos periféricos inducidos por radiación, mucositis, necrosis ósea por radiación.</p> <p>Dolor indirectamente relacionado no relacionado con el cáncer.</p> <p>Dolores miofaciales, Neuralgia post herpética, osteoporosis.</p>

Por lo tanto el medicamento ideal sería aquel que actúe en todos y cada uno de los tipos de dolor, que no tenga efectos secundarios importantes, que se pueda administrar por diferentes vías, y que su costo sea accesible a la mayoría de pacientes.

Este medicamento mágico por el momento no existe. De otro lado el dolor oncológico se debe por lo general, pero no siempre a actividad tumoral persistente o metastática y por lo tanto debe agotarse todo tipo de tratamiento antineoplásico, como quimioterapia o radioterapia. Así mismo inhibidores de la resorción ósea como los Bifosfonatos evitan la progresión de la enfermedad y reducen las metástasis óseas.

MANEJO FARMACOLÓGICO

La Organización Mundial de la Salud, OMS, clasifica a las drogas de tratamiento del dolor en tres tipos:

- 1.- Anti inflamatorios no esteroideos AINES, y acetaminofen.
- 2.- Analgésicos opiodeos.
- 3.- Analgésicos adyuvantes.

AINES y Acetaminofén.

El acetaminofen, la aspirina y otros AINES son usados en el tratamiento del dolor leve-moderado. Estos actúan por disminución de los mediadores inflamatorios, generados en el sitio del daño tisular, por inhibición de la enzima ciclo oxigenasa, que es la catalizadora de la conversión del ácido araquidónico a prostaglandinas y leucotrienes, que son los que sensibilizan los receptores nerviosos del dolor. Estos no actúan en los receptores opiodes, por lo que una asociación de estos dos tipos de drogas sería de gran utilidad.

Algunos efectos secundarios menores de los AINES son: Dispepsia, náusea, palpitaciones, vómito, anorexia, diarrea, constipación, flatulencia, dolor epigástrico y dolor abdominal. Los efectos adversos mayores son: Insuficiencia renal, disfunción hepática, sangrados, úlcera gástrica. Algunos estudios han demostrado que el uso concomitante de AINES con misoprostol (un análogo de la prostaglandina E1), reduce el riesgo de complicaciones gastrointestinales.

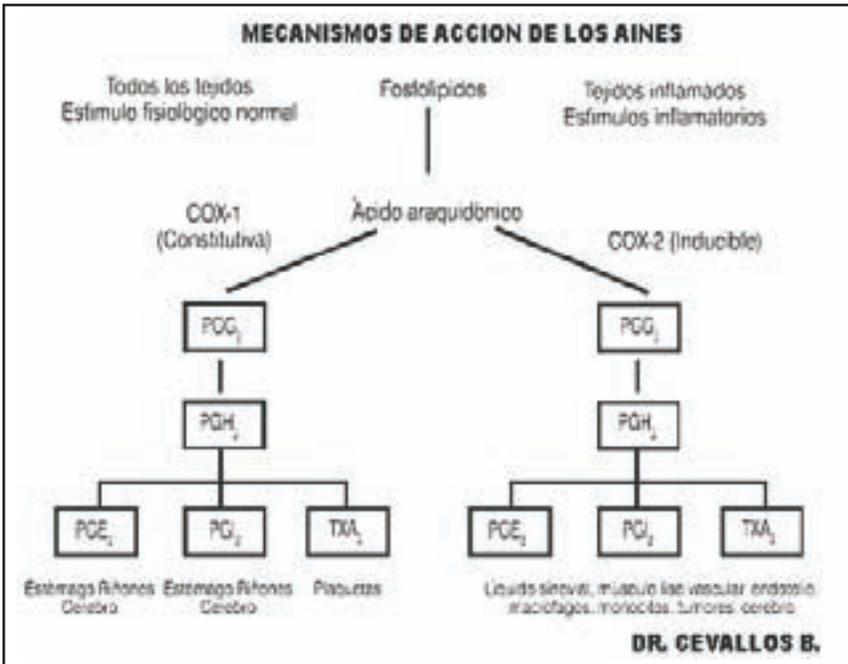
Las dosis recomendadas se resumen en el siguiente cuadro:

ANALGESICOS AINES Y NO OPIOIDES	
GENERICO / Rango de dosis usual	Dosis máxima por día
Acetaminofen / 325 -975 mg. c/ 4 - 6 horas	4000mg
ASA / 325 – 975 mg. C/4 – 6 horas	4000mg
Clonixilato de lisina / 500 a 1500 mg c/ 8 -12 horas	4500 mg
Ibuprofeno 200 – 800 mg. C 4-6 horas	2400 mg
Ketoprofeno 25-75 mg c/ 6 – 8 horas	300 mg
Ketorolac Oral 10 mg c / 4–6horas Parenteral 60 mg 30 – 60 mg c/ 6 horas	40 mg 120 mg
Acido mefenámico 250 mg c / 6 horas	1000 mg / 7 días
Naproxeno sódico 220 a 550 mg c 8 – 12 horas	1375 mg
Celecoxib 100-200 mg c/ 12 horas	400 mg
Rofecoxib 12.5 25 mg q.d.	25 mg

Recientemente con el advenimiento de los AINES selectivos inhibidores COX 2, se ha observado una igual eficacia pero con menores efectos adversos gastrointestinales, pero con incrementos de los riesgos cardiovasculares.

Opioides

Son el tratamiento primario para el dolor moderado a severo, producen analgesia por interacción con receptores opioides específicos en el cerebro y médula espinal, se clasifican en: agonistas, agonistas parciales, o mixtos agonistas antagonistas. Estos medicamentos no interactúan con otros tipos de analgésicos, algunos efectos secundarios son: estreñimiento, náusea, retención urinaria, confusión, sedación, y depresión respiratoria. Las dosis de éstos deben ser ajustadas a cada caso y es válida la prevención o tratamiento anticipatorio del dolor. La tolerancia a los opioides o dependencia física, se observa en



tratamientos a largo plazo, pero no debe confundirse con la dependencia psicológica o adicción.

ANALGÉSICOS OPIOIDES	
GENERICO	Dosis equivalente (mg)
Codeína	200
Oxicodona	20-30
Morfina parenteral	10
Oral	7.5
Hidromorfa	7.5
Fentanilo IV	0.1
Transdérmico	45-134 mg

La primera indicación de tolerancia es la disminución de la duración de la respuesta a una misma dosis. Las rutas de administración son: oral, rectal, transdérmica (fentanilo), y trans mucosa. Este medicamento está indicado en casos de dolor irruptivo (exacerbaciones de un dolor crónico controlado). La vía intramuscular no es ideal. Meperidina no se recomienda usarse en forma crónica por cuanto su metabolito tóxico (la normeperidina) produce reacciones adversas como: disforia, agitación, convulsiones hipogonadismo.

La vía intravenosa o subcutánea puede usarse con bombas de infusión continua, o analgesia controlada por el mismo paciente. Para contrarrestar la sedación de los opioides se puede recurrir a la cafeína, dextroanfetaminas y metilfenidato.

Drogas Adyuvantes

Son medicamentos que ayudan a incrementar la eficacia de los analgésicos opioides. Se pueden utilizar en cualquier tipo o magnitud del dolor.

Estos incluyen: Corticoides, Anestésicos locales, Anti-convulsivantes, Neurolépticos. Antidepresivos, y Antihistamínicos, así como también algunos radiofármacos como el Samario 153, Renio 186, Estroncio 89.

ANALGÉSICOS ADYUVANTES	
GENERICO	DOSIS
GABAPENTIN	900-3600mg
FENITOINA	300-500 mg
CARBAMAZEPINA	200-1200 mg
CLONAZEPAN	1-8 mg
AMITRIPTILINA	10-300 mg
DEXAMETASONA	16-96 mg
PREDNISONA	40-100 mg
HIDROXICINA	75-450 mg
CARISOPRODOL	800-1400 mg
METOCARBAMOL	4000-6000 mg
CLORSOXAZONA	1500 – 3000 mg
FLUFENACINA	1-10 mg
BACLOFENO	20-120 mg
CLONIDINA	0.1 – 0.6 mg
CALCITONINA	50 – 100 UI
CAPSAICINA TOPICA	
BIFOSFONATOS Pamidronato	60-90 mg/semana
ESTRONCIO 89	

ESCALERA ANALGESICA OMS

ESQUEMA INTEGRAL DEL TRATAMIENTO DEL DOLOR		
Nivel 1 Dolor leve	Nivel 2 Dolor Moderado	Nivel 3 Dolor Intenso
DOLOR	PERSISTE O AUMENTA	PERSISTE O AUMENTA
No opioide +/- adyuvancia	Opioide débil +/- opioide +/- adyuvante	Opioide potente +/- no opioide +/- adyuvancia
Tratamiento anti cáncer cuando sea posible y adecuado: radioterapia, quimioterapia, cirugía.		
Terapia local para dolores regionales: bloqueo nervioso, cirugía, apoyo físico, rehabilitación.		
Otras modalidades de tratamiento: fisioterapia, psicoterapia, ondas ultrasónicas		
Tratamiento de otros aspectos del sufrimiento que pueden causar o agravar el dolor: físico, psicológico, social, cultural, o espiritual.		

SELECCIÓN DEL MEDICAMENTO SEGÚN LA FISIOPATOLOGÍA

Tipo de dolor	Ejemplos	Analgésicos	Coanalgésicos	Otros procedimientos
Dolor nociceptivo somático	Dolor infiltración del tejido conjuntivo	• AINEs • Opioides	• Corticosteroides	• Radioterapia
	Metástasis óseas	• AINEs • Opioides	• Bisfosfonatos o calcitonina • Corticosteroides	• Radioterapia • Tratamiento con radionucleidos
	Hipertensión intracraneal	• Analgésicos no opioides*	• Corticosteroides • Diuréticos	• Neurocirugía • Hiperventilación moderada
Dolor nociceptivo visceral	Cáncer de páncreas	• Opioides • Metamizol	• Butilescopolamina	• Neurólisis (del plexo celiaco)
	Hepatomegalia con dolor inducido por tensión capsular	• AINEs • Opioides	• Corticosteroides	• Analgesia epidural con anestésicos locales
Dolor neuropático	Infiltración nerviosa relacionada con el tumor	• Opioides • AINEs • Metamizol	• Antidepresivos • Anticonvulsivantes • Corticosteroides • (Antagonistas del NMDA) • (Bloqueantes del canal del sodio)	• TEN5 • Procedimientos intervencionistas (anestésicos locales intratecales +/- opioides; neurólisis)

* en el dolor muy intenso (hipertensión intracraneal, p. ej. debido a tumores cerebrales) se pueden usar también los opioides fuertes como último recurso.



NIVEL 3

Morfina,
Oxicodona ,
fentanilo ,
hidromorfona ,
metadona ,
meperidina

NIVEL 2A

Medicamentos del Nivel 1 + opioides débiles
Codeína,
Dextropropoxifeno ,
Tramadol

NIVEL 2B

Agonista -antagonistas
(nalbufina , butorfanol , pentazocina).
Agonista parcial (buprenorfina).

NIVEL 1

AINE's
AAS
Ketoprofeno
Ac. Mefenámico

Acetaminofen :
Ibuprofeno :
Ketorolaco
Naproxeno :

MANEJO NO FARMACOLÓGICO DEL DOLOR

Existen diversas alternativas no farmacológicas para el tratamiento del dolor crónico y recientemente la investigación en los cuidados paliativos han conseguido controlar síntomas de más impacto para el paciente como serían el dolor y los vómitos, abriéndose caminos inexplorados como es el confort en las tres esferas del ser humano (bio-psico-social).

Los cuidados paliativos son programas de tratamiento activo en un tipo específico de pacientes, los pacientes terminales que van destinados a mantener o mejorar unos objetivos muy específicos como son la calidad de vida, independencia y confort de los pacientes cuyas enfermedades ya no son tributarias de tratamiento curativos.

La mejoría en el bienestar y el mantenimiento de la autosuficiencia que puede proporcionar la fisioterapia, se consigue a través de cuatro áreas de intervención:

1. Función respiratoria.
2. Analgesia.
3. Autonomía.
4. Relajación.

ROL Y PRIORIDADES DEL FISIOTERAPISTA EN UN EQUIPO DE CUIDADOS PALIATIVOS.

El rol del fisioterapeuta en el equipo de cuidados paliativos es:

- Analizar el potencial del paciente para restablecer sus capacidades físicas y aconsejar al resto del equipo.
- Establecer un programa de tratamiento para recuperar al máximo la capacidad funcional.
- Reevaluar el programa periódicamente para adaptarlo a la situación cambiante del paciente. Varios de los síntomas que presenta el paciente paliativo van a tener un difícil tratamiento y por eso debemos planteamos unas prioridades:

1. Control del dolor y otros síntomas

relevantes del paciente.

2. Intentar restablecer el estado nutricional.
3. Restauración de la fuerza y la movilidad.
4. Aumento de la capacidad para la realización de las actividades de la vida diaria.
5. Apoyo psicológico.
6. Involucrar en la medida de lo posible, a la familia en todos estos cuidados.

TÉCNICAS DE FISIOTERAPIA MÁS UTILIZADAS EN CUIDADOS PALIATIVOS.

La fisioterapia respiratoria comprende un conjunto de técnicas físicas que se emplean en un amplio número de padecimientos que originariamente pueden ser muy distintos entre sí, pero que tienen en común el compromiso de la función respiratoria.

Las técnicas de fisioterapia respiratorias se clasifican en:

1. Técnicas de drenaje bronquial.
2. Ejercicios respiratorios.
3. Entrenamiento físico general y de la musculatura respiratoria.

Analgesia: ésta incluye la tracción, las movilizaciones suaves activas y pasivas, la masoterapia en todas sus modalidades según su finalidad (su objetivo es movilizar estos tejidos restaurar en ellos el intercambio sanguíneo normal y mejorar la retracción y el TENS (estimulación eléctrica transcutánea).

La masoterapia desde un punto de vista terapéutico, es una combinación de manipulaciones variadas, basándose esencialmente en movimiento y presión prácticamente sobre la superficie del cuerpo humano y con fines terapéuticos.

Los efectos de este masaje son:

- Aumenta la temperatura de la piel y mejora su estado fisiológico.
- Mejora la circulación periférica, acelerando los movimientos nutritivos y la eliminación de desechos.
- Disuelve las adherencias de los tejidos blandos.
- Disminuye la tumefacción e induración

tisular.

- Distiende los músculos y tendones contraídos.
- Seda y relaja el sistema nervioso central.
- Puede sedar o estimular el sistema nervioso periférico, según la técnica aplicada.
- Estimula o relaja la musculatura esquelética, también dependiendo de la técnica realizada.

Otras técnicas incluyen la frotación simple o con sustancias químicas, masaje simple o aplicando sustancias oleosas o medicamentos anti álgricos y fricciones.

Estas medidas se incluyen con la aplicación de bolsas de agua caliente o fría o pulverizadores con sustancias que disminuyen el dolor, las cuales generalmente ejercen su efecto por congelación de la piel.

Otro método utilizado es la vibración, utilizando un vibrador portátil de mano, el cual es útil para el tratamiento de dolor post-amputación, causando al principio intenso dolor que progresivamente se va tolerando conforme avanzan las sesiones subsecuentes. La vibración con una almohada especial puede ser útil en el tratamiento de úlceras varicosas, lumbalgias y en algunas neuralgias post herpéticas. La vibración dentro del agua es un método frecuentemente utilizado en pacientes con distrofia simpática refleja.

Todos estos métodos pueden aplicarse sobre los puntos "gatillo" que presentan en las estructuras miofasciales, pero que existen en todos los tejidos. En estos puntos con frecuencia se encuentran pequeñas nodulaciones que corresponden a una agrupación de nervios o fibras nerviosas, las cuales al ser activadas producen un estímulo continuo de moderada intensidad, a través de los aferentes medulares, cerrando la compuerta al dolor. Para detectar estos puntos gatillo se requiere de paciencia y localizarlos con objetos romos, finos o con la presión suave de un solo dedo.

También puede aplicarse calor seco en forma

superficial con rayos infrarrojos y con ondas cortas para mayor profundidad en dolores articulares. El calor húmedo se aplica a través de bolsas calientes o toallas precalentadas, usadas en dolores de pies y manos. Las bolsas de hielo y las pulverizaciones con líquidos helados se prefieren en dolores referidos a tejidos blandos o en articulaciones superficiales. La diatermia de onda corta, en conjunto con la tracción intermitente, además del uso de un relajante muscular y un collarín cervical son técnicamente comunes para el manejo de la espondilosis cervical.

El ultrasonido se usa en dolor neuropático y de tejidos blandos.

Medicina osteopática. Es una técnica de manipulación ósea nacida a finales del siglo XIX, El ser humano por haber aprendido a caminar erguido y como acto supremo de evolución a proliferado las afecciones y dolores relacionados con la espalda. También llamada "Medicina manual". osteopática, quiropráctica, ortopédica o manipulativa del aparato locomotor, cuyo campo de acción se limita entre el reumatismo no inflamatorio y la ortopedia no ósea, siendo necesario realizar historia clínica completa, con exploración física, pruebas de laboratorio y gabinete, establecer el diagnóstico y tratamiento de acuerdo a cada enfermo.

Acupuntura. Utilizada para dolor agudo a crónico, su origen se remonta a 4 000 años, según consta en el relato del libro Huang Ti Nei Ching, en occidente se conoció en 1863, desarrollándose en Europa y Asia. En América Latina inicia Argentina en la década de los 60. Para obtener algún efecto de la estimulación acupuntural, es necesaria la estimulación continua, moderadamente intensa, de los tejidos por las agujas, ya que no basta la inserción de éstas en los tejidos, sino que la estimulación debe mantenerse a base de rotar las agujas sobre sí mismas, con los dedos del acupunturólogo. Es necesario puncionar los puntos clásicos, siendo la estimulación y el sitio donde se practica, factores primordiales para el éxito antálgico. La analgesia no comienza de inmediato, ya que debe mantenerse la estimulación durante

20 a 30 minutos, al cabo de los cuales la analgesia podrá prolongarse durante horas. La teoría que mejor explica como actúa la acupuntura es la activación de las compuertas, se ha descrito la producción de analgesia por estimulación secundaria a la secreción de endorfinas a nivel medular.

Estimulación eléctrica transcutánea (TENS). Utilizada desde 1972 como método terapéutico en el tratamiento del dolor concreto y localizado.

El TENS consiste en la aplicación de trenes cortos de impulsos de corriente eléctrica en la zona dolorosa e hipersensible, entre 40-100 Hz. a frecuencia baja y alta de modo que el paciente describa una sensación de vibración, calor o calambre confortables, activando las fibras sensitivas grandes sin producir contracciones musculares o disestesias. El mecanismo de acción se basa en la activación de las fibras nerviosas de gran diámetro que a su vez excitan otras neuronas que harán disminuir la transmisión de los impulsos nociceptivos a nivel espinal.

Las indicaciones de la terapia con el TENS se pueden clasificar en:

1. Directamente relacionadas con el cáncer
2. Indirectamente relacionadas con el cáncer.
3. Relacionadas con el tratamiento del cáncer.
4. No relacionadas el cáncer ni con su tratamiento.

Las lesiones clínicas que mejor responden al tratamiento con TENS, son.

Trastornos en los nervios periféricos:

Lesión en los nervios periféricos. Causalgia.

Dolor tras amputación.

Dolor del miembro fantasma. Neuralgia post herpética.

Trastornos del cordón espinal y la raíz nerviosa.

Compresión dorsal y compresión de nervios espinales.

Dolor asociado a lesiones neoplásicas. Dolor neoplásico.

Dolor en metástasis óseas.

Dolor muscular:

Secundario a espasmos musculares. Lesiones músculo esqueléticas.

Dolor articular:

Artritis reumatoide.

Osteoartritis.

Dolor agudo:

Dolor agudo orofacial. Dolor postoperatorio.

Las complicaciones para el uso de los TENS son las siguientes:

1. No se pueden colocar los electrodos en zonas inflamadas o infectadas.
2. No colocar los electrodos en la parte anterior del cuello.
3. No colocarlo en las zonas del útero en mujeres embarazadas (a excepción de dolor obstétrico).
4. No utilizarlo en pacientes con marcapasos y en zonas con implantes metálicos.
5. No se puede utilizar en paciente no colaboradores.

Esta forma de Terapia es atractiva, no invasiva y altamente selectiva y con pocos efectos indeseables, aunque requiere una buena colaboración del paciente y un gasto inicial significativo.

Estimulación eléctrica central. Es una modalidad de neuroestimulación, sin embargo tiene estimulaciones más limitadas; se usa principalmente en dolor central de origen talámico, neuralgia del trigémino, que no respondió a tratamiento quirúrgico previo, tumores malignos con metástasis a plexos nerviosos y artritis. Los resultados de esta modalidad terapéutica a largo plazo son excelentes, 50%; buenos, 26%; mínimos, 16% y nulos 8%. El factor limitante para la implantación de electrodos estimulantes es el alto costo que éstos tienen así como el equipo especializado que requieren (equipo de estereotaxia, mapas espaciales, etc).

Hipnosis. Braid acuñó el término hipnosis en 1843, tomando la palabra griega hypnos que significa sueño. La hipnosis es un estado fisiológico logrado por la relajación que mediante sugerencias verbales consigue el

hipnotista, logrando respuestas de desinhibición, hipersugestibilidad, disminución de los mecanismos del yo, regresiones, conductas de acuerdo con lo sugerido, amnesia ocasional, alucinaciones, analgesia, divisiones de la conciencia del yo, distorsión del tiempo, así como la posibilidad de llevar a cabo órdenes posthipnóticas (cuando estas no estén en contra de la integridad física o mental del sujeto).

La hipnosis ha probado su utilidad analgésica en diferentes patologías como son fracturas, parto, artritis y dolor postoperatorio. Siendo las cifras de respuesta variables (50 a 90%) en pacientes susceptibles de entrar al estado hipnótico conservándose esta capacidad durante toda la vida. Se contemplan 4 técnicas fundamentales en pacientes con dolor crónico bajo hipnosis: Disminución directa por analgesia o anestesia sugerida, sustitución, desplazamiento y disociación. La ventaja primordial de este método es la participación activa del paciente, el cual ante la creciente y amena, ante incapacidad Física y mental, desempeña un papel dinámico en su tratamiento, lo cual revierte o disminuye la depresión que generalmente acompaña a los enfermos crónicos, con la ventaja de no producir efectos secundarios desagradables, sin disminuir su eficacia con el tiempo y no creando tolerancia para sus efectos.

Retroalimentación biológica. La biorretroalimentación se basa en que la estimulación en sentido retrógrado de un órgano productor de la acción cesando ésta al recibir dicha estimulación, es en realidad una variante más de los sistemas que producen el cierre de las compuertas de Melzack y Wall por estimulación de los inhibidores centrales.

Se considera que los sujetos pueden controlar sus constantes vitales (frecuencia cardiaca, tensión muscular, temperatura y ondas electro encefalográficas) si éstas se hacen aparentes, visibles por medio de señales auditivas o visuales, siendo necesarios tres requisitos:

a) Monitorización continua de los

parámetros por controlar, con suficiente sensibilidad para registrar los cambios;

b) Transmisión inmediata al sujeto sobre los cambios que están sucediendo y

c) Motivación para ejercer las medidas de aprendizaje que modifiquen los parámetros fisiológico. Se trabaja sobre dos modelos: aprendizaje y relajación.

Los pacientes requieren por lo general, un entrenamiento de 6 a 10 sesiones, al cabo de las cuales se encuentran en condiciones de modificar las variables descritas. Los resultados a corto plazo son buenos en el 70 a 75% de los pacientes, disminuyendo, sin embargo, al 30 a 50% al largo plazo.

Psicoterapia. Se incorpora en los 70 a los Psicólogos y Psiquiatras como parte del equipo multidisciplinario para el manejo del paciente con dolor crónico, contribuyendo en forma importante clasificando los síndromes dolorosos, desarrollando modelos teóricos para comprender las interacciones de los factores cognoscitivos, emocionales, de personalidad, sociales y biológicos; proveyendo los tratamientos psicológicos del comportamiento y farmacológicos así como refinando las técnicas de diagnóstico clínico.

La psicoterapia debe empezar por aclarar las ideas de culpa y agresividad. Posteriormente debe tratar de desviar la atención que pone el paciente en el dolor físico hacia las causas emocionales, mismas que hacen más terrible el sufrimiento después se intenta solucionar los sentimientos de culpa y hostilidad, recuperar la estimación y la confianza en sí mismo. se refuerza positivamente el ambiente circundante del paciente.

La psicoterapia tiene el inconveniente de necesitar mucho tiempo, pero vale la pena hacerla en aquellos pacientes que tengan enfermedades orgánicas con serias repercusiones emocionales.

Radioterapia. Aquellos pacientes seleccionados en forma adecuada para recibir radioterapia como una opción terapéutica más en el tratamiento del dolor

secundario a patologías neoplásicas, ésta puede mejorar los síntomas en fonda espectacular, aún en casos de tumores "rادیورresistentes" al aplicar las dosis adecuadas, puede haber mejoría del dolor, los tumores que más responden a la radioterapia son el linfomasarcoma, lúlfoma de Hodgkin, mieloma múltiple y enfermedades relacionadas con el sistema reticuloendotelial.

Nutrición dirigida. Recientemente existen varias experiencias dietéticas mediante las cuales se promueve una mayor síntesis de aminoácidos que coinciden en las cadenas de péptidos moduladores del dolor o bien en las peptidasas que destruyen a esos péptidos. Por ejemplo, Ehrenpreis refiere que la analgesia mediada por encefalina / endorfina es de corta duración debido a la alta velocidad de degradación de éstos péptidos por las enzimas carboxipeptidasa A y leucina-aminopeptidasa. Administrando D-fenilalanina y D-leucina, se inhiben dichas enzimas con lo que aumenta la intensidad y la duración de la analgesia en animales de experimentación, revirtiendo dicha actividad con aplicación de naloxona. En humanos ha dado buenos resultados en padecimientos como osteoartritis, distrofia simpática refleja, herpes, neuralgias, y algunos tipos de cefaleas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Benitez Miguel A, Opioid Switching from Transdermal Fentanyl to Oral Methadone in Patients with Cancer Pain. *Cancer* Vol 1001. Dic 15 2004.
2. Borsook David, Massachusetts General Hospital, tratamiento del dolor. Lippicott-raven Publishers Phi. M LIBROS, Edición 1999.
3. Camps H Carlos. La Eutanasia en el Paciente con Cáncer y los Cuidados Continuos. *Clinical & Translational Oncology*. Vol. 7 Nro. 7 pp 278-284. 2005.
4. Cevallos B Edwin, Radioterapia en Cuidados Paliativos. Libro Fundamentos de Radioterapia Vimagraf Editorial. 2005 pp 423-434
5. Cevallos B Edwin, Fundamentos de Radioterapia. Departamento de Radioterapia, Hospital Solón Espinosa A SOLCA QUITO Editorial VIMAGRAF CA..2006
6. Chang Hui-Ming, Pain and Its Management in Patients with Cancer. *Cáncer Investigation* Vol 22 Nro. 5 pp 799-809 2004
7. González Barón M, Dolor y Cáncer, hacia una oncología sin dolor. Editorial Médica Panamericana. 2003.
8. Goudas Leonidas, The Epidemiology of Cancer Pain. *Cáncer Investigation* Vol 23 Nro. 2 pp 182-190 2005.
9. Jacos Ada, Manejo del dolor por cáncer. Guía Clínica Práctica. U.S. Department of health and Human Services, Public Health Service Agency for Health Care Policy and Research. 1994
10. Sanz O. Jaime. El final de la última enfermedad. Editorial. *Clinical & Translational Oncology*. Vol. 7 Nro. 7 pp 275-277. 2005.
11. Segura H. Angel. Manejo farmacológico del dolor crónico oncológico. Una aproximación actual. *Clinical & Translational Oncology*. Vol. 6 Nro. 5 pp 272-282. 2005.
12. Sittl R Pain Associates International Network. P.A.I.N. MANAGEMENT State of Art. 2002
13. Valentín M Vicente. Dilemas al final de la vida. *Clinical & Translational Oncology*. Vol. 7 Nro. 5 pp 285-294. 2005.
14. Valentín M Vicente. Tolerabilidad y Efectividad del Citrato de Fentanilo oral transmucosa en el tratamiento a largo plazo del dolor irruptivo en pacientes oncológicos: estudios ECODIR. *Clinical & Translational Oncology*. Vol. 7 Nro. 5 pp 205-212. 2005.
15. Velasco Maria L, Análisis coste-efectividad de samario-153 (Quadramet) en el tratamiento del dolor en pacientes con cáncer de próstata y metástasis óseas. *Clinical & Translational Oncology*. Vol. 7 Nro. 5 pp 198-204. 2005.
16. Woosruff Roger, Dolor por Cáncer

- versión española. Medi graphic Editores, SA de CV. Distribuido por ASTA MEDICA A Degusa Company México 1998. pp 2866-2873.
17. Harry W Daniel, Cancer-Related fatigue: Evolving Concepts in Evaluation and Treatment. *Cancer* Vol 100/11 Jun 1, 2004. pp 2484
 18. Rajagopal Araun Symptomatic Hypogonadism in Male Survivors of Cancer with Chronic Exposure to Opioids. *Cancer* Vol 100/4. Feb 15 2004. pp 851-858
 19. Bercovitch Michaela. Patterns of High-Dose Morphine Use in Home-Care Hospice Service Should We Be Afraid of it?. *Cancer* Vol 101/6. Sept 15 2004. pp 1473 – 1477.
 20. Stromgren Annete S. A Longitudinal Study of Palliative Care Patient-Evaluated Outcome and Impact of Attrition. *Cancer* Vol 100/3/8. Abr. 15/ 2005. pp 1747 – 1755.
 21. Anderson Karen Pain Education for Underserved Minority Cancer Patients: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Oncology* Vol. 22. Nro 24 Dic 15, 2004. pp 4918 - 4025
 22. Mercadante Sebastino. Rapid Switching Between Transdermal Fentanyl and Methadone in cancer Patients. *Journal of Clinical Oncology* Vol. 23. Nro. 22 Aug 1, 2005. pp 5229 - 5234
 23. Solomon Mildred. Pediatric Palliative Care: Relationships matter and So Does Pain Control. *Journal of Clinical Oncology* Vol. 22. Nro 24 Dic 15, 2004. 9055 - 9057
 24. Cleary James F. Cancer Pain Management *Cancer Control* Vol 7 Nro 2 2000 pp 120 – 131
 25. NCI Dolor (PDQ). Pag 1-4 Actualización a Oct 2004.
 26. Sampson L. "Control del dolor crónico" Serie de Anestesia 3. 1982. Salvat Editores, pp. 117-132.
 27. Plancarte SR, "La estimulación eléctrica en terapia del dolor. Revisión bibliográfica". *Anestesiología* 1980; 71: 225-40.3,
 28. Gómez Sancho M. Medicina Paliativa. Definición. Importancia del problema. Definición de enfermedad tenninal. Bases de la terapéutica. Instrumentos básicos. En: Gómez Sancho M. (ed): Cuidados paliativos e intervención psicosocial en enfermos terminales . ICEPSS, Las Palmas, 1994:29-39.4.
 29. Blanco J, Roca Q Gort A, Barberá J. La fisioterapia en cuidados paliativos. *Rev. Soc. Esp. Dolor* 1997;4:197-204.
 30. Portenoy RK, Foley KM. Management of cancer pain. En: Holland JC y Rowland JH (eds): *Handbook of psycho-oncology: psychological care of the patient with cancer*. Oxford University press, New York, 1989:58-65.
 31. Von der Laage D. Non pharuaqlogice procedures in pain therapy. *Internist Berl* 1994;35:20-5.
 32. Xhardez Y. Técnicas de Kinesioterapia En: Xhardez Y: *Vademecum de Kinesioterapia y de reeducación funcional*. El Ateneo-Barcelona, 1993:5-65.
 33. Aldrete VJ, Aldrete JA. Métodos no farmacológicos de tratamiento del dolor. *Series Manuales Clínicos. Ciencia y Cultura Latinoamericana*. JGH editores México. 1997:59-72.
 34. Alonso Gutiérrez JL. Otras técnicas de aplicación en el dolor crónico: acupuntura, iontoforesis, fisioterapia manual y activa, relación. En: Muriel Villoria C, Madrid Arias JL (eds): *estudio y tratamiento del dolor agudo y crónico ELA*, Madrid, 1995:405-20.
 35. Astudillo W, Mendinueta MC, Astudillo E. Tratamiento del dolor por métodos no invasivos (neuromodulación) En: Barutell Farinós C: *Tratamiento del dolor crónico*. Europharma, Madrid: Volumen 3:4-17.
 36. Canamasas Ibañez S. *Manual de Masoterapia*: Barcelona, 1985:48-60-
 37. Collins VJ. Hipnosis. Acupuntura. *Anestesiología*. McGraw-Hill. Interamericana 3a. ed. vol L11. 1996:1141-49,1660-66.
 38. Sittl Reinhard P.A.I.N. Management State of the Art. *Curso Interactivo de Dolor*. Grunenthal Ecuatoriana 2002.

