



MINISTERIO DE SALUD

**GUÍAS DE
PRÁCTICA CLÍNICA
EN
ENFERMEDADES
NEOPLÁSICAS**

2ª Edición



Instituto Nacional de Cancerología
Bogotá, D.C. 2001

1ª Edición enero de 2001

2ª Edición marzo de 2001

Guías de Práctica Clínica en Enfermedades Neoplásicas

© 2001 Instituto Nacional de Cancerología.

Derechos reservados.

Este libro está protegido por los derechos de propiedad. No puede ser reproducido ni total ni parcialmente, archivado en un sistema de reproducción o transmitido en ninguna forma por medios electrónicos, mecánicos, de fotocopiado, de grabación u otros, sin autorización escrita de los editores.

Impreso en Colombia por Ruecolor Ltda. Tel: 360 54 15

ISBN: 958-96892-0-5

Instituto Nacional de Cancerología
Calle 1 N° 9-85 Bogotá, D.C., Colombia
Teléfono (57-1) 2800666 Fax (57-1) 2890056
www.incancerologia.gov.co



MINISTERIO DE SALUD

SARA ORDÓÑEZ NORIEGA
Ministra de Salud

CARLOS JOSÉ CASTRO, MD.
Director General Instituto Nacional de Cancerología
Empresa Social del Estado

COMITÉ EDITORIAL

GUILLERMO RAMÍREZ, MD
JOSÉ FELÍX PATIÑO, MD
CARLOS JOSÉ CASTRO, MD
MARÍA CLAUDIA RAMÍREZ, MD
RAFAEL ENRIQUE TEJADA, MD
ANDRÉS MUÑOZ, MD.
AUGUSTO LLAMAS MENDOZA, MD
CARLOS MENDIVELSON, MD



Instituto Nacional de Cancerología

**PARTICIPANTES EN LA ELABORACIÓN DE LAS GUÍAS
DE PRÁCTICA CLÍNICA EN ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS**

DIRECCIÓN

Carlos José Castro

Asesoría Científica

José Félix Patiño

Asesoría Oncología Clínica

Guillermo Ramírez

SUBDIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Héctor Jaime Posso

M. T. Amparo del Socorro Buendía

Gonzalo Guevara

Raúl Murillo

Oscar Orozco

Carolina Wiesner

SUBDIRECCIÓN DE ATENCIÓN MÉDICA Y DOCENCIA

María Claudia Ramírez

GRUPO ÁREA QUIRÚRGICA

Andrés Muñoz

GRUPO ÁREA DE DOCENCIA

José Joaquín Caicedo

GRUPO ÁREA CLÍNICA

Rafael Enrique Tejada

**GRUPO ÁREA DE APOYO DIAGNÓSTICO
Y TERAPÉUTICO**

Alejandro Garrido

GRUPO ÁREA ENFERMERÍA

Soraya Chalela

Carmen Sofía Rivero

GRUPO ÁREA QUIRÚRGICA

GRUPO DE CIRUGÍA GENERAL Y SENO

Fernando Perry

Javier Angel Aristizábal

José Joaquín Caicedo

Carlos Alfonso Duarte

Rafael Gutiérrez

Elías Quintero

María Claudia Ramírez

Celso Rodríguez

Hernán Rodríguez

José Fernando Robledo

Ramiro Sánchez

GRUPO DE CIRUGÍA DE TÓRAX

Miguel Ricardo Buitrago

José Rafael Beltrán

GRUPO DE GASTROENTEROLOGÍA & ENDOSCOPIA

Ricardo Oliveros

Rosario del Carmen Albis

Jorge Escovar
Andrés Muñoz
Jairo Ospina
Mario Rey
José Vicente Valbuena
John Edgardo Villamizar

GRUPO DE CABEZA Y CUELLO

Enrique Cadena
Jairo Enrique Buitrago
Alberto Escallón
Juan De Francisco
Guillermo Alfonso Rivera
Sergio Fabián Zúñiga

GRUPO DE CIRUGÍA PLÁSTICA

Gloria Ordóñez
Tulio Ernesto Avila
Enrique Alfonso Chaparro
María Cristina López
Miguel Hernán Orticochea

GRUPO DE CIRUGÍA PEDIÁTRICA

Ramón Miguel Vega
Galo Veintemilla

GRUPO DE NEUROCIRUGÍA

Pedro José Penagos

GRUPO DE GINECOLOGÍA

Mauricio González
Claudia Cecilia Cruz
Joaquín Gustavo Luna
Gilberto Martínez
Mónica Leonor Medina
Edmundo Mora
Alvaro Enrique Pumarejo

GRUPO DE SOPORTE METABÓLICO

María del Rosario Albis
Liliana Arteaga
Claudia Ramírez

GRUPO DE UROLOGÍA

Edgar Ernesto Ramírez
Germán Enrique Bohórquez
Ricardo López
Rafael Vargas
Camilo Medina
Carlos Enrique Vargas

GRUPO DE ORTOPEDIA

Santiago Luis Escandón
Camilo Soto

GRUPO DE OFTALMOLOGÍA

José Gustavo Ureta
Silvia Ohlgisser

GRUPO DE ODONTOLOGÍA

Edmond Chediak

GRUPO ÁREA CLÍNICA

GRUPO DE ONCOLOGÍA CLÍNICA

Hernán Carranza

Andrés Avila
Omar Hoyos
José Ignacio Martínez
Fabio Olivella
Pedro Luis Ramos
Eduardo Alfonso Rojas
Jesús Oswaldo Sánchez
Rafael Tejada

GRUPO DE HEMATOLOGÍA

Myriam Lucía Rodríguez

Jorge Enrique Duque
Alejandro Garrido
Guillermo Quintero
Hector Ramírez
Joaquín Donald Rosales
Juana del Socorro García

GRUPO DE CUIDADOS INTENSIVOS

Clara Inés Gómez

Rafael Ignacio Bustamante
Agustín Castillo
David Camargo
Reinaldo Jaramillo
Deisy Elena Vargas

GRUPO DE CUIDADOS PALIATIVOS

René Alejandro Linares

Alvaro Amézquita
Jairo Ricardo Moyano
María Helena Restrepo
Carlos Hernán Rodríguez

GRUPO DE DERMATOLOGÍA

Alvaro Enrique Acosta

Xavier Rueda

GRUPO DE ENDOCRINOLOGÍA

Claudia Tatiana López

Gloria Garavito

GRUPO DE MEDICINA INTERNA

INFECTOLOGÍA

Nancy María Cure

GRUPO DE NEUMOLOGÍA

Diana Ramírez

Plutarco García Herreros

GRUPO DE NEUROLOGÍA

Gonzalo Melo

GRUPO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

Amaranto Suárez

Nestor Mauricio Mesa
Lyda Amparo Rengifo
Gretty Terselich
Enrique López Viña
Martha Patricia Vizcaino

**GRUPO ÁREA DE APOYO DIAGNOSTICO
Y TERAPÉUTICO**

GRUPO DE IMÁGENES DIAGNÓSTICAS

María Claudia Betancourt

Gloria Hurtado
Patricia Meléndez
Fernando Mejía
Nilson Morales
Rubén Montoya
Fabián Neira
Luis Eduardo Niño
Cesar Augusto Poveda

GRUPO DE MEDICINA NUCLEAR

Augusto Enrique Llamas O.

Carmen Amelia De Los Reyes
Alvaro Edmundo Calderón
María Cristina Martínez
María Consuelo Mejía

GRUPO DE PATOLOGÍA & CITOLOGÍA

Nestor Beleño

Germán Barbosa
María Islena Beltrán
Elvira Castro
Fanny Díaz
Constanza Gómez
Juan Carlos Mejía
Carlos Moreno
Eduardo Oliveros
Ligia Restrepo
Marian Rolon
Carlos Saavedra

GRUPO DE RADIOTERAPIA

Zoila de Jesús Conrado

Alex Alvarez
Juan Carlos Arbeláez
Rosalba Ospino
Blanca Margarita Pineda
Luis Felipe Torres

El Comité Editorial deja constancia de su agradecimiento a Nhur María Serna y Clara Consuelo Ortega por su esfuerzo, dedicación y meticoloso trabajo y a María Josefa Duque, por su valiosa ayuda que hicieron posible la elaboración de estas guías.

CONTENIDO

PRÓLOGO	11
PIEL	
Carcinoma Basocelular	15
Carcinoma Escamocelular	33
Melanoma	57
SENO	
Cáncer del seno	79
CAVIDAD ORAL	
Manejo de la cavidad oral en el paciente con cáncer	111
Carcinoma de lengua	121
APARATO DIGESTIVO	
Cáncer de ano	137
Cáncer colo-rectal	143
Cáncer de esófago	157
Cáncer gástrico	169
Cáncer de páncreas	185
SISTEMA ENDOCRINO	
Cáncer suprarrenal adrenocortical	195
Cáncer suprarrenal feocromocitoma	199
Cáncer de tiroides	205
Hipercalcemia de la malignidad	227
HEMATOLOGÍA	
Leucemias agudas	235
Linfoma no Hodgkin	241
Mieloma múltiple	261
SISTEMA RESPIRATORIO	
Cáncer broncogénico	271
Cáncer de laringe	289
OFTALMOLOGÍA	
Retinoblastoma	313
PEDIATRÍA	
Enfermedad de Hodgkin en infancia y adolescencia	325
Leucemia linfoblástica aguda en niños	333
Tumor de Wilms	351

SISTEMA NERVIOSO	
Meduloblastoma	365
Metástasis cerebrales	371
Tumores del sistema nervioso central	379
TEJIDOS BLANDOS	
Sarcomas de tejidos blandos	397
GINECOLOGÍA	
Cáncer de cuello uterino	413
Cáncer de endometrio	429
Cáncer epitelial de ovario	439
UROLOGÍA	
Tumores testiculares de células germinales en el adulto	451
Cáncer de próstata	463
Carcinomas de células renales	475
Carcinoma vesical	485
CUIDADOS PALIATIVOS	
Cuidados paliativos	497
Manejo del dolor en pacientes con cáncer	501
Anorexia - caquexia	511
Protocolo para el tratamiento paliativo de la disnea	513
Protocolo de manejo paliativo de náusea y vómito	515
Protocolo de manejo de los trastornos emocionales en cuidado paliativo	517
VARIOS	
Cirugía mínimamente invasora	521
Normas para el manejo de casos contaminados en salas de cirugía	525
Neutropenia febril post-quimioterapia (NFPQ)	529
Profilaxis pre-quirúrgica	537
Síndrome de lisis tumoral	541
Soporte metabólico y nutricional	549

PRÓLOGO

Es para el Instituto Nacional de Cancerología un motivo de satisfacción el presentar al país las “GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS”, que no pretenden convertirse en un manual de conductas inflexibles, ni mucho menos en recomendaciones infalibles. En un campo de la medicina, como la oncología, en donde son muchas las variables que se deben tener en cuenta para tomar una u otra decisión terapéutica y en el cual día tras día hay innovaciones tecnológicas que hacen obsoletas las “verdades de hoy” con una rapidez inusitada, sería iluso pensar de otra manera. La ciencia se encuentra en una verdadera revolución intelectual y pareciera que los “dogmas” médicos, tan populares en el siglo pasado, no resistirán el examen juicioso y sistemático del nuevo conocimiento. Nada de lo escrito en estas guías debe ser tomado como dogma.

El interés que nos movió a escribir estas GUÍAS fue el de llenar un vacío que hoy en día tenemos en nuestro país bajo el marco de la Ley 100 de 1993, con el fin de racionalizar y orientar el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades neoplásicas más frecuentes, a fin de optimizar el uso de los limitados recursos económicos de Colombia.

Serán válidas en la medida que su uso induzca cambios en los patrones de la práctica médica que concluyan con una mejor calidad en la atención.

En toda decisión clínica hay consideraciones prácticas, académicas, económicas y éticas, en las cuales el ESPÍRITU MÉDICO debe estar siempre consciente y alerta, obrando de acuerdo con aquello que más beneficie al PACIENTE y desechando cualquier otro tipo de intereses.

Estamos seguros que los colegas de las diferentes especialidades encontrarán en estas guías una orientación que les facilite el ejercicio de la medicina en este nuevo esquema de seguridad social, en el cual las interacciones entre el Estado, las Aseguradoras, las Instituciones Prestadoras de Servicio, los médicos y los pacientes han sido turbulentas y en ocasiones desventajosas para algunos de ellos.

Estas guías son el resultado de un enorme esfuerzo del cuerpo médico del Instituto, que unió su experiencia con las recomendaciones de centros de reconocida prestancia internacional y la medicina basada en la evidencia. Mis agradecimientos sinceros a todos. Un reconocimiento destacado merece el Comité Editorial, especialmente los profesores JOSÉ FÉLIX PATIÑO y GUILLERMO RAMÍREZ, que hicieron su mayor esfuerzo, entregando toda su sapiencia y entusiasmo para garantizar que el producto de tantas horas de trabajo fuera óptimo y cumpliera con el propósito de orientar.

No podría finalizar este prólogo sin agradecer al doctor Virgilio Galvis, Ex-Ministro de Salud (1998 - 2000), su constante apoyo e interés por la realización de este proyecto. El doctor Galvis fue un visionario del papel que debe cumplir el Instituto Nacional de Cancerología, y a su vez un exigente y generoso Ministro con el desempeño y desarrollo del mismo en el presente. Su voz de aliento ha sido amplificadas con entusiasmo similar por la doctora Sara Ordóñez, nuestra nueva Ministra, quien nos acompaña en el propósito de hacer del Instituto Nacional de Cancerología, un modelo de entidad pública al servicio de todos los colombianos, "en donde la ciencia, la tecnología y el calor humano abren las puertas de la esperanza".

Estas guías deben ser evaluadas y revisadas constantemente de acuerdo a las circunstancias y resultados que se vayan presentando. Somos todos los médicos del país los responsables de mantener estas guías como una herramienta útil y dinámica. El Instituto es NACIONAL y es de TODOS... y todos sus comentarios, sugerencias y aportes serán siempre bienvenidos.

CARLOS JOSÉ CASTRO ESPINOSA, MD.
Director

PIEL

- **Carcinoma Basocelular**
- **Carcinoma Escamocelular**
- **Melanoma**

CARCINOMA BASOCELULAR

EPIDEMIOLOGÍA

El carcinoma basocelular (CBC) es el cáncer mas frecuente en el mundo (75% de todos los cánceres de piel en personas de raza blanca). En los últimos años se ha reportado un incremento en la incidencia en la mayoría de los países, probablemente ligada a una mayor exposición a la luz solar por la población general. En Colombia, por su ubicación en el trópico, los rayos solares inciden más perpendicularmente, generando un factor de riesgo adicional.

En el Instituto Nacional de Cancerología en el año 1998 se registraron 335 nuevos casos de carcinoma basocelular, lo cual equivale al 53% de todos los cánceres de piel. Las personas de raza blanca son las más afectadas (200 a 600/100.000 habitantes, según la latitud). En la raza negra, la incidencia es baja, (alrededor de 3,5/100.000 habitantes). A partir de la edad de 50 años, la incidencia aumenta significativamente. El tumor se presenta por igual en hombres y en mujeres en 80 a 90% de los casos o se localiza en cabeza y cuello. Es una neoplasia de agresividad local que excepcionalmente exhibe diseminación metastásica.

ETIOPATOGENIA

El carcinoma basocelular es un tumor de origen epitelial que se desarrolla en los queratinocitos basales de la epidermis y de la vaina radicular externa del pelo.

Los factores etiológicos implicados pueden subdividirse en:

Constitucionales

- Piel clara, fototipos I y II.
- Hamartomas y tumores benignos: nevus sebáceo de Jadassohn, nevus basocelular unilateral y algunos dermatofibromas.
- Genodermatosis: xeroderma pigmentoso, albinismo, síndrome de nevus basocelular, de Bazex, de Rombo y epidermolisis ampollosa congénita.

Ambientales

- Exposición solar, puvaterapia y cámaras de bronceo.
- Radiación ionizante.
- Ulceras crónicas, quemaduras y otras cicatrices.
- Exposición a arsénico.
- Tratamiento inmunosupresor en trasplante de órgano.
- Mostaza nitrogenada tópica.

CUADRO CLÍNICO

Se distinguen varias entidades que se pueden clasificar en **circunscritas** (de límites bien definidos) y **difusas** (de límites mal definidos). La clasificación clínica, si bien es similar a la histológica, no siempre corresponde con esta última.

Carcinomas basocelulares circunscritos

- **Carcinoma basocelular nodular:** Se caracteriza por un nódulo de tamaño variable, de superficie brillante con telangiectasias, a veces pigmentado. Se distinguen dos variedades: el **carcinoma basocelular vegetante**, clínicamente similar a un carcinoma escamocelular, y el **carcinoma basocelular quístico**.
- **Carcinoma basocelular nódulo-ulcerativo:** Presenta las mismas características del anterior y adicionalmente, ulceración de tamaño variable.
- **Carcinoma basoescomoso o metatípico:** No presenta características clínicas específicas y sería una forma intermedia entre el carcinoma basocelular y el carcinoma escamocelular.
- **Fibroepitelioma de Pinkus:** Es un tumor firme, a veces pediculado, que tiende a localizarse en el tronco.

Carcinomas basocelulares difusos

- **Carcinoma basocelular superficial:** Aparece como una placa eritematosa, escamosa y costrosa, de tamaño variable. Se localiza con mayor frecuencia en el cuello y el tronco.
- **Carcinoma basocelular plano cicatricial:** Se caracteriza por una cicatriz central, rodeada por un borde papuloso periférico, pigmentado o no.
- **Carcinoma basocelular morfeiforme:** Es un tumor de bordes mal definidos, infiltrado, similar a una placa de morfea.
- **Carcinoma terrebrante:** Es un tumor infiltrante y destructor de los tejidos profundos (músculo, cartílago y hueso).

Carcinomas basocelulares mixtos

Las variantes mixtas asocian las diferentes formas clínicas anteriormente citadas. Todas las variedades clínicas pueden pigmentarse (carcinoma basocelular pigmentado), excepto el morfeiforme, sin que este hallazgo signifique un mejor o peor pronóstico.

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA

Existen varios patrones de importancia pronóstica: nodular o sólido, basoescomoso, adenoide, superficial, micronodular, morfeiforme, trabecular o infiltrativo. Con fines terapéuticos, se da creciente importancia al patrón de crecimiento de la neoplasia, por lo cual se tiene en cuenta la siguiente clasificación.

DE LIMITES BIEN DEFINIDOS

Nodular o sólido

Basoescomoso

Adenoide

DE LIMITES MAL DEFINIDOS

Superficial

Micronodular

Morfeiforme

Trabecular o infiltrativo

De límites bien definidos

- **El CBC nodular o sólido** se caracteriza por masas tumorales de diferentes tamaños y formas, localizadas en la dermis, compuestas por células basaliomatosas con empalizada periférica. Los bordes son muy bien delimitados, lo que refleja el patrón de crecimiento expansivo. Es frecuente observar áreas de retracción alrededor de las masas tumorales.
- **El patrón basoescamoso** tiene gran importancia, pues a pesar de tener límites bien definidos, es un CBC agresivo con mayores tasas de recidiva e incluso de metástasis. Está conformado por zonas análogas a un escamocelular y a un basocelular con una zona de transición que los conecta.
- **El CBC adenoide** presenta un patrón reticulado, con formación de áreas pseudoglandulares. El estroma es con frecuencia mucinoso.

De límites mal definidos

- **El patrón superficial** se caracteriza por nidos pequeños de células basaliomatosas que nacen de la epidermis y se extienden en la dermis superficial. La extensión más allá de la dermis papilar es inusual y en forma estricta; si se observan nidos aislados dentro de la dermis, debe considerarse patrón nodular. Posee y exhibe empalizada periférica, retracción estromal y un estroma fibromixóide variable. Sus márgenes laterales son notoriamente difíciles de delinear histológicamente, porque en las dos dimensiones habituales de la histología da la apariencia de estar constituido por múltiples tumores pequeños independientes, por lo cual el patólogo puede informar en forma errónea que el tumor ha sido totalmente extirpado, al observar que los bordes están libres.
- **El patrón micronodular** en la práctica corriente se confunde con el nodular, error que trae consecuencias negativas importantes para el paciente porque el CBC de patrón micronodular presenta una extensión subclínica importante. Los nidos tumorales en el micronodular son uniformemente redondeados y, como su nombre lo dice, son pequeños, de un tamaño aproximado o más pequeños que los folículos pilosos. La empalizada periférica puede no estar tan desarrollada como se observa en el patrón nodular el estroma es con frecuencia más colagenizado que mixóide.
- **El CBC morfeiforme**, es una variedad de crecimiento agresivo, no circunscrito, de límites mal definidos. Su crecimiento es infiltrativo y no expansivo, como el del nodular. Este patrón de crecimiento se relaciona estrechamente con la gran extensión subclínica, que puede llegar a la dermis profunda, tejido celular subcutáneo, músculo, cartílago e incluso hueso. La invasión local es especialmente cierta en las áreas anatómicas con poco tejido celular subcutáneo. Con más frecuencia infiltran el espacio perineural. Las células basaliomatosas se observan como cordones lineales, angostos, embebidos en un estroma denso, fibroso o esclerótico. Los cordones varían en tamaño y forma, pero generalmente tienen una o dos capas de células. No se observa ni empalizada periférica ni retracción del estroma.
- **El CBC trabecular o infiltrante** es igual al anterior en su comportamiento agresivo, pero se diferencia en algunos aspectos histológicos: presenta en forma variable un componente nodular en la superficie, aunque estos nódulos tienen proyecciones agudas, dentadas, puntiagudas, irregulares y anguladas. Al igual que el morfeiforme, presenta un patrón de crecimiento de límites mal definidos, no circunscrito e infiltrativo. A diferencia del morfeiforme, su estroma no es esclerótico.

Estos subtipos pueden asociarse entre sí dando origen al patrón mixto. El subtipo agresivo es el que determina el pronóstico del paciente; habitualmente se lo encuentra en la profundidad del tumor, por lo cual no se observa en las biopsias superficiales. Las otras variantes histológicas reflejan una diferenciación tisular particular (pilar, sebácea, ecrina, apocrina) pero no tienen importancia pronóstica ni terapéutica.

En todo informe de patología se debe describir e informar:

1. Patrón o patrones histológicos.
2. Patrón arquitectural de crecimiento del tumor.
3. El nivel de profundidad alcanzado por el tumor: dermis superficial, media o profunda, tejido celular subcutáneo o estructuras más profundas.
4. Presencia o ausencia de invasión perineural.
5. Análisis de los bordes laterales y profundos: en las piezas quirúrgicas, describir si existe o no compromiso de los bordes y en caso de estar libres, informar la distancia del tumor a los mismos; incluir un esquema en el informe para hacerlo más claro y didáctico.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es clínico y debe ser confirmado por el estudio patológico. La biopsia es incisional, por sacabocado o con bisturí. Debe ser amplia e incluir la base del tumor con el fin de tipificar el carcinoma basocelular y detectar los patrones mixtos. La muestra no debe manipularse con pinzas a fin de no maltratarla, y debe ser depositada en formol amortiguado al 10%. El espécimen debe ser orientado y enviado con una descripción completa de la lesión, un resumen de la historia clínica y un esquema de la lesión, demarcando el sitio de donde fue practicada la biopsia.

Factores predictores de pronóstico

Clínicos

- **Edad del paciente:** los menores de 30-35 años tienen peor pronóstico.
- **Tumor primario o recidivante:** los tumores recidivantes tienen peor pronóstico.
- **Tiempo de evolución:** a mayor tiempo, mayor riesgo de extensión tumoral y de invasión profunda.
- **Velocidad de crecimiento:** los de crecimiento rápido exhiben comportamiento más agresivo.
- **Tipo clínico de carcinoma basocelular y límites de la lesión:** los carcinomas basocelulares nodulares y de bordes bien definidos son de mejor pronóstico. Los carcinomas basocelulares superficiales pueden tener una extensión subclínica importante, pero no en profundidad. Los de patrón esclerodermiforme y los tumores mal definidos son de peor pronóstico.
- **Tamaño de la lesión:** los tumores mayores de 1 cm son más agresivos, siendo los mayores de 2 cm los de peor pronóstico.
- **Localización anatómica:** en la literatura se describen áreas anatómicas de mayor riesgo de recidiva, pero hay divergencias entre los autores, aunque en pequeños detalles. En nuestro medio no se han descrito las áreas de mayor riesgo de recidiva. Según la loca-

lización, pueden clasificarse en tumores de bajo, mediano y alto riesgo. Los tumores de alto riesgo están localizados en la llamada zona H de la cara (región centrofacial, periorbitaria inferior, temporal, pre y retroauricular). Los tumores de mediano riesgo están localizados en la zona no H de la cara y en la región occipital del cuero cabelludo y los de bajo riesgo en el resto del cuerpo (cuello, tronco y extremidades).

Patológicos

- **Patrón histológico del tumor:** el carcinoma basocelular de tipo nodular o sólido es de buen pronóstico. Los tipos micronodular, esclerodermiforme, trabecular y basoescamoso son agresivos. El tipo superficial, si bien no invade en profundidad, puede tener una invasión subclínica importante y requiere márgenes de tratamiento adecuados. La variedad adenoide no tiene un pronóstico definido. El patrón arquitectural de crecimiento tumoral es muy importante como factor pronóstico siendo los de límites mal definidos los de peor pronóstico.
- **Características histológicas:** la profundidad de infiltración del tumor: periostio y/o pericondrio es un factor de mal pronóstico. La invasión perineural, especialmente de grandes troncos nerviosos, le confiere al CBC una especial agresividad.

ESTADIFICACIÓN

La clasificación TNM del AJCC es más adecuada para el manejo del carcinoma escamocelular. En el carcinoma basocelular es poco utilizada y se prefiere utilizar los factores de riesgo anteriormente citados.

T Tumor (T)

TX El tumor primario no se puede determinar.

TO No hay evidencia de tumor primario.

Tis Carcinoma *in situ*.

T1 Tumor < 2 cm en su máximo diámetro.

T2 Tumor mayor de 2 cm y menor de 5 cm.

T3 Tumor > 5 cm.

T4 Tumor invade estructuras extracutáneas profundas (cartílago, músculo esquelético y hueso).

N Ganglios linfáticos regionales (N)

NX No se puede determinar adenopatías.

N0 Ausencia de adenopatías.

N1 Presencia de adenopatías.

M Metástasis distantes (M)

MX No se puede determinar metástasis.

M0 Ausencia de metástasis.

M1 Presencia de metástasis.

Estadificación

- 0** Tis, N0, M0
- I** T1, N0, M0
- II** T2 o T3, N0, M0
- III** T4, N0, M0 o cualquier T, N1, M0
- IV** Cualquier T, cualquier N, M1

TRATAMIENTO

El tratamiento se dirige a la curación del tumor, minimizando el riesgo de recidivas, con las menores secuelas funcionales y estéticas. En ciertos casos avanzados, el objetivo es únicamente paliativo.

Antes de emprender el tratamiento, se determinan los factores de riesgo del tumor (bajo, mediano y alto riesgo), la edad y estado general del paciente, con el fin de escoger la modalidad terapéutica más adecuada. En caso de tipos histológicos mixtos, el tratamiento se debe orientar en función del tipo más agresivo.

Cirugía

Indicaciones

La cirugía convencional es el tratamiento de elección en la gran mayoría de los casos, si aparece posible reseca toda la lesión y las condiciones generales del paciente lo permiten.

La técnica convencional permite disponer y orientar adecuadamente la pieza quirúrgica para patología. Cuando se informa compromiso de los bordes, el cirujano está en capacidad de intervenir únicamente el sitio afectado. En caso de imposibilidad de reintervención por invasión de estructuras vitales, se recomienda manejo con radioterapia complementaria.

La cirugía micrográfica de Mohs es especialmente útil en tumores localizados en zonas periorificiales, de alto riesgo de recidiva, y en tumores mal delimitados o difusos. Es de primera elección en los tumores recidivantes y morfeiformes, si las posibilidades institucionales lo permiten.

Contraindicaciones

- Sólo una alteración muy severa del estado general del paciente puede contraindicar la resección. La edad avanzada en una persona en buenas condiciones generales no constituye contraindicación absoluta a la cirugía. La inmensa mayoría de las intervenciones son realizadas con anestesia local.
- Compromiso mayor de estructuras vitales, técnicamente imposibles de reseca.

Resultados

En cirugía convencional, las tasas de curación en tumores primarios es del orden de 95-98% a 5 años, en tumores recidivantes de aproximadamente 80%.

En cirugía micrográfica de Mohs, las tasas de curación a 5 años en tumores primarios son cercanas a 99% y en tumores recidivantes, las tasas de recurrencia a 5 años son de 6%, aproximadamente.

Ventajas

El cierre primario o la reconstrucción con colgajos locales disminuyen la morbilidad y minimizan secuelas, disminuyen el tiempo de incapacidad (las áreas que cierran por segunda intención se demoran más en sanar) y se gana tiempo quirúrgico en función de la reconstrucción inmediata. Incluye varias técnicas quirúrgicas bajo anestesia local o tumescente.

La cirugía micrográfica de Mohs proporciona las más altas tasas de curación a 5 años y permite preservar tejido sano alrededor de la lesión, minimizando secuelas funcionales y estéticas.

Desventajas

La cirugía convencional requiere de entrenamiento y experiencia del cirujano. La cirugía micrográfica de Mohs es una técnica quirúrgica posible en instituciones con la infraestructura necesaria. Implica aumento de costos y de tiempo quirúrgico, por lo cual se recomienda seleccionar los pacientes, pues no se justifica emplearla en todos los casos de CBC.

Criocirugía

Se practica “saucerización” (resección “en canoa” con el bisturí en plano paralelo al de la piel) del carcinoma y a continuación la criocirugía. Esta práctica permite el análisis de patología. Las consideraciones para la magnitud de los márgenes en criocirugía son las mismas que se tienen para cirugía convencional.

Indicaciones

Carcinomas basocelulares primarios nodulares y superficiales menores de 2cm, localizados en zonas de bajo y mediano riesgo de recidiva.

Es un excelente método paliativo en tumores inoperables e irreseccables.

Contraindicaciones

Intolerancia al frío dada por urticaria al frío, criofibrinoginemia, crioglobulinemia, enfermedad de Raynaud.

Tumor profundo, recurrente de márgenes clínicos mal definidos, carcinomas con patrón histológico agresivo. El cuero cabelludo es muy vascularizado y es difícil alcanzar temperaturas de menos 50 grados; por esto, para los carcinomas localizados en cuero cabelludo no es una buena indicación. Los miembros inferiores tampoco son una buena indicación para criocirugía, por la mala cicatrización en dicha localización.

Resultados

La tasa total de curación en tumores primarios de menos de 2 cm es de 95-98%.

Ventajas

Simplicidad, bajo costo y seguridad. Util en pacientes embarazadas, pacientes con alto riesgo quirúrgico, con marcapaso, con coagulopatías o pacientes ancianos o debilitados.

Excelente resultado estético en pieles blancas.

Desventajas

Requiere un equipo adecuado y experiencia del dermatólogo. Tiene mayor morbilidad que la cirugía, dado que forma una ampolla y posteriormente un área cruenta que tarda en cicatrizar entre 4 y 6 semanas. Sin embargo, las cicatrices, son de buena calidad, aunque hipopigmentadas, lo cual debe tenerse en cuenta en personas de piel oscura.

Secuelas

Temporales: Cicatriz hipertrófica, especialmente al tratar carcinomas extensos. Como toda cicatriz hipertrófica, mejora en forma espontánea con el tiempo (pocos meses) por sí sola y en forma más pronta con tratamiento.

Permanente: Retracción de tejidos (como se presenta en cualquier cicatrización por segunda intención). Es menor en ancianos, y mejora con el tiempo por la laxitud de los tejidos.

En pieles oscuras, la hipopigmentación es una desventaja de tipo estético.

Radioterapia

Indicaciones

Tratamiento de carcinomas basocelulares en los cuales la resección quirúrgica esté contraindicada. Generalmente no es la primera elección.

Complemento de la cirugía en casos de bordes comprometidos imposibles de reintervenir por proximidad a estructuras vitales o de invasión perineural.

Excelente método paliativo en los casos avanzados.

Contraindicaciones

- Pacientes menores de 50 años, por el riesgo de cáncer radioinducido y de radionecrosis que aumentan con el tiempo.
- Pacientes portadores de genodermatosis.
- Carcinomas clínicamente mal delimitados.
- Carcinomas de patrón histológico agresivo.
- Carcinomas recidivantes posterior a radioterapia.

Resultados

Los buenos resultados con radioterapia, son operador dependientes. El radioterapeuta debe conocer a fondo los principios de la radioterapia cutánea y los factores de riesgo de los diferentes carcinomas.

Las tasas de curación a 5 años en tumores primarios son de 96%, aproximadamente. Las tasas de recurrencia en tumores recidivantes son del orden de 27%.

Ventajas

Util en pacientes con fobia a cirugía y en pacientes con alto riesgo quirúrgico, con marcapasos, coagulopatías o ancianos o debilitados.

Desventajas

El aspecto estético de la cicatriz es inicialmente excelente, pero empeora con el tiempo; sólo 50% de los pacientes presenta un buen resultado a los 9-12 años después de la terapia.

Las recidivas posteriores a radioterapia, así como los cánceres radioinducidos, son muy difíciles de tratar, incluso con cirugía de Mohs. Las recidivas posteriores a radioterapia no se deben tratar nuevamente con radioterapia. Desde el punto de vista quirúrgico, es bien difícil operar en áreas irradiadas.

Como todo método ciego, no se puede tener información de las características histológicas ni de la presencia de tumor residual.

En los casos de tumor residual posterior a la radioterapia, este puede crecer por largos períodos antes de ser clínicamente evidente.

Secuelas

- **Tempranas:** Eritema, xerosis, atrofia, descamación húmeda, dolor, pérdida del cabello y las pestañas.
- **Tardías:** Mala vascularización y radionecrosis de la piel, del cartílago o hueso subyacentes al sitio de radioterapia (1 a 5% de los pacientes). Las áreas de mayor riesgo son las áreas de irritación crónica, las expuestas al sol y ciertas localizaciones anatómicas como pabellones auriculares, alas nasales, cantos. El tratamiento de la radionecrosis es difícil. Los carcinomas que comprometen hueso no se deben irradiar, porque la posibilidad de curación es mínima y la posibilidad de osteonecrosis alta.
- Telangiectasias, fibrosis, cánceres radioinducidos. En fosas nasales son frecuentes las epistaxis post-radioterapia.
- Desde el punto de vista estético, telangiectasias y pérdida permanente del cabello. En los pacientes de piel tipo II - III en adelante, hipopigmentación post-radioterapia.
- Pueden presentarse retracciones, que en los sitios de márgenes anatómicos libres ocasionan defectos funcionales y cosméticos (ectropión, retracción del ala nasal, etc.).
- El tratamiento de tumores perioculares se puede complicar con queratitis, cataratas y excepcionalmente, perforación del globo ocular.

Otras técnicas

- Doble electro-curetaje

Técnica económica y sencilla que requiere experiencia del operador. La biopsia previa debe realizarse con afeitado y no con sacabocado, pues en esta última situación se dificulta manipular la cureta. Puede ser útil en tumores de bajo grado o en carcinomas superficiales.

- Láser y terapia fotodinámica

Util en lesiones superficiales grandes. Aún no hay estudios extensos para preferir este tratamiento sobre los anteriores. Aumenta costos y requiere experiencia del cirujano. No permite disponer de la pieza quirúrgica para patología. No existen estudios a largo plazo sobre los efectos secundarios de este tipo de radiación luminosa.

- Interferón y retinoides.

Está en investigación y es de alto costo. Hay resultados prometedores en cuanto a oncomodulación, pero los estudios publicados presentan resultados contradictorios.

Tratamiento preventivo

La protección solar es la piedra angular de la prevención del cáncer de piel. En el carcinoma basocelular, la exposición solar en los 20 primeros años de vida está particularmente implicada en su etiopatogénesis. Es por esto que la protección solar debe hacerse desde la infancia, particularmente en los individuos de alto riesgo (sujetos blancos de fototipos I y II, con genodermatosis). Esta protección comprende medidas generales para evitar la exposición al sol entre las 10 AM y las 3 PM, el uso de vestido y sombreros adecuados, así como el uso regular de protectores solares.

SEGUIMIENTO

El objetivo del seguimiento es doble:

- detectar recidivas loco-regionales;
- detectar nuevos tumores (36% de los pacientes presentan un segundo carcinoma basocelular en los primeros 5 años).

Tumores de bajo y mediano riesgo

- Se efectúa un seguimiento clínico y se practica biopsia de piel en las lesiones sospechosas.
- Primer año: 1, 3, 6 y 12 meses.
Segundo año: 6 y 12 meses.
A partir del tercer año: control anual.

Tumores de alto riesgo

- Se efectúa seguimiento clínico y se practica biopsia de piel en las lesiones sospechosas.
- Primer año: 1, 3, 6, 9 y 12 meses.
- Segundo año: 4, 8 y 12 meses.
- A partir del tercer año: control anual.

TRATAMIENTO INTERDISCIPLINARIO

El tratamiento racional del carcinoma basocelular implica la evaluación completa de los factores de riesgo del tumor (tumores de bajo, mediano y alto riesgo), la evaluación del estado general del paciente y sus deseos.

Tratamiento de los tumores de bajo riesgo

Para que un tumor se considere de bajo riesgo debe reunir todas las características siguientes:

- Tumor primario y de bordes bien definidos.
- Tamaño menor o igual a 1 cm.
- Localización anatómica en zona de bajo riesgo.
- Patrón histológico nodular y sin signos de invasión perineural, a periostio o pericondrio.

El tratamiento de elección es la resección quirúrgica con 4 mm de margen lateral.

Segunda elección: criocirugía.

Tercera elección: radioterapia (pacientes mayores de 50 años).

Tumores de mediano riesgo

Tumores de las siguientes características:

- Tumor primario de bordes bien definidos.
- Tamaño de 1 a 2 cm en zona de bajo riesgo.
- < de 2 cm en zona de mediano riesgo y
- < de 1 cm en zona de alto riesgo
- Patrón histológico nodular y sin signos de invasión perineural, a periostio o pericondrio.

El tratamiento de elección es la resección quirúrgica, con 4 mm de margen lateral.

Segunda elección: criocirugía.

Tercera elección: radioterapia (pacientes mayores de 50 años).

Tumores de alto riesgo

Los tumores de alto riesgo incluyen 2 tipos de tumores según el patrón histológico:

- no agresivos
- agresivos

Tumor no agresivo histológicamente

- Tumor primario o recidivante de bordes bien definidos.
- Tamaño > 2 cm en zona de bajo y mediano riesgo.
- Tamaño > 1 cm en zona de alto riesgo.
- Patrón histológico nodular y sin signos de invasión perineural, a periostio o pericondrio.

El tratamiento de elección es la resección quirúrgica con margen lateral de seguridad mínimo de 6 mm o cirugía de Mohs, en caso de ser necesario conservar tejido sano.

Segunda elección: radioterapia (no candidatos a cirugía y pacientes mayores de 50 años).

Tumor agresivo histológicamente

- Tumor primario o recidivante.
- Tipo clínico agresivo y/o de bordes mal definidos.
- Cualquier tamaño o localización.
- Patrón histológico agresivo y/o con signos de invasión perineural, a periostio o pericondrio.

El tratamiento de elección es la resección quirúrgica amplia (mínimo 8 mm) o controlada por cortes por congelación, o cirugía de Mohs si los recursos lo permiten.

Segunda elección: radioterapia (no candidatos a cirugía y pacientes mayores de 50 años).

Tumor terebrante

Exige discusión en junta interdisciplinaria para su manejo.

Tumor metastásico

El tratamiento del tumor metastásico se decide en junta interdisciplinaria. El tratamiento del tumor primario se realiza según los patrones anteriores y el tratamiento de las metástasis según su localización:

- ganglionares, las mas frecuentes: disección ganglionar y/o radioterapia
- otras: quimioterapia.

SINTESIS: TRATAMIENTO DEL CARCINOMA BASOCELULAR

Tipo de Tumor	Características	Tratamiento
Tumores de bajo riesgo	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor primario y de bordes bien definidos. • Tamaño ≤ 1 cm. • Localización anatómica en zona de bajo riesgo. • Patrón histológico nodular y sin signos de invasión perineural, a periostio o pericondrio. 	<ul style="list-style-type: none"> • Primera elección: resección quirúrgica con 4 mm. De margen lateral. • Segunda elección: criocirugía. • Tercera elección: radioterapia.
Tumores de mediano riesgo	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor primario de bordes bien definidos. • Tamaño de 1 a 2 cm en zona de bajo riesgo, < de 2 cm en zona de mediano riesgo y < de 1 cm en zona de alto riesgo. • Patrón histológico nodular y sin signos de invasión perineural, a periostio o pericondrio. 	<ul style="list-style-type: none"> • Primera elección: resección quirúrgica con 4 mm de margen de seguridad. • Segunda elección: criocirugía. • Tercera elección: radioterapia.
Tumores de alto riesgo Histología no agresiva	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor primario o recidivante de bordes bien definidos. • Tamaño >2 cm en zona de bajo y mediano riesgo. • Tamaño: >1 cm en zona de alto riesgo. • Patrón histológico nodular y sin signos de invasión perineural, a periostio o pericondrio. 	<ul style="list-style-type: none"> • Primera elección: resección quirúrgica con margen de seguridad mínimo de 6 mm o cirugía micrográfica de Mohs en caso de desear conservar tejido sano. • Segunda elección: radioterapia.
Tumores de alto riesgo Histología agresiva	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor primario o recidivante • Tipo clínico agresivo y/o de bordes mal definidos. • Cualquier tamaño o localización • Patrón histológico agresivo y/o con signos de invasión perineural, a periostio o pericondrio. 	<ul style="list-style-type: none"> • Primera elección: resección quirúrgica amplia (mínimo 8 mm) o controlada por cortes por congelación o cirugía micrográfica de Mohs si los recursos lo permiten. • Segunda elección: radioterapia.
Tumores terebrantes	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor invasivo a estructuras Profundas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Junta interdisciplinaria.

ANEXO Nº 1

CIRUGÍA

Una vez reseca el tumor, la reconstrucción debe realizarse en el mismo acto operatorio. Existen, fundamentalmente, cinco modalidades, a saber:

Cierre por segunda intención

Cuando se trata de pequeñas áreas cruentas, menores de 5 mm, que cicatrizan por el fenómeno de contracción, puesto que son de espesor total. Tienen mejor resultado estético en superficies cóncavas. No está indicado en bordes libres (por ejemplo párpados, nariz, labios) porque pueden generar retracciones produciendo deformidades y alteraciones funcionales y estéticas. El cierre toma 14 a 21 días. En superficies mayores se recomienda hacer cobertura cutánea. En casos seleccionados (por ejemplo los de riesgo quirúrgico elevado) puede estar indicado el cierre por segunda intención, que tiene ventajas sobre los métodos "ciegos": rapidez, economía, disponibilidad de toda la pieza quirúrgica para el estudio de las características del tumor y de los márgenes quirúrgicos.

Cierre primario

Usualmente es un cierre en huso, que puede implicar un pequeño sacrificio de piel sana en los extremos del defecto. La cicatriz final debe adaptarse a las líneas de tensión de la piel. Cuando se comprometen los bordes libres, como el párpado o el labio, la resección debe hacerse en forma de pentágono para evitar retracciones. La cicatrización es similar a la del cierre por primera intención, y las suturas se retiran en el mismo tiempo que luego del cierre de una herida simple de piel, según el sitio anatómico (por ejemplo, en cara entre 5 y 7 días).

Injertos de piel

Se utilizan en superficies preferiblemente convexas (como la nariz) o cuando no hay tejido disponible para un colgajo. En cara se prefieren de espesor total para disminuir el fenómeno de la contracción secundaria, la cual genera retracciones y deformidades con implicaciones estéticas y funcionales no deseadas. Pueden además ser complemento de los colgajos cuando el tamaño y localización del defecto lo requiera. Dependen de un lecho bien vascularizado.

Colgajos locales

En defectos relativamente pequeños, menores de 5 cm de diámetro, cuando no es posible el cierre primario, se pueden utilizar diversos colgajos locales. Tienen la ventaja de ser injertos de piel similar a la del defecto, no se contraen y pueden crecer a la misma velocidad y tienen circulación propia, es decir que no dependen del lecho, lo cual permite cubrir estructuras nobles. El diseño depende de la forma, tamaño y localización del defecto, así como de la disponibilidad de tejidos adyacentes, de la circulación del mismo y de la experiencia del cirujano. Permiten hacer reconstrucciones inmediatas y el tiempo quirúrgico es comparable al de los injertos. El proceso de cicatrización tiene las mismas condiciones que las de un cierre primario.

Colgajos a distancia y colgajos libres (microquirúrgicos)

Pueden ser axiales, fasciocutáneos o músculocutáneos. Su elección depende del tamaño y tipo del defecto y de si se requiere, además de los tejidos de cobertura, tejido de soporte como hueso o cartílago, ya sea asociando colgajos con injertos o transportando colgajos compuestos. Implican condiciones del paciente previas que le permitan ser llevado a cirugía mayor, de la experiencia del cirujano y de los recursos técnicos.

ANEXO Nº 2

CIRUGÍA MICROGRÁFICA DE MOHS

En cirugía convencional se resecan los cánceres de piel con base en el aspecto clínico de los límites del tumor, y a partir de este juicio se dejan márgenes de resección amplios, tratando de extirpar el cáncer en su totalidad.

La Cirugía Micrográfica de Mohs es una técnica para la extirpación secuencial del cáncer de piel, ideada por Frederick Mohs, en 1936. Se denomina micrográfica porque un 100% del área de corte se analiza por congelación al microscopio y además porque se marca y se hace una gráfica de cada uno de los bordes de sección, de suerte que en todo momento se establece una orientación microscópica clara y precisa entre cada uno de los bordes y su exacta localización en el paciente.

Esto permite operar un cáncer de piel en forma secuencial, resecaando en forma tridimensional únicamente los sitios comprometidos por el tumor, respetando la piel sana. En otras palabras, la cirugía micrográfica de Mohs permite resecar un cáncer de piel con máxima seguridad oncológica y con mínima deformidad funcional y estética, pues se conserva la piel sana. La principal indicación para realizar la cirugía micrográfica de Mohs es cuando los límites clínicos o histológicos del tumor no son precisos y cuando el tumor está localizado en áreas en las cuales es indispensable ahorrar tejido sano con fines funcionales y estéticos (por ejemplo, párpados, nariz, pabellones auriculares, etc).

La cirugía micrográfica de Mohs exige óptimos recursos técnicos, tanto de laboratorio como humanos.

ANEXO Nº 3

RADIOTERAPIA

Rayos X superficiales

Se puede usar rayos X superficiales o de ortovoltaje.

Para lesiones de 0,5-2 cm la dosis total varía entre 45-51 Gy, en fracciones de 3 Gy/día, con energías de 50-150 Kev con hvl de 0,7 mm de aluminio hasta 0,52 mm de cobre, con márgenes de 5-10 mm o fraccionamientos diferentes, hasta dosis equivalentes totales iguales a las descritas.

Para lesiones mayores de 2 cm la dosis total es de 50-55 Gy, en fracciones de 2,5 Gy/día, con energías de 90-300 Kev con hvl de 0,87-3,7 mm de cobre, dándose márgenes de 1-2 cm o fraccionamientos equivalentes diferentes, hasta dosis equivalentes totales iguales a las descritas.

Se deben agregar 0,5 cm a los márgenes en carcinoma basocelular morfeiforme, a fin de disminuir recurrencias locales.

Los rangos permitidos varían dependiendo del juicio clínico, estado tumoral y respuesta clínica del tumor y pueden variar entre 30 y 60 Gy, en fracciones de 2-5 Gy/día.

Fotones o electrones de alta energía

Para lesiones de 0,5-2 cm la dosis total varía entre 49 y 56 Gy, en fracciones de 3,3 Gy/día con fotones, de 4-6 Mev o con electrones de 9-16 Mev, en fracciones de 2 Gy/día, dejando márgenes de 10-15 mm.

Para lesiones mayores de 2 cm la dosis total varía entre 55-60,5 Gy, en fracciones de 2,75 Gy/día con fotones, de 4-6 Mev o con electrones de 9-16 Mev, en fracciones de 2 Gy/día, dejando márgenes entre 1 y 2 cm.

Para lesiones mayores de 2 cm que comprometan hueso, la dosis total varía entre 68-72 Gy, en fracciones de 2 Gy/día, con energías de fotones de 4-6 Mev, dejando márgenes entre 1 y 2 cm, o con electrones de 9-20 Mev, en fracciones de 2 Gy, día dejando márgenes entre 2 y 2,5 cm.

Los rangos varían dependiendo del juicio clínico, estado tumoral y respuesta clínica del tumor, y pueden oscilar entre 30 y 75 Gy, en fracciones de 2-5 Gy/día.

En el Instituto Nacional de Cancerología la recomendación es tratar con rayos X o electrones. Describimos la técnica con fotones de acuerdo con la literatura, pero no la recomendamos, salvo casos de grandes lesiones, en las cuales la combinación fotones y rayos X o electrones es utilizada con frecuencia.

ANEXO N° 4

CRIOCIRUGÍA

La criocirugía es una técnica eficaz y económica desarrollada para el tratamiento del cáncer de piel en los años 1970. Requiere capacitación especial y el uso de material adecuado. Utiliza el nitrógeno líquido como criógeno, lo cual permite alcanzar temperaturas muy bajas en los tejidos, temperaturas que llevan a su destrucción. Se utilizan cuatro técnicas principales: atomizador “*spray*” abierto, atomizador “*spray*” cerrado, conos y probetas que requieren un equipo especial de crioterapia. En el tratamiento del cáncer es indispensable a la monitoría de las temperaturas en los tejidos mediante “*termocouples*” y de un aparato especial de medición.

En un primer tiempo, se delimita al tumor y se dibujan los márgenes quirúrgicos de una manera análoga a los que se usan en cirugía convencional. Se realiza una “saucerización” del tumor para estudio de patología, curetaje y se colocan 2 *termocouples*, uno lateral y uno en profundidad. Se practica la criocirugía utilizando una de las cuatro técnicas previamente descritas, hasta lograr una temperatura en los tejidos de -50°C . El tiempo de descongelación debe ser mayor al tiempo de congelación y varía según la técnica. Después de la descongelación completa de la lesión se realiza un nuevo ciclo de congelación–descongelación.

La cicatrización por segunda intención dura aproximadamente 6 semanas.

ANEXO NO. 5

ELECTROFULGURACIÓN Y CURETAJE

Esta técnica quirúrgica esta basada en la diferente de consistencia entre el tejido tumoral y el tejido sano. Los buenos resultados dependen de la experiencia del operador.

Se delimita el tumor y se dibujan los márgenes igual que en la cirugía convencional. Se realiza una "saucerización" del tumor para estudio de patología. Se practica un primer curetaje, con cureta grande seguido por electrofulguración del lecho quirúrgico. Acto seguido, se repite el procedimiento con cureta pequeña. La cicatrización por segunda intención dura 3 a 6 semanas, según la localización y el tamaño del tumor.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. ACOSTA AE. Cáncer de piel. Programa de Actualización Médica Permanente. Ascofame, Afidro 11:11, 1996.
2. ACOSTA AE. Cirugía micrográfica de Mohs I. Arch Dermatol (versión española) 10:45, 1999.
3. ACOSTA AE. Cirugía micrográfica de Mohs II. Arch Dermatol (versión española) 10:101, 1999
4. ACOSTA AE. Clinical parameters of tumescent anesthesia in skin cancer reconstructive surgery. Arch Dermatol 133:451, 1997.
5. AJCC. Cancer Staging Handbook. Fifth edition. American Joint Committee on Cancer. Lippicott Williams & Wilkins. Philadelphia, 1998.
6. DEL ROSSO JQ, SIEGLE RJ. Management of basal cell carcinomas. En: Cutaneous Surgery. Wheeland RG. Philadelphia. WB Saunders Company, 1994.
7. GOLDSCHMIDT H, SHERWIN WK. Office radiotherapy of cutaneous carcinomas I. Radiation techniques, dose schedules, and radiation protection. J Dermatol Surg Oncol 9:31, 1983.
8. GOLDSCHMIDT H, SHERWIN WK. Office radiotherapy of cutaneous carcinomas II. Indications in specific anatomic regions. J Dermatol Surg Oncol 9:47, 1983.
9. GRIFFITH BH, MCKINNEY P. An appraisal of the treatment of basal cell carcinoma of the skin. Plast Reconstr Surg 5:565, 1973.
10. HORN TD, MORESI JM. Histology. En: Cutaneous Oncology. Miller SJ, Maloney ME (editors). Oxford-Blackwell Science, 1998. P 619.
11. HRUZA GJ. MOHS micrographic surgery local recurrences. J Dermatol Surg Oncol 20: 573, 1994.
12. INC. Registro Institucional de Cáncer. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, 1998.
13. JACOBS GH, RIPPEY JJ, ALTINI M. Prediction of aggressive behavior in basal cell carcinoma. Cancer 49:533, 1982.
14. JIMENEZ CALFAT G. Evaluación del tratamiento quirúrgico del carcinoma basocelular. Rev Colomb Dermatol 5:88, 1996.
15. KUFLIK EG. Cryosurgery updated. J Am Acad Dermatol 31:925, 1994.
16. PRESTON DS, STERN RS. Non-melanoma skin cancers of the skin. N Engl J Med. 23:1649, 1992.
17. SEXTON M, JONES DB, MALONEY ME. Histologic pattern analysis of basal cell carcinoma. Study of 1039 consecutive neoplasms. J Am Acad Dermatol 23:1118, 1990.
18. TELFER NR, COLVER GB AND BOWERS PW. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. Br.J Dermatol 141:415,1999.

19. THIESSEN MRTM, NEWMANN MHA, SCHOUTEN LJ. A systematic review of treatment modalities for primary basal cell carcinomas. Arch Dermatol 135:1177, 1999.
20. WOLF DJ, ZITELLI JA. Surgical margins for basal cell carcinoma. Arch Dermatol 123:340, 1987.

CARCINOMA ESCAMOCELULAR (CEC)

EPIDEMIOLOGÍA

El carcinoma escamocelular (CEC) es la neoplasia maligna que se origina en el epitelio escamoso estratificado. En la piel, lo hace más comúnmente a partir de la epidermis, aunque también puede originarse en el epitelio de los anexos. Ocupa el segundo lugar en frecuencia dentro de los tumores de piel, después del carcinoma basocelular.

Ha habido un aumento en su incidencia en los últimos años. En el Instituto Nacional de Cancerología, en el año de 1998 se observaron 163 casos nuevos de CEC, es decir, 25,7% de todos los cánceres de piel.

En Estados Unidos se diagnostican de 100.000 a 200.000 CEC al año. A menor latitud, y por tanto, mayor exposición solar, la relación CEC/carcinoma basocelular aumenta. El sitio del mundo donde existe la mayor incidencia de cánceres de piel diferentes del melanoma es Australia, donde 1%-2% de la población está afectada. Aunque la incidencia del cáncer diferentes del melanoma aumenta, la mortalidad está disminuyendo en 20-30%.

ETIOPATOGENIA

Los factores etiológicos se dividen en dos grandes grupos: constitucionales y ambientales.

Constitucionales

1. **Fenotipo y fototipo:** Piel clara, fototipos I y II.
2. **Lesiones premalignas:** La gran mayoría de los CEC se origina en una lesión premaligna, que por definición es aquella que tiende a malignizarse con el tiempo. Una forma didáctica de verlas es clasificándolas según su etiología:
 - **Queratosis actínicas:** Son lesiones papulares o en placa, queratósicas, de forma irregular, localizadas en áreas de piel actínica estropeada. Su tamaño varía de 2 a 10 mm, aunque tienden a confluir y formar áreas de varios centímetros y de límites difíciles de definir. En estos casos, es más fácil palparlas que verlas. En nuestra raza se pueden pigmentar, lo cual plantea diagnóstico diferencial con queratosis seborreica o léntigo maligno. Las queilitis actínicas son queratosis actínicas localizadas en los labios. Algunos autores las consideran CEC *in situ*, que no tiene capacidad de dar metástasis.
 - **Relacionadas con virus:** Enfermedad de Bowen, papulosis bowenoide, eritroplaquia de Queirat, condiloma gigante, epidermodisplasia verruciforme.
 - **Relacionadas con agentes externos:** Arsenicales, hidrocarburos y relacionadas con radiodermatitis crónica.
 - **Lesiones cicatriciales:** Ulceras (estasis, Marjolin), quemaduras (térmicas, eléctricas), fístulas.
 - **Dermatosis erosivas o cicatriciales:** Liquen escleroso y atrófico, liquen plano hipertrófico cutáneo, lupus eritematoso discoide, epidermolisis ampollosa.

- 3. Genodermatosis:** Epidermodisplasia verruciforme, xeroderma pigmentoso, albinismo, poroqueratosis, epidermolisis ampollosa distrófica.

Ambientales

- *Radiación ultravioleta*

La exposición a la luz ultravioleta en forma crónica ocupacional (actividad al aire libre), especialmente la exposición en los 10 años anteriores al diagnóstico, se cree que es el factor de riesgo más importante en las personas con piel tipo I. La radiación ultravioleta B (UVB) (280-320 nm) está implicada en forma directa, aunque se sabe que la radiación UVA es coadyuvante con la UVB para la génesis de cáncer cutáneo. Aunque existe controversia, la terapia PUVA (psoraleno + UVA) se asocia con aumento en la incidencia de CEC.

- *Radiación ionizante*

Está demostrado que las bajas dosis de rayos X, por ejemplo para el tratamiento de queloides, inducen la formación de CEC. Igualmente, existe evidencia de que la incidencia de CEC en pacientes irradiados se correlaciona en forma directamente proporcional con la dosis acumulada. Además, la radiación ionizante es sinérgica con la radiación UV para la formación de CEC. El período de latencia varía de meses a años y la mayoría de los casos se presenta 20 años después de la radioterapia. Estos CEC radioinducidos tienen un pésimo pronóstico, pues exhiben una marcada tendencia a la recidiva (70%) y metástasis, con supervivencia de sólo 50% a los 5 años.

Otros

La exposición crónica a radiación infrarroja (calor), al cigarrillo, al arsénico ingerido oralmente (presente en ciertas fuentes de agua, en ciertos medicamentos y en ciertos pesticidas) puede dar origen a CEC. El hábito de fumar no sólo produce CEC en los labios y la mucosa oral, sino que también se relaciona con cáncer cutáneo. Ya se conocen virus con capacidad cancerígena plenamente identificados, por ejemplo los tipos 5, 8, 16 y 18 del virus del papiloma humano. Por regla general, los virus tienen esta capacidad cancerígena en pacientes inmunocomprometidos.

CUADRO CLÍNICO

El comportamiento biológico del CEC depende en parte de la localización anatómica: piel expuesta contra la no expuesta, (ver Etiopatogenia) y de la presencia de factores de riesgo (ver factores pronósticos). Por ejemplo, los CEC que se originan en piel actínico-estropeada tienen un pronóstico relativamente bueno en un paciente por lo demás sano, pero son especialmente agresivos en pacientes inmunosuprimidos o en los que han recibido radioterapia.

Queratoacantomas

Se originan en los folículos pilosos. Con mayor frecuencia se originan en piel actínico-estropeada, pero pueden originarse en piel sana, o en pieles afectadas por dermatosis inflamatorias tipo eczema, psoriasis, etc. Son lesiones nodulares localizadas en piel actínico-estropeada, con un tapón de queratina en el centro, que característicamente cre-

cen en forma muy rápida. Su comportamiento biológico es “benigno”; incluso, algunos regresan en forma espontánea, pero es agresivo en los pacientes inmunosuprimidos (quienes han recibido trasplantes renales especialmente) o con antecedente de radioterapia. La biopsia se debe tomar en forma especial, para ayudar al patólogo, pues la histopatología es muy difícil de diferenciar de un CEC clásico.

Enfermedad de Bowen

Son en realidad CEC *in situ* con manifestaciones clínicas muy particulares que simulan psoriasis, tiñas, eczemas numulares, e incluso carcinomas basocelulares superficiales. Los pigmentados se pueden confundir con queratosis seborreicas pigmentadas y con melanomas de extensión superficial. Cuando se localizan en el epitelio de transición del pene se le conoce como eritroplaquia de Queirat. Se relacionan con exposición a radiación solar, PUVA y a exposición de arsénico. Cuando existe este último antecedente, se deben investigar neoplasias ocultas.

CEC en piel actínico-estropeada

Por definición, se presentan en áreas de exposición solar como una placa ulcerada, exofítica, en ocasiones con apariencia verrugosa. Estas úlceras no cicatrizan, muestran evidencia de sobreinfección y pueden ser hiperqueratósicas. Tienen un crecimiento más rápido que los carcinomas basocelulares, pero más lento que los queratoacantomas.

CEC en piel no expuesta al sol

Son los llamados CEC “de novo”. En general tienen un comportamiento biológico más agresivo.

Se describen aquellos que surgen de dermatosis cicatriciales e inflamatorias, cicatrices, quemaduras, úlceras crónicas, áreas de radioterapia (ver Etiopatogenia). Igualmente, encontramos los CEC periungueal y subungueal, que inicialmente tienen la apariencia de verrugas y son tratados como tales por medicina general, con el grave inconveniente de retardar el diagnóstico y empeorar en forma significativa el pronóstico. Finalmente, los CEC verrugosos que son de aspecto verrugoso y se localizan en distintos sitios, tienen un comportamiento local agresivo, pero excepcionalmente dan metástasis.

CEC de mucosas

Los CEC derivados de mucosas tienen un comportamiento biológico y un manejo diferente de aquellos derivados de la piel. Se discutirán más adelante. Se los menciona brevemente a continuación.

Los CEC de genitales tienen clasificación TNM diferente e incluyen las siguientes entidades:

- **Escroto:** Generalmente relacionados con exposición a cancerígenos. Son de mal pronóstico.
- **Pene:** Son CEC que surgen en el glande de pacientes no circuncidados, o con eritroplasia de Queirat, papiloma virus, papulosis bowenoide.

- **Vulva:** El CEC de vulva es el cáncer más frecuente en esta región.

Los CEC de mucosa oral comprenden:

- **CEC de labio (vermillón):** Es el más frecuente dentro de los cánceres de mucosas. Más frecuente en el labio inferior y en el hombre.
- **Intraoral:** Estos CEC surgen frecuentemente de leucoplaquias y eritroplaquias; estas últimas tienen mayor tendencia a transformación maligna.

CLASIFICACION HISTOPATOLÓGICA

El patólogo debe describir e informar lo siguiente:

- **Patrón histológico:** Los patrones de células fusiformes o acantolítico tienen mal pronóstico.
- **Grado de diferenciación:** CEC bien, moderada o pobremente diferenciado (los mal diferenciados dan metástasis en 32,8% de los casos, en contraste con los bien diferenciados que sólo las dan en un 9,25%). Además, puntualizar la presencia o ausencia de queratina.
- **Patrón arquitectural del tumor:** Informar el patrón de invasión del borde de avance del tumor. Los tumores bien circunscritos se relacionan con muy poca extensión subclínica; en contraste, los CEC pobremente organizados, con células menos cohesionadas y dispuestas en pequeños cordones y trabéculas que infiltran los márgenes profundos y laterales, tienen mayor extensión subclínica y por lo tanto mayor tendencia a dar recurrencias.
- **Grosor tumoral** (equivalente a Breslow)
- **Invasión a tejidos profundos (equivalente al Clark):** Estructuras comprometidas en la profundidad, especialmente si la lesión infiltra grasa, músculo, hueso.
- **Invasión perineural y/o perivascular:** Los CEC con invasión perineural dan recurrencias en 47% de los casos.
- **Análisis de los bordes laterales y profundos:** Describir si existe compromiso de los bordes y en caso de estar libres, informar la distancia del tumor a los mismos. El patólogo debe incluir un esquema con su informe para que este sea mucho más claro y didáctico.

A manera de esquema general las neoplasias queratinocíticas se diferencian en:

- **Queratosis actínicas:** Mínimos cambios celulares y atipia en su arquitectura, pero confinada a las capas basales, sin compromiso anexial.
- **Queratoacantoma:** En la actualidad se considera una variedad especial de CEC con comportamiento biológico poco agresivo. En su histología se distinguen tres estados: proliferativo, plenamente desarrollado e involutivo. La forma en que se toma la biopsia es la clave para distinguirlo del CEC, y esta distinción es muy importante y en ocasiones difícil, pues no hay un signo histológico patognomónico.

Algunos autores consideran que el estroma desmoplásico es característico del CEC, pero no del queratoacantoma.

- **CEC *in situ* (enfermedad de Bowen y variantes):** Atipia en mayor extensión y hacia niveles epidérmicos más elevados y posible compromiso anexial.
- **CEC Invasor:** Patrón de crecimiento invasor. El criterio mínimo para su diagnóstico es invasión a la dermis por queratinocitos anaplásicos en forma no continua, desprendidos de la epidermis suprayacente. Es esencial que el informe de patología incluya los factores de riesgo de recurrencia y de metástasis enumerados más adelante.
- **Variantes:** Células en huso, adenoide, acantolítico, verrucoso y adenoescamoso. Una forma especial y de bajo grado es el carcinoma verrucoso. El CEC de células en huso es preciso diferenciarlo, por inmunohistoquímica, del fibroxantoma atípico, del melanoma desmoplásico, etc.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se hace en forma clínico-patológica, o sea que tiene que haber correlación de la clínica con la histopatología. Existen recomendaciones importantes para seguir en el momento de tomar la biopsia:

1. La biopsia debe ser amplia y del sitio más grueso de la lesión, para permitir que el patólogo realice un adecuado estudio. La mayoría de las células anaplásicas y el mayor número de mitosis se observan en la profundidad del tumor (esto contraindica la "saucerización" o los procedimientos que no dejen evaluar el fondo del tumor).
2. El espécimen no debe manipularse con pinzas; debe manejarse sin maltratarlo, con delicadeza y debe ser depositado rápidamente para fijación en formol amortiguado y diluido al 10%.
3. El espécimen debe ser orientado y enviado al patólogo con una descripción completa de la lesión, incluyendo un resumen de la historia clínica. La solicitud del estudio debe ir acompañada de un esquema, dibujo o un documento gráfico (foto) de la lesión inicial, demarcando el sitio donde fue practicada la biopsia.
4. Estudios adicionales según cuadro clínico: BACAF ganglionar; radiografía de tórax, ecografía abdominopélvica, TAC, RNM.

FACTORES PREDICTORES DE PRONÓSTICO

Los factores de mal pronóstico de un CEC se pueden resumir en:

Etiología

Hasta hace unos pocos años se afirmaba que los CEC que se originaban en queratosis actínicas eran neoplasias de bajo riesgo que raramente resultaban metástasis (0,5%) y muerte. En la actualidad, basándose en estudios de tasas de mortalidad versus tasas de incidencia de CEC, se ha definido que el riesgo real de dar metástasis es de 2% a 6%. Este nuevo conocimiento tiene trascendental importancia, puesto que implica cambios en la conducta frente a los CEC originados en queratosis actínicas, que son la mayoría.

Tasa de crecimiento

Los CEC con crecimiento rápido se pueden confundir con queratoacantomas, pero es fundamental diferenciarlos, pues el pronóstico es malo para los primeros.

Definición clínica de los bordes

El CEC esclerótico no tiene márgenes definidos y por lo tanto es difícil determinar con precisión los márgenes quirúrgicos.

Sitio anatómico

Existen ciertas localizaciones que estadísticamente tienen mayor riesgo de recurrencia y/o metástasis: tal como los labios, con mayor capacidad de dar metástasis (13,7%).

Pabellón auricular

Pericondrio, que es rico en vasos linfáticos y sanguíneos, lo cual permite la diseminación del tumor (11%), sin comprometer directamente el cartílago.

Trago y regiones pre y post-auriculares.

Cuero cabelludo.

Regiones periorbitarias, cantos internos y externos.

Sien.

Nariz.

Miembros inferiores.

Lecho y pliegues ungueales.

Piel no expuesta o una cicatriz; tienen aun más capacidad de dar metástasis (30%).

Genitales.

Mucosas labial, nasal, oral, genital.

Tratamiento previo

(30% de metástasis)

Tumor parcialmente reseado.

Tumor recurrente.

Tumor que surge en área de piel irradiada.

Diámetro de la lesión

9,1% de los menores de 2 cm dan metástasis, contra 30,3% de los mayores de 2 cm.

Histopatología

Patrones histológicos agresivos: las lesiones de células fusiformes y los tipos acantolítico y mal diferenciado.

El patrón de invasión infiltrativo del borde de avance del tumor también es considerado como patrón histológico agresivo.

Las principales características histológicas son la invasión a tejidos profundos (grasa, músculo, hueso), el compromiso perineural y el compromiso perivascular.

Estado inmune del paciente

Los pacientes inmunosuprimidos tienden a presentar mayor número de CEC, y son por regla general pobremente diferenciados y tienen mayores tasas de recurrencias y de metástasis.

FACTORES RELACIONADOS CON RIESGO DE RECIDIVA

Factores clínicos

Tamaño: Los mayores de 2 cm tienen una tasa de recurrencia de 15,2%.

Localización: Los del labio inferior y el pabellón auricular tienen una tasa de recurrencia de 10,5% y 18,7%, respectivamente.

CEC recurrente: Tasa de recidiva de 23,3%.

Inmunosupresión: Pacientes que han recibido trasplantes (renal).

Factores histológicos

Grosor y profundidad: Los mayores o iguales a 4 mm de Breslow o mayores o iguales a IV de Clark tienen una tasa de recurrencia de 17,2%.

Diferenciación histológica y borde de avance: Los menos diferenciados tienen más extensión subclínica y tasas de recurrencias de 28,6%. Igual comentario merece la arquitectura del borde del tumor: los que tienen un borde no circunscrito, infiltrante se relacionan con mayor extensión subclínica.

Invasión perineural: Cuando el CEC entra en el espacio perineural, se extiende a gran distancia del tumor original dando recurrencias del orden de 47%.

FACTORES RELACIONADOS CON RIESGO DE METÁSTASIS

Factores clínicos

Etiología: El CEC que surge de úlceras crónicas y fístulas tiene un riesgo entre 18 y 31%; cicatrices entre 25 y 37,9%; áreas de irradiación previa, tienen riesgo del orden de 20 y 30%.

Tamaño: CECs mayores de 2 cm tienen una tasa de metástasis de 30,3%.

Localización: Pabellón auricular (11%), labio (13,7%), invasión directa a glándula parótida (50%), sien, pene, escroto, ano y dorso de la mano.

CEC recurrente: Riesgo para CEC de piel 25%, labio 31,5% y pabellón auricular 45%.

Inmunosupresión: Incluye pacientes en tratamiento inmunosupresor.

Factores histológicos

Profundidad (Clark) y grosor (Breslow): Los de grosor mayor de 4 mm tienen un riesgo del 45,7% de dar metástasis. De igual forma, los que tienen un Clark mayor de IV tienen un riesgo aumentado.

Diferenciación histológica: Los CEC mal diferenciados tienen un riesgo de metástasis de 32,8%. Los subtipos histológicos acantolítico y de células en huso se han relacionado con riesgo de hacer metástasis.

Invasión perineural: Tienen un riesgo del 47,3%.

ESTADIFICACIÓN

La clasificación TNM sigue vigente pero presenta algunos inconvenientes. Por ejemplo, el T (tumor) se mide por el diámetro del tumor de T1 a T3, siendo T1 los tumores con 2 cm o menos y el T3 tumores que miden más de 5 cm. Un poco inexplicablemente, en el T4 ya no se mide diámetro sino profundidad (T4= tumores que invaden estructuras profundas extradérmicas). Otros inconvenientes del TNM son que el T1 incluye lesiones menores de 2 cm, lo cual significa que incluye tumores que van a dar metástasis; expresado en otra forma, en el T1 podríamos incluir subgrupos. Igual comentario merece el T2 (2 cm a 5 cm).

En el TNM del CEC se debería incluir el análisis histológico del CEC. La información del grosor (Breslow) es esencial, pues los que tienen un grosor menor de 4 mm y/o nivel Clark menor o igual a III, tienen una tendencia a dar metástasis del orden de 6,7%, mientras los de un grosor mayor o igual a 4 mm y/o nivel Clark mayor o igual a IV, lo hacen en un 45,7%.

La gran mayoría de los CEC de piel se diagnostica en las fases iniciales y en ese estado inicial es más exacto tratar a los pacientes con base en los factores de riesgo de recidiva y de metástasis con base en la clasificación TNM.

CEC, clasificación TNM (se excluye párpado, pene y vulva).

Tumor primario

Tx	El tumor primario no se puede determinar
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor de 2 cm o menos en su máximo diámetro
T2	Tumor mayor de 2 cm pero menor de 5 cm
T3	Tumor mayor de 5 cm
T4	Tumor invade estructuras extradérmicas profundas (cartílago, músculo esquelético, hueso)

Adenopatías regionales

NX	No se pueden determinar adenopatías
N0	Sin metástasis regionales a ganglios
N1	Metástasis regionales a ganglios

Metástasis a distancia

MX	La presencia de metástasis no se puede determinar
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Estados			
Estado 0	Tis	N0	M0
Estado I	T1	N0	M0
Estado II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
Estado III	T4	N0	M0
	Cualquier T	N1	M0
Estado IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

TRATAMIENTO

El mejor tratamiento es la prevención y, en el caso del CEC es la fotoprotección. La mejor forma de hacerla es aislarse de la radiación solar en forma física, es decir utilizar sombreros y ropas adecuados que no permitan el paso de la radiación ultravioleta B. En forma coadyuvante, se deben utilizar los filtros solares y específicamente aquellos que filtren la radiación ultravioleta B.

Las modalidades de tratamiento para el CEC son variadas e incluye: resección quirúrgica, cirugía micrográfica de Mohs, radioterapia, criocirugía, electrofulguración y curetaje. La escogencia de la modalidad de tratamiento debe individualizarse para cada paciente, para evitar las recidivas, dado que los CEC recurrentes que se originan en piel actínico-estropeada tienen un alto porcentaje (25%) de metástasis (excluyendo los de labio y pabellón auricular, cuyos porcentajes son mayores). Siempre hay que tener en cuenta el estado inmune del paciente antes de decidir su terapia.

En el CEC localizado (estados 0, I y II) el tratamiento se basa en los factores de riesgo. Para los CEC **que no tienen factores de riesgo**, existe toda una gama de terapias: electrofulguración y curetaje, criocirugía, lasercirugía, terapia fotodinámica, quimioterapia tópica, radioterapia, cirugía convencional, etc. En los casos en que el tumor no se delimita claramente por la clínica o a la histopatología, es preferible practicar resección local amplia con control de márgenes quirúrgicos por congelación, en la medida en que los recursos lo permitan. El tratamiento óptimo para los CEC con factor de riesgo alto de recidiva local es la cirugía micrográfica de Mohs. La gran mayoría de los pacientes se tratan con cirugía convencional, con control de márgenes por parafina en la pieza quirúrgica, procedimiento que es práctico y muy útil. La tendencia actual es la reconstrucción inmediata o temprana cuando los criterios de seguridad oncológica así lo permitan, buscando en lo posible mejor calidad de vida para el paciente.

La disección ganglionar profiláctica es tema de discusión y por este motivo se debe decidir en junta médica interdisciplinaria. En principio es prudente ofrecerla a aquellos pacientes con CEC que tienen una probabilidad mayor de 20% de desarrollar metástasis ganglionares.

La disección ganglionar terapéutica está indicada siempre y cuando los pacientes sean candidatos a resección quirúrgica completa del tumor primario. Se exceptúan los pacientes en los que existan contraindicaciones médicas y en este caso se puede ofrecer radioterapia.

El estado IV tiene mal pronóstico y, por lo tanto, el enfoque terapéutico se orienta en mejorar calidad de vida, es decir, a prevenir y tratar síntomas. Se utilizan la cirugía, la radioterapia, la quimioterapia.

Los modificadores de la respuesta biológica también juegan su papel en el tratamiento del CEC. En los pacientes con gran predisposición a desarrollar múltiples CEC, se debe considerar la quimioterapia preventiva. Los retinoides orales han demostrado su utilidad en estos casos.

CIRUGÍA

En primera instancia, el tratamiento del CEC es quirúrgico, buscando la resección completa del tumor. Los CEC sin factores de riesgo importantes (menores de 2 cm, bien diferenciados, localizados en área anatómica de bajo riesgo, con nivel Breslow ≤ 4 mm y con nivel Clark $\leq IV$) se deben resecar con margen mínimo de 4 mm; los de riesgo intermedio (mayores de 2 cm, con diferenciación moderada o mala, localizados en área anatómica de alto riesgo y con Clark \geq de IV), con márgenes mínimos de 6 mm; en los de más alto riesgo, (p. ej. con invasión perineural) el margen no debe ser inferior a un centímetro.

Indicaciones

La cirugía es el tratamiento de elección en la gran mayoría de los casos, si es posible resecar toda la lesión y si las condiciones de salud del paciente lo permiten.

La cirugía micrográfica de Mohs es especialmente útil en tumores localizados en zonas periorificiales de alto riesgo de recidiva y en tumores mal delimitados o difusos (a la clínica o a la histopatología). Es la primera elección en tumores recidivantes, si las posibilidades institucionales lo permiten (Anexo 2).

Contraindicaciones

Alteración severa del estado general del paciente. La edad avanzada en un paciente en buenas condiciones generales no constituye una contraindicación absoluta a la cirugía; además, la mayoría de las intervenciones son realizadas con anestesia local.

Compromiso mayor de estructuras vitales, técnicamente imposibles de resecar.

Resultados

Tasa de recurrencia local en tumores primarios a más de 5 años: 8,1%.

Con cirugía micrográfica de Mohs, las tasas de recurrencia local a más de 5 años en tumores primarios de piel es 3,1%; para Mohs, comparado con 7,9% de tratamientos no Mohs. En tumores primarios de labio: Mohs 2,3% y tratamientos no Mohs 10,5%. En tumores primarios de pabellón auricular: Mohs 5,3% y tratamientos no Mohs 18,7%.

Ventajas

Gran número de las operaciones son de corta duración, y se realizan bajo anestesia local y en forma ambulatoria.

El cierre primario o la reconstrucción inmediata con colgajos locales del defecto disminuyen la morbilidad, pues los procesos de cicatrización se acercan a los de la cicatrización primaria, minimizando secuelas, disminuyendo tiempo de incapacidad (las áreas que cierran por segunda intención se demoran más en sanar) y se gana un tiempo quirúrgico en función de la reconstrucción inmediata. Incluye varias técnicas quirúrgicas practicadas bajo anestesia local o tumescente. Los resultados funcionales y estéticos son superiores a los de las técnicas que utilizan la cicatrización por segunda intención.

La cirugía permite disponer y orientar debidamente la pieza quirúrgica durante el acto quirúrgico, para patología. En caso de compromiso de los bordes, el cirujano está en capacidad de intervenir únicamente el sitio afectado.

En caso de imposibilidad de reintervención por invasión de estructuras vitales, se recomienda manejo con radioterapia complementaria.

La cirugía micrográfica de Mohs proporciona las más altas tasas de curación a 5 años, porque analiza el 100% de los márgenes de sección con una orientación de los mismos en forma micrométrica. Es una técnica que permite preservar tejido sano perilesional en función de minimizar secuelas funcionales y estéticas de la resección. Se realiza en forma ambulatoria, en consultorio especialmente diseñado.

Desventajas y limitaciones

La principal desventaja de la cirugía es que requiere capacitación y experiencia del cirujano.

La cirugía micrográfica de Mohs es una técnica quirúrgica posible en instituciones con la infraestructura necesaria. Requiere experiencia del cirujano, del patólogo, del histotecnólogo y de la auxiliar de enfermería. Todos los integrantes del equipo deben estar en la misma área geográfica y el trabajo debe ser en equipo interdisciplinario con patología. Implica aumento de costos y de tiempo quirúrgico, por lo cual se recomienda hacer selección de los pacientes, ya que no se justifica emplearla en todos los casos de carcinoma escamocelular.

CRIOCIRUGÍA

Se puede practicar resección por "saucerización" del carcinoma y a continuación la criocirugía. La ventaja es que permite el análisis por patología. Las consideraciones para la magnitud de los márgenes en criocirugía son las mismas que se tienen para cirugía convencional. La criocirugía oncológica se debe practicar con *termocouples* para tener la seguridad de alcanzar temperaturas de menos 50°C.

Indicaciones

- Tumores de bajo a mediano riesgo de recidiva y de metástasis, nivel de Clark menor o igual a II.
- Paliación

Contraindicaciones

- Tumores profundos, mal delimitados a la clínica o a la histopatología.
- Intolerancia al frío que se manifiesta por urticaria al frío, criofibrinoginemia, crioglobulinemia, fenómeno de Raynaud.

- Relativas: el cuero cabelludo es muy vascularizado y es difícil alcanzar temperaturas de menos 50°C, por lo cual los carcinomas localizados en cuero cabelludo no son buena indicación. Los miembros inferiores, tampoco son una buena localización para criocirugía.

Resultados

- La tasa de recurrencia para tumores primarios a 5 años es de 3,2%.

Secuelas

- Temporales: Cicatriz hipertrófica, especialmente al tratar carcinomas extensos. Como toda cicatriz hipertrófica, mejora en forma espontánea con el tiempo (pocos meses) sin terapéutica y más pronto con tratamiento.
- Permanente: Retracción de tejidos (como se presenta en cualquier cicatrización por segunda intención). Es menor en ancianos, y mejora con el tiempo por la laxitud en tejidos. En piel tipo II en adelante, la hipopigmentación es una desventaja de tipo cosmético.

Ventajas

- Se dispone de la pieza quirúrgica para analizar las características histológicas del tumor.
- Pacientes embarazadas, pacientes con alto riesgo quirúrgico, con marcapaso, con coagulopatías o pacientes ancianos o debilitados.
- Simplicidad
- Bajo costo
- Seguridad
- No incapacita al paciente
- Buen resultado cosmético en piel tipo I

Desventajas y limitaciones

- La hipopigmentación (ver secuelas).
- Requiere experiencia y buen adiestramiento del dermatólogo.

RADIOTERAPIA

Indicaciones

Tumores menores de 2 cm

Tumores de 2 a 5 cm

Tumores mayores de 5 cm

Regiones: labios, párpados, pabellones auriculares, nariz

Cánceres de alto riesgo.

Como complemento a la cirugía.
Compromiso ganglionar (parótida).

Contraindicaciones

- Paciente menor de 50 años, porque la cicatriz empeora con el tiempo; El riesgo de cáncer radioinducido y de radionecrosis aumentan con el tiempo.
- Carcinomas mal delimitados a la clínica o a la histopatología.
- Carcinomas recidivantes posterior a radioterapia.
- Genodermatosis.
- Carcinomas relacionados con virus (carcinoma verrucoso).

Resultados

- Las tasas de recurrencia para tumores primarios a más de 5 años es de 10%.
- Los buenos resultados con radioterapia, son operador dependiente. El radioterapeuta debe conocer a fondo los principios de la radioterapia cutánea y los factores de riesgo de los diferentes carcinomas.
- En los tumores de muy alto riesgo, ni la cirugía ni la radioterapia obtienen buenos resultados en forma aislada. La RT es de mayor utilidad como terapia adyuvante de la cirugía para los tumores de alto riesgo.

Secuelas

- Tempranas: eritema, xerosis, atrofia, descamación húmeda, dolor, pérdida del cabello y pestañas.
- Tardías: mala vascularización y radionecrosis de piel, o de cartílago o hueso subyacentes al sitio de radioterapia (1 a 5% de los pacientes). Las áreas de mayor riesgo son las áreas de irritación crónica, las expuestas al sol y ciertas localizaciones anatómicas, como pabellones auriculares, alas nasales, cantos. El tratamiento de la radionecrosis es difícil. Los carcinomas que comprometen hueso no se deben irradiar, porque la posibilidad de curación es mínima y la posibilidad de osteonecrosis alta. Telangiectasias, fibrosis, cánceres radioinducidos. En fosas nasales son frecuentes las epistaxis postradioterapia. Desde el punto de vista estético, telangiectasias, pérdida permanente del cabello. En los pacientes de piel tipo II ó III en adelante, hipopigmentación posradioterapia. Como toda cicatrización por segunda intención pueden presentarse retracciones, que en los sitios de márgenes anatómicas libres ocasionan defectos funcionales y cosméticos (ectropión, retracción del nasal, etc).
- El tratamiento de tumores perioculares se puede complicar con queratitis, cataratas o perforación del globo ocular.

Ventajas

- Util en pacientes con fobia a cirugía.
- Pacientes con alto riesgo quirúrgico, con marcapasos, coagulopatías o pacientes ancianos o debilitados.

- El aspecto estético de la cicatriz es excelente inmediatamente, pero empeora con el tiempo; sólo 50% de los pacientes presentan buen resultado a los 9-12 años posteriores a la terapia.

Desventajas

- Las recidivas posteriores a radioterapia y los cánceres radioinducidos son muy difíciles de tratar, incluso con cirugía micrográfica de Mohs.
- Las recidivas posteriores a radioterapia no se deben tratar nuevamente con radioterapia. Desde el punto de vista quirúrgico, es bien difícil operar en áreas irradiadas.
- Como todo método ciego, no se puede tener información de las características histológicas ni de la presencia de tumor residual. Tampoco de la presencia de queratosis actínicas adyacentes, que son causa importante de "recidiva tumoral".
- Los carcinomas bien diferenciados requieren mayores dosis de radioterapia en relación a los menos diferenciados.
- En los casos de tumor residual posterior a la radioterapia, este puede crecer por largos periodos antes de ser evidente a la clínica.

SEGUIMIENTO

Las metástasis ocurren más frecuentemente en los primeros 5 años del tratamiento: 69% en el primer año, 85% en los dos primeros años, 91% en los tres primeros años y 95% en los cinco primeros años. Por este motivo, es preciso el control cada tres meses durante los primeros dos años, cada seis meses hasta el quinto año y posteriormente cada año. El seguimiento a largo plazo es importante porque estos pacientes tienen más riesgo que la población general a desarrollar nuevos carcinomas.

TRATAMIENTO INTERDISCIPLINARIO

Tratamiento del CEC de piel según factores de riesgo

CEC in situ

- Enfermedad de Bowen de **BAJO RIESGO** (sin compromiso folicular profundo): criocirugía o electrofulguración y curetaje, o 5-fluorouracilo tópico, o resección quirúrgica.
- Enfermedad de Bowen de **ALTO RIESGO** (compromiso folicular profundo, o recurrente, o localizada en áreas de alta recidiva): resección quirúrgica. La cirugía micrográfica de Mohs es recomendable cuando los recursos lo permitan.

CEC invasor

CEC Invasor, menor o igual a 1 cm:

- **Bien diferenciado. Nivel II de Clark**, es decir invasión muy superficial, la primera indicación terapéutica es la cirugía; en segundo lugar, la criocirugía y en tercer lugar la electrofulguración y curetaje.

- **Bien diferenciado. Si el Nivel de Clark es mayor de II:** resección quirúrgica (con 4 mm de margen de seguridad). Si existe contraindicación médica para la cirugía, radioterapia. Si la lesión es recurrente o está localizada en área de alto riesgo, resección quirúrgica (6 mm de margen de seguridad). La técnica de Mohs cuando los recursos lo permitan.
- **Moderado a pobremente diferenciado:** resección quirúrgica. La cirugía micrográfica de Mohs cuando los recursos lo permitan.

CEC Invasor, mayor de 1 cm y menor de 2 cm

- **Bien a moderadamente diferenciado, Breslow < 4 mm y Clark < IV:** está indicada la cirugía (con mínimo 6 mm de margen de seguridad). La cirugía micrográfica de Mohs cuando los recursos lo permitan.
- **Mal diferenciado, Breslow < 4 mm y Clark < IV:** Cirugía (mínimo 6 mm de margen de seguridad). La cirugía micrográfica de Mohs cuando los recursos lo permitan. Si existen contraindicación médica, radioterapia.
- **Mal diferenciado, Breslow < 4 mm y Clark < IV:** Factores de riesgo (recurrente, perineural, área irradiada, cicatriz): cirugía (con mínimo 6 mm de margen de seguridad). La cirugía micrográfica por técnica de Mohs, cuando los recursos lo permitan se recomienda considerar la posibilidad de practicar disección ganglionar profiláctica.

CEC Invasor \geq 2 cm

- Mal diferenciado, Breslow \geq 4 mm y Clark \geq IV. Resección quirúrgica (preferible con bordes por congelación). La cirugía micrográfica por técnica de Mohs cuando los recursos lo permitan. Además, disección ganglionar profiláctica. Se debe considerar radioterapia complementaria.
- Mal diferenciado, Breslow \geq 4 mm y Clark \geq IV, Patrón infiltrativo o recurrente: resección quirúrgica (preferiblemente con bordes por congelación). La cirugía micrográfica por técnica de Mohs, cuando los recursos lo permitan. Además, disección ganglionar profiláctica.
- Mal diferenciado. Breslow \geq 4 mm y Clark \geq IV, Invasión Perineural: resección quirúrgica con bordes por congelación. La cirugía micrográfica por técnica de Mohs, cuando los recursos lo permitan. Además, disección ganglionar profiláctica y radioterapia complementaria.

NOTA: En los pacientes con adenopatías a nivel de cuello, se practica disección ganglionar radical de cuello clásica, de tipo terapéutico, siempre y cuando los pacientes sean candidatos a resección quirúrgica completa del primario.

ETIOLOGÍA

- Ca originado en cicatriz: resección quirúrgica. La cirugía micrográfica de Mohs cuando los recursos lo permitan. Cuando hay invasión a músculo o hueso, se debe amputar. El manejo multidisciplinario es aconsejable y se debe considerar la posibilidad de disección ganglionar profiláctica.
- Ca radioinducido: resección quirúrgica. Cuando los recursos lo permitan, cirugía micrográfica de Mohs. El manejo del defecto quirúrgico debe ser conservador, con

cicatrización por segunda intención o injertos debido a la alta tasa de recurrencia. El manejo multidisciplinario es aconsejable y se debe considerar la posibilidad de disección ganglionar profiláctica.

Otros

- **Ca con invasión perineural:** resección quirúrgica. La cirugía micrográfica de Mohs, cuando los recursos lo permitan. En ambos casos se debe practicar radioterapia complementaria al sitio del primario. El manejo multidisciplinario es aconsejable, y se debe considerar la posibilidad de disección ganglionar profiláctica.
- **Ca verrucoso:** resección quirúrgica. Cuando hay invasión a músculo o hueso se debe amputar. La cirugía micrográfica de Mohs, cuando los recursos lo permitan. La radioterapia no es efectiva y puede ocasionar transformación anaplásica. El manejo multidisciplinario es aconsejable.
- **Ca periungueal:** está indicada la resección quirúrgica. Cuando hay invasión a articulación o hueso se debe amputar. La cirugía micrográfica de Mohs es recomendable practicarla, cuando los recursos lo permitan.

NOTA: En los casos en que se ha practicado resección quirúrgica y se informa algún borde comprometido, se debe estudiar muy bien el caso, discutirlo con patología para localizar con exactitud el sitio de tumor residual y, en primera instancia, re-intervenir. En los casos en que no sea posible, se debe remitir al paciente a radioterapia, pero es preciso indicar al radioterapeuta el sitio exacto a irradiar.

TRATAMIENTO DE CEC EN ÁREAS DE TRANSICIÓN A MUCOSA, SEGÚN FACTORES DE RIESGO

Ca de VERMILLÓN

Ca in situ de vermillón:

- **Menor o igual 1 cm, bien diferenciado:** Cualquier método destructivo es eficaz, criocirugía o electrofulguración y curetaje o láser de CO₂.
- **Mayor de 1 cm, pero <2 cm, bien diferenciado:** Criocirugía.
- **Mayor de 2 cm:** resección quirúrgica.

Ca Invasor de vermillón:

- **Menor o igual a 1 cm.** Bien diferenciado, Breslow > de 1 mm: resección quirúrgica. La cirugía micrográfica de Mohs cuando los recursos lo permitan.
- **Mayor de 1 cm y < 2 cm, moderado o mal diferenciado:** resección quirúrgica. La cirugía micrográfica de Mohs cuando los recursos lo permitan. La disección ganglionar profiláctica está indicado cuando presenta factores de riesgo adicionales, por ejemplo carcinoma recurrente, invasión perineural, localización en zona previamente irradiada o surge en cicatriz previa.
- **Mayor o igual a 2 cm, moderado o mal diferenciado, Breslow > 4 mm, invasión perineural:** resección quirúrgica más disección ganglionar supraomohioidea profiláctica del lado comprometido o en forma bilateral si se encuentra en la línea media (disección de los niveles I-II-III del cuello; grupo submandibular, yugulares superiores y yugulares medios). Requiere manejo multidisciplinario.

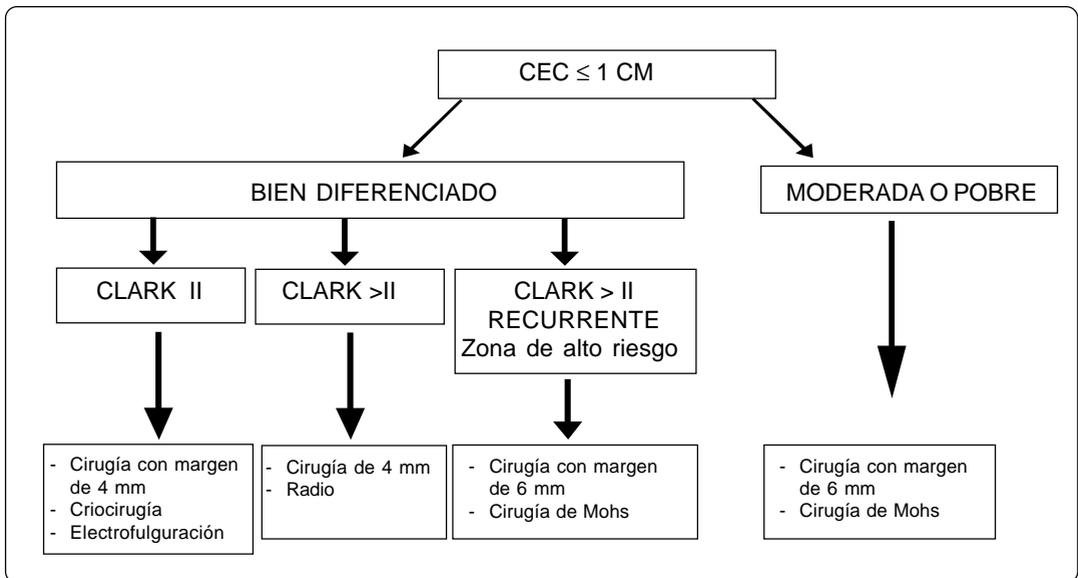
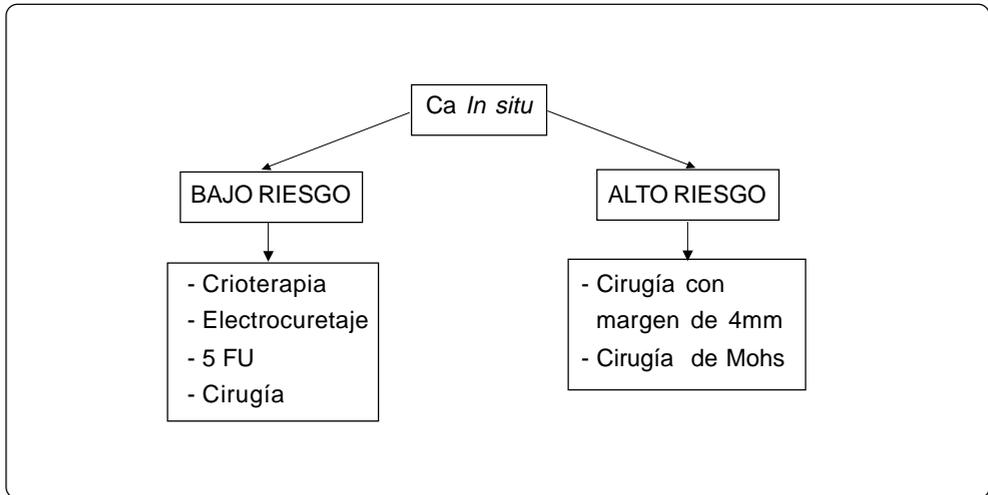
Ca de labio superior

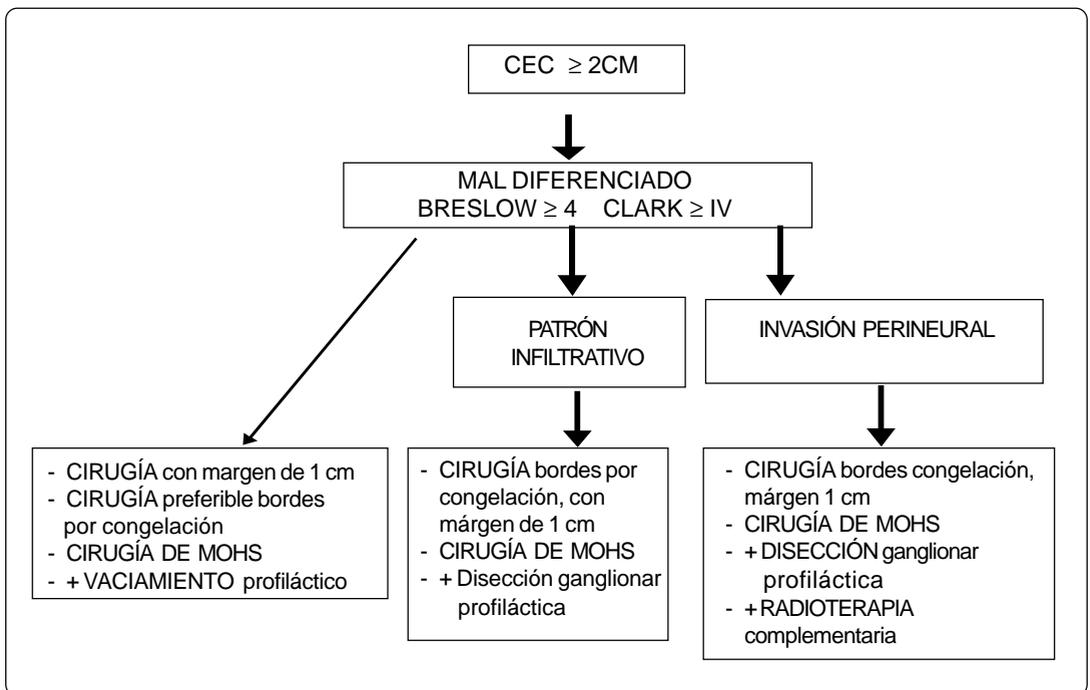
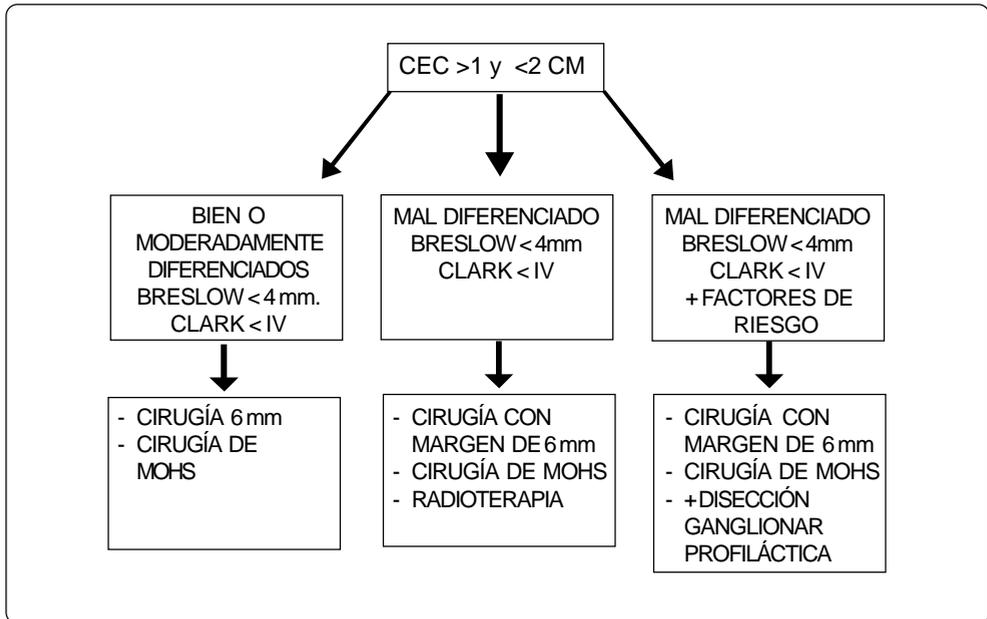
- **Mayor de 2 cm, moderado o mal diferenciado, Breslow > 4 mm, invasión perineural:** resección quirúrgica más disección ganglionar parotídea, más disección ganglionar profiláctica supraomohioidea del lado comprometido.

NOTA IMPORTANTE: El tratamiento del CEC de las mucosas de labio es diferente.

Genitales

- **Papulosis Bowenoide:** Métodos destructivos superficiales: criocirugía, electrofulguración y curetaje, 5-fluorouracilo tópico. En los casos en que no se puede distinguir de un Ca *in situ* o si se trata de una lesión recurrente, resección quirúrgica. Cirugía micrográfica de Mohs cuando los recursos lo permitan.
- **Enfermedad de Bowen (Eritroplasia de Queirat).** Si no hay compromiso folicular profundo, métodos destructivos superficiales: criocirugía, electrofulguración y curetaje, 5-fluorouracilo tópico, radioterapia. Con compromiso folicular profundo, resección quirúrgica. Cirugía micrográfica de Mohs cuando los recursos lo permitan
- **Carcinoma invasor de pene:** resección quirúrgica. Requiere enfoque multidisciplinario. Cirugía micrográfica de Mohs cuando los recursos lo permitan. Se debe amputar en tumores mayor de 3 cm, mal diferenciados y con invasión profunda.
- **Ca invasor de vulva:** resección quirúrgica. Requiere enfoque multidisciplinario. Cirugía micrográfica de Mohs cuando los recursos lo permitan. La vulvectomy está indicada para lesiones extensas o multicéntricas.
- **Conjuntiva:** por presentar bordes bien definidos, se puede resecar con 3 mm de margen de seguridad; previa cauterización de vasos episclerales, se inicia queratectomía superficial, cuidando de no lesionar la membrana de Bowman, ni penetrar esclera. La resección debe incluir conjuntiva y tenon; luego se realiza plastia conjuntival. Si hay compromiso intraocular, se debe enuclear. Si infiltra la órbita, se debe exanterar. Radioterapia: al realizar exanteración, si la patología informa incompletamente reseca en ápex, complementar radioterapia. Si hay compromiso periorbitario, se debe resecar en bloque: maxilectomía o cirugía craneofacial. Quimioterapia: Cuando hay tumores corneo-conjuntivales que no permiten la oclusión palpebral por su tamaño y en los que queda tumor residual episcleral, se puede realizar quimioterapia tópica combinada con cortisona colirio para evitar querato-conjuntivitis química.





ANEXO 1

CIRUGÍA

Una vez reseca el tumor, la reconstrucción debe realizarse en el mismo acto operatorio. Existen fundamentalmente cinco modalidades:

Cierre por segunda intención

Generalmente corresponde a pequeñas áreas cruentas, menores de 5 mm, que cicatrizan por el fenómeno de contracción, ya que son de espesor total. Tienen mejor resultado estético en superficies cóncavas. No está indicado en bordes libres (por ejemplo párpados, nariz, labios), pues pueden generar retracciones en los tejidos vecinos produciendo deformidades que eventualmente causan alteraciones funcionales y estéticas. La demora en el cierre de las heridas es en promedio de 14 a 21 días. Para superficies mayores se recomienda hacerle cobertura cutánea.

En ciertos casos seleccionados (por ejemplo con riesgo quirúrgico elevado), puede estar indicado el cierre por segunda intención, pues tiene ventajas sobre los métodos "ciegos": rapidez, economía, disponibilidad de toda la pieza quirúrgica para su correcto estudio en patología de las características del tumor y de los márgenes quirúrgicos.

Cierre primario

Usualmente es un cierre en huso, que puede implicar un pequeño sacrificio de piel sana en los extremos del defecto. La cicatriz final debe adaptarse a las líneas de piel de tensión relajada. Cuando se comprometen los bordes libres, como el párpado o el labio, los diseños deben modificarse a resecciones en pentágono para evitar retracciones. La curación se acerca lo más posible a la cicatrización por primera intención, requiriendo retirar puntos en el mismo tiempo que se recomienda para el cierre de una herida simple de piel de acuerdo al sitio anatómico (por ejemplo, en cara entre 5 y 7 días).

Injertos de piel

Se utilizan en superficies preferiblemente convexas (como la nariz) o cuando no hay tejido disponible para un colgajo. En cara se prefieren de espesor total para disminuir el fenómeno de la contracción secundaria, la cual genera retracciones y deformidades con implicaciones estéticas y funcionales no deseadas. Pueden ser complemento de los colgajos cuando el tamaño y localización del defecto lo requiera. Dependen de un lecho bien vascularizado.

Colgajos locales

En defectos relativamente pequeños, menores de 5 cm de diámetro, se pueden utilizar diversidad de colgajos locales, cuando no es posible el cierre primario. Tienen como ventaja frente a los injertos que son piel similar a la del defecto, no se contraen y pueden crecer a la misma velocidad del paciente, tienen circulación propia, es decir que no dependen del lecho, lo cual permite cubrir estructuras nobles. El diseño depende de la forma, tamaño y localización del defecto, así como de la disponibilidad de tejidos adyacentes, la circu-

lación del mismo y la experiencia del cirujano. Permiten hacer reconstrucciones inmediatas y el tiempo quirúrgico es comparable al de los injertos. La curación tiene las mismas condiciones de la cicatrización por primera intención de un cierre primario.

Colgajos a distancia y colgajos libres (microquirúrgicos)

Pueden ser axiales, fasciocutáneos, músculocutáneos. Su elección depende del tamaño y tipo de defecto, de si se requieren además de los tejidos de cobertura tejidos de soporte como hueso o cartílago, ya sea asociando colgajos con injertos o transportando colgajos compuestos. Implican condiciones previas del paciente que permitan ser llevado a cirugía mayor y de la experiencia del cirujano, así como de los recursos técnicos específicos para cada caso.

ANEXO 2

CIRUGÍA MICROGRÁFICA DE MOHS

En cirugía convencional se resecan los cánceres de piel basándose en el aspecto clínico de los límites del tumor, y a partir de este juicio se dejan márgenes de resección amplios, tratando en esta forma de extirpar el cáncer en su totalidad.

La cirugía micrográfica de Mohs, es una técnica para la extirpación secuencial del cáncer de piel, ideada por Frederick Mohs en 1936. Se denomina micrográfica porque un 100% del área de corte se analiza por congelación al microscopio y además porque se marca y gráfica cada uno de los bordes de sección, de suerte que en todo momento se establece una orientación microscópica clara y precisa entre cada uno de los bordes y su exacta localización en el paciente.

Esto permite operar un cáncer de piel en forma secuencial, resecaando en forma tridimensional únicamente los sitios comprometidos por el tumor, respetando la piel sana; permite resecar un cáncer de piel con máxima seguridad oncológica y con mínima deformidad funcional y estética, pues se conserva la piel sana. La principal indicación es cuando los límites clínicos o histológicos del tumor no son precisos y cuando el tumor está localizado en áreas en las cuales es indispensable ahorrar tejido sano con fines funcionales y estéticos (por ejemplo, párpados, nariz, pabellones auriculares, etc).

ANEXO 3

RADIOTERAPIA

Rayos X superficiales

Se puede usar rayos X superficiales o de ortovoltaje.

Para lesiones de 0,5-2 cm la dosis total varía entre 45-51 Gy, en fracciones de 3 Gy/día con energías de 50-150 Kev con hvl de 0,7 mm de aluminio hasta 0,52 mm de cobre, con márgenes de 5-10 mm o fraccionamientos diferentes, hasta dosis equivalentes totales iguales a las descritas.

Para lesiones mayores de 2 cm, la dosis total es de 50-55 Gy, en fracciones de 2,5 Gy/día, con energías de 90-300 Kev con hvl de 0,87-3,7 mm de cobre, con márgenes entre 1-2 cm o

fraccionamientos equivalentes diferentes, hasta dosis equivalentes totales iguales a las descritas.

Agregar 0,5 cm a los márgenes de carcinoma basocelular morfeiforme para disminuir recurrencias locales.

Los rangos permitidos varían dependiendo del juicio clínico, estado tumoral y respuesta clínica del tumor y pueden variar entre 30 y 60 Gy, en fracciones de 2-5 Gy/día.

Fotones o electrones de alta energía

Para lesiones de 0,5-2 cm, la dosis total varía entre 49-56 Gy, en fracciones de 3,3 Gy/día con fotones de 4-6 Mev o con electrones de 9-16 Mev, en fracciones de 2 Gy/día dejando márgenes de 10-15 mm.

Para lesiones mayores de 2 cm, la dosis total varía entre 55-60.5 Gy, en fracciones de 2.75 Gy/día con fotones de 4-6 Mev o con electrones de 9-16 Mev, en fracciones de 2 Gy/día dejando márgenes entre 1-2 cm.

Para lesiones mayores de 2 cm que comprometan hueso, la dosis total varía entre 68-72 Gy, en fracciones de 2 Gy/día, con energías de fotones de 4-6 Mev, dejando márgenes entre 1-2 cm o con electrones de 9-20 Mev, en fracciones de 2 Gy día dejando márgenes entre 2-2,5 cm.

Los rangos permitidos varían dependiendo del juicio clínico, estado tumoral y respuesta clínica del tumor, de 30 a 75 Gy, en fracciones de 2-5 Gy/ día.

En el Instituto Nacional de Cancerología la recomendación es tratar con rayos X o electrones. Describimos la técnica con fotones de acuerdo con la literatura, pero no la recomendamos, salvo casos de grandes lesiones en las cuales la combinación fotones y rayos X o electrones es utilizada con frecuencia.

ANEXO 4

CRIOCIRUGÍA

Es una técnica eficaz y económica. Utiliza nitrógeno líquido como criógeno, que permite alcanzar temperaturas muy bajas en los tejidos, lo que lleva a su destrucción. Se utilizan cuatro técnicas principales: atomizador *spray* abierto, atomizador *spray* cerrado, conos y probetas que requieren equipo especial de crioterapia. Es indispensable monitorizar las temperaturas en los tejidos mediante *termocouples* y un aparato especial de medición.

En un primer tiempo, se delimita al tumor y se dibujan los márgenes quirúrgicos de una manera análoga a los usados en cirugía convencional según las características del carcinoma. Previa asepsia, antisepsia y anestesia local infiltrativa, se realiza una "saucerización" del tumor para estudio de patología, curetaje y se colocan 2 *termocouples*, un lateral y otra en profundidad. Posteriormente se practica la criocirugía utilizando una de las cuatro técnicas previamente descritas hasta lograr una temperatura en los tejidos de -50°C . El tiempo de descongelación debe ser mayor al tiempo de congelación y varía según la técnica utilizada. Después de descongelación completa de la lesión se realiza un nuevo ciclo de congelación-descongelación.

La cicatrización por segunda intención dura aproximadamente 6 semanas.

ANEXO 5

ELECTROFULGURACIÓN Y CURETAJE

Está basada en la diferencia de consistencia entre el tejido tumoral y el tejido sano. Los buenos resultados dependen de la experiencia del operador.

Se delimita el tumor y se dibujan los márgenes según los mismos patrones que en cirugía convencional. Previa asepsia, antisepsia y anestesia local infiltrativa, se realiza una "saucerización" del tumor para estudio de patología. Se practica un primer curetaje, con cureta grande, seguido por electrofulguración del lecho quirúrgico. Se repite el procedimiento con cureta pequeña.

La cicatrización por segunda intención dura en promedio 3 a 6 semanas, según la localización y tamaño del tumor.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. ACOSTA AE. Lesiones premalignas epidérmicas. En: Actas Medicina Interna. Santafé de Bogotá: Ediciones Acta Médica Colombiana, 1993.
2. ACOSTA AE. Cáncer de piel. Programa actualización médica permanente. Ascofame, Afidro 11:17, 1996.
3. ACOSTA AE. Clinical parameters of tumescent anesthesia in skin cancer reconstructive surgery. Arch Dermatol 133:451, 1997.
4. ACOSTA AE. Cirugía Micrográfica de Mohs I. Arch Dermatol (versión española) 10:45, 1999.
5. ACOSTA AE. Cirugía Micrográfica de Mohs II. Arch Dermatol (versión española) 10:101, 1999.
6. BRODLAND DG, ZITELLI JA. Surgical margins for excision of primary cutaneous cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 27:241, 1992.
7. COTTEL WI. Perineural invasion by squamous-cell carcinoma. J Dermatol Surg Oncol 8:589, 1982.
8. DZUBOW L, GROSSMAN D, SAUMONS CELL. Carcinoma and Verrucous Carcinoma. En: Cancer of the skin. p 74-84.
9. FRIEDMAN RJ, RIGEL DS, KOPF AW, HARRIS MN, BAKER D. Philadelphia: WB Saunders, 1991.
10. GOLDSCHMIDT H, SHERWIN WK. Office radiotherapy of cutaneous carcinomas I. Radiation techniques, dose schedules, and radiation protection. J Dermatol Surg Oncol 9:31, 1983.
11. GOLDSCHMIDT H, SHERWIN WK. Office radiotherapy of cutaneous carcinomas II. Indications in specific anatomic regions. J Dermatol Surg Oncol 9:47, 1983.
12. HAAS AF. Features associated with metastasis. En: Cutaneous Oncology. Miller S, Maloney ME (editors). Oxford-Blackwell Science, 1998. p500-505
13. HORN TD, MORESI JM. HISTOLOGY. EN: Cutaneous Oncology. Miller SJ, Maloney ME (editors). Oxford-Blackwell Science, 1998. p481-93.
14. INC. Registro Anual de Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología. Santafé de Bogotá, 1998.
15. KUFLIK EG. Cryosurgery update. J Am Acad Dermatol 31:925, 1994.
16. KWA RE, CAMPANA K, MOY RL. Biology of cutaneous squamous cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 26:1, 1992.
17. PEARON G, LANG JR. Management of squamous cell carcinomas and lymph node evaluation. En: Wheeland RG. Cutaneous Surgery. Philadelphia: WB Saunders, 1994.

18. PRESTON DS, STERN RS. Nonmelanoma cancers of the skin. *N Engl J Med* 23:1649, 1992.
19. ROWE DE, CARROLL RJ, DAY CL, ET AL. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip: implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol* 26:976, 1992.
20. SALASCHE SJ, CHENEY ML, VARVARES MA. Recognition and management of the high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Curr Probl Dermatol* 5:143, 1993.
21. SALASCHE SJ. Features associated with recurrence. En: *Cutaneous Oncology*. Miller SJ, Maloney ME (editors). Oxford- Blackwell Science, 1998.

MELANOMA

EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que anualmente hay 40.000 nuevos casos de melanoma en Estados Unidos, lo cual corresponde a 12,9/100.000 personas al año. La incidencia varía en los diferentes grupos étnicos, siendo extremadamente baja en negros y orientales y alta en blancos. El melanoma lentiginoso acral predomina en personas de razas negra y oriental y en latinoamericanos, mientras en blancos predomina el melanoma de extensión superficial.

En Colombia, la incidencia ha aumentado en los últimos años, con una cifra global de 3,5/100.000, con predominio en el sexo masculino. El melanoma más frecuente es el de tipo lentiginoso acral. En el Instituto Nacional de Cancerología, en el año de 1998 se atendieron 99 casos nuevos de melanoma.

En América Central la incidencia global es de aproximadamente 1,5/100.000 y en América del Sur de 3,5 /100.000, con diferentes variaciones en los países y en los grupos étnicos. En Asia y en el continente africano, el melanoma se comporta en forma similar a Latinoamérica: la incidencia es baja y varía entre 0,2 y 0,6/100.000 habitantes.

En Europa, la incidencia varía entre 2,5 y 9/100.000 habitantes. En Australia, se reporta la más alta incidencia de melanoma del mundo, con cifras de 40/100.000 habitantes en ciertas regiones.

ETIOPATOGENIA

En la mayoría de las series se registra historia familiar en 5 a 10% de los pacientes. En el caso de un pariente afectado, el riesgo relativo es de 2,3 y de 5 en el caso de 2 parientes.

Fenotipo (características físicas del individuo):

Piel clara, ojos azules y cabello rubio o rojizo son factores conocidos de riesgo de melanoma. A los ojos claros se les atribuye un riesgo relativo de 2, al pelo rubio o rojizo un riesgo entre 2 y 4, y a la piel clara un riesgo entre 1 y 3. La presencia de efélides es un factor importante de riesgo, así como la presencia de múltiples nevus adquiridos y de nevus atípicos.

Fototipo	(capacidad de bronceo de un individuo)
Fototipo I	Siempre se quema, nunca broncea.
Fototipo II	Usualmente se quema, algunas veces broncea.
Fototipo III	Algunas veces se quema, usualmente broncea.
Fototipo IV	Siempre broncea, nunca se quema.
Fototipo V	Individuo de piel oscura.
Fototipo VI	Individuos de raza negra.

Los fototipos I y II se asocian con un mayor riesgo.

Algunos casos de melanoma han sido reportados en pacientes con inmunodeficiencias primarias, inmunodeficiencias secundarias a enfermedades autoinmunes, linfomas y en quienes recibieron trasplante de médula ósea.

Radiación: múltiples estudios indican que es uno de los principales factores de riesgo. La radiación ultravioleta B es la más implicada. El riesgo es mayor en los casos de exposición intermitente al sol. Se han descrito casos asociados a episodios de quemaduras solares con ampollamiento en la infancia y adolescencia, factor que es evidente en los melanomas nodulares y en los de extensión superficial. En el caso del léntigo maligno, la exposición solar crónica es un factor prevalente. Las lámparas fluorescentes, de bronceo y la puvaterapia han sido implicados en el aumento de la incidencia de melanomas en algunos estudios. También se han reportado algunos casos posteriores a la exposición a radiación ionizante.

Se han informado casos aislados originados en cicatrices de quemaduras. Los agentes químicos clásicos causantes de cánceres experimentales han sido asociados al melanoma, entre ellos los hidrocarburos policíclicos, monómeros del vinilo, solventes, bifenilos policlorinados y ciertos metales. El virus del papiloma podría actuar como cofactor de la radiación ultravioleta en ciertos casos de pacientes inmunosuprimidos.

CUADRO CLÍNICO

Existen cuatro tipos clínicos de melanoma, que no tienen importancia desde el punto de vista pronóstico:

Melanoma acral lentiginoso: se localiza en las superficies volares de manos y pies, así como en los lechos ungueales. Su frecuencia es igual en todas las razas. Es el tipo más frecuente en los latinos. Se inicia como una mácula pigmentada irregular, que al aumentar de tamaño se torna asimétrica, de bordes irregulares y con variación en el color. El diagnóstico diferencial es con verrugas, tumores dérmicos, hematomas traumáticos. El melanoma acral lentiginoso subungueal se inicia en la matriz ungueal y afecta más frecuentemente el primer artejo de los pies.

Melanoma léntigo maligno: se inicia como una mácula pigmentada en piel actínico-estropeada, usualmente en la cabeza y el cuello. El diagnóstico diferencial por excelencia es con el léntigo solar. Al progresar se torna asimétrico y con diferentes tonalidades. La aparición de una pápula sobre la mácula se correlaciona en la histología con invasión a dermis y es en este momento cuando se denomina melanoma léntigo maligno.

Melanoma nodular: desde el comienzo es una lesión papular o nodular, simétrica, de bordes netos y color uniforme, generalmente carmelita o azul oscura. En ocasiones es amelanótico y muy difícil de diferenciar de una lesión benigna. El diagnóstico diferencial es con papilomas trombosados, hemangiomas, carcinomas basocelulares pigmentados, nevus y queratosis seborreicas.

Melanoma de extensión superficial: es una placa pigmentada asimétrica, con diferentes tonalidades de carmelita y bordes festoneados. La historia de cambios recientes en una lesión pigmentada debe alertar al clínico. El diagnóstico diferencial en las fases iniciales debe hacerse con nevus melanocítico adquirido atípico, nevus de Spitz, carcinoma basocelular pigmentado, queratosis seborreica y nevus melanocítico adquirido.

Otros: melanoma lentiginoso de mucosas, melanoma neurotrópico desmoplásico y melanoma amelanótico.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se hace en forma clínico patológica, pues debe existir una correlación de la clínica con la histopatología, bajo las siguientes consideraciones:

- Toda lesión sospechosa de melanoma, pigmentada o no, debe ser sometida a biopsia y debe practicarse el tratamiento adecuado a la mayor brevedad, en cuanto se tenga el diagnóstico histopatológico.
- Toda lesión pigmentada que presente o haya presentado cambios en su forma, color, contorno o en sus características habituales debe ser evaluada por dermatología y/o cirujano oncólogo y de ser sospechosa someterse a biopsia.
- Siempre se debe practicar biopsia cuando el paciente exige la seguridad de un diagnóstico (benigno versus maligno).

Consideraciones al tomar la biopsia

- a. La biopsia en lo posible debe incluir toda la lesión, a menos que ésta sea muy extensa; en este caso se debe practicar una biopsia lo más amplia posible y que incluya las zonas más representativas la lesión (la más pigmentada y/o más elevada). La resección completa está sujeta a la localización anatómica y al tamaño.
- b. La biopsia debe ser practicada bajo anestesia local, con bisturí o sacabocados y no con electro bisturí. La infiltración del anestésico se debe realizar por fuera de los confines del tumor, evitando penetrarlo.
- c. En lo posible, se deben realizar incisiones elípticas para facilitar el cierre primario y la elipse debe ubicarse en el sentido del trayecto de los linfáticos de drenaje. En las extremidades, las incisiones deben ser verticales u oblicuas; en el tronco, dirigidas hacia la axila, la ingle o el cuello, dependiendo de la vecindad de la lesión a dichas regiones; en la cara, de acuerdo a las vías de drenaje de los linfáticos.
- d. Se debe tomar como mínimo un margen de 2 mm de tejido macroscópicamente sano. La incisión siempre debe incluir la grasa subcutánea hasta la fascia. Las biopsias de las mucosas se realiza de idéntica manera a las de la piel.
- e. Las lesiones pigmentadas de las uñas requieren anestesia por bloqueo y sin vasoconstrictores. Si la lesión está en el lecho ungueal, se debe remover la placa ungueal. Toda lesión pigmentada de una uña debe ser valorada por Dermatología y/o un cirujano oncólogo.

Lesiones plantares: teniendo en cuenta que en nuestro medio la frecuencia de melanoma plantar es muy alta, el médico debe examinar en todos los pacientes las plantas en cualquier examen de rutina y cuando encuentre lesiones pigmentadas en esta localización, debe remitir al paciente al dermatólogo o al cirujano oncólogo. De no disponer del recurso, se debe practicar la biopsia. Las biopsias en esta localización deben ser profundas, incluyendo tejido celular subcutáneo, recordando que en esta localización el espesor de la epidermis es mayor.

Lesiones en las manos: por ser la piel más delgada que en los pies, se debe tener cuidado de no lesionar estructuras nerviosas, tendinosas o vasculares.

Lesiones en la espalda: las biopsias deben ser lo suficientemente profundas, puesto que la dermis en esta región es particularmente gruesa.

Cualquier adenopatía sospechosa de enfermedad metastásica debe ser investigada mediante biopsia con aguja fina. La biopsia deberá practicarse con una aguja calibre 21G y con pistola de succión continua. No se requiere el uso de anestesia. Se hacen 2 extendidos como mínimo y se fijan inmediatamente en alcohol absoluto. En caso de que la punción sea inadecuada, se debe repetir el procedimiento. Se remite al laboratorio de patología con datos clínicos completos y localización anatómica del ganglio a estudiar. El resultado negativo no descarta la posibilidad de metástasis. Si el informe ofrece ambigüedad o el resultado de la biopsia con aguja fina no es conclusivo y persiste la sospecha clínica, se debe realizar biopsia a cielo abierto.

FACTORES PREDICTORES DE PRONÓSTICO

Los factores de pronóstico en el melanoma son fundamentales para la toma de decisiones terapéuticas. Los factores de pronóstico son diferentes, según la estadificación.

Melanoma localizado (Estado I y II)

La tasa de supervivencia promedio a 5 años es de 79% (65% - 85%).

Las variables predictivas más importantes son:

a. Grosor, nivel de invasión y ulceración

El grosor del tumor, medido por el método de Breslow, es el factor pronóstico aislado más importante en los estados I y II; generalmente es más preciso que la medición de la profundidad, o nivel de Clark.

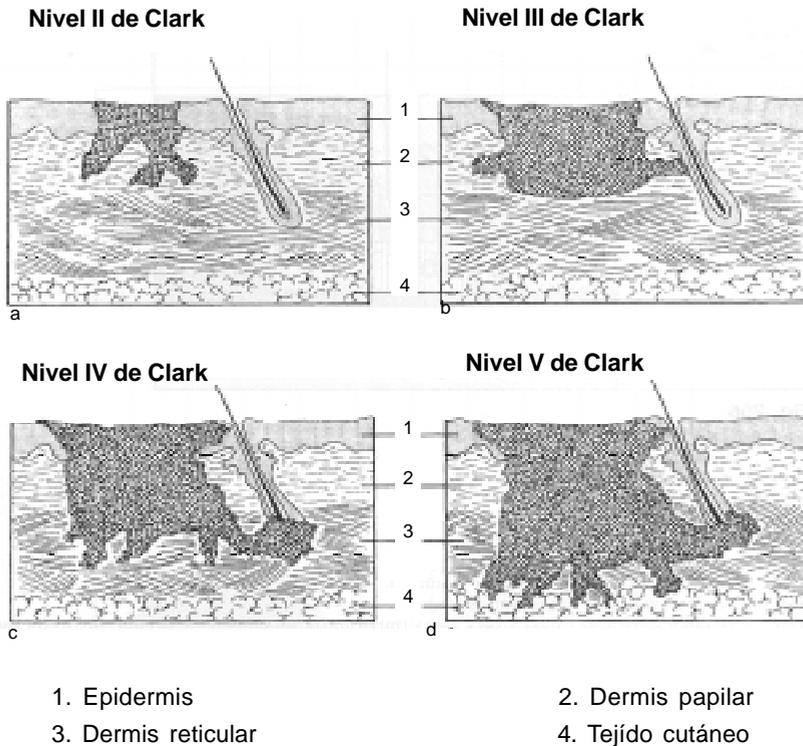
Clasificación de Breslow (medida cuantitativa del grosor del tumor):

- Melanoma *in situ*, no se mide.
- Menor o igual a 0,75 mm.
- Mayor de 0,75 a 1,5 mm.
- De 1,5 mm a 4 mm.
- De 4 mm.

Clasificación de Clark (medida cualitativa de la profundidad que alcanza a invadir el tumor):

- Nivel 1. Melanoma *in situ*.
- Nivel 2. Compromiso tumoral de la dermis papilar y perianexial pero sin llenar la dermis reticular.
- Nivel 3. Llena la interfaz reticulopapilar.
- Nivel 4. Franca invasión de la dermis reticular.
- Nivel 5. Invasión de tejido celular subcutáneo.

El espesor, medido cuantitativamente (Breslow), es más fácil de realizar y predice con mayor confiabilidad el riesgo de metástasis. Los melanomas localizados en piel muy delgada (por ejemplo párpado) son la excepción a la regla; en éstos, si el nivel de Clark indica un peor pronóstico, se debe tener en cuenta este último como criterio para la estadificación tumoral en vez del método de Breslow.



Niveles de invasión según Clark
Fuente: Atlas TNM 1998, UICC Springer – Verlag Ibérica.

Los melanomas ulcerados tienen un comportamiento más agresivo, con una tasa de supervivencia a 10 años de 50%, contra 78% en los no ulcerados.

La ulceración se correlaciona con el espesor en forma directa ($p=0,0001$). La extensión de la ulceración también es un factor importante. Los que exhiben áreas de ulceración menor de 6 mm, tienen un mejor pronóstico. Los hombres tienen una mayor proporción de melanomas ulcerados con respecto a las mujeres (29% vs 19%).

El riesgo de recaídas locales, satelitosis y metástasis en tránsito se correlaciona en forma directa con el espesor.

b. Sexo y sitio anatómico.

Las dos características clínicas más importantes como factor pronóstico son el sexo y el sitio anatómico. Las mujeres tienen mejor pronóstico que los hombres. Los pacientes con melanoma de las extremidades (exceptuando acrales lentiginosos), tienen una mejor tasa de supervivencia que aquellos con melanoma del tronco o cabeza y cuello ($p= 0,00001$).

Los que se localizan en el cuero cabelludo tienen un peor pronóstico que los ubicados en otros sitios de la cabeza o el cuello. Los melanomas localizados en palmas y plantas tienen peor pronóstico que los localizados en otros sitios de las extremidades.

c. Otros factores

El índice mitótico cuantifica el número de mitosis por milímetro cuadrado del tumor en la fase de crecimiento vertical. Más de seis mitosis por mm^2 es índice de mal pronóstico. La infiltración linfocítica como factor aislado no tiene valor pronóstico. En cuanto a la regresión tumoral espontánea, hay datos contradictorios y por ello no se puede definir si es factor de buen o mal pronóstico.

En lo pertinente al patrón de crecimiento, teniendo en cuenta el espesor, no hay diferencia entre un melanoma nodular y un melanoma de extensión superficial. El acral lentiginoso parece tener un peor pronóstico, en forma independiente del espesor. La invasión linfática y la angiogénesis tumoral son factores que continúan siendo evaluados.

Metástasis ganglionares (Estado III)

La mayoría de los pacientes en este estado son hombres, con tumores gruesos ($>1,5$ mm) y ulcerados. La tasa de supervivencia a cinco años varía entre 27% y 42%. El factor pronóstico más importante es el número de ganglios comprometidos. Los pacientes con metástasis ganglionares ocultas (demostradas por histopatología), o con una sola metástasis, tienen mejor evolución. También tienen mejor pronóstico aquellos pacientes con lesiones no ulceradas y con niveles de Breslow menores de 1,5 mm.

a. Número de metástasis ganglionares

El número de ganglios comprometidos es el factor pronóstico más importante en el estado III: pacientes con un ganglio metastásico tienen una tasa de supervivencia a 10 años de 40%; con dos a cuatro ganglios metastásicos 26% y los que tienen 5 o más ganglios comprometidos, 15% ($p<0,001$).

b. Ulceración del tumor primario

La ulceración es un factor predictivo importante en el estado III. La tasa de supervivencia a 3 años de los pacientes en estado III con melanoma ulcerado es 20%, comparada con 35% para pacientes con melanoma no ulcerado ($p<0,00001$).

c. Sexo, localización, edad y remisión

La mayoría de los pacientes en el estado III son hombres (70%). No existe diferencia en la tasa de supervivencia según sexo. El 55% de los melanomas está localizado en tronco o cabeza y cuello. Los pacientes con melanomas en las extremidades (no acral lentiginoso), tienen un mejor pronóstico. El promedio de edad de presentación es de 46 años. Los pacientes mayores de 50 años tienen peor pronóstico ($p=0,0001$).

Metástasis a distancia (Estado IV)

El número y el sitio de las metástasis son los factores pronósticos más importantes. El tiempo de supervivencia en promedio es de 6 meses.

a. Sitio de metástasis

Los sitios iniciales más frecuentes son piel, tejido celular subcutáneo y ganglios. La supervivencia promedio para pacientes con metástasis en estas localizaciones es de 7

meses. El segundo sitio es el pulmón (36%). Los pacientes con metástasis aisladas en pulmón exhiben la supervivencia más larga (11 meses). El tercer sitio en frecuencia se distribuye entre cerebro, hígado y hueso. El promedio de supervivencia para estos pacientes es el más bajo, 2 a 6 meses. Tienen mejor pronóstico los pacientes con compromiso no visceral en términos de supervivencia (8 vs 3 meses).

b. Número de metástasis

En los pacientes con metástasis a distancia el número de sitios metastásicos es el factor pronóstico aislado más importante ($p < 0,000001$). En promedio, la supervivencia es de 7 meses para pacientes con metástasis en un sitio anatómico, 4 meses para dos sitios y dos meses para tres o más. Al combinar los sitios, sólo las combinaciones pulmón más piel, tejido celular subcutáneo o metástasis a ganglios distantes son de mejor pronóstico que otras combinaciones (6 vs 2 meses).

CLASIFICACIÓN

En marzo de 2000, el **American Joint Committee on Cancer**, publicó su nueva clasificación (estadificación).

T (tumor primario)

TO	melanoma primario desconocido.	
Tis	hiperplasia melanocítica atípica o lesiones melanocíticas <i>in situ</i> .	
Tx	melanoma que ha sido resecado sin análisis histológico.	
T1	≤ 1 mm	a: sin ulceración b: con ulceración o nivel IV o V
T2	1,01-2,0 mm	a: sin ulceración b: con ulceración
T3	2,01-4,0 mm	a: sin ulceración b: con ulceración
T4	>4,0 mm	a: sin ulceración b: con ulceración

Ganglios linfáticos N

N1	un ganglio	a: micrometástasis ^a b: macrometástasis ^b
N2	2-3 ganglios	a: micrometástasis ^a b: macrometástasis ^b c: metástasis en tránsito/ satelitales sin ganglios metastásicos.

^a Micrometástasis diagnosticadas luego de linfadenectomía electiva o ganglio centinela.

^b Macrometástasis definidas como metástasis ganglionares clínicamente detectadas y confirmadas por linfadenectomía terapéutica o cuando las metástasis ganglionares exhiben extensión extracapsular macroscópica.

N3	≥ 4 ganglios	conglomerado de ganglios, o combinaciones de metástasis en tránsito/satelitales, o melanoma ulcerado y ganglios regionales metastásicos.
----	--------------	--

Metástasis M

M1	piel distante, subcutánea o ganglios metastásicos a distancia	LDH normal
M2	metástasis pulmonares	LDH normal
M3	otras metástasis viscerales o a distancia	LDH normal o elevada

ESTADIFICACIÓN

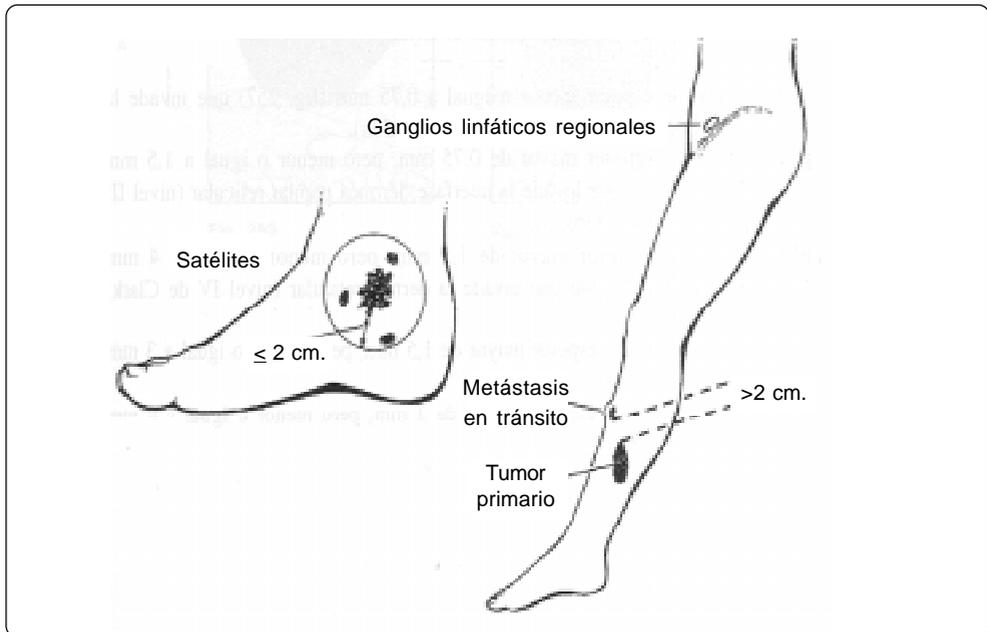
En la nueva clasificación (estadificación) del AJC, también se propone una nueva agrupación para definir los estados clínicos y los estados patológicos:

Estado clínico		Estado patológico	
0	Tis, N0, M0	0	Tis, N0, M0
IA	T1a, N0, M0	IA	T1a, N0, M0
IB	T1b, N0, M0	IB	T1b, N0, M0
	T2a, N0, M0		T2a, N0, M0
IIA	T2b, N0, M0		T2b, N), M0
	T3a, N0, M0		T3a, N0, M0
IIB	T3b, N0, M0		T3b, N0, M0
	T4a, N0, M0		T4a, N0, M0
IIC	T4b, N0, M0		T4b, N0, Mo
IIIA	cualquier T1-4a, N1b, M0	IIIA	T1-4a, N1a, M0
IIIB	cualquier T1-4a, N2b, M0	IIIB	T1-4a, N1b, M0
	M0		T1-4a, N2a, M0
IIIC	cualquier T, N2c, M0	IIIC	cualquier T, N2b, N2c, M0
	cualquier T, N3, M0		cualquier T, N3, M0
IV	cualquier T, N o M	IV	cualquier T, N o M

La estadificación clínica incluye la microestadificación del melanoma primario y la evaluación clínica/radiológica para identificar metástasis; por convención, debe ser usada luego de la escisión completa del melanoma primario con la valoración *clínica* para determinar metástasis regionales y distantes.

La estadificación patológica incluye la microestadificación del melanoma primario y la información patológica sobre los ganglios regionales, luego de linfadenectomía parcial o total, excepto en pacientes en Estado patológico 0 o IA que no requieren evaluación patológica de sus ganglios linfáticos.

En general, el método de medición micrométrico de Breslow tiene mayor importancia pronóstica que el método de medición por niveles de Clark. En los sitios anatómicos donde la piel es muy delgada, si la medición de los niveles por el método de Clark indican peor pronóstico, se debe utilizar este último como criterio para la estadificación del tumor.



Definición de metástasis en tránsito y satelitosis
Fuente: Atlas TNM, 1998, UICC, Springer – Verlag Ibérica.

TRATAMIENTO

La extirpación local amplia constituye el tratamiento quirúrgico de elección para el melanoma, teniendo siempre en cuenta los principios de asepsia quirúrgica oncológica. El margen de seguridad lateral está en relación directa al pT. En las extirpaciones es recomendable seguir las vías de drenaje linfático. El espécimen debe incorporar la piel y el tejido celular subcutáneo hasta la fascia, pero sin incluirla. En los casos en los cuales el tumor comprometa o esté cerca de la fascia, ésta deberá incluirse en la extirpación.

Los defectos ocasionados por estas extirpaciones son cerrados en forma primaria y en caso de no ser posible, se utilizan colgajos sin tensión, en dos planos de sutura. Está proscrito el uso de suturas negras, especialmente la seda, ya que ellas pueden simular una recaída de la enfermedad. En general, los injertos de piel no producen un buen resultado cosmético, por lo cual es mejor utilizarlos sólo cuando no sea posible la reconstrucción con colgajos.

La disección ganglionar profiláctica es tema de discusión y debe ser decidida en junta multidisciplinaria. En la medida en que los recursos lo permitan, se preferirá la técnica del ganglio centinela. La disección ganglionar terapéutica esta indicada para el control regional.

La terapia inmunomoduladora, al igual que el manejo de las metástasis en tránsito, son consideradas en junta médica multidisciplinaria.

El estado IV tiene mal pronóstico, con una supervivencia media de 6-12 meses, por lo cual el enfoque terapéutico se orienta a mejorar calidad de vida; es decir, a prevenir y tratar síntomas. Se utilizan la cirugía, la radioterapia, la hormonoterapia y la quimioterapia.

El manejo de melanoma de cabeza y cuello requiere consideraciones especiales.

SEGUIMIENTO

El seguimiento de todo paciente con melanoma depende del Estado, según la clasificación internacional.

Seguimiento clínico

Estados I y II Cada 4 meses los 2 primeros años.
Cada 6 meses los 3 años siguientes.
Cada año a partir del quinto año.

Estados III y IV Cada 3 meses los 2 primeros años.
Cada 4 meses los 3 años siguientes.
Cada 6 meses a partir del quinto año.

Exámenes complementarios

Estados I y II Radiografía de tórax y LDH anual durante 5 años.
Estado III y IV Radiografía de tórax y LDH cada 2 visitas por 5 años y posteriormente anual por 5 años más.
Otros exámenes según hallazgos.

En los pacientes sintomáticos los exámenes dependerán de los hallazgos clínicos.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Melanoma in situ

Dependiendo de la localización, estos tumores deben extirparse con un margen de 0,5 cm, exceptuando el léntigo maligno, al cual se le debe dar hasta un 1 cm.

Estado I A

Melanoma primario igual o menor a 1 mm de espesor sin ulceración, T1a, NO, MO: extirpación local amplia, con 1 cm de margen.

Estado I B

Melanomas primarios ≤ 1 mm con ulceración y de 1 a 2 mm sin ulceración, T1b – T2a, NO, MO: extirpación local amplia con margen de 1 cm.

Estado Ila

Melanomas primarios de 1 a 2 mm con ulceración y de 2 a 4 mm sin ulceración, T2b – T3a, NO, MO: extirpación local amplia con margen de 2 cm.

La disección ganglionar depende del resultado positivo del estudio de ganglio centinela.

Estado I Ib

Melanoma primario de 2 a 4 mm con ulceración y mayor a 4 mm sin ulceración, T3b – T4a, NO, MO: extirpación local amplia con margen de 2 a 3 cm.

La disección ganglionar depende del resultado positivo del estudio de ganglio centinela.

La disección ganglionar profiláctica se realiza cuando no se disponga de la técnica del ganglio centinela, en casos escogidos y presentados en junta multidisciplinaria.

Estado IIc

Melanoma primario mayor de 4 mm con ulceración T4b, NO, MO: extirpación local amplia con margen 2 a 3 cm. La disección ganglionar depende del resultado positivo del estudio de ganglio centinela.

Estado IIIa

Melanoma primario de T1a, T2a, T3a y T4a, (sin ulceración) N1b, MO (clasificación clínica). T1a, T2a, T3a y T4a, (sin ulceración). N1a, MO (clasificación patológica).

El tumor primario se trata de acuerdo con el grosor del tumor "T".

Se hará disección ganglionar terapéutica en el grupo N1b (un ganglio clínicamente positivo).

Estado IIIb

Melanoma primario de T1a, T2a, T3a y T4a (sin ulceración), N2b, MO (clasificación clínica), o T1a, T2a, T3a y T4a (sin ulceración), N1b, N2a, MO (clasificación patológica):

El tumor primario se tratará de acuerdo con el grosor del tumor.

La disección ganglionar depende del resultado positivo del estudio del ganglio centinela.

Se hace disección ganglionar terapéutica en los casos de los grupos N1b y N2b (uno a tres ganglios clínicamente positivos).

Estado IIIc

Melanoma primario de cualquier tamaño sin ulceración, T1a, T2a, T3a y T4a, N2c, N3, MO (clasificación clínica) o T1a T2a, T3a y T4a, N2b, N2c, N3, MO (clasificación patológica) y T1b T2b, T3b y T4b (con ulceración), con ganglios positivos clínica o patológicamente o combinación de metástasis en tránsito o satelitosis, con MO.

El tratamiento del tumor primario será de acuerdo con el grosor del tumor. La disección ganglionar depende del resultado positivo del estudio del ganglio centinela.

Se hace disección ganglionar terapéutica en el caso de los grupos N1b, N2b y N3 (ganglios clínicamente positivos).

Se considera la disección profiláctica en los pacientes que presenten lesiones cercanas a cadenas de drenaje linfático o en pacientes de difícil control, previa discusión en junta multidisciplinaria.

Los melanomas con niveles de Breslow menores de 1 mm, tienen una probabilidad menor de 5% de presentar metástasis ganglionares. Los pacientes con niveles de Breslow entre 1,5 y 4 mm presentan micro-metástasis ganglionares hasta en 25% de los casos. Los melanomas con más de 4 mm de espesor exhiben compromiso ganglionar hasta en 60% de los casos. El manejo del tumor primario dependerá del espesor de la lesión (micromedición de Breslow) y de su localización, según las anteriores recomendaciones.

En los pacientes con metástasis ganglionar, se debe practicar disección (Drake et al 1993), de la cadena ganglionar comprometida y el siguiente nivel ganglionar.

Cuando la disección es inguino-ílica, se puede realizar por incisión única o doble incisión.

Siempre se coloca drenaje de succión cerrada (tipo Hemovac) por contrapertura cerca de la incisión, para favorecer el campo de irradiación en caso de requerirse radioterapia complementaria.

La terapia con interferón y otras sustancias inmunomoduladoras será decidida en junta multidisciplinaria, mediante los protocolos aprobados en la institución para su uso.

Las metástasis en tránsito son de manejo multidisciplinario.

Estado IV

Los pacientes con diagnóstico de melanoma y metástasis sistémicas tienen un pronóstico muy pobre; la supervivencia media se encuentra alrededor de 6 a 12 meses. Hay una serie de opciones terapéuticas que previenen o disminuyen los síntomas y mejoran la calidad de vida del paciente.

El Estado IV, por definición, es aquel en el cual existe cualquier T, cualquier N con M y se divide en tres grupos:

- M1** metástasis cutáneas, subcutáneas y ganglionares (a distancia), LDH normal.
- M2** metástasis pulmonares
LDH normal.
- M3** otras metástasis viscerales o cualquier metástasis a distancia, LDH normal o elevada.

Estado IV M1

Una vez realizada la confirmación histológica, se define si la extensión de la enfermedad es susceptible de tratamiento quirúrgico. Las siguientes son las posibilidades quirúrgicas:

- Extirpación local amplia: es factible en un número reducido de metástasis en piel y tejido celular subcutáneo. Su extirpación debe incluir un margen de 1 cm.
- Disección ganglionar.
- Amputaciones: la mayoría son indicadas con criterio higiénico paliativo.

Los casos de difícil decisión son sometidos en junta multidisciplinaria

En aquellos pacientes que no son discutidos para manejo quirúrgico, se realiza radioterapia paliativa o criocirugía paliativa.

Su ingreso a protocolos de terapia sistémica (bioquimioinmunoterapia) se decide en junta interdisciplinaria.

Estado IV M2

Los casos de metástasis pulmonares confinadas al parénquima pulmonar, en número reducido, con un tiempo de doblaje mayor a 60 días y en individuos con un buen estado funcional y previamente discutidos en junta interdisciplinaria, podrían ser candidatos a resección quirúrgica y posteriormente podrán ser incluidos en un protocolo de terapia sistémica.

Estado IV M3

Las metástasis cerebrales únicas y sintomáticas se pueden beneficiar con la resección quirúrgica. Si la condición física del paciente lo permite, se administra radioterapia holoencefálica posteriormente.

Metástasis en otras localizaciones: su manejo sistémico y/o quirúrgico se determina en junta interdisciplinaria, puesto que en algunos casos el tratamiento obedece a situaciones particulares que no están consignadas en ningún protocolo de manejo.

RADIOTERAPIA

Usos y aplicaciones

En enfermedad localizada Estado II, la radioterapia está indicada en los siguientes casos:

- Lesiones primarias inoperables e irresecables por contraindicaciones inherentes al paciente.
- Márgenes positivos para tumor, en los cuales no sea posible ampliar la resección por contraindicaciones debido a la condición del paciente o por su localización.

En enfermedad regional Estado III, la radioterapia puede ser utilizada en los siguientes casos:

- Cuando por dificultades técnicas no se logra resección completa.
- En enfermedad metastásica (Estado IV), se usa la radioterapia paliativa en SNC:

- a. Únicas: radiocirugía siempre y cuando reúna los requisitos de la radiocirugía, con control del tumor primario, o radioterapia convencional.
 - b. Múltiples: radioterapia convencional (ver guías de metástasis cerebrales)
- Metástasis en tránsito
 - Metástasis cutáneas
 - Tejido óseo
 - Metástasis a mediastino
 - Dolor
 - Sangrado
 - Metástasis viscerales

Dosis

Se recomienda hiperfraccionamiento debido a la larga reparación del daño subletal. En la medida que aumenta la dosis por fracción, por lo general se aumentan la respuesta y el control local.

Las dosis dependerán de la localización, tamaño del campo e intención del tratamiento.

Dosis y fraccionamientos recomendados:

2,5 Gray/día, hasta 60 Gray.

6 Gray/día, dos veces a la semana hasta 36 Gray

3 Gray/día, hasta 30 G en paliaciones al SNC o a tejidos blandos

9 Gray los días 1, 7, 21.

QUIMIOTERAPIA

Enfermedad metastásica

El melanoma ha sido tradicionalmente considerado como resistente a la terapia sistémica, pero el panorama ha cambiado y con el advenimiento de la terapia biológica en un subgrupo de pacientes se puede alcanzar respuesta completa, aun con enfermedad metastásica, lo cual se puede traducir en supervivencias largas libres de enfermedad y potencial curación.

Las tasas de respuesta a la monoquimioterapia oscilan entre 15-20%, parcial en la mayoría de los casos, con duración de 4 a 6 meses, y sólo el 2% con supervivencias a 5 años.

Los agentes que han mostrado actividad son: dacarbazina, vinblastina, cisplatino, taxanos y carmustine. Los dos agentes más recientes son la temozolamida y fotemustine; tienen la ventaja de que actúan a nivel del sistema nervioso central y producen regresión de las metástasis.

Cuando se combinan agentes quimioterapéuticos, las tasas de respuesta son del orden de 30-50%. Los esquemas más usados son cisplatino, dacarbazina y vinblastina (CVD) o cisplatino, dacarbazina, carmustine y tamoxifen (CDBT "Darmoth regimen"). Recientemente se finalizó un estudio de fase III del ECOG y el Memorial Sloan Kettering comparando CDBT con dacarbazina que no mostró ventajas de la terapia combinada con respecto a la monoterapia con dacarbazina.

La terapia biológica con interleucina e interferón exhibe respuestas del orden de 20%; 6-8% son completas y potencialmente representan opción de supervivencias prolongadas o curación.

Cuando se combinan quimioterapia más terapia biológica, las respuestas son mayores, pero se deben esperar los resultados de un estudio multiinstitucional a gran escala para definir parámetros como sobrevida y respuestas completas durables.

El uso de vacunas y anticuerpos monoclonales en combinación con agentes biológicos y quimioterapia está en investigación; puede incrementar la proporción de respuestas completas, que es el primer paso para lograr remisiones duraderas y posible curación.

En general se pueden ofrecer muchas alternativas terapéuticas a estos pacientes, que van desde la observación en los asintomáticos, y terapia paliativa sintomática para los de edad avanzada o en pésimo estado funcional. Solamente los pacientes con estado funcional mayor del 60% por el índice de Karnofski deben recibir quimioterapia o terapia biológica, haciendo un ensayo con dos ciclos de tratamiento para evaluar y definir los respondedores que pueden beneficiarse de continuar el tratamiento.

Monoquimioterapia

Dacarbazina 800 - 1000 mg/m², día 1.

Repetir cada 3 a 4 semanas.

Poliquimioterapia

Cisplatino 20 mg/m² diario por 4 días.

Vinblastina 2 mg/m² diario por 4 días.

Dacarbacina 800 mg/m² día 1.

Bio-Quimioterapia

Fase de Inducción

Cisplatino 100 mg/m² día 1.

Interleucina -2: 18 millones UI/m² días 3 a 6 y 17 a 21.

Interferon alfa 2b: 9 millones UI 3 veces por semana durante toda la inducción.

Se repite un nuevo ciclo el día 28 y si hay buena tolerancia y respuesta se aplicará un tercer ciclo de inducción.

Fase de mantenimiento

Interleucina -2: 5 millones UI/m², días 15 a 19 y 22 a 26.

Cisplatino 100 mg/m², día 1.

Interferon 9 millones UI 3 veces por semana durante todo el mantenimiento. Se repite cada 5 semanas los ciclos, para un máximo de 4 ciclos.

En todos los pacientes se deben realizar exámenes de evaluación previos a cada ciclo de quimioterapia: hemograma, vsg, lactato deshidrogenasa, pruebas de función hepática y serología para hepatitis, función renal, electrolitos, uroanálisis.

Además, valorar función cardiovascular en los pacientes que reciban terapia biológica (ventriculografía nuclear) y electrocardiograma, y audiometría en los que reciban cisplatino.

La terapia se decide en junta interdisciplinaria.

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

Con los resultados del estudio EST 1684 del Eastern Cooperative Oncology Group, en el cual se comparó el interferón alfa 20 millones UI/m² /IV días 1 a 5, semanal por 4 semanas seguidos por 10 millones/m² por vía subcutánea tres días a la semana durante 48 semanas vs observación, la agencia FDA de los Estados Unidos, aprobó esta medicación en 1995 para tratamiento adyuvante en pacientes con melanoma estados IIB y III, dada la tasa de mejoría en la supervivencia libre de enfermedad. La supervivencia global también mejoró, aunque en forma menos sustancial.

Posteriormente se realizó el estudio 1690 que compara tres brazos: interferón en altas dosis, como en el estudio anterior, vs bajas dosis vs observación. Cuando se analizaron los resultados en conjunto, persiste la mejoría en supervivencia libre de enfermedad en el esquema de altas dosis vs los otros brazos, pero el impacto en la supervivencia global no es estadísticamente significativo. Están pendientes los reportes finales de este estudio, que tiene un seguimiento de 52 meses.

La terapia biológica con interferón está indicada en los pacientes con estado III y en la recurrencias locales y ganglionares resecaadas completamente.

Esquema de tratamiento

Interferón alfa: 20 millones/m² IV diario por 5 días semanales durante 4 semanas, seguido de interferón alfa 10 millones/m² por vía subcutánea, 3 veces por semana durante 48 semanas.

Todos los casos se deben discutir en junta multidisciplinaria.

Los estudios previos incluyen valoración cardíaca (ventriculografía nuclear), hematometría, pruebas de función hepática y serología para hepatitis, electrolitos, función renal, uroanálisis, TAC cerebral y torácico.

ANEXO 1

CONSIDERACIONES ANATOMOPATOLÓGICAS

Aunque desde el punto de vista histológico, los melanomas se pueden clasificar en forma semejante a la clínica (lentiginosos, nodulares, extensión superficial) lo importante para que la histología sea útil en el diagnóstico y en el manejo del melanoma depende de la forma en que se envía la muestra a patología, cómo se procesa y cómo se informa.

Recomendaciones técnicas

- Los especímenes deben ser orientados y remitidos al laboratorio con esquema o foto de la lesión, indicando la impresión diagnóstica, técnica de biopsia utilizada (incisional o escisional), localización anatómica y presencia de áreas de regresión.
 - El tejido debe ser fijado adecuadamente en formol amortiguado y diluido al 10%.
 - Los cortes deben ser practicados a 2 mm, con excelente técnica, incluidos en forma correcta en parafina para lograr un corte por bloque.
 - Se deben obtener cuatro niveles por bloque, que incluyan toda la lesión.
 - El corte debe ser perpendicular.
 - El lente objetivo micrométrico siempre debe estar calibrado.
 - Se deben describir y codificar los artificios técnicos.
 - Describir si hay causas que invaliden la medida.
 - Medir desde la capa superficial granulosa hasta el punto tumoral más profundo en mm (Método de Breslow).
 - Medir en ángulo recto, si es posible, o trazando perpendiculares a la periferia del tumor, y en la bidisección medir la línea paralela al mayor grosor tumoral.
 - En tumores ulcerados, se debe medir desde la parte más elevada del lecho de la úlcera, al margen tumoral más profundo.
 - En melanomas verrugosos, se deben informar el menor y el mayor grosor, y la media entre los dos.
 - No se debe medir con el método de Breslow, en las siguientes condiciones: biopsias por afeitado, melanomas in situ, nevus adyacente al melanoma, células tumorales adyacentes a anexos cutáneos, lesiones metastásicas o recurrentes, melanoma polipoide. No incluir en la medida lesiones satélites, las cuales deben describirse en forma separada.
 - Se debe informar epidermotropismo, para definir metástasis versus segundo melanoma primario.
 - Informar si el tamaño de las úlceras es mayor de 6 mm.
 - En melanoma de mucosas no se debe informar el Breslow, Clark o patrón de arquitectura, histología pero sí el tipo celular; el estudio de ganglios linfáticos debe incluir la disección cuidadosa de ellos con identificación del número, el tamaño, la consistencia, el color y demás características.

En el estudio del ganglio centinela se debe:

- a. Practicar examen minucioso macroscópico, directo y/o con disolventes de grasa.
- b. Estudio microscópico de todo el ganglio linfático.
- c. Cortes seriados con H&E (10-15 cortes).
- d. Inmuno-histoquímica con S-100, HMB-45, A103, etc.
- e. RT-PCR (reverse transcriptase polimerase chain reaction), tirosinasa, etc.

Otros: Citometría de flujo, cultivo de tejidos.

La toma de decisiones en casos problemas se hacen en juntas de patología y en reuniones multidisciplinarias.

Reporte unificado

Todo informe patológico debe tener la siguiente información completa:

- a. En relación al paciente, identificación correcta y completa.
- b. En relación al espécimen, se deben tener en cuenta las siguientes observaciones:

Tumor primario

Sitio de la lesión.

Mapa, esquema o foto de la lesión.

Muestra para diagnóstico: biopsia incisional, escisional.

Ayudas diagnósticas: histoquímica, inmunohistoquímica, P.C.R.

Tumor residual

Tipo de resección (completa o incompleta).

Estudio de ganglios linfáticos

Localización.

Número y tamaño.

Compromiso extracapsular.

Ayudas diagnósticas: histoquímica, inmunohistoquímica, etc.

Estudio de lesiones metastásicas distantes

Localización.

Tipo de resección(completa o incompleta).

En relación al diagnóstico histológico definitivo, codificar por SNOMED (Systematized Nomenclature of Medicine).

TUMOR PRIMARIO

Tumor primario y/o residual: si existe sitio de biopsia previa.

Tipo de tumor: definir fase de crecimiento radial y/o vertical en:

Melanoma de diseminación superficial (MDS).

Melanoma lentigo maligno (MLM).

Melanoma acral (MA).

Melanoma nodular (MN).

No determinado.

No evaluable.

**FASE RADIAL,
NO TUMOROGÉNICO**

No hay

Asociada con MDS

Asociada con MLM

Asociada con MA

Asociada con melanoma indeterminado

**FASE VERTICAL,
TUMOROGÉNICO**

No hay

Tipo celular: epitelioides,
fusocelular, etc.

No evaluable

MICROINVASIÓN

Presencia de células tumorales
en dermis papilar.

Grupo de células tumorales más
pequeño que el grupo más grande
intra epidérmico y ausencia de
mitosis, de fibrosis fibroreticular
y lamelar.

NEVUS ASOCIADO

No hay

Presentes (indicar tipo histológico).

ULCERACIÓN

No hay

Medir en mm

No evaluable

INVASIÓN VASCULAR

No hay

Presente

No evaluable

SATELITOSIS

No hay

Presente

No evaluable

INFILTRADO DE CÉLULAS LINFOIDES

No identificadas
Leve
Marcado
No evaluable

**BORDES LATERALES
Y PROFUNDO**

Libres
Comprometidos
No evaluables

REGRESIÓN

No hay
Presente
No evaluable

PIEL NO TUMORAL

No identificada
Lesiones asociadas, como
cambios actínicos, hiperplasia
melanocítica, nevus melano-
cítico, etc.

METÁSTASIS**GANGLIOS LINFATICOS**

Numero de ganglios comprometidos
en relación con la totalidad
Niveles estudiados y descritos en
forma individual.
Compromiso extracapsular
Diámetro mayor en cm.

EXTRA-GANGLIONARES

Sitio anatómico comprometido
Tipo de resección
Compromiso líneas de sección

ANEXO 2**CASOS ESPECIALES**

Los melanomas localizados en algunas regiones del organismo constituyen un reto para su manejo quirúrgico, dando un margen adecuado y logrando un resultado estético satisfactorio y funcional (Ejemplo: articulaciones mayores).

Cara:

La resección con margen de 1 cm es generalmente aceptada como el tratamiento aunque en ciertos sitios como ojos, nariz y boca es más difícil obtener estos márgenes. Si la lesión esta localizada en la oreja, se puede realizar una cuña o una amputación parcial y cuando la lesión es extensa se debe amputar toda la oreja.

Estos pacientes deben ser discutidos en junta multidisciplinaria con los servicios de cabeza y cuello y cirugía plástica.

Manos y pies:

Los melanomas subungueales son aquellos que nacen en la matriz ungueal. La mayoría de los pacientes con tumores en estas localizaciones consultan tardíamente

porque no reconocen el problema. Estos pacientes requieren amputación como tratamiento definitivo; sin embargo, si la lesión se encuentra localizada en la matriz ungueal del dedo pulgar y es pequeña, se puede considerar una amputación interfalángica. En los otros dedos se debe realizar la amputación a nivel de la articulación interfalángica proximal, dejando una articulación libre. En los dedos de los pies se debe practicar una amputación a nivel metatarsofalángica, puesto que ésta no ocasiona déficit funcional.

Las lesiones de las plantas de los pies se deben manejar de acuerdo al nivel de invasión.

ANEXO 3

GANGLIO CENTINELA EN MELANOMA

Esta técnica consiste en realizar la localización anatómica y la extirpación de un ganglio, el cual, como su nombre lo indica, es el primero en recibir el drenaje de la lesión. Este procedimiento surgió a raíz de varios estudios que mostraron falsos positivos en la evaluación clínica de los territorios ganglionares.

La técnica consiste en la aplicación de colorantes en forma perilesional, tales como el azul de isosulfan o azul de metileno, el cual se inyecta en cada cuadrante de la lesión; posteriormente se inicia un masaje suave en forma proximal y a los 3-5 minutos se realiza la incisión en el área de drenaje.

Existe otro método para marcación con sustancias radioactivas con tecnecio, pero requiere una gammacámara manual o una marcación previa en el servicio de medicina nuclear; su combinación con los colorantes ha dado los mejores resultados.

La recomendación de todos los autores es realizar el aprendizaje de este procedimiento, con un grupo que tenga experiencia. Posteriormente se realiza el procedimiento asistido, pero a su vez se les practica a estos pacientes la disección ganglionar para conocer falsos positivos y negativos.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. ACOSTA AE. Melanoma. Clasificación y factores pronósticos. En: Actas Medicina Interna, Santafé de Bogotá. Ediciones Acta Médica Colombiana, 1996: p195-202.
2. AJCC. American Joint Committee on Cancer. A new American Joint Committee on cancer staging system for cutaneous melanoma. *Cancer* 88:1484, 2000.
3. ANG KK, PETERS LJ, WEBER RS, ET AL. Postoperative radiotherapy for cutaneous melanoma of the head and neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30:795, 1994.
4. Australian Cancer Network Guidelines for the Management of Cutaneous Melanoma. Sidney, The Stone Press, 1997.
5. BALCH CM, BUZAID AC, ATKINS MB, ET AL, for the AJCC Melanoma Staging Committee. A New American Joint Committee on Cancer staging System for Cutaneous Melanoma. *Cancer* 88 (6):1484-91, 2000.
6. BALCH CM, URIST MN, KARAKOUSIS CP, ET AL. Efficacy of 2-cm surgical margins for intermediate-thickness melanomas (1 to 4 mm). Results of a multi-institutional randomized surgical trial. *Ann Surg* 218:262, 1993.

7. BALCH CM, HOUGHTON AN, MILTON GW, SOBER AJ, ET AL (eds). Cutaneous melanoma. Second edition. Philadelphia. Lippincott Company, 1992.
8. BEITNER H, NORELL SE, RINGBORG U, ET AL. Malignant melanoma: aetiological importance of individual pigmentation and sun exposure. *Br J Dermatol* 122:43 1990.
9. BUZAID AC, TINOCO LA, JENDIROBA D, ET AL. Prognostic value of size of lymph node metastases in patients with cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 13:2361, 1995.
10. CAICEDO, JJ. Tumores de tejidos blandos. En: Manual de cirugía. Alvarado J. E, et al (eds.) Bogotá, Ceja, 1999; pp 459-471.
11. CHAPMAN PB, EINHORN LH, MEYERS ML, ET AL. Phase III Multicenter Randomized Trial of the Dartmouth Regimen Versis Dacarbazine in Patients with Metastatic Melanoma *J Clin Oncol* 1999 17:2745.
12. COHEN GI. Biotherapeutic strategies in melanoma: Systemic chemotherapy and biotherapy of melanoma. *Am Society of Clin Oncol Educational Book*. Perry MC (ed) Lippincott Williams & Wilkins 119, 1999.
13. FLETCHER WS, POMMIER RF, LUM S, WILMARTH TJ. Surgical treatment of metastatic melanoma. *Am J Surg* 175:413, 1998.
14. HARRIS MN, GUMPORT SL. Total excisional biopsy for primary malignant melanoma. *JAMA* 226:353, 1973.
15. HOLMAN CDJ, ARMSTRONG BK. Pigmentary traits, ethnic origin, benign nevi, and family history as risk factors for cutaneous melanoma. *J Nat Cancer Inst* 72: 257, 1984.
16. KIRKWOOD JM, IBRAAHIM JG, SONDAK VR ET AL. High-and Low-Dose Interferon Alfa-2b in Hig-Risk Melanoma: Firt Analysis of Intergroup Trial E1690/S9111/C9190, *J Clin Oncol* 2000 18:2444-2458.
17. KIRKWOOD JM; STRAWDERMAN MH, ERNSTOFF MS, ET AL. Interferon alfa-2 adjuvant therapy of haigh-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996 14:7-17
18. KONEFAL JB, EMAMI B, PILEPICH MV. Malignant melanoma: analysis of dose fractionation in radiation therapy. *Radiology* 164:607, 1987.
19. MORTON DL, WEN DR, WONG JH, ET AL. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 127:392, 1992.
20. OLILILA DW, MORTON DL. Surgical resection as the treatment of choice for melanoma metastatic to the lung. *Chest Surg Clin N Am* 8(1): 183, 1998.
21. Registro Anual de Cáncer 1998. Instituto Nacional de Cancerología. Santafé de Bogota, 1999.
22. SHAW HM, BEATTIE CW, MCCARTHY WH, MILTON GW. Late relapse from cutaneous stage I malignant melanoma. *Arch Surg* 120:1155, 1986.
23. TROXEL DB, SABELLA JD. Problem areas in pathology practice uncovered by a review of malpractice claims. *Am J Surg Pathol* 18:821,1994.
24. UICC. Atlas TNM: Guía ilustrada de la clasificación TNM/pTNM de los tumores malignos. Hermanek P, Hubter RVP, Sob In LH, et al (eds). 4ª Edición. Barcelona: Springer-Verlag Ibérica, SA, 1998.
25. VERONESI U, CASCINELLI N. Narrow excision (1cm margin). A safe procedure for thin cutaneous melanoma. *Arch Surg* 126:438, 1991.

SENO

- Cáncer de seno

CÁNCER DE SENO

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia mundial se ha incrementado a partir de 1960, pero el número de muertes se mantiene relativamente estable, posiblemente debido a su detección en estados más tempranos, y también a mejores tratamientos para los estados más avanzados. En Colombia el cáncer de seno es el segundo tumor maligno más frecuente en mujeres, después del cáncer de cuello uterino y es la causa más frecuente de muerte por cáncer en mujeres de 15 a 54 años.

ETIOPATOGENIA

Factores de riesgo: Diversos factores aparecen asociados con riesgo de cáncer de seno, pero en menos del 70% de las mujeres con este diagnóstico es posible identificar un factor de riesgo definido. Un factor de incremento en el riesgo es la mayor duración de la vida menstrual, como resultado de menarquia precoz y/o menopausia tardía. Las mujeres nulíparas exhiben un mayor riesgo, así como las mujeres cuyo primer embarazo se presenta después de los 30 años de edad. El uso de terapia de suplencia hormonal con estrógenos en mujeres postmenopáusicas ha demostrado disminución en el riesgo de osteoporosis y de enfermedad coronaria, pero también un leve incremento en el riesgo de cáncer de seno con el uso continuo por más de 5 años. El riesgo de cáncer de seno por el uso prolongado de anovulatorios orales parece ser obviado con el uso de concentraciones mucho menores de estrógenos. No hay evidencia de que la dieta rica en grasa aumente el riesgo de cáncer de seno. La presencia de una lesión benigna no proliferativa no se asocia con aumento en el riesgo de cáncer de seno, en tanto que una lesión proliferativa con atipia sí lo aumenta; el diagnóstico de hiperplasia atípica es considerado como premaligno.

Aproximadamente 5% a 10% de las pacientes con historia familiar de cáncer de seno pueden ser parte del Síndrome de Cáncer Heredo-Familiar.

CUADRO CLÍNICO

La presentación clínica del carcinoma de seno es de espectro amplio, que varía desde la ausencia de signos y síntomas en cuya situación el diagnóstico es imagenológico, hasta cuadros clínicos evidentes que caracterizan los estados avanzados, como son una masa firme e indolora, alteraciones de la piel, tales como retracción, enrojecimiento, edema, ulceración y/o retracción del pezón.

En la enfermedad de Paget, la cual es indicativa de un cáncer subyacente, hay prurito y eczema de la piel del pezón, signos que pueden confundirse fácilmente con alteraciones benignas de la piel.

La secreción por el pezón no es un signo específico de cáncer, pero debe conducir a la sospecha de neoplasia subyacente, especialmente en los casos de telorragia (secreción sanguinolenta por el pezón).

La extensión axilar se manifiesta por ganglios palpables o visibles en la proyección oblicua de la mamografía. Los ganglios pueden ser móviles o fijos, o ser palpables como un conglomerado. Los mismos hallazgos pueden estar presentes en la región supraclavicular. Algunas pacientes pueden presentar adenopatía axilar como primera manifestación clínica, sin que se pueda palpar una masa mamaria.

FACTORES PREDICTORES DE PRONÓSTICO

Los factores predictores son:

Ganglios:

- Bajo riesgo:** 0 ganglios comprometidos
Moderado: 1 a 3 ganglios axilares comprometidos
Alto: 4 o más ganglios axilares comprometidos.

Tamaño tumoral: Tumores >6 cm son de mal pronóstico. Tumores <1,0 cm son de buen pronóstico, pero en éstos se debe tener en cuenta los tipos histológicos para definir tratamiento complementario.

Tipo histológico: El carcinoma ductal infiltrante con o sin diferenciación sarcomatoide, metaplasia ósea o cartilaginosa o células en anillo de sello es de peor pronóstico. Se consideran de mejor pronóstico los de tipo medular típico, papilar o coloide.

Factores histológicos: El grado nuclear se puede evaluar por medio de 2 escalas definidas:

- *Scarf Bloom Richardson (SBR):*
 - a) grado de diferenciación: habilidad para formar túbulos, glándulas o papilas;
 - b) extensión del pleomorfismo, que se refiere al tamaño del núcleo y a la irregularidad de la célula;
 - c) índice mitótico.

Esta escala tiene un puntaje de uno a tres y suma tres grados: Grado 1-Bien diferenciado, Grado 2-Moderadamente diferenciado y Grado 3-Mal diferenciado. Existe el SBR modificado que solamente tiene en cuenta el pleomorfismo y las mitosis.

- *Fischer:*
 - a) grado nuclear (tamaño, nucleólos, cromatina y mitosis);
 - b) formación de túbulos o glándulas.

Receptores de estrógeno y de progesterona: su presencia se relaciona inversamente con los medidores de proliferación y el grado de diferenciación. Los tumores con receptores hormonales negativos tienen peor pronóstico.

Medidores de proliferación: aunque no se usan en forma rutinaria, se utilizan: el índice mitótico, índice de timidina, fracción S, Ki 67, y antígeno proliferante. En nuestro medio, en algunos centros se realizan determinaciones de antioncogenes como p53 mutado, factores de crecimiento como el c-erb B2 y medición de catepsina D.

Otros factores adversos son la invasión vascular y linfática, la extensión del componente intraductal, la necrosis tumoral y la reacción inflamatoria mononuclear. Se ha encontrado un peor pronóstico en mujeres menores de 35 años, usualmente asociado a alteraciones genéticas del tipo BRCA1 y BRCA2.

Detección precoz y temprana

El objetivo principal de cualquiera de los métodos de detección precoz es la reducción de la mortalidad y no precisamente disminución de la incidencia.

La mamografía permite encontrar lesiones no palpables. Igualmente, puede identificar cambios sospechosos de malignidad en lesiones clínicamente consideradas como benignas. El tamizaje o pesquisa (screening) con mamografía es la mejor herramienta en la detección precoz del cáncer de seno.

Para que un cáncer de seno sea detectable por examen clínico debe alcanzar por lo menos 0,5 cm a 1 cm de tamaño, o sea un poco menos de 1×10^6 (un millón) de células malignas. Por lo tanto, no se puede asumir que la sola detección clínica sea considerada detección precoz.

La repercusión de la mamografía de tamizaje en la evolución clínica del cáncer de seno se demuestra por una mejor supervivencia en mujeres mayores de 40 años.

Los estudios más importantes que han evaluado el impacto de la mamografía en el cáncer de seno incluyen:

- 1) *Health Insurance Plan (HIP) of New York*. El primer estudio aleatorio controlado que demostró beneficio en la supervivencia de las pacientes mayores de 50 años sometidas a tamizaje con mamografía (Shapiro, 1989).
- 2) *The Breast Cancer Detection Demonstration Project (BCDDP)* de la Sociedad Americana de Cáncer y el Instituto Nacional de Cáncer de los E.U.A. Demostró mejoría en la capacidad de detección de la mamografía, en las mujeres menores de 50 años, pero sin reducción de la mortalidad.
- 3) *Estudio Kaiser Permanente*. Con seguimiento desde 1964 hasta 1975. Los resultados no demostraron diferencia en la mortalidad por cáncer de seno.

Basados en estos estudios, las recomendaciones sugeridas en la actualidad son:

Edad	Recomendación	Evidencia por estudios
20 años o más	Autoexamen mensual	No
40 años o más	+ examen médico anual	No
40-49 años	+ Mamografía anual	Beneficio establecido
50 años o más	+ Mamografía anual	Beneficio establecido

Tabla 1. Recomendación sobre autoexamen y la mamografía en la detección temprana del cáncer del seno.

CLASIFICACIÓN

La clasificación TNM de la UICC (1998) ha sido adoptada por el Instituto Nacional de Cancerología y es utilizada para decidir el manejo del cáncer mamario.

T Tamaño del tumor

Tx Tumor primario no puede ser evaluado

T0 No evidencia de tumor primario

Tis Carcinoma *in situ*: carcinoma intraductal, carcinoma lobulillar *in situ*, o enfermedad de Paget del pezón sin tumor.

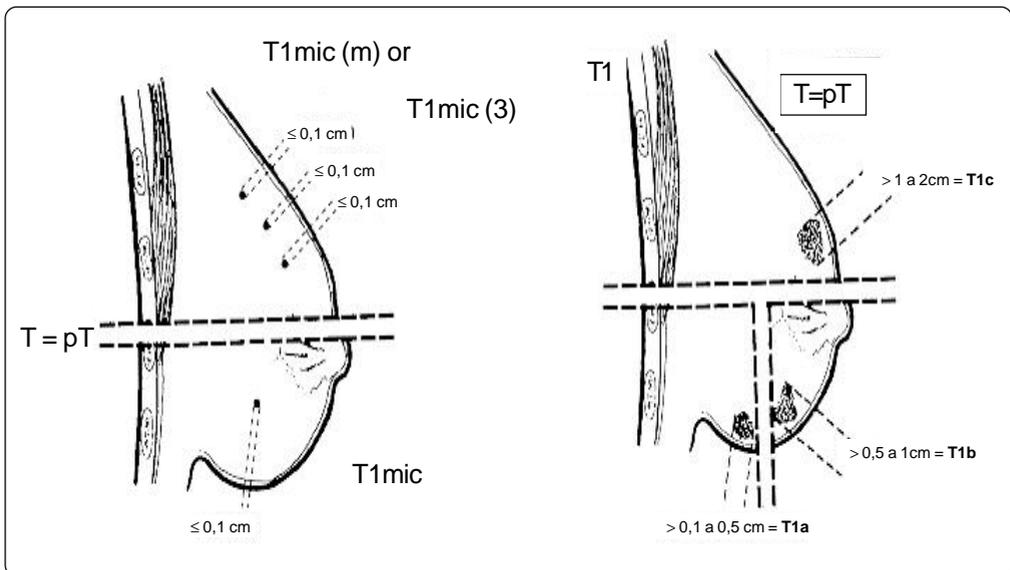
T1 Tumor de 2 cm o menos en su mayor dimensión

T1mic Microinvasión 0,1 cm o menos en su diámetro mayor

T1a Más de 0,1 cm, pero no mayor de 0,5 cm

T1b Más de 0,5 cm, pero no mayor de 1 cm

T1c Más de 1 cm, pero no mayor de 2 cm



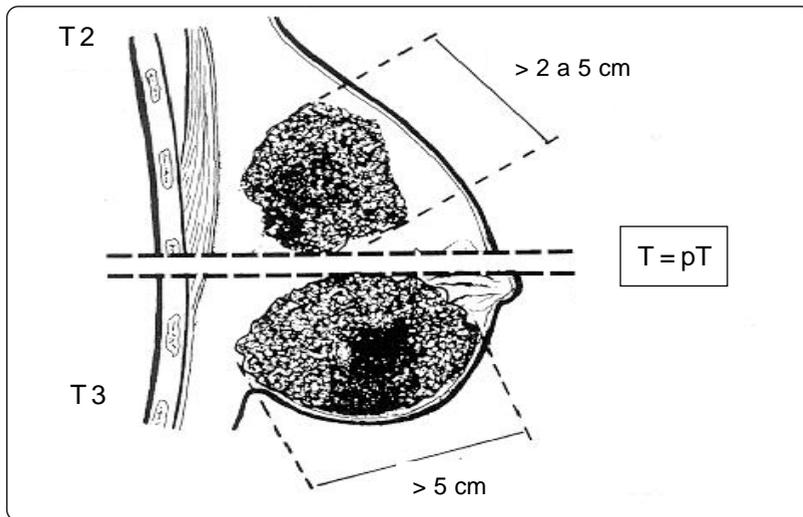
T= pT T1 mic y T1 T= pT

Fuente: Atlas TNM 1998, UICC Springer Verlag.

T2 Tumor mayor de 2 cm, pero no mayor de 5 cm

T3 Tumor mayor de 5 cm

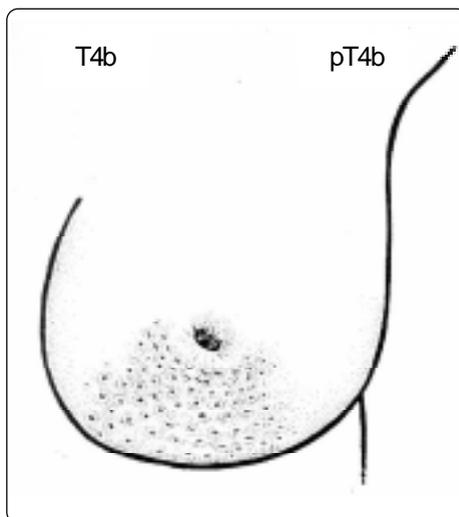
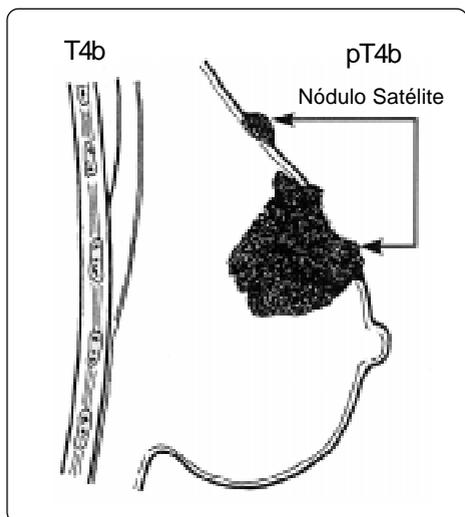
T4 Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared del tórax o a la piel

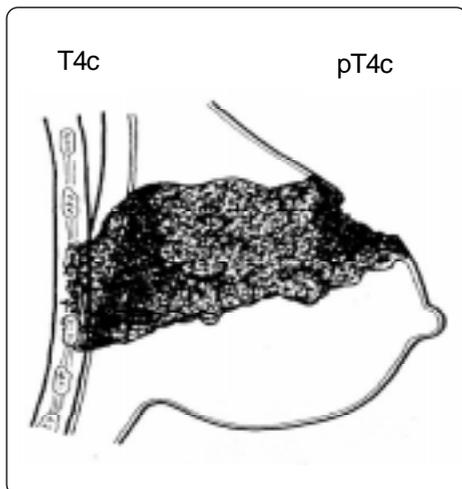


T2 y T3

Fuente: Atlas TNM 1998, UICC Springer Verlag.

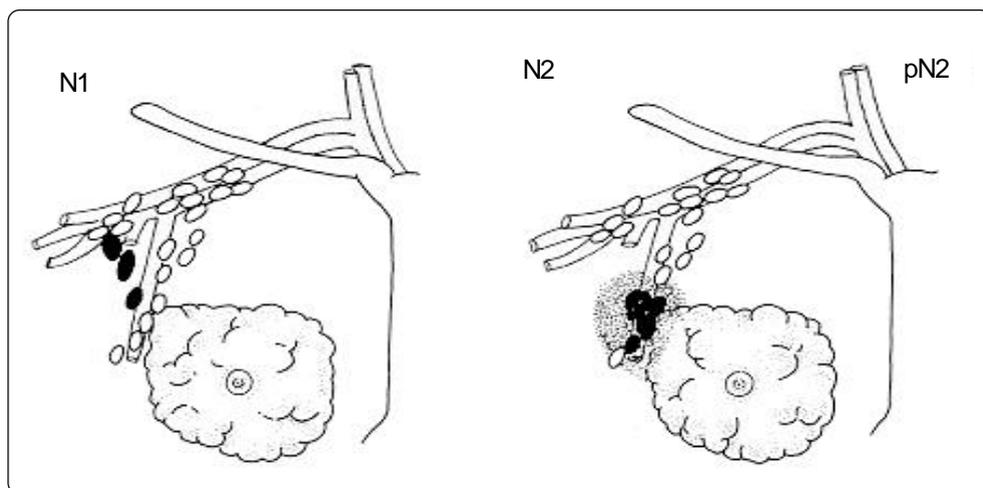
- T4a** Extensión a la pared
- T4b** Edema de piel (incluso piel de naranja), o ulceración de la piel o nódulos satélites confinados al mismo seno
- T4c** Compromiso de la pared del tórax y de la piel
- T4d** Carcinoma inflamatorio





T4b Y T4c

Fuente: Atlas TNM 1998, UICC Springer Verlag.

N Ganglios linfáticos**Nx** No es posible la evaluación de los ganglios**N0** No hay compromiso ganglionar**N1** Metástasis a uno o más ganglios axilares homolaterales móviles**N2** Metástasis a uno o más ganglios axilares fijos entre sí o a otras estructuras**N3** Metástasis a ganglios de cadena mamaria interna homolateral

N1 Y N2

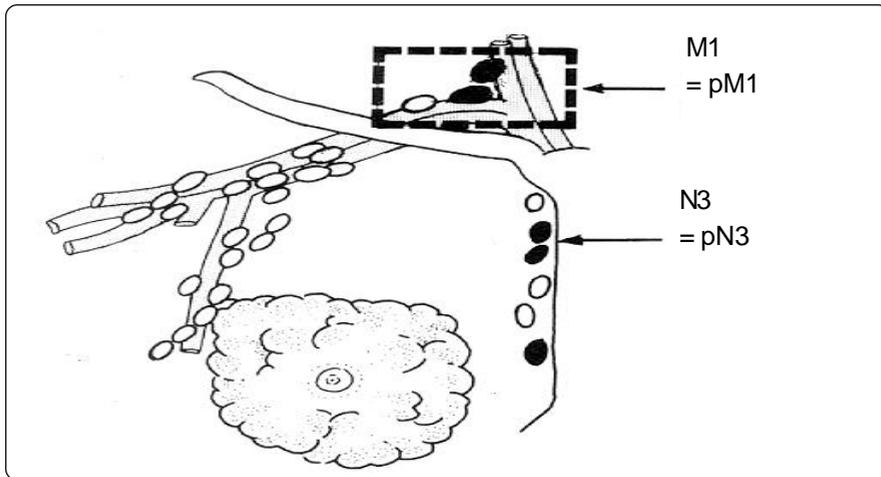
Fuente: Atlas TNM 1998, UICC Springer Verlag.

M Metástasis

MX No es posible evaluar la presencia de metástasis

M0 No hay compromiso metastásico a distancia

M1 Compromiso metastásico, incluyendo compromiso supraclavicular



Fuente: Atlas TNM 1998, UICC Springer Verlag.

La categoría M1 puede ser subdividida ulteriormente de acuerdo a las siguientes anotaciones:

Pulmonar	PUL
Osea	OS
Hepática	HEP
Cerebral	CER
Ganglios linfáticos	LIN
Médula ósea	MED
Pleura	PLE
Peritoneo	PER
Piel	PIE
Otras	OTR

CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA

Carcinoma invasivo:

- Ductal o Canalicular (usual tipo no especial, no especificado de otra manera)

Tubular	Mucinoso
Medular	Secretor

- Papilar infiltrante
- Adenoide quístico
- Metaplásico
- Lobulillar (subtipo específico)
 - a. Clásico
 - b. Variante (alveolar, sólido, pleomórfico, tubulo - lobulillar)

Carcinoma in situ:

Ductal o canalicular *in situ* (carcinoma intraductal) (DIS)

Subtipo específico

- a. Cribiforme
- b. Micropapilar
- c. Sólido (microacinar)
- d. Papilar (incluye la mayor parte de los casos intraquísticos)
- e. Comedo (requiere alto grado nuclear; necrosis usualmente presente)

En los carcinomas ductales *in situ* el grado nuclear se clasifica en bajo, intermedio y alto, porque tiene importancia en el potencial de recurrencia

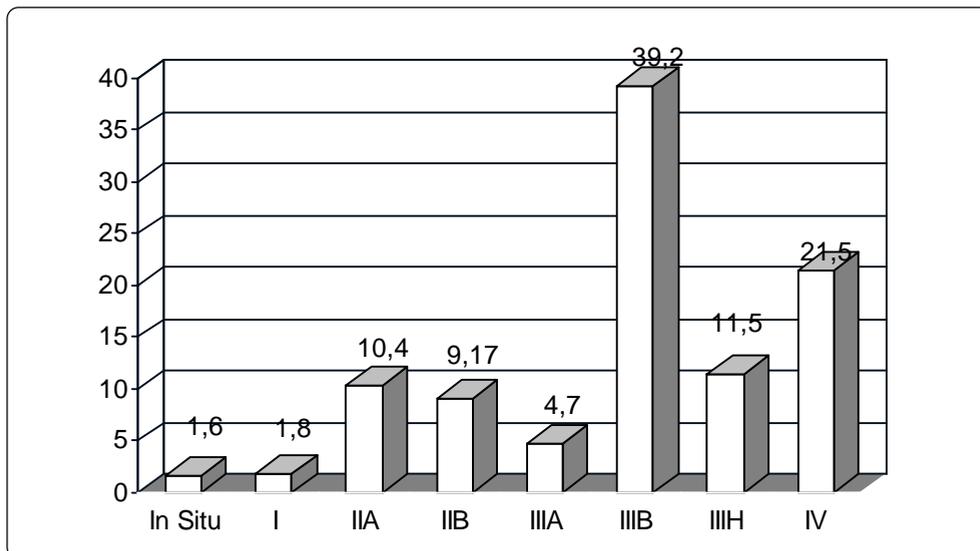
Lobulillar *in situ* (CLIS)

ESTADIFICACIÓN

Estado	TNM
0	Tis N0 M0
I	T1 N0 M0
IIA	T0 N1 M0
	T1 N1 M0
	T2 N0 M0
IIB	T2 N1 M0
	T3 N0 M0
	T3 N1 M0
IIIA	T0 N2 M0
	T1 N2 M0
	T2 N2 M0
	T3 N1 M0
IIIB	T3 N2 M0
	T4 cualquier N M0
	Cualquier T N3 M0
IV	Cualquier T, cualquier N M1

Tabla 2. Estado clínico según la clasificación TNM.

En nuestras pacientes el estado clínico más frecuente es el localmente avanzado IIIB. Cada vez más, tal vez por efecto de una mejor educación tanto a médicos como a la población en general, vemos pacientes en estados más tempranos, a pesar de que en nuestro medio no existen verdaderos programas de detección precoz para esta patología.



Gráfica 1. Distribución porcentual de los estados clínicos en pacientes con cáncer de seno INC (IIH=IIIBHomologado).

DIAGNÓSTICO

Comienza con la historia clínica, haciendo énfasis en factores de riesgo y antecedentes. El enfoque diagnóstico depende de si la lesión es o no palpable.

Mamografía: La decisión de realizar biopsia se apoya en los hallazgos mamográficos según la clasificación BI-RADS propuesta por el Colegio Americano de Radiología. Las categorías 0, 4 y 5 ameritan estudios complementarios y/o estudio histológico.

Clasificación BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data System)

- Categoría 0.** Se requieren imágenes diagnósticas adicionales
- Categoría 1.** Negativa o normal.
- Categoría 2.** Con hallazgos benignos
- Categoría 3.** Hallazgos probablemente benignos- seguimiento a corto plazo
- Categoría 4.** Anormalidad sospechosa - debe considerarse biopsia
- Categoría 5.** Altamente sugestivo de malignidad - requiere estudio histológico

Ecografía: Se realiza como complemento del examen clínico o de los hallazgos mamográficos y también para guiar procedimientos invasores de tipo diagnóstico.

Gamagrafía mamaria y resonancia magnética de seno. Son métodos de apoyo que se utiliza en casos especiales de difícil diagnóstico y seguimiento.

Biopsia. El método utilizado para la obtención de la muestra depende de si la lesión es palpable o no palpable:

Lesiones no palpables: Se basa en hallazgos imagenológicos; los procedimientos diagnósticos son:

Biopsia dirigida por estereotaxia
Biopsia dirigida por ultrasonido

Lesiones palpables: El material histológico puede ser obtenido mediante:

Citología por aspiración con aguja fina (BACAF)
Biopsia con aguja cortante (TRUCUT)
Biopsia abierta (incisional o escisional)

La muestra debe ser suficiente para hacer estudios de inmunohistoquímica.

Estudios de complementarios

Toda paciente con diagnóstico de carcinoma infiltrante de seno requiere para su adecuada estadificación de los siguientes estudios

- Radiografía de tórax PA y lateral
- Gamagrafía ósea
- Ecografía hepática.
- TAC abdominal, si existe indicación.

TRATAMIENTO

El tratamiento del cáncer de seno es multidisciplinario y se realiza según el concepto de la CLÍNICA DE SENO, grupo compuesto por oncólogo clínico, cirujano mastólogo, radiólogo con experiencia en imagenología mamaria, radioterapeuta, cirujano plástico reconstructor, psiquiatra, fisiatra y trabajador social. Los lineamientos generales del manejo son definidos según el estado clínico.

Estudios aleatorizados han establecido que para la mayoría de la mujeres con cáncer de seno temprano, la escisión tumoral amplia con preservación del seno, seguida radioterapia es el tratamiento de elección. La radioterapia es parte integral del tratamiento conservador del seno. El carcinoma ductal *in situ* y el carcinoma lobular pueden ser tratados adecuadamente con cirugía conservadora o radioterapia solamente, o sea con tratamiento local-regional.

En algunas mujeres el cáncer de seno es una enfermedad local, pero la probabilidad de recurrencia es alta en mujeres con ganglios axilares histológicamente positivos. La disección axilar provee información pronóstica, pero tiene un mínimo o ningún efecto terapéutico, especialmente en mujeres con axila clínicamente negativa, y es responsable de la mayoría de la morbilidad asociada con cirugía de seno. Se ha incrementado el interés en el desarrollo de métodos alternativos para obtener información pronóstica, como el estudio del ganglio centinela, cuya técnica se explica más adelante.

Quimioterapia preoperatoria

La quimioterapia usualmente es administrada después de la cirugía en mujeres con cáncer de seno operable. Sin embargo, en mujeres con grandes tumores, la quimioterapia preoperatoria puede tener algunas ventajas. Varios reportes indican que cerca de 90% de los tumores inicialmente operables, disminuyen en su tamaño mas de 50% después

de la quimioterapia. Esto hace que la mastectomía parcial sea una posibilidad de tratamiento para muchas mujeres que de otra manera habrían requerido de mastectomía. En términos de supervivencia, no parece existir ventaja de la quimioterapia preoperatoria si se compara con la quimioterapia postoperatoria.

En varios estudios, la terapia combinada por menos de tres meses fue inferior que el tratamiento por cuatro o seis meses, y a su vez el tratamiento con una combinación sencilla de quimioterapia, como el esquema CMF por más de seis meses, no fue más efectivo que los tratamientos por cuatro a seis meses.

El meta-análisis del EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) resumió los resultados de los estudios aleatorizados que se iniciaron antes de 1990 y que incluyen grupos de tratamiento que difieren solamente con respecto a los regímenes de 47 estudios que comparan la combinación de quimioterapia con no quimioterapia. Se encontró una disminución significativa de la mortalidad en los pacientes que recibieron quimioterapia, independiente del estado ganglionar (negativo vs positivo), estado de receptores hormonales (ER positivo, desconocido, vs ER negativo) y si el paciente recibía o no tamoxifeno. Sin embargo, el beneficio de la quimioterapia varió sustancialmente de acuerdo con la edad de la paciente y el estado de menopausia. Para todas las mujeres menores de 50 años en el momento de la aleatorización, la quimioterapia mejoró la supervivencia a 10 años de 71 % a 78% para aquellas mujeres con ganglios negativos (beneficio absoluto de 7%) y de 42% a 53% para aquellas mujeres con ganglios positivos (beneficio absoluto de 11 %). En mujeres de 50 a 69 años en el momento de la randomización, la quimioterapia mejoró la supervivencia 10 años de 67% a 69% para aquellas con ganglios negativos (beneficio absoluto de 2%), y de 46% a 49% en aquellas pacientes con ganglios positivos (beneficio absoluto de 3%).

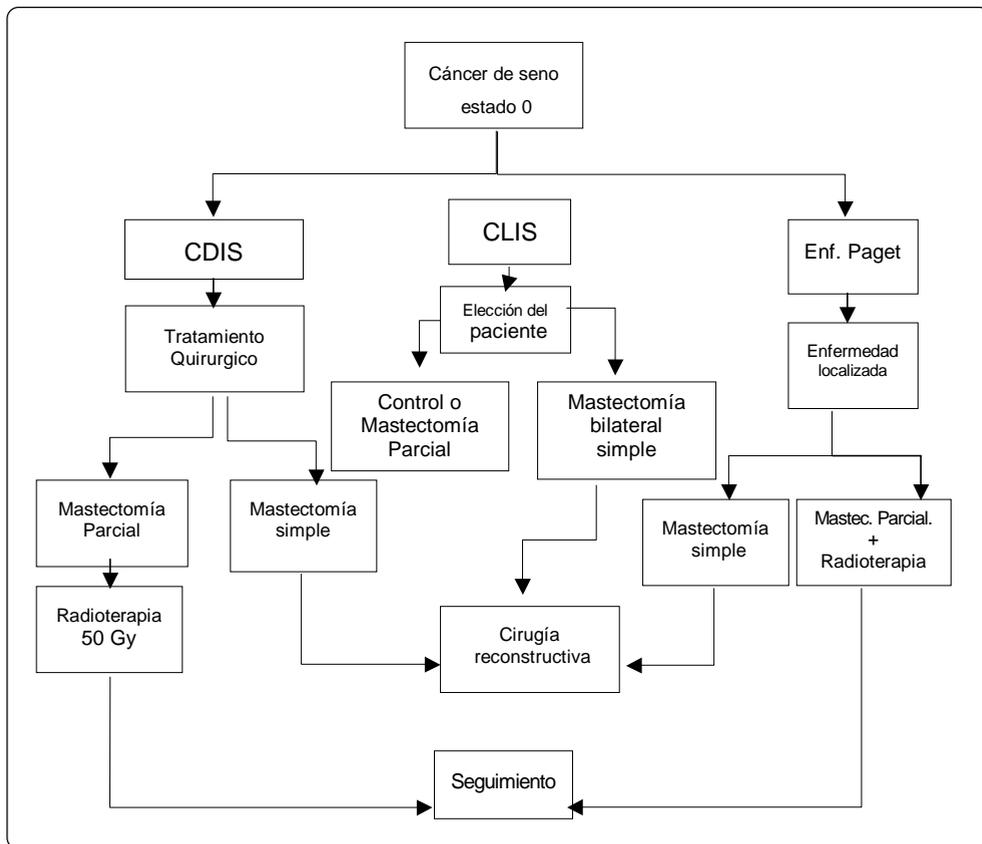
Cáncer de seno localmente avanzado y carcinoma inflamatorio

Mujeres con cáncer de seno en estado III o localmente avanzado pueden ser tratadas con quimioterapia preoperatoria, cirugía y radioterapia. En más del 65% de aquellas mujeres el tumor disminuye más del 50% de su tamaño con la quimioterapia preoperatoria. Muchos tumores inoperables pueden ser susceptibles de tratamiento quirúrgico e incluso algunas pacientes pueden ser candidatas para cirugía conservadora

Estado 0

En el Estado 0 el objetivo del tratamiento es la curación, con una expectativa de supervivencia libre de enfermedad a 5 años de 98%. El índice pronóstico de Van Nuys ayuda a definir la conducta basado en parámetros como tamaño tumoral, márgenes quirúrgicos y tipo histológico (Anexo 4).

En su fase temprana, el cáncer de seno puede ser una enfermedad local, sin diseminación a distancia, usualmente es diagnosticado por mamografía y en un alto porcentaje su tratamiento es local. En el enfoque de tratamiento para el cáncer de seno Estado 0 se tiene en cuenta, en primer lugar, el tipo histológico. Se prefiere el tratamiento quirúrgico conservador (mastectomía parcial), seguido de radioterapia. En caso contrario, la conducta quirúrgica será mastectomía total (mastectomía simple) y se plantea reconstrucción. En la enfermedad de Paget del pezón, localizada, el tratamiento primario también es la cirugía conservadora seguida de radioterapia, y el objetivo es la curación, con una expectativa de supervivencia libre de enfermedad de 95%.

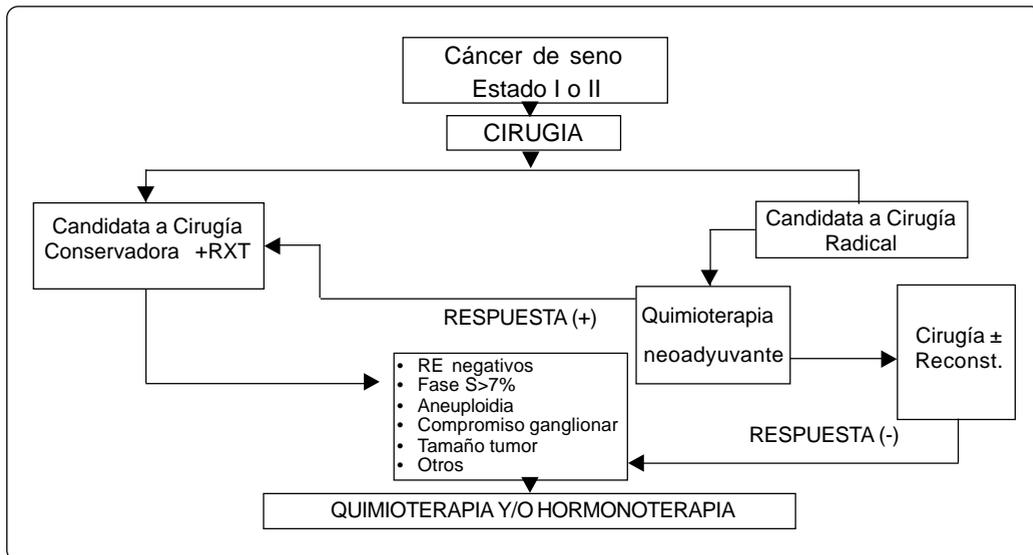


Manejo del cáncer de seno en Estado 0.

Estados I y II

El tratamiento inicial generalmente es quirúrgico. El esquema de quimioterapia adyuvante se decide según el número de ganglios axilares comprometidos, el tamaño tumoral (>1 cm), factores histológicos, como el porcentaje de células en fase S, aneuploidia o infiltración vascular. La presencia de receptores hormonales positivos ayuda a definir el uso de antiestrógenos. La probabilidad de recurrencia es alta para las mujeres con ganglios axilares positivos y se incrementa en proporción al número de ganglios comprometidos.

La disección axilar proporciona información pronóstica y, posiblemente, tiene efecto terapéutico. Por este motivo, para racionalizar su uso y beneficiar aquellos pacientes con ganglios comprometidos se ha incrementado el interés en desarrollar métodos para la identificación del ganglio centinela.



Tratamiento del cáncer mamario en Estados I y II.

Estado III

Su manejo inicial es la terapia sistémica (quimioterapia u hormonoterapia), excepto en casos seleccionados, en los cuales es factible la cirugía como primer abordaje terapéutico.

La cirugía como parte del tratamiento inicial se limita a la biopsia, mediante sus diferentes modalidades, con el propósito de obtener tejido para diagnóstico histológico y estudios especiales. Se sigue con quimioterapia (QT) u hormonoterapia y/o radioterapia. En caso de respuesta favorable, se realiza cirugía para remover el tumor residual (mastectomía radical modificada con o sin reconstrucción, o cirugía conservadora en casos escogidos). Por cuanto con quimioterapia primaria (neoadyuvante) una proporción significativa de los tumores operables disminuye su tamaño o desaparece macroscópicamente, la respuesta positiva a la QT neoadyuvante, permite realizar cirugía conservadora.

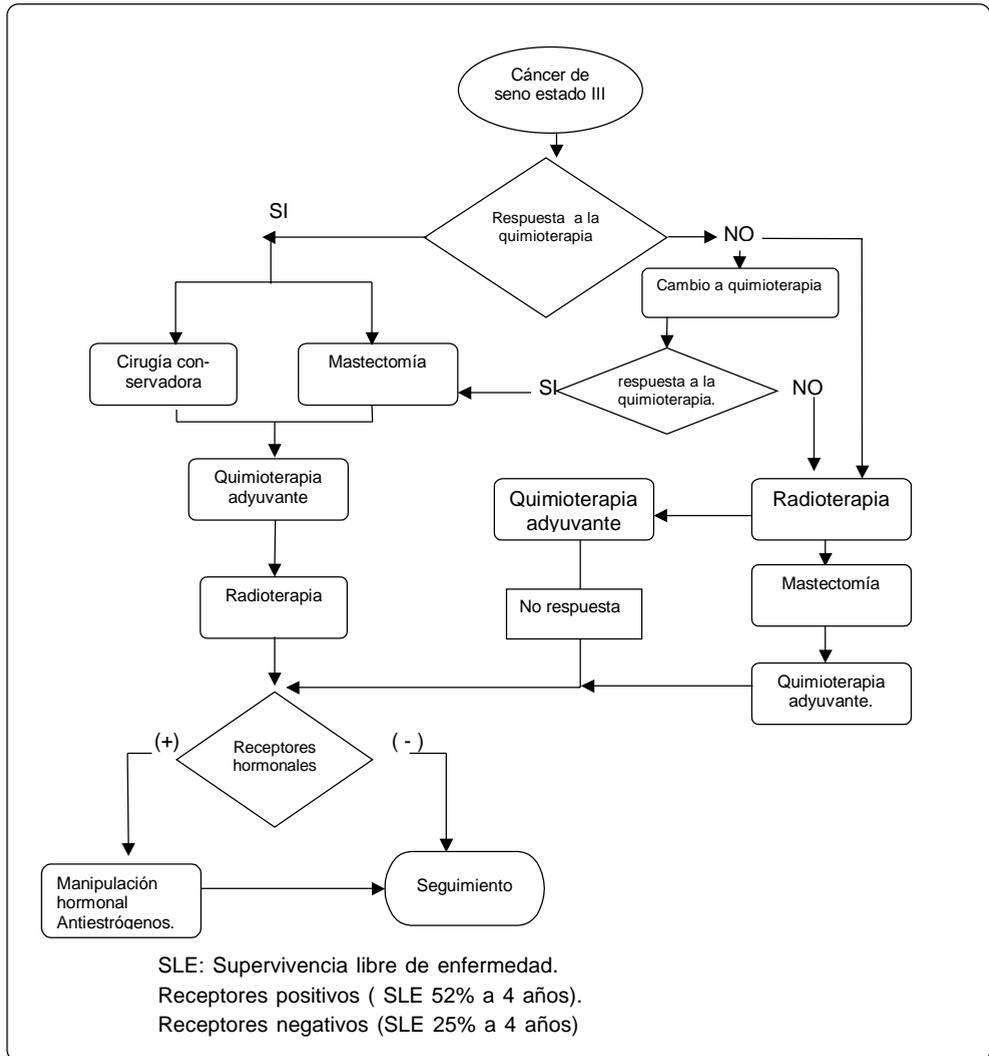
La duración de la QT neoadyuvante es de 4 ciclos; si no hay respuesta luego del tercer ciclo, se debe omitir el cuarto ciclo.

Las combinaciones de más frecuente uso son: ciclofosfamida, metotrexate y fluorouracilo (CMF); doxorubicina y ciclofosfamida (AC); fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida (FAC); fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida (FEC). Una alternativa en estudio es la combinación de doxorubicina y docetaxel para pacientes con factores de mal pronóstico, como es el caso del carcinoma inflamatorio.

Estas combinaciones se administran con intervalos de 3 a 4 semanas. En el tratamiento postoperatorio se utiliza el mismo esquema cuando se ha demostrado una respuesta superior al 50%; de lo contrario, debe cambiarse el esquema. Estudios recientes sugieren que la adición de 4 ciclos de taxanos a 4 ciclos de AC mejora tanto la supervivencia como el período libre de enfermedad en aquellas mujeres con compromiso ganglionar masivo (definido como compromiso de más de 4 ganglios axilares).

En mujeres premenopáusicas con receptores hormonales positivos, la ablación ovárica más tamoxifeno ha demostrado un beneficio sustancial equivalente a la combinación de quimioterapia y tamoxifeno, que persiste hasta 15 años después del tratamiento.

Las mujeres postmenopáusicas con receptores hormonales positivos o desconocidos deben recibir antiestrógenos por 5 años.



Tratamiento del cáncer mamario en Estado III

La radioterapia externa siempre esta indicada en el estado III. Se aplica cuando no hay respuesta a la quimioterapia neoadyuvante y no es técnicamente posible la resección quirúrgica, o al final de la QT postoperatoría.

Estado IV

La intención del tratamiento es paliativa y la conducta se define según el estado funcional de la paciente, utilizando racionalmente todas los recursos disponibles para obtener el máximo control de los síntomas, prevenir complicaciones serias y mejorar la calidad de vida.

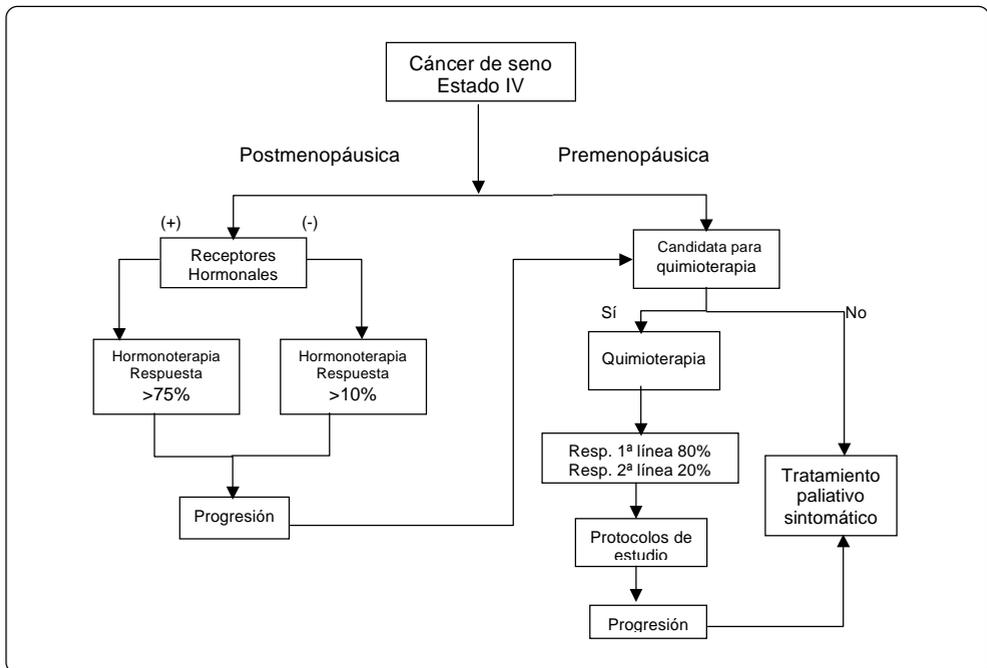
En casos de metástasis óseas o cuando las lesiones son consideradas críticas (compromiso espinal alto o síndrome de compresión epidural y lesiones en el sistema nervioso central), el tratamiento inicial es con radioterapia. La radioterapia con fines paliativos puede estar indicada para el control del tumor primario o de metástasis en partes blandas

La manipulación hormonal esta indicada en pacientes premenopáusicas con receptores hormonales positivos o desconocidos. En pacientes postmenopáusicas con receptores hormonales positivos es tan útil como la quimioterapia.

La quimioterapia es útil en pacientes jóvenes con buen estado funcional, en quienes falla la hormonoterapia o en quienes el compromiso metastásico es visceral.

Los bifosfonatos pueden agregarse a la quimioterapia o a la terapia hormonal, con el fin de reducir el dolor y prolongar el periodo libre de complicaciones óseas.

La cirugía generalmente se limita a la biopsia del tumor primario o de las metástasis, a la ablación ovárica, a la extirpación de metástasis para mejorar calidad de vida o a la obtención de muestras para estudios especiales. El tumor primario puede ser removido en ciertas circunstancias, con criterio higiénico paliativo, como en tumores sangrantes, ulcerados o infectados.



Tratamiento del cáncer mamario en Estado IV.

QUIMIOPREVENCIÓN

Estudios experimentales han demostrado que los estrógenos son promotores de tumores en animales. Este proceso puede ser bloqueado y los tumores pueden ser prevenidos mediante intervenciones antiestrogénicas tales como la ablación ovárica o el uso de antiestrógenos.

El grupo de riesgo más fácil de identificar es el de mujeres con historia familiar de cáncer mamario. Este riesgo es más alto cuando se incrementa el número de familiares afectados, cuando su diagnóstico ocurre en edad temprana o cuando hay carcinomas de tipo bilateral. Algunas mujeres de este grupo son actualmente identificables por análisis de DNA (BRCA1 BRCA2). La mutación BRCA 1 se ha asociado a un riesgo de 40-60% de cáncer de ovario, y de 80-87% de cáncer de seno durante el transcurso de la vida.

Otros factores de riesgo descritos son: menarquia temprana, menopausia tardía, edad tardía para el primer embarazo a término, múltiples biopsias mamarias o biopsia con hiperplasia atípica, carcinoma lobulillar *in situ*, o antecedente personal de cáncer de seno.

Todos estos factores son considerados en un modelo matemático (Gail y cols 1989) que permite calcular el riesgo relativo de desarrollar cáncer de seno. En el estudio NSABP P1 se demostró que en pacientes con un riesgo relativo mayor de 1.66, el tamoxifeno redujo el riesgo de cáncer invasivo en un 49% y de cáncer no invasivo en el 50% .

En la actualidad se están llevando a cabo otros estudios de quimiopreención en Europa que evaluarán a más largo plazo la efectividad de los antiestrógenos y otros agentes.

Nuestra recomendación es que este tipo de intervención se desarrolle dentro de protocolos de investigación.

TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO

ESTADO O (Tis, NO,M0)

Cirugía

- a) **Carcinoma ductal *in situ*:** Resección amplia del tumor. Ampliación de márgenes cuando hay bordes comprometidos. Se omite disección axilar, excepto en aquellos tumores con un diámetro mayor de 3 cm y/o componente intraductal extenso(>un cuadrante). En tal caso, la disección axilar sería de niveles I y II.

La mastectomía total, con o sin reconstrucción inmediata, es una alternativa en pacientes con cáncer multicéntrico o con factores de mal pronóstico para recaída local (Anexo 4). En la enfermedad de Paget del pezón se realiza tratamiento conservador de la glándula (mastectomía parcial central).

- b) **Carcinoma lobulillar *in situ*:** Hoy se reconoce como un predictor de riesgo muy importante, desde una resección amplia del tumor hasta una alternativa extrema, la mastectomía bilateral profiláctica con o sin reconstrucción mamaria. No requiere disección axilar. Por ser el manejo de un riesgo, su aproximación debe estar definida dentro de una junta interdisciplinaria.

Radioterapia

- a) **Carcinoma ductal *in situ***: Mastectomía parcial y radioterapia complementaria, como en los tumores T1 y T2. No se requiere irradiar los linfáticos regionales. La radioterapia se realiza mediante radiación externa o implantes (braquiterapia).
- b) **Carcinoma lobulillar *in situ***: No está indicada la radioterapia .

Quimioterapia

No está indicada.

Hormonoterapia

Antiestrógenos en el carcinoma lobulillar *in situ*, como quimioprevención.

En pacientes con carcinoma ductal *in situ* está indicada la adyuvancia con antiestrogénos.

ESTADO I (T1,N0,M0)*Cirugía*

Cirugía conservadora acompañada de disección axilar.

Una alternativa, cuando no se cumplen las condiciones para cirugía conservadora, es la mastectomía radical modificada, con reconstrucción mamaria inmediata.

Se puede utilizar la técnica de disección del ganglio centinela por personal experimentado (ver Anexo 1) para definir la necesidad de disección axilar.

Radioterapia

Después de una resección amplia por mastectomía segmentaria o cuadrantectomía, el seno es irradiado con puertan tangenciales medial y lateral.

- a) El margen superior del campo debe estar en el borde inferior de la cabeza de la clavícula, para incluir todo el seno.
- b) El margen mediano debe estar sobre la línea media.
- c) El margen posterolateral debe estar localizado 2 cm atrás del seno palpable, que usualmente corresponde a la línea axilar media.
- d) El margen inferior debe estar localizado entre 1-2 cm del surco inframamario (submamario).
- e) Cuando se combinan los campos tangenciales con el supraclavicular, el margen superior de los campos tangenciales se localiza en el segundo espacio intercostal (ángulo de Louis).
- f) Se utilizan energía de megavoltaje: Co⁶⁰ y acelerador de 6, 10,15, o 18 MeVs.
- g) La dosis administrada varía desde 46,8 Gys hasta 50,4 Gys, dadas a dosis de 1,8-2 Gys diariamente, 5 veces por semana.

- h) Se puede utilizar sobredosis al lecho tumoral, la cual puede variar entre 10 y 20 Gys, dependiendo del tamaño y el estado de los márgenes de resección; la sobredosis se puede realizar con electrones, fotones con braquiterapia o rayos X.
- i) Se irradian axila y fosa supraclavicular en pacientes seleccionadas, como en las que la patología demuestra 4 o más ganglios axilares metastásicos, ganglios mayores de 2,5 cm, compromiso del vértice de la axila o extensión tumoral extracapsular, así recibían tratamiento adyuvante con quimioterapia.
- j) En pacientes con estado I y II de seno, carcinoma ductal infiltrante menor de 3 cm en su dimensión máxima, con márgenes de resección quirúrgica mayor de 2 mm libres de tumor, con disección axilar I y II con ganglios clínicamente negativos para tumor, sin microcalcificaciones residuales en el seno, sin evidencia de componente intraductal extenso y edad mayor de 35 años, se puede utilizar braquiterapia de alta tasa de dosis 400 cGys por fracción, 8 fracciones con intervalo de 6 horas 2 veces al día para un total de 3.200 cGys.

Las pacientes que no van a recibir quimioterapia después de cirugía deben iniciar radioterapia dentro de las siguientes 6 semanas del postoperatorio. Se recomienda un lapso no mayor de 16 semanas para aquellas pacientes que reciben tratamiento adyuvante con quimioterapia.

Los efectos agudos y tardíos de la irradiación se incrementan en las pacientes con enfermedades del colágeno. Se recomienda en los casos en que estas pacientes sean seleccionadas a recibir RT, una dosis de 45Gy, utilizar acelerador de 6MeVs, para optimizar la homogeneidad de la distribución de dosis. Se debe evitar la administración de QT y RT concomitantes, para evitar complicaciones.

Quimioterapia

Está indicada en tumores mayores de 1 cm, pero en pacientes con tumores menores de 1 cm y factores histológicos de mal pronóstico, la quimioterapia ha demostrado mejoría de la supervivencia libre de enfermedad. También tiene indicación en las pacientes pre y postmenopáusicas con receptores hormonales negativos.

Esquemas de tratamiento:

Toda candidata a recibir quimioterapia es sometida a una evaluación clínica y paraclínica meticulosa (ver Anexo 3); el esquema depende en gran parte del estado funcional cardiaco.

Mujeres con fracción de eyección ventricular >50%:

AC Doxorrubicina 60 mg/m², día 1
 Ciclofosfamida 600 mg/ m², día 1
 Cada 3 semanas por, 6 ciclos. Mujeres con fracción de eyección ventricular <50%:

CMF Ciclofosfamida 600 mg/m², días 1 y 8
 Metotrexate 40 mg/m², días 1 y 8
 5 Fluorouracilo 600 mg/m², días 1 y 8
 Cada 4 semanas, por 6 ciclos

Hormonoterapia

En pacientes postmenopáusicas con receptores hormonales positivos sin factores de mal pronóstico, el tratamiento adyuvante es con hormonoterapia solamente. Todas las pacientes con receptores hormonales positivos reciben tratamiento adyuvante con antiestrógenos, durante 5 años.

ESTADO II (T0N1M0, T1N1M0, T2N0M0, T2N1M0, T3N0M0)

Cirugía

En la mayoría de los casos el tratamiento inicial puede ser quirúrgico.

- **Cirugía conservadora:** Mastectomía parcial con disección axilar en pacientes con adecuada relación seno/tumor y que cumplan con los demás requisitos para cirugía conservadora (ver Anexo 2). Pacientes cuya relación seno/tumor no es favorable para este tipo de procedimiento, pueden ser sometidas a quimioterapia neoadyuvante, con el propósito de disminuir el tamaño tumoral y hacer posible la cirugía conservadora.
- **Mastectomía radical modificada:** Se practica en pacientes que no cumplan con los requisitos para cirugía conservadora o que no respondieron a la quimioterapia neoadyuvante. Este procedimiento quirúrgico puede ir acompañado de reconstrucción inmediata o diferida.
- **Ganglio centinela:** En las pacientes con axila clínicamente negativa, se pueden utilizar las técnicas de identificación del ganglio centinela como parámetro para decidir sobre la disección axilar (ver Anexo 1).

Radioterapia

Está indicada siempre que se practique cirugía conservadora y en pacientes sometidas a tratamiento quirúrgico radical, con factores pronósticos adversos (Ver radioterapia Estado I y III).

Quimioterapia

Tratamiento neoadyuvante: La respuesta a la quimioterapia neoadyuvante (primaria) ocurre en aproximadamente 70% de las pacientes, lo cual permite la cirugía conservadora.

Mujeres con fracción de eyección ventricular >50%:

- AC** Doxorubicina 60 mg/m² día 1
Ciclofosfamida 600 mg/m² día 1
Cada 3 semanas, por 4 ciclos. Si no hay respuesta con el tercer ciclo, se omite el cuarto.

Mujeres con fracción de eyección ventricular <50%:

- CMF** Ciclofosfamida 600 mg/m², días 1 y 8
Metotrexate 40 mg/m², días 1 y 8
5 Fluorouracilo 600 mg/m², días 1 y 8
Cada 4 semanas por 3 o 4 ciclos (en investigación)

Tratamiento adyuvante o postoperatorio: En los estados localmente avanzados, el tratamiento se basa en la respuesta al esquema inicial: si la respuesta, evaluada desde el punto de vista clínico, imagenológico o patológico, es superior a 50%, el tratamiento adyuvante puede ser con el mismo esquema administrado previo a la cirugía, durante 3 o 4 ciclos, excepto casos en que exista contraindicación médica. En caso de no respuesta, definida, como disminución del tamaño de la enfermedad <50%, se emplean tratamientos de segunda línea.

Cuando el informe de patología demuestra compromiso ganglionar masivo (más de 4 ganglios axilares comprometidos) se administra paclitaxel en 4 ciclos adicionales al esquema adyuvante:

Paclitaxel 175 mg/m² cada 3 semanas infusión de 4 horas,
por 4 ciclos
Ejemplo: Cirugía, AC 4 ciclos, Paclitaxel 4 ciclos

Tratamientos de quimioterapia de segunda línea: Para aquellas pacientes en los cuales no se obtenga respuesta al tratamiento inicial o progresen durante la administración del esquema de primera línea de quimioterapia:

NVB-5FU Vinorelbine 35 mg/m² días 1 y 8
5 Fluorouracilo 500 mg/m² días 1 y 8
Cada 4 semanas en total, hasta 6 ciclos en esquema adyuvante o mientras se obtenga respuesta en enfermedad metastásica.

Docetaxel 100 mg/m² en Infusión de 1 hora,
Cada 3 semanas hasta 6 ciclos, en aquellas pacientes que no respondieron al esquema inicial con base en doxorubicina.

Hormonoterapia

En pacientes post menopáusicas con receptores hormonales positivos y sin factores de mal pronóstico, el tratamiento adyuvante inicial puede ser con antiestrógenos durante 5 años o hasta progresión de la enfermedad.

Pacientes sometidas a quimioterapia adyuvante con receptores hormonales positivos reciben antiestrógenos por 5 años o hasta progresión de la enfermedad.

ESTADO III

El manejo inicial debe ser con terapia neoadyuvante. En casos especiales en que técnicamente es factible, se puede iniciar con cirugía.

CIRUGÍA:

ESTADO IIIA (T0-2, N2, M0 o T3, N1-2, M0)

- Mastectomía: El tratamiento inicial es la mastectomía radical modificada o la mastectomía radical, con o sin reconstrucción inmediata o diferida.
- Cirugía conservadora: Cuando la paciente desea conservar el seno se inicia con quimioterapia neoadyuvante con miras a realizar procedimientos de tipo conservador (ver anexo para criterios de inclusión).

ESTADO IIIB (Cualquier T ,N3, M0, o T4 con Cualquier N, M0)

- **Biopsia:** La cirugía inicial se limita usualmente a la biopsia diagnóstica.
- **Mastectomía:** Como terapia inicial, en pacientes con tumor con edema localizado o tumor que requiera una intervención de tipo higiénico paliativa. Cuando se hace quimioterapia primaria (neoadyuvante) y la respuesta es favorable, la remoción del tumor residual se puede hacer con cirugía conservadora. La cirugía ablativa puede acompañarse de reconstrucción inmediata o diferida.

Radioterapia

Pacientes con cáncer de seno localmente avanzado T3 y T4, pacientes con tumores técnicamente inoperables y/o que no han respondido a la quimioterapia deben irradiarse a nivel de seno, fosa supraclavicular y región axilar. Se utiliza fraccionamientos entre 180 y 200 cGys por día, 5 veces por semana, hasta una dosis de 4.000 a 5.000 cGys. Se puede utilizar sobredosis al lecho del tumor, de acuerdo a la respuesta clínica.

- Radioterapia post operatoria: Se irradian pared torácica, axila y fosa supraclavicular, fraccionamiento, entre 180 y 200 cGys/día, 5 veces por semana, hasta una dosis entre 4.000 y 5.000 cGys.
- Radioterapia en cáncer de seno localmente avanzado, con preservación del seno. Es una opción para pacientes que responden significativamente a la quimioterapia neoadyuvante y posteriormente se practica cirugía conservadora. Se utilizan campos tangenciales y axilo-supraclaviculares, en fraccionamientos entre 180 a 200 cGys diarios, 5 veces por semana, hasta una dosis entre 4.000 y 5000 cGys. Se puede utilizar refuerzo al nivel de lecho tumoral entre 1.000 a 2.000 cGys.
- Se recomienda radioterapia postoperatoria para lesiones mayores de 5 cm de diámetro, con compromiso de piel, fascia o músculo, tumores pobremente diferenciados, márgenes positivos quirúrgicos o muy cercanos, permeación linfática, 4 o más ganglios linfáticos axilares positivos, conglomerado ganglionar o compromiso extracapsular ganglionar.

Terapia sistémica

El tratamiento con quimioterapia y hormonoterapia en el estado III es igual al del estado II.

ESTADO IV

El curso clínico del estado IV es heterogéneo. El tratamiento incluye quimioterapia, hormonoterapia, radioterapia y cirugía limitada. La intención del tratamiento es paliativa.

Se debe determinar la localización y extensión de las metástasis, edad, periodo libre de enfermedad, estado de los receptores hormonales. El tratamiento debe ser orientado según el estado funcional de las pacientes.

Cirugía

- **Ooforectomía:** Está indicada en las pacientes premenopáusicas con receptores hormonales positivos. La respuesta hormonal a la ablación ovárica es inmediata.

- **Mastectomía:** De tipo paliativo, para disminuir volumen tumoral, sangrado o infección que no han sido controlados por otros métodos. Aquellas pacientes cuyo estado IV es definido por metástasis supraclavicular homolateral o edema de piel que sobrepasa los límites de la glándula mamaria y que respondan al tratamiento con quimioterapia pueden ser manejadas como el estado IIIB.

Terapia sistémica

El tratamiento de la enfermedad diseminada depende de las siguientes condiciones:

1. La extensión y agresividad de la enfermedad.
2. Estado de receptores hormonales del tumor primario.
3. Estado menopáusico.

En las pacientes premenopáusicas, si sus condiciones lo permiten, el tratamiento inicial es con quimioterapia:

- Pacientes que acuden por primera vez con enfermedad metastásica reciben tratamiento de primera línea.
- Pacientes en quienes la enfermedad metastásica es el resultado de progresión de enfermedad previamente tratada, el esquema de manejo dependerá de la medicación recibida inicialmente.

Cuando no es posible dar tratamiento con quimioterapia inicialmente y en presencia de receptores hormonales positivos, se practica ablación de la función ovárica (ooforectomía quirúrgica o actínica). Como alternativa se pueden emplear análogos de la LHRH, seguidos de antiestrógenos.

En pacientes con amenorrea secundaria a la QT, se espera 3-4 meses para evaluar la función ovárica, a fin de determinar si requieren ooforectomía.

En mujeres postmenopáusicas asintomáticas con receptores hormonales positivos, el tratamiento inicial de elección es la hormonoterapia (antiestrógenos). Las pacientes que responden a antiestrógenos y presentan progresión tumoral, se benefician de una terapia hormonal según el siguiente cuadro.

Tratamiento hormonal en pacientes con cáncer de seno metastásico		
Orden de tratamiento.	Premenopáusica	Postmenopáusicas
Primera línea	Ablación ovárica o Agonistas LHRH + Antiestrógenos	Antiestrógenos
Segunda línea	Inhibidores de aromatasa	
Tercera línea	Progestágenos	
Cuarta línea	Andrógenos	

Las mujeres que progresen luego del manejo hormonal secuencial, se pueden beneficiar con quimioterapia.

Radioterapia

Esta indicada en el manejo local regional de aquellos estados IV por fosa supraclavicular o por edema de la piel que exhiben respuesta a la quimioterapia, son tratados como los T3 y T4. En las pacientes con pobre o ninguna respuesta, la intención de tratamiento será paliativa y la dosis será de 3000 cGy. Se hará electiva la paliación con dosis única de 1000 cGy, de acuerdo al estado general y pronóstico de la paciente.

CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

Carcinoma inflamatorio (T4D, cualquier N, M0)

Esta forma particular de cáncer mamario se caracteriza por su brusca aparición, curso clínico típico, con fenómenos similares a proceso inflamatorio, como: rubor, calor, edema, “piel de naranja”, dolor, y mal pronóstico a corto plazo. El cuadro histológico corresponde, en la mayoría de las veces, a carcinoma indiferenciado y las manifestaciones clínicas son provocadas por émbolos tumorales masivamente distribuidos en los linfáticos subdérmicos. Sin embargo, no en todos los casos con cuadro clínico característico es posible identificar dichos hallazgos (menos del 50%).

Su tratamiento es con quimioterapia y cirugía para control local-regional, en atención a la agresividad de la enfermedad.

Se da tratamiento con radioterapia a la totalidad del seno y su drenaje ganglionar, con fraccionamiento entre 200 y 250 cGys, en 5 sesiones por semana, hasta una dosis entre 4.000 y 5.000 cGys.

Metástasis oseas

Producen dolor, fracturas patológicas, hipercalcemia, mielosupresión, compresión epidural y/o radiculopatías cuyo estudio y tratamiento es multidisciplinario.

Cuando por imágenes se evidencia compromiso metastásico de la cortical mayor del 50% en un hueso largo, se debe considerar cirugía ortopédica, de tipo profiláctico. Las fracturas patológicas deben ser estabilizadas y posteriormente se administra radioterapia. Los bifosfonatos y en especial el pamidronato han demostrado que administrados en presencia de lesiones líticas disminuyen el dolor, la incidencia de fracturas patológicas y la necesidad de radioterapia. El pamidronato se administra en dosis de 90 mg, en infusión IV de 4 horas y cada 21 días.

La compresión epidural es una emergencia y su tratamiento se inicia con esteroides, dexametasona 10 mg iniciales y 4 mg IV cada 6 horas, seguida del tratamiento definitivo, descompresión quirúrgica o radioterapia.

Cuando la paciente con metástasis ósea presenta dolor, puede ser llevada a tratamiento con radioterapia con intención paliativa.

Efusión serosa

El derrame pleural maligno se trata sistémicamente y si no se logra controlar, se practican toracentesis repetidas. Cuando la expectativa de vida es mayor de 3 meses,

está indicada la pleurodesis, que se la cual se puede realizar con varias sustancias como tetraciclina, bleomicina o talco, siendo este último el de preferencia en la institución.

El derrame pericárdico es una emergencia médica. Una vez sospechado y diagnosticado se debe llevar a drenaje, si existe indicación (pericardiocentesis, ventana pericárdica).

La ascitis derivada del compromiso hepático y/o peritoneal se maneja con restricción de líquidos, diuréticos de tipo espironolactona y paracentesis, cuando se requiera, en caso de ascitis a tensión.

Metástasis hepáticas

Su pronóstico es peor con respecto a pacientes con metástasis en otros sitios. Cuando se presenta con síntomas y/o alteración de las pruebas de función hepática, el tratamiento de elección es la quimioterapia, haciendo los ajustes de la dosis de acuerdo con la función hepática, o administrando los medicamentos con esquemas semanales, así:

- Docetaxel: 40mg/m² infusión semanal durante una hora, por 6 semanas con descanso de 2 semanas, con el esquema de premedicación descrito anteriormente.
- Doxorrubicina: 20mg/m² I.V. dosis semanal por 6 semanas, con descanso de 2 semanas.
- Vinorelbine: 30 mg /m² en infusión de 20 minutos cada semana, por 3 semanas; descansa una semana y se reinicia.

En lesiones asintomáticas de bajo volumen es posible el tratamiento hormonal.

En metástasis hepáticas dolorosas se puede utilizar la radioterapia con fines paliativos. Es importante tener en cuenta la tolerancia hepática, la cual es de 25 a 30 Gy, repartidos durante 3 a 4 semanas.

Metástasis cerebrales

El pronóstico es pobre y su tratamiento incluye esteroides (tipo dexametasona), radioterapia, cirugía y tratamiento sistémico de acuerdo con el estado funcional del paciente.

Compromiso leptomeningeo

Ocurre en el 5% de los pacientes con cáncer de seno, y se asocian con una alta morbilidad y mortalidad. La paciente se presenta con síntomas multifocales y signos que indican compromiso de diferentes niveles del sistema nervioso central. El diagnóstico se comprueba por la presencia de células malignas en el líquido cefalorraquídeo. El estudio imagenológico de elección es la resonancia nuclear magnética.

El tratamiento incluye:

- **Radioterapia:** produce paliación de los síntomas; los campos son holoencefalicos paralelos opuestos, con protección personalizada en escalera, 300cGy/3000cGy o 400cGy/2000cGy.
- **Quimioterapia:**
 - Intratecal: mediante punción lumbar o reservorio de Ommaya.

La administración por punción lumbar es la más frecuente; se utiliza metotrexato 10mg/m², hasta un máximo de 15 mg, con 8 mg de dexametasona, durante 10 min, teniendo la precaución de remover previamente la misma cantidad de LCR antes del procedimiento. Este tratamiento se aplica 2 veces por semana, hasta que se negativice el LCR y nunca simultáneamente con la radioterapia.

- **Sistémica:** Las metástasis leptomeníngeas rompen la barrera hematoencefálica y permiten la penetración de una cantidad mayor del medicamento. Los medicamentos de elección son los lipofílicos.
- **Cirugía:** Básicamente se limita a la colocación del reservorio de Ommaya y, en algunos casos, a derivaciones para hidrocefalia.

Recurrencias

Deben ser tratadas con combinación de cirugía, terapia sistémica y radioterapia. El tratamiento de estas lesiones depende del tipo de recurrencia local: La recurrencia nodular en general puede ser removida quirúrgicamente; la recurrencia de tipo inflamatorio y diseminación linfangítica con frecuencia requiere tratamiento sistémico semejante al estado IV.

Cirugía: Extirpación local amplia con cierre primario. Aplicación de injertos y/o rotación de colgajos dependiendo de la magnitud de la cirugía.

Radioterapia: Se dan dosis de 5.000 cGys en fraccionamiento de 200 cGys día en las áreas comprometidas, en tumores resecaos completamente.

Para lesiones menores de 3 cm podría darse un incremento adicional de 200cGy/1000 a 1500cGy y alcanzar una dosis de 60 a 65 Gy. Si las lesiones son mayores, el incremento adicional es de 200cGy/1500-2000 cGy, para lograr una dosis total de 65 a 75 Gy.

Terapia sistémica: Se trata igual que el estado IV.

SEGUIMIENTO DEL PACIENTE CON CANCER DE SENO

El Instituto Nacional de Cancerología sigue las recomendaciones de la American Society of Clinical Oncology (Smith et al 1999):

Historia clínica y examen físico cuidadoso cada 3 a 6 meses por los primeros 3 años, cada 6 a 12 meses por los siguientes 2 años y luego anualmente.

La paciente debe practicar autoexamen del seno mensualmente.

En toda mujer con diagnóstico de cáncer de seno se practica mamografía anualmente. En las mujeres tratadas con cirugía conservadora de seno se practica la primera mamografía a los 6 meses luego de terminar la radioterapia, y después anualmente o como lo indiquen la vigilancia de anormalidades. Una vez alcanzada la estabilidad mamográfica, se continúa practicando mamografía anual.

Dado que la mayoría de recurrencias ocurren en los periodos comprendidos entre las consultas médicas, se debe informar a la paciente acerca de los síntomas de recurrencia.

La mayoría de las recurrencias ocurre en los primeros cinco años luego de terminar el tratamiento primario. El control subsecuente debe ser coordinado y no duplicado, y se lleva a cabo por un médico con experiencia en examen clínico de pacientes con esta patología.

Se recomienda un exámen pélvico anual, el cual puede ser a intervalos más prolongados en mujeres con histerectomía abdominal total.

Los datos disponibles no permiten recomendar el uso rutinario de cuadro hemático, química sanguínea, radiografía de tórax, gamagrafía ósea, ecografía hepática, tomografía computarizada, marcadores tumorales como CA 15-3, CA 27-29 o ACE.

ANEXO 1

GANGLIO CENTINELA:

La técnica de disección del ganglio centinela debe ser practicada por grupos expertos en el manejo de la patología mamaria. Se utiliza en los estados tempranos (estados I y II), con axila clínicamente negativa. Requiere una curva de aprendizaje. Es posible que en el futuro se pueda evitar la disección ganglionar axilar en dichos estados, evitando la morbilidad asociada. Se fundamenta en la teoría que el primer ganglio que capte el drenaje linfático del área a estudiar en el seno es representativo del resto de los ganglios, y con base en ello se puede asumir una conducta y establecer un factor pronóstico.

Consiste en la inyección de una sustancia radioactiva (albúmina sérica humana marcada con Tc 99) o un colorante (azul de isosulfán al 1%, azul de metileno) alrededor del tumor y en forma subdérmica; posterior a un leve masaje mediante difusión, el medio transita por los linfáticos hacia la axila, lo cual permite identificar el primer ganglio de drenaje regional, que es el llamado ganglio centinela. Después de 3-5 minutos de la inyección del medio, se practica una incisión o en la base de la axila inmediatamente por debajo de la implantación de vello axilar, se identifica el linfático teñido de azul-verdoso, el cual se sigue hasta el ganglio considerado centinela (se puede identificar más de un ganglio), el cual debe ser extirpado y enviado a patología marcándolo por separado; si el examen histológico informa que el ganglio es negativo el resto de los ganglios axilares muy probablemente también serán negativos. Esta prueba goza de un valor predictivo negativo, superior al 95 %. Cuando en cirugía se dispone de sonda detectora de radiaciones gamma se facilita la localización del ganglio marcado con Tc99.

Esta prueba demanda una curva de aprendizaje. Según el Colegio Americano de Cirujanos, deben practicarse por lo menos 30 procedimientos con disección del ganglio centinela y posterior disección completa de la axila, para establecer una experiencia propia y obtener resultados falsos negativos por debajo del 5%. Hay autores que recomiendan por lo menos 50 procedimientos, antes de asumir la técnica de disección del ganglio centinela. Se requiere un patólogo experimentado gran experiencia de patología para el estudio del ganglio disecado, idealmente con técnicas de inmuno-histoquímica y RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa) para detectar micrometástasis

ANEXO 2

REQUISITOS PARA CIRUGÍA CONSERVADORA.

La cirugía conservadora implica el cumplimiento de los siguientes requisitos:

- **Decisión de la paciente** de conservar su seno, una vez le hayan sido explicadas las diferentes opciones de tratamiento quirúrgico, sus riesgos, beneficios y complicaciones.
- **Relación seno-tumor:** la relación de tamaños debe ser adecuada, con el fin de lograr un buen resultado estético, sin descuidar el criterio oncológico.
- **Ausencia de multicentricidad:** entendida como la presencia de varios focos tumorales en varios cuadrantes de la misma glándula mamaria.
- **Mamografía de alta calidad:** tanto en la técnica como en la interpretación.

- **Disponibilidad de radioterapia:** todas las pacientes sometidas a cirugía conservadora deben ser sometidas a radioterapia. Si no se dispone de este recurso, la paciente debe ser remitida a un centro especializado.
- **Conocimiento de las técnicas quirúrgicas:** la cirugía conservadora demanda un amplio conocimiento de la cirugía oncológica, estética y reconstructiva del seno.
- **Ausencia de contraindicaciones para radioterapia:** Las pacientes embarazadas o con enfermedades del colágeno no pueden ser sometidas a radioterapia, por lo tanto, no son candidatas para cirugía conservadora.

En la actualidad se acepta que los tumores de cualquier localización, pueden ser sometidos a cirugía conservadora. Hay consenso en cuanto a que es un tratamiento adecuado para los estados tempranos. En tumores de mayor tamaño o con relación seno-tumor no adecuada, se puede practicar quimioterapia de inducción y posteriormente evaluar la posibilidad de cirugía conservadora.

ANEXO 3

PARÁMETROS PARA LA FORMULACIÓN DE QUIMIOTERAPIA

- Exámenes iniciales: cuadro hemático, glicemia, creatinina sérica, nitrógeno ureico sanguíneo, transaminasas, fosfatasa alcalina, bilirrubinas, electrolitos, uroanálisis, proteinemia.
- La administración de antraciclinas requiere ventriculografía isotópica previa que se debe repetir cuando se alcance una dosis acumulada de 250 mg - 300 mg/m² o signos clínicos de deterioro en la función miocárdica .
- Cada administración de quimioterapia requiere cuadro hemático previo y, en los protocolos que incluyan taxanos, pruebas de función hepática (transaminas, fosfatasa alcalina, bilirrubinas).

Para la aplicación de la quimioterapia vesicante se requiere la colocación de catéter venoso central.

ANEXO 4

ÍNDICE PRONÓSTICO DE VAN NUYS

Con el objeto de determinar qué grupo de pacientes con el diagnóstico de carcinoma ductal *in situ* (CDIS) se puede beneficiar con radioterapia después de la resección local, se desarrolló por parte de un grupo de M.J. Silverstein y asociados de Van Nuys, California, un índice pronóstico que incorpora el tamaño tumoral, el espesor de los márgenes quirúrgicos y el tipo histológico de CDIS.

Existen 3 categorías para cada uno de estos factores, y a cada uno se le asigna una puntuación de 1 a 3. El puntaje mínimo es de 3, y el máximo de 9:

1	<1,5 cm	>1 cm	bajo grado sin necrosis
2	1,6-4 cm	1-9 mm	bajo grado con necrosis
3	> 4,1 cm	< 1 mm	alto grado con o sin necrosis

Los que obtienen un puntaje de 3-4 son de mejor pronóstico y no se benefician con la radioterapia complementaria después de la resección quirúrgica. La tasa de supervivencia libre de enfermedad (SLE) es de 100 % a 10 años.

Puntaje de 5-7: se benefician con radioterapia. SLE 77% a 10 años.

Puntaje de 8-9: obtienen beneficio moderado con radioterapia, y exhiben recaídas locales altas (SLE 37% a 10 años). En este grupo se recomienda la mastectomía simple.

ANEXO 5

PROTOCOLO ANTIEMÉTICO

1. ALTO RIESGO EMETIZANTE

- a. Doxorubicina-Ciclofosfamida.
Setron endovenoso 30 min antes de quimioterapia.
Granisetron 10 mcg/kg.
Ondansetrón 32 mg
Tropisetron 5 mg
Más dexametasona 16 mg IV, 30 min antes de quimioterapia.
Continuar con setron por via oral durante 5 días, a partir del día 2:
Granisetron 1 mg cada 12 horas.
Ondansetrón 8 mg cada 12 horas.
Tropisetron 5 mg día.

2. MODERADO RIESGO EMETIZANTE

- a. Ciclofosfamida-methotrexante-5 fluoracilo.
Setron endovenoso 30 min antes de quimioterapia.
Granisetron 10 mcg/kg.
Ondansetrón 24 mg.
Tropisetron 5 mg.
Mas dexametasona 16 mg IV 30 min antes de quimioterapia.
Continua con setron por via oral durante 5 días a partir del día 2:
Granisetron 1 mg cada 12 horas.
Ondansetrón 8 mg cada 12 horas.
Tropisetron 5 mg día.

3. BAJO RIESGO EMETIZANTE

- a. Vinorelbine-5 fluoracilo.
Dexametasona 16 mg IV 30 min antes de la quimioterapia.
Continuar con metoclopramida 10 mg cada 8 horas o alizapride 50 mg VO cada 8 horas a partir del segundo día por 4 días.

4. MINIMAMENTE EMETIZANTE

Docetaxel o paclitaxel

Metoclopramida hasta 30 mg IV 30 min antes de quimioterapia y continuar con 10 a 30 mg via oral cada 6 horas por 4 días, asociado con antihistamínico, cuando se usen dosis altas de metoclopramida, tipo difenhidramina 50 mg vía oral cada 6 horas.

NOTA: Los pacientes que presenten emesis no controladas con estos protocolos se les hará cambio o adición de nuevos medicamentos como benzodiazepinas.

GLOSARIO

- BIOPSIA INCISIONAL:** Procedimiento quirúrgico mediante el cual se toma muestra de un tejido tumoral para estudio histológico, sin extracción completa del tumor.
- BIOPSIA PERCUTÁNEA:** Es una biopsia de tipo incisional que se realiza con aguja tipo Tru-cut para obtener tejido tumoral para estudio histopatológico.
- BIOPSIA EXCISIONAL:** Procedimiento quirúrgico que reseca la totalidad de la lesión para estudio histopatológico.
- ASPIRACION-BIOPSIA/CITOLOGÍA:** Es la biopsia con aguja fina (BACAF), el procedimiento de aspiración percutánea con aguja fina para obtener material para estudio citológico.
- MASTECTOMÍA PARCIAL:** Resección parcial de la glándula mamaria cuya extensión puede variar.
- TUMORECTOMÍA:** Resección parcial para extirpación completa de un tumor con margen de 1cm de tejido sano.
- CUADRANTECTOMIA:** Resección parcial mamaria, con la cual se realiza extirpación de un cuadrante de la misma.
- MAMOPLASTIA ONCOLÓGICA:** Resección parcial de la glándula mamaria que permite extirpaciones más amplias que las cuadrantectomía, apoyándose en diferentes tipos de cirugía cosmética.
- MASTECTOMÍA SIMPLE:** Extirpación completa de la glándula mamaria.
- MASTECTOMÍA SIMPLE AMPLIADA:** Extirpación completa de la glándula mamaria incluyendo el nivel I o base axilar.
- MASTECTOMÍA RADICAL MODIFICADA:** Resección total de la glándula mamaria con disección axilar de los tres niveles y conservación de los músculos pectorales.
- MASTECTOMÍA RADICAL:** Resección total de la glándula mamaria incluyendo los músculos pectorales mayor y menor asociada a la disección de los tres niveles axilares.
- MULTIFOCALIDAD:** Existencia de varios focos tumorales dentro de un mismo cuadrante de la glándula mamaria.
- MULTICENTRICIDAD:** Existencia de varios focos tumorales en varios cuadrantes de la misma glándula mamaria.
- QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE:** Terapia sistémica que se administra preoperatoriamente. Es sinónimo de Quimioterapia primaria o de Quimioterapia de inducción.
- ADYUVANCIA:** Se refiere a un tratamiento complementario del tratamiento primario, y en general se utiliza para calificar la terapia sistémica o la radioterapia que siguen a la cirugía.
- RECONSTRUCCIÓN MAMARIA INMEDIATA:** Es la reconstrucción de la glándula mamaria que se practica en el mismo acto quirúrgico con la mastectomía total o parcial.
- RECONSTRUCCIÓN MAMARIA DIFERIDA:** Es la reconstrucción de la glándula mamaria realizada en un segundo tiempo quirúrgico.
- GANGLIO CENTINELA:** Se denomina así al ganglio de drenaje primario de un determinado territorio o región anatómica.
- TELETERAPIA:** Sinónimo de radioterapia externa, o sea con una fuente de radiación a distancia del paciente.
- BRAQUITERAPIA:** Radioterapia mediante fuente de radiación en contacto con el tejido o lecho tumoral.
- HORMONOTERAPIA:** Terapia sistémica, primaria o adyuvante basada en la manipulación hormonal.
- RESPUESTA COMPLETA:** Desaparición clínica, imagenológica y bioquímica del tumor.

RESPUESTA PARCIAL: Reducción en el tamaño de una lesión en el 50% o más sin aparición de nuevas lesiones.

NO RESPUESTA O ESTABILIZACIÓN: Reducción de menos del 50% es o un aumento menor del 25%.

PROGRESIÓN: Aumento de la lesión según parámetros clínicos, imagenológicos y bioquímicos por encima del 25%.

ESTADO IIIB HOMOLOGADO: (IIIBh) Pacientes que ingresan al Instituto Nacional de Cancerología con tumor por biopsia insicional previa sin clasificación clínica. Si no se pueden clasificar se tratan como un estado IIIb.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. ABAÚNZA H. Cáncer mamario: factores de riesgo. Rev Colomb Cirugía 8:2, 1993a
2. ABAÚNZA H. Cáncer mamario: factores pronósticos. Rev Colomb Cirugía 8:24, 1993b
3. ANGULO M. Radioterapia en cáncer de seno. En: Medicina Interna, Volumen I. Editado por F Chalem JE Escandón, J Campos, R Esguerra. Doyma Andina SA. Bogotá, 1992
4. BONNADONA G, VALAGUSSA P, MOLITERNI A, ET AL. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. The results of 20 years of follow-up. N Engl J Med 322:901. 1995
5. CASTRO C. Terapia adyuvante en cáncer mamario. Rev Colomb Cirugía 8:51, 1993
6. COLDITZ GA, HANKINSON SE, HUNTER DJ, ET AL. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. N Engl J Med 332:1589, 1995
7. DE VITA VT JR. Breast cancer therapy: exercising all our options. N Engl J Med 320:527, 1989
8. EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP: Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet 351:1451, 1998
9. EBCTCG. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 1333 randomised trials involving 31000 recurrences and 24000 deaths among 75000 women. Part 1. Lancet 339:1, 1992 a
10. EBCTCG. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 1333 randomised trials involving 31000 recurrences and 24000 deaths among 75000 women. Part 2. Lancet 333:71, 1992b.
11. FISHER B, DIGNAM J, WOLMARK N, ET AL. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. J Clin Oncol 1998;16:441-52.
12. FISHER B, BROWN A, MAMOUNAS E, ET AL. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. J Clin Oncol 15:2483, 1997.
13. GAIL MH, BRINTON LA, BYAR DP, COREL DK, GREEN SB, SCHAIRER C, MULVIHILL JJ: Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. J Natl Cancer Inst 1989; 81:1979-86.
14. GIULIANO AE, DALE PS, TURNER RR, ET AL. Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. Ann Surg 222:399, 1995.
15. GIULIANO AE, KIRGAN DM, GUENTHER JM, ET AL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Ann Surg 229:391, 1994
16. GUTIÉRREZ R. Cáncer de seno: su tratamiento quirúrgico primario. Rev Colomb Cirugía 8:37, 1993.

17. HORTOBAGYI GN, SINGLETARY SE, McNEESE MD. Treatment of locally advanced and inflammatory breast cancer. In: Diseases of the Breast. Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S, (eds). Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996:585-99.
18. HUERTAS R, BERMÚDEZ MP. Hechos en relación con los implantes mamaros y su confiabilidad. Trib Médica (Colombia) 90:198, 1994
19. LOBLAW DA, LAPERRIERE NJ. Emergency treatment of malignant extradural spinal cord compression: an evidence-based guideline. J Clin Oncol 16:1613, 1998
20. NCI CLINICAL ALERT. National Cancer Institute, Bethesda, May 16, 1988
21. NIH CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE. Treatment of early breast cancer. JAMA 265:391, 1991
22. PATIÑO JF. Estudio cooperativo mundial de cáncer mamario (Editorial). Trib Médica (Colombia) 87:39, 1993
23. PATIÑO JF. Implantes mamaros (Editorial). Trib Médica (Colombia) 90:195, 1994
24. RAMÍREZ G. Quimioterapia en carcinoma mamario. En: Avances en Mastología. Editor: GA Hernández Muñoz. Centro Clínico de Maternidad «Leopoldo Aguerreverre». Caracas, Venezuela, 1992
25. RAMÍREZ G. Manejo hormonal del cáncer de mama. En: Cáncer de mama Hernández G, Bernardello ETL, Pinutti JA (eds) Carácas, Mc Graw-Hill Interamericana, 1998 p 419-428.
26. ROBLEDO JF. Reconstrucción mamaria postmastectomía. Rev Colomb Cirugía 8:45, 1993
27. RUBIANO J, PÉREZ MV. Lesiones benignas de la mama y riesgo de cáncer. Rev Colomb Cirugía 8:18, 1993
28. SILVERSTEIN MJ, LAGIOS MD, CRAIG PH, ET AL. A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. Cancer 77 (11):2267-2274, 1996
29. SHAPIRO S. Determining the efficacy of breast cancer screening. Cancer: 63(10):1873-1880,1989
30. SMITH TJ, DAVIDSON NE, SCHAPIRO DV, ET AL. American Society of Clinical Oncology 1998 update of recommended breast cancer surveillance guidelines. J Clin Oncol 17:1080, 1999
31. UICC. Union Internationale Contra el Cancer. Atlas TNM. Guía ilustrada de la clasificación TNM/ pTNM de los tumores malignos. 4a Edición. Editado por P Hermanek, RVP Hutter, LH Sobin, G Wagner, Ch Wittekind. Springer-Verlag Ibérica SA. Barcelona, 1998.
32. VERONESI U, BONADONNA G, ZURRIDA S, ET AL. Conservation surgery after primary chemotherapy in large carcinomas of the breast. Ann Surg 222:612, 1995
33. YIM JH, BARTON P, WEBER B, ET AL. Mammographically detected breast cancer. Benefits of stereotactic core versus wire localization biopsy. Ann Surg 223:688, 1996

CAVIDAD ORAL

- Manejo de la cavidad oral en el paciente con cáncer
- Carcinoma de lengua

MANEJO DE LA CAVIDAD ORAL EN EL PACIENTE CON CÁNCER

COMPLICACIONES ORALES POR LA QUIMIOTERAPIA

Etiología de las complicaciones orales: Se ha estimado que 40% de los pacientes bajo quimioterapia desarrolla algún tipo de complicación oral. Estas complicaciones son el resultado de efectos directos e indirectos de los agentes quimioterapéuticos.

La acción directa de tales agentes es destruir las células de reproducción y crecimiento rápido. También afectan a las células normales.

Debido a que las células de la mucosa oral y las del cáncer se reproducen rápidamente, ambas se destruyen y, por lo tanto, la mucosa se hace más delgada y se ulcera. Los tejidos adelgazados proveen una puerta de entrada para las bacterias, las cuales pueden ser causa de infecciones sistémicas. Las drogas también pueden causar neuropatías dentales o mialgias orales y pueden producir daños a las glándulas salivales, causando xerostomía temporal.

Indirectamente, los agentes quimioterapéuticos suprimen la médula ósea (mielosupresión) y conducen a leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, plaquetopenia y anemia, y el paciente se hace más susceptible a la infección y a la hemorragia. Debido a que la mielodepresión reduce el número de leucocitos, los signos típicos de inflamación pueden ser atípicos o no estar presentes.

La severidad de las complicaciones orales varía con el tipo de droga, la dosificación y la duración de la terapia.

Manejo odontológico antes de quimioterapia: El odontólogo debe obtener del oncólogo la historia detallada del paciente, para ello definir y anticipar complicaciones potenciales.

Está demostrado que un ambiente oral saludable y limpio puede prevenir o disminuir las complicaciones orales. Por lo tanto, la condición dental del paciente debe evaluarse con relación a irritantes locales, tales como dientes y restauraciones fracturadas, prótesis removibles mal adaptadas, enfermedad periodontal y condiciones patológicas como quistes, abscesos periapicales y dientes incluidos. Estas condiciones, que no producirían complicaciones significativas en personas normales, son fuente de infección local o sistémica grave cuando el sistema inmune se encuentra deprimido o totalmente suprimido.

Antes de comenzar quimioterapia se debe realizar una profilaxis dental profunda e iniciarse un régimen efectivo de higiene oral para reducir la posibilidad de infecciones, mucositis y gingivorragia.

El régimen de higiene oral consiste en la limpieza cuidadosa de los dientes con un cepillo extrablando y una pasta que contenga flúor o bicarbonato de sodio y el uso diario y cuidadoso de la seda dental.

Se deben eliminar todos los factores de irritación, tales como caries, prótesis y restauraciones mal adaptadas, cálculos supra y subgingivales, etc.

Manejo odontológico durante la quimioterapia: Si durante la quimioterapia se produce leucopenia inferior a 2.000 por mm^3 , o si hay plaquetopenia inferior a 30.000, el paciente

debe suspender el cepillado y el uso de la seda dental. Bajo estas circunstancias, la limpieza se hace utilizando una gasa impregnada en bicarbonato de sodio disuelto en agua.

Una vez iniciada la quimioterapia, el odontólogo debe observar como regla general no iniciar tratamiento alguno sin disponer de un cuadro hemático reciente y no iniciar procedimientos tales como profilaxis, endodoncia, cirugía oral o periodontal si el recuento de leucocitos es menor de 2.000 y el de granulocitos menor de 1.500 mm³, o el de plaquetas menor de 30.000. En caso de absoluta necesidad, el procedimiento se debe hacer bajo adecuado cubrimiento antibiótico.

Complicaciones orales

Mucositis: Clínicamente, la mucositis se refiere a una mucosa despulida, eritematosa y ulcerada. La mucositis aparece, generalmente, a los tres días de la iniciación de la quimioterapia y cicatriza una o dos semanas después de terminado el ciclo, a menos que se presente una infección secundaria. Debido a que la producción de nuevas células está inhibida por los agentes quimioterapéuticos, puede presentarse eritema y dolor. Las úlceras resultan del traumatismo que producen los alimentos sobre la mucosa en el curso de la masticación. Además, en el paciente neutropénico se pueden desarrollar gingivitis severas.

Los pacientes bajo tratamiento activo de leucemia aguda y que han recibido trasplante de medula, frecuentemente desarrollan estomatitis graves.

El diagnóstico de la mucositis oral es básicamente clínico y a través de clasificaciones. Para su diagnóstico se utiliza la clasificación de Nebraska (Dodd et al, 1999) por ser mas completa, ya que se evalúa áreas específicas de la cavidad oral según sus características y estado clínico, asignándoles un valor entre 8 y 24 puntos (tablas 1 y 2).

**Tabla 1 Clasificación de la Universidad de Nebraska
(Dodd et al. 1999 para el diagnóstico de la mucositis oral)**

Característica	1	2	3
Voz	Normal	Ronca/Aspera	Dificultad para hablar o con dolor
Labios	Normal	Dolor	Incapaz
Lengua	Húmeda	Ulcerados/ Sangrantes	Vejigas o Agrietada
Saliva	Acuosa	Viscosa	Ausente
Membranas mucosas	Rosadas y húmedas	Eritematosas/ Saburrales sin úlceras	Ulceradas con o sin sangrado
Encías	Rosadas	Edematosas con o sin eritema	Sangrado espontáneo o a la presión
Dentadura	Limpia	Placa bacteriana localizada o caries	Placa generalizada/caries

Tabla 2. Diagnóstico de la mucositis oral según puntaje

PUNTAJE	DIAGNÓSTICO
< 8 Puntos	Normal
9-11 puntos	Mucositis leve
12-17 puntos	Mucositis moderada
>18 puntos	Mucositis severa

Los siguientes agentes tienen un alto potencial para producir daño a la mucosa: metotrexato, citosina arabinosida, ciclofosfamida, clorhidrato de doxorubicina, 5-fluorouracilo y bleomicina y los taxanos.

Mielosupresión e inmunosupresión: Las drogas que actúan por destrucción de las células que normalmente maduran en granulocitos o linfocitos, privan al paciente de la protección que normalmente provee el sistema inmune. La quimioterapia del cáncer compromete la actividad fagocítica, reduce la producción de anticuerpos por los linfocitos B, inhibe el desarrollo de los linfocitos T y bloquea la reacción inflamatoria. El paciente puede desarrollar infecciones bacterianas, virales, micóticas y mixtas.

Casi todos los agentes quimioterapéuticos deprimen la médula ósea. Estas drogas causan trombocitopenia, leucopenia, plaquetopenia y trastornos en los mecanismos inmunitarios, lo cual puede agudizar los problemas periodontales y pulpares.

Entre los factores que influyen en la agudización de la enfermedad oral del paciente están:

- Inmunodeficiencia inducida por la quimioterapia.
- Necrosis del tumor con el consecuente crecimiento de bacterias.
- Obstrucción mecánica o trombótica del sistema venoso.
- Crecimiento exagerado de patógenos resistentes.
- Debilidad física.
- Infección nosocomial.
- Deficiencias nutricionales.
- Mala higiene.

Manejo oral y dental: El manejo de la mucositis y de las úlceras orales es principalmente paliativo e incluye los siguientes pasos:

- La boca debe mantenerse húmeda y libre de restos alimenticios y de placas a fin de prevenir el crecimiento de bacterias, hongos y virus. La profilaxis frecuente puede ayudar en el control de placas.
- Lavados bucales con una solución de bicarbonato de sodio y agua (una cucharadita de bicarbonato de sodio para un vaso de agua), por lo menos 4 veces al día. La solución no debe tragarse.
- En caso de dolor, se pueden utilizar anestésicos tópicos, como xilocaína al 2%, en solución viscosa. La xilocaína no debe usarse inmediatamente antes de las comidas ya que puede anestesiar el paladar blando y las epiglotis causando ahogo.

- Una combinación que produce gran alivio sintomático es la de Kaopectate y elixir de Benadril. El Kaopectate provee una capa protectora y el Benadril ayuda a reducir la inflamación.

Se deben evitar sustancias que agraven la mucositis. La mayoría de los enjuagues bucales y antisépticos contienen alcohol, sustancia que irrita los tejidos.

- Se puede usar una solución de Peróxido de Hidrógeno al 0,5% para remover la placa, pero sólo esporádicamente, para evitar la formación de nuevo tejido de granulación o interrumpir el crecimiento de la flora bacteriana normal. Hoy preferimos usar soluciones de clorhexidina.

El tabaco y el alcohol, además de ser carcinogénicos, son irritantes y, por lo tanto, deben ser prohibidos. Igualmente los alimentos calientes, de textura gruesa, las especias y los ácidos.

El dolor de la mucositis hace que el paciente disminuya su alimentación y lo puede llevar a la desnutrición, la cual tiene hondo impacto en el progreso del paciente.

El manejo cuidadoso de la mucositis es muy importante en la prevención de las complicaciones secundarias, y la participación del paciente en su higiene oral es fundamental.

La severidad de la mucositis puede estar directamente relacionada con la acumulación de placa y con la enfermedad periodontal. Por ello, la falla en el programa de higiene oral lleva al desarrollo de mucositis, lo cual podría interrumpir el régimen de quimioterapia hasta que los tejidos orales afectados cicatricen.

Neurotoxicidad: Las drogas antineoplásicas pueden ser tóxicas para el tejido nervioso. Se debe sospechar neurotoxicidad en presencia de dolor mandibular bilateral constante y severo, sin causa dental o periodontal evidente. La ausencia de alteraciones en la mucosa, caries, enfermedad periodontal o evidencia radiológica de infecciones intraóseas contribuye a considerar el diagnóstico de neurotoxicidad; el tratamiento es con base en analgésicos. Generalmente desaparece con la suspensión de la quimioterapia.

Xerostomía: La xerostomía se produce por el daño que producen las drogas en las glándulas salivales. La disminución de flujo salival afecta el mecanismo de autolimpieza y el descenso del pH rompe el delicado balance de la flora oral y facilita el crecimiento de bacterias cariogénicas. La disminución del flujo salival también inhibe el proceso de remineralización del esmalte.

La mucosa seca es generalmente dolorosa, por lo cual el habla, el gusto y la masticación se ven muy afectadas con la xerostomía. Afortunadamente el flujo salival y la composición de la saliva retornan a sus niveles normales, una vez concluida la quimioterapia.

El manejo de la xerostomía incluye la sustitución de la saliva natural con saliva artificial o su sustituto. La saliva artificial se expende ya preparada, pero es de difícil consecución en nuestro mercado. Se puede preparar un sustituto de saliva artificial mediante la mezcla de 8 onzas de agua y 5 gotas de glicerina, la cual se puede colocar en un frasco nebulizador (*spray*) para ser utilizada tan frecuentemente como sea necesario. En particular, debe utilizarse antes de las comidas.

El paciente debe recibir las siguientes instrucciones:

- Ingestión abundante de líquidos.
- Lubricar los labios secos.

- Disolver dulces en la boca para estimular el flujo salival.
- Usar vaporizadores de agua en la alcoba, durante la noche.

Para lubricar los labios secos se puede recomendar lanolina. La vaselina y productos derivados del petróleo están totalmente contraindicados, porque aumentan la resequedad.

Debido a que la xerostomia favorece la formación de caries, se debe hacer un régimen preventivo que incluya flúor. Se puede utilizar gel de flúor estañoso al 0,4%, o gel de fluoruro de sodio al 1% para cepillarse los dientes una vez al día, después del cepillado convencional. El paciente no debe tomar o comer por lo menos 30 minutos después de la aplicación del gel. Si aparecen lesiones descalcificadas en el esmalte dentario, se pueden usar cubetas que llevan una capa delgada de flúor para aplicación durante 5 minutos. El tratamiento con flúor debe continuarse hasta que la quimioterapia haya terminado y el flujo salival regrese a la normalidad.

Gingivorragia: La quimioterapia puede producir trombocitopenia, que resulta en hemorragias orales. El sangrado no se presenta generalmente cuando el recuento de plaquetas es mayor de 50.000 por mm³, pero es casi seguro cuando baja de 20.000 por mm³.

Las mayores causas de sangrado oral son los factores irritantes locales y la mala higiene. La severidad del sangrado disminuye con tratamiento dental apropiado, antes de iniciar la quimioterapia.

El odontólogo puede manejar el sangrado severo con cubetas llenas de Gelfoam®, Surgicel®, gasas humedecidas con agua oxigenada o con cementos periodontales.

Debe discontinuarse el cepillado dental al primer signo de sangrado espontáneo. Se pueden usar gasas húmedas para la higiene dental.

Infección: La infección es una complicación frecuente en el paciente sometido a quimioterapia, por la inmunodepresión. Las infecciones son responsables de casi 50% de las muertes en pacientes con cáncer. A mayor mielosupresión por la droga, mayor la incidencia de infecciones orales. Las principales fuentes de infección son la flora endógena, el ambiente hospitalario (nosocomial) y la piel.

Infecciones por hongos: La más frecuente infección micótica es por la *Candida albicans*, un organismo que es parte de la flora normal. Pero la candidiasis aparece cuando el hongo prolifera en un sitio despulido y, por lo tanto, vulnerable al haber perdido su primera línea de defensa.

La candidiasis se caracteriza por colonias condensadas, de color blanco, que se adhieren a la mucosa, con predilección por la lengua. Las colonias tienden a unirse cubriendo gran extensión de la mucosa. Al removerse, son dolorosas, dejan úlceras superficiales y áreas eritematosas y sangrantes. El tratamiento debe ser sistémico.

Infecciones bacterianas: En la boca existe una abundante flora bacteriana normal, en un ambiente de delicado balance. En los pacientes inmunosuprimidos, especialmente en aquellos con neutropenia, las bacterias Gram positivas y las bacterias Gram negativas se convierten en patógenas y su efecto se acentúa por la pérdida de integridad de la mucosa. La interrupción de este balance también puede ocurrir cuando el paciente se encuentra bajo terapia antibiótica.

Las bacterias Gram negativas principalmente responsables de las infecciones incluyen *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Enterobacterias*, *Escherichia* y *Proteus* entre las bacterias Gram positivas, están *S. aureus*, *S. epidermis* y el estreptococo piógeno.

Infecciones virales: Las infecciones virales más agresivas son las causadas por virus herpéticos las lesiones que producen toman de 5 a 6 semanas para cicatrizar. Son lesiones dolorosas que se diseminan fácilmente y son muy vulnerables a una superinfección por bacterias.

El manejo de las infecciones en la cavidad oral, cualquiera que sea su etiología, es muy importante, puesto que pueden convertirse fácilmente en infecciones sistémicas.

Se deben realizar cultivos de las lesiones y determinar inmediatamente la medicación adecuada.

Las prótesis son albergue de microorganismos que pueden causar infecciones. Las técnicas preventivas contra la infección también deben ser practicadas en los paciente edéntulos (limpiado diario, de la prótesis con cepillo).

En el tratamiento sistémico de la candidiasis se utiliza el fluconazol. Como agente tópico se prefiere el Daktarin® gel oral sobre el Micostatin®. Para el tratamiento del herpes, se usa el Acyclovir®. Para las lesiones herpéticas de la piel hemos usado con buen resultado aplicaciones tópicas de gluteraldehído.

El Instituto Nacional de Cancerología da particular importancia al enfoque interdisciplinario en la prevención y tratamiento de las complicaciones que se presentan con los tratamientos del cáncer, ya sean cirugía, radioterapia o quimioterapia.

Complicaciones y cuidados orales post-radioterapia

Debido al éxito de la terapia combinada, cirugía, radioterapia y quimioterapia, el número de pacientes que necesitan cuidado oral y dental ha aumentado.

La dosis terapéutica en la radioterapia de la mayoría de tumores de cabeza y cuello es de 5.000 a 7.000 cGy, aplicada directamente en la lesión y el área circundante.

Complicaciones

Eritema: La piel de la cara y el cuello que estén dentro del campo de irradiación comienzan a mostrar cambios luego de los primeros 300 a 400 cGy. A medida que la terapia progresa, se pierde el cabello las glándulas se atrofian y la piel se seca. Luego de la terapia, el color rubicundo de la piel desaparece gradualmente, pero el epitelio permanece delgado y se arruga. Si los labios están en el campo de irradiación, ocurren cambios atróficos en el epitelio, las comisuras desarrollan fisuras e irritaciones que pueden sangrar cuando el paciente abre la boca ampliamente, lo cual lleva a dificultades durante los tratamientos dentales.

Mucositis: La mucositis es una reacción de los tejidos blandos que se desarrolla durante la terapia de irradiación, cuya severidad se relaciona con la calidad, la dosis total y la duración de la radioterapia. Luego de aproximadamente 1.000 cGy, la mucosa en el campo de la radiación se torna blancuzca, y posteriormente se hace delgada, friable y rojiza. Se forma una pseudomembrana la cual, cuando se descama, deja una superficie ulcerada y sangrante. Inicialmente la mucositis puede ser local, pero cuando el tratamiento alcanza las dosis de 2.500 a 3.000 cGy, resulta involucrada la totalidad de la mucosa.

El paladar blando, el piso de la boca, los bordes laterales y la superficie ventral de la lengua son particularmente sensibles a la radiación. El paciente es incapaz de ingerir alimentos sólidos. La mucositis persiste por 3 a 4 semanas, luego de la irradiación.

El adelgazamiento y ulceración que sufren los tejidos los hace susceptibles a la infección secundaria. La infección más común es la candidiasis.

Xerostomia: Durante las primeras semanas de radiación los pacientes comienzan a notar cambios en la calidad y cantidad de la saliva. La saliva se adhiere a las estructuras orales y el paciente siente dificultad para tragar. La razón de este cambio inicial en la calidad de la saliva parece que se relaciona con la radiosensibilidad de las glándulas salivales localizadas en las diferentes áreas de la boca. Los acinos de las glándulas serosas (parótidas) se afectan inicialmente más que los acinos de las glándulas mucosas y, por lo tanto, hay abundancia del moco de la saliva, sin diluir.

La severidad y cronicidad de la xerostomia están relacionadas con la dosis por fracción a dosis total de irradiación, el área irradiada y la edad del paciente. Si el campo está sobre la parótida y las glándulas submandibulares, la xerostomia se hace más severa y puede interferir con la dicción, masticación y deglución. El comer se convierte en problema y sólo puede realizarse tomando simultáneamente grandes cantidades de agua. El paciente pierde el apetito, lo cual inicia un ciclo vicioso de deficiencia nutricional. La xerostomia post-irradiación casi nunca regresa en los pacientes adultos si la dosis de radiación es mayor de 4.000 cGy. El flujo salival puede mejorar en los pacientes jóvenes.

Hipogeusia: La hipogeusia (disminución aguda del sentido del gusto) por irradiación se inicia generalmente en las primeras semanas de la radioterapia. Las lesiones de los microvellos de la lengua y de las papilas del sabor afectan la percepción del paciente a los sabores dulce, salado, amargo y ácido. El sentido del sabor casi desaparece, pero generalmente regresa en los 3 o 4 meses siguientes a la radioterapia. Sin embargo, cuando la terapia excede los 6.000 cGy, la hipogeusia puede ser permanente.

Caries por irradiación: Los pacientes que reciben irradiación con campos en la cavidad oral enfrentan problema de caries durante toda la vida, debido a la disminución de la saliva, con la consecuente mayor concentración de bacteria cariogénicas. Las lesiones de caries asociadas con la radioterapia comienzan como manchas y desmineralizaciones blancas en el esmalte de los dientes. Si no se tratan, pueden cubrir todo el diente, con posible fractura de la corona. La dentina expuesta se reblandece y gradualmente es atacada. Cubrir los dientes durante la radioterapia no previene la caries, porque no es la estructura dentaria la afectada, sino que más bien el fenómeno resulta por una alteración en la calidad y cantidad de la saliva y del aumento de la placa bacteriana.

Edema y trismus: Luego de la radioterapia, el edema de la mucosa oral del labio inferior y de la lengua puede dificultar el tratamiento dental y el cuidado oral. El paciente se muerde la lengua y los carrillos, lo cual requiere ajustes de la oclusión.

La irradiación directa sobre los maseteros, los pterigoideos y la articulación temporomandibular puede causar fibrosis muscular y trismus durante y después de la terapia.

Osteoradionecrosis: La mandíbula tiene mayor densidad y más baja vascularidad que el maxilar superior, razón por lo cual es más susceptible a la osteoradionecrosis.

La irradiación reduce el número de osteocitos y causa fibrosis progresiva. La vascularidad se disminuye gradualmente por edema y hialinización de los vasos pequeños. El hueso, como cualquier otro tejido, al ocurrir una reducción del flujo de sangre, responde lentamente a la infección y al trauma.

La osteoradionecrosis es la complicación más seria de la radioterapia. Se relaciona con la dosis de administrada, la condición preexistente del hueso y de la mucosa y, los cambios que se presenten durante y después de la terapia. La osteoradionecrosis ocurre mas frecuentemente en los pacientes que tienen dientes naturales, probablemente debido a que las estructuras periodontales brindan mayor oportunidad para el desarrollo de infecciones.

Cuando los tumores se localizan cerca del hueso, el riesgo de necrosis aumenta, porque en la medida que el tumor se destruye, los tejidos cercanos también se afectan, dando como consecuencia la exposición ósea. Debido a la irradiación, el periostio ve disminuida su capacidad de cicatrización, y el epitelio no se regenera rápidamente. La mucosa puede permanecer intacta, pero se forman islas de hueso expuesto. La exposición de hueso puede ser causada por enfermedad periodontal o por laceraciones resultantes de irritación mecánica, por extracciones dentales o por cirugía oral o periodontal que afecte al hueso.

Los primeros síntomas de la osteoradionecrosis son dolor, secuestros óseos y supuración continua. La osteoradionecrosis se ve generalmente en la mandíbula, pero puede presentarse también en el maxilar superior, especialmente si hubo cirugía previa a la radioterapia que hubiera afectado el flujo sanguíneo (ej: disección ganglionar radical de cuello).

Extracciones pre-irradiación: Antiguamente se hacían exodoncias totales antes de la radioterapia a fin de prevenir las caries postirradiación que requerirán extracciones dentales que pudieran causar osteoradionecrosis. Actualmente las medidas preventivas y las modificaciones del ambiente oral han demostrado que la caries de irradiación puede controlarse y que no son necesarias las exodoncias. Sin embargo, las indicaciones de extracciones pre-irradiación existen. Las más importantes son: raíces abandonadas, enfermedad periodontal avanzada, alto índice de caries y pobre higiene oral.

Cuando la irradiación ocurre alrededor de la boca, la primera preocupación es crear un campo limpio y un ambiente oral que pueda ser mantenido fácilmente. La dosis de irradiación y la proximidad del tumor al hueso también juegan un papel importante en la decisión sobre las extracciones antes de la radioterapia. Cuando las lesiones a irradiar son en el piso de la boca, en el área retromolar o en la lengua, el riesgo de complicación ósea se aumenta considerablemente.

Si los dientes que se encuentran en el área de irradiación tienen un pronóstico muy malo, se debe proceder con extracciones pre-irradiación.

Cuando el paciente recibe radioterapia a muy temprana edad son comunes las deficiencias de desarrollo de los dientes y maxilares.

Las extracciones pre-irradiación difieren de las exodoncias que se practican en condiciones normales, por cuanto el potencial de cambios óseos que causa la irradiación es tan grande, que el balance entre la reabsorción ósea y la osteoregeneración se trastorna y, por lo tanto, la capacidad de remodelación ósea se reducirá. Se requiere que el cirujano en el momento de la exodoncia modele de nuevo el hueso alveolar, retire las espículas óseas y lime los ángulos agudos. Los sitios de las exodoncias deben suturarse sin tensión en los colgajos.

Extracciones post-irradiación: Las extracciones dentales después de la radioterapia han sido inculpadas como una de las principales causas de osteoradionecrosis.

Los pacientes que reciben 5.000 o más cGy en tumores del piso de la boca o localizaciones donde el haz primario debe pasar por la mandíbula, son altamente susceptibles a complicaciones óseas, al igual que los pacientes que han sido sometidos a disección ganglionar radical del cuello, ya que la arteria maxilar y las ramas cervical y facial se sacrifican. La rama cervical brinda irrigación a la mucosa y al periostio de la mandíbula; al ser removida esta fuente sanguínea, el área queda dependiente de circulación colateral por pequeños vasos que son los más afectados por la radioterapia.

Los factores que se deben considerar en las extracciones post-irradiación son:

- La dosis de radioterapia recibida en la zona.
- La localización del tumor (cercano al hueso).
- El número de extracciones a realizar.
- La premedicación.
- La sutura.
- El tipo de dificultad de la extracción.
- El tiempo entre la finalización de la irradiación y las exodoncias.

Pacientes que reciban más de 5.000 cGy son casos ideales para complicaciones óseas, al igual que aquellos con tumores muy cercanos al hueso.

Si las extracciones son numerosas, el área de hueso expuesta será mayor y por lo tanto más susceptible a infección o a esfacelo de la mucosa luego de la sutura.

La extracción se hace bajo cubrimiento antibiótico pre y post exodoncias, con drogas que cubran anaerobios y estreptococos, que son los microorganismos prevalentes en la cavidad oral. También debe tenerse en cuenta la moniliasis, tan común en los pacientes irradiados.

En exodoncias muy difíciles hay mayor traumatismo óseo, con la consiguiente dificultad en cuanto a osteogeneración.

Se ha preconizado un tiempo mínimo de 2 años entre la radioterapia y las exodoncias. Sin embargo, la circulación colateral que se pueda formar en ese lapso es muy reducida. Por consiguiente, es más importante tener en cuenta el grado de trauma de la cirugía, la profilaxis antibiótica y el buen cubrimiento quirúrgico de la zona intervenida.

Mantenimiento dental post-irradiación: Luego de la radioterapia se requiere un seguimiento asiduo por parte del odontólogo.

El concepto de seguimiento cada 6 meses no es aplicable en el paciente irradiado. El período máximo es de 3 meses, debido al rápido deterioro que puede presentar la condición oral. Se deben reforzar las medidas de higiene, profilaxis y definir las necesidades de restauración.

Se deben instaurar las aplicaciones diarias con flúor tópico por el mismo paciente, lavando los dientes con un gel del flúor estañoso al 0,4%. También se pueden usar las cubetas con flúor. Cualquiera de las dos opciones debe continuar por toda la vida.

El paciente con xerostomía debe usar continuamente la saliva artificial, aplicándola con frecuencia por razón de su corto efecto. En su defecto, se utiliza el sustituto de saliva artificial (8 oz de agua y 8 gotas de glicerina).

En odontología restauradora en pacientes irradiados se tienen en cuenta ciertos parámetros para la escogencia de los materiales. Las coronas son costosas y el tipo de

odontología en estos casos el tratamiento generalmente es temporal, debido a la gran recurrencia de caries. Las resinas compuestas no se deben utilizar en los molares de pacientes irradiados.

La utilización de prótesis totales inmediatamente después de la radioterapia es controversial. Algunos autores creen que no se deben usar dentaduras, mientras otros consideran que se debe esperar un año o más hasta que la mucosa pueda tolerarlas. Nosotros creemos que es imposible fijar un tiempo, ya que la regeneración de los tejidos y la regresión de la mucositis son diferentes en cada paciente y el traumatismo psicológico por el defecto estético puede causar más daño que la posible irritación en la mucosa.

Finalmente debemos recalcar la importancia del manejo interdisciplinario oncólogos, radioterapeutas, cirujanos y odontólogos.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. BEUMER J CURTIS.- T. HARRISON. Radiation therapy of the oral cavity; sequelae and management. *Head Neck Surg* 1:301-312, 1979
2. CARL W. Emrich LS. Management of oral mucositis during local radiation and systemic chemotherapy: a study of 98 patients. *J. Prosthet Dent* 66:361, 1991.
3. CARL W. Managing the oral manifestations of cancer therapy. Part I: Head and neck radiation therapy, *Compendium* 9:306, 1988.
4. CARL W. Managing the oral manifestations of cancer therapy. Part II: Chemotherapy *Compendium* 9:376, 1988.
5. CARL W. Manejo de las manifestaciones orales de la terapia del cáncer, Parte I: terapia de radiación de la cabeza y cuello. *Educ Continua* 4:34, 1989.
6. CARL W. Scharaaf Oral care of patient receiving radiation therapy for tumors in around the oral cavity. *Quintessence Publishing Co Inc*, 167-183, 1986.
7. CHEDIAK E. El odontólogo y el cáncer. *Bol Com Nal Lucha Contra el Cáncer* No.4:35, diciembre 1961
8. CHEDIAK E. Diagnostico precoz del cáncer en la boca. *Bol Com Nal Lucha Contra el Cáncer* No 5:36. Marzo de 1962.
9. DODD M, MIASKOWSKI C. SHIBA G, ET AL. Risk Factors for chemotherapy induced oral mucositis: dental appliances, oral higiene, previous oral lesions and history of smoking. *Cancer Investigation* 17:278, 1999.
10. McCLURE D, BARKER GBARKER B, FIEL P. Manejo oral del paciente con cáncer. Parte I: complicaciones orales de la quimioterapia. *Educ Continua* IV 5-11 1988
11. NELSON L, PLISKIN ME. Consideraciones odontológicas en niños con leucemia. *Educ Continua* I:15, 1985.
12. TAYLOR TD, LA VELLE WE. Dental management and rehabilitation. En: *Oral Cancer*. Edited by S Silverman Jr. Second edition. The American Cancer Society. New York, 1985.

CARCINOMA DE LENGUA

En la cavidad oral se encuentran diversas estructuras anatómicas que, por su íntima relación espacial, se podrían confundir en el examen clínico general. Sin embargo, el comportamiento de las lesiones de la cavidad oral es diferente, dependiendo de su localización. En este capítulo sólo se revisan los tumores ubicados en la porción oral de la lengua.

La porción oral de la lengua esta subdividida: punta, los bordes laterales, el dorso y la porción ventral, siendo su límite posterior las papilas circunvalares o V lingual.

En términos generales, las tres cuartas partes de los cánceres de la lengua se localizan en los bordes laterales y en el tercio medio. Los tumores de la base de la lengua o del tercio posterior suelen presentarse clínicamente silentes y con mayor extensión e infiltración en profundidad que los de la lengua oral.

Según varios autores, en el momento del examen físico inicial los tumores de la lengua miden más de 2 cm en su diámetro mayor, lo que obliga a realizar tratamientos radicales para mejorar las tasas de supervivencia y de recaída local-regional. Se ha encontrado compromiso bilateral hasta en 20 % de los pacientes y compromiso contralateral sólo en 3% de los casos estudiados. Las metástasis de cánceres de la punta de la lengua son menos frecuentes que las de los cánceres del tercio medio.

EPIDEMIOLOGÍA

Los tumores malignos de la cavidad oral representan el 6% de todos los cánceres diagnosticados en Norteamérica y el 30% de todos los tumores malignos de cabeza y cuello. Se presentan en hombres y mujeres en una relación de 2:1. Sin embargo, últimamente se registra un incremento en el número de mujeres afectadas, por el creciente hábito de fumar. Esta entidad es más frecuente en la raza blanca que en la negra.

La incidencia del carcinoma de lengua aumenta con la edad, especialmente en las últimas décadas de la vida. En las personas menores de cuarenta años la agresividad es mucho mayor, con tasas de supervivencia muy bajas. Ocupa el segundo lugar entre los tumores la cavidad oral, representando aproximadamente 22%.

La manifestación inicial de estos tumores no es evidente, debido a que los músculos intrínsecos de la lengua producen un mínimo efecto de barrera, lo cual facilita el crecimiento del tumor y retarda el motivo de la consulta. El cáncer puede empezar como una lesión ulcerada e indolora, de aparición espontánea, que en la medida que crece produce dolor local, otalgia ipsilateral y dolor mandibular. Desde el punto de vista histológico, el tumor más frecuente es el carcinoma escamocelular.

En el Instituto Nacional de Cancerología se presentan anualmente 100 a 120 casos nuevos de cáncer de la cavidad oral, de los cuales 50% corresponden a carcinomas de lengua. Es más frecuente en hombres (75%) que en mujeres (35%). La edad de presentación fue entre los 50 y 70 años, en el 74% de los casos.

ETIOPATOGENIA

Estudios epidemiológicos han demostrado repetidamente que los fumadores de tabaco y los consumidores de alcohol tienen mayor riesgo de sufrir cáncer de la cavidad oral, y su consumo consuetudinario simultáneo tiene efecto sinérgico. En algunos países de Asia se ha comprobado la correlación entre el cáncer de lengua y el mascado de tabaco, aunque en Norteamérica no ha sido demostrado. En Colombia se ha visto alguna relación con el uso del cigarrillo en forma invertida (con el cerillo hacia dentro), costumbre que tienen las mujeres lavanderas de los ríos.

El riesgo de malignidad es 6 veces mayor en los fumadores. En la India, como en otros países asiáticos, se tiene el hábito de mascar una mezcla de tabaco con nuez de Betel, lo cual es altamente irritante para la mucosa de la cavidad oral; se reconoce que aumenta el riesgo en 2,8 veces.

El alcohol produce cambios sobre la mucosa, con efectos carcinogénicos directos; adicionalmente, su consumo produce alteraciones hepáticas con deficiencia en la detoxificación y en la absorción de vitaminas, lo cual favorece la presencia de cáncer.

También hay relación entre la desnutrición y el cáncer de la cavidad oral. Evidencia epidemiológica reciente demuestra que las Vitaminas A y C, así como los carotenos presentes en las frutas, vegetales y pan pueden servir como factor protector contra los cánceres epiteliales.

Otro factor etiológico posible es el papilomavirus humano, el cual ha sido detectado en diferentes concentraciones en displasias de la cavidad oral. Sin embargo, el papel exacto en la producción de cáncer no está del todo definido.

Enjuagues bucales con diferentes agentes antisépticos podrían ser carcinogénicos por sus efecto irritante sobre la mucosa, en la cual produce cambios displásicos.

Recientes avances en la investigación genética demuestran la importancia de genes y oncogenes en el desarrollo del carcinoma de la cavidad oral. Las nitrosaminas presentes en el cigarrillo se convierten en el más importante componente carcinogénico del tabaco, por su acción directa sobre el ADN de los genes supresores de tumor, efecto que lleva a la transformación neoplásica de la célula. La mutación genética más comúnmente identificada está en el gen supresor p53 localizado en el cromosoma 17. La sobreexpresión del gen p53 en cánceres de la cavidad oral ha sido correlacionada con el tabaco y el alcohol; igualmente, se ha demostrado la presencia del p53 en las lesiones displásicas de la cavidad oral, ofreciendo la posibilidad de usar este gen en el futuro como marcador tumoral para identificar los pacientes de alto riesgo de desarrollar la enfermedad.

También ha sido postulado que en la progresión de leucoplasia oral a cáncer pueden estar involucrada una serie de eventos genéticos potenciados por la presencia de nitrosaminas del tabaco, así como el resultado acumulativo de alteraciones de oncogenes y de genes supresores de los tumores.

CUADRO CLÍNICO

Es usual que el paciente aqueje dolor y, en los casos más avanzados, la necrosis tumoral y la inflamación en ocasiones se confunden con un proceso inflamatorio benigno. Se puede encontrar compromiso mandibular y trismus por extensión a la región pterigoidea, con la consecuente pérdida de peso por la baja ingestión de alimentos.

CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA

Más de 95% de las lesiones corresponden a carcinomas escamocelulares, que usualmente coexisten con leucoplasia. El carcinoma verrucoso es poco común, al igual que los tumores de las glándulas salivales menores.

Lesiones premalignas

Leucoplasia: Esencialmente es una lesión de diagnóstico clínico y no histopatológico, que se define como una placa blanca queratósica que no desaparece con la presión digital. Es diferente de las lesiones de candidiasis. Considerada como la más clara precursora de cáncer de la cavidad oral, es frecuente en los fumadores.

Entre el 4% y el 18% de las leucoplasias orales se pueden transformar en cánceres invasores; suelen encontrarse adyacentes a los cánceres orales, en prácticamente el 100% de los casos. Ciertos cambios morfológicos se asocian con mayor riesgo de transformación maligna: componentes rojos y erosivos, patrón de hiperplasia verrucosa y displasia microscópica. Se puede decir que el riesgo de transformación es mayor cuando la lesión se presenta elevada y con eritroplasia.

Eritroplasia: Se define como una placa mucosa roja no asociada con trauma, y que persiste una vez se han retirado los posibles factores etiológicos. La eritroplasia tiene un riesgo cinco veces mayor de transformación maligna cuando se instaure sobre una leucoplasia. Siempre se deben tomar biopsias de estas lesiones, para descartar malignidad.

Displasia: Describe cambios epiteliales anormales, con incremento en la relación núcleo-citoplasma y en el porcentaje de mitosis, pleomorfismo e hiperchromía celular. Se cataloga en grados, lo cual da la pauta de agresividad en el manejo. La presencia de displasia también sugiere condición premaligna, con riesgo de transformación entre 10% y el 14%.

Hiperplasia verrucosa: Es una lesión premaligna indistinguible del carcinoma verrucoso, que puede derivarse de una lesión leucoplásica con correlación directa entre la presencia del virus del papiloma humano e hiperplasia verrucosa, coexistiendo hasta en 15% de los casos. Estas lesiones siempre deben ser extirpadas, para descartar malignidad.

Grados y variantes histológicas

En 1920 se inició la clasificación por grados de los tumores escamocelulares. Los bien diferenciados presentan mínimo pleomorfismo y escasas mitosis, mientras los pobremente diferenciados tienen extenso pleomorfismo, con escasa queratinización y abundantes mitosis.

Aproximadamente el 95% de los cánceres de la cavidad oral son escamocelulares y se pueden describir como exofíticos, ulcerativos o mixtos. Los de tipo exofítico tienen un mejor pronóstico por su crecimiento lento. El patrón ulcerativo usualmente presenta infiltración profunda con alto grado histológico.

El carcinoma verrucoso en una variedad del escamocelular relativamente rara, que representa el 5% de todos los cánceres orales. Este tipo de cáncer se considera de bajo grado; es de aspecto de coliflor, con base amplia y coloración blanca debida a la presen-

cia de abundante queratina. Esta variedad raramente da metástasis, por lo cual no está indicado practicar disección profiláctica del cuello.

Predictores de metástasis nodales

Se han descrito varias características clínicas e histológicas del tumor primario para determinar la probabilidad de metástasis.

Grosor tumoral: Este factor ha sido estudiado en relación con el melanoma. Sin embargo, para el cáncer escamocelular existen varios estudios que demuestran la correlación entre la profundidad del tumor y la presencia de metástasis nodales. Los tumores con profundidad mayor de 2 mm tienen 40% de posibilidad de enfermedad ganglionar metastásica.

Diferenciación: Los tumores pobremente diferenciados tienen mayor posibilidad de tener ganglios comprometidos en el cuello.

Invasión vascular y perineural: Estos han sido sugeridos como factores predictores de la presencia de metástasis ganglionares.

Tamaño tumoral: Los pacientes que presentan lesiones muy grandes en la cavidad oral tienen un riesgo aumentado de enfermedad ganglionar metastásica.

DIAGNÓSTICO

Es muy importante elaborar una historia clínica completa, detallando los antecedentes patológicos relacionados con la enfermedad (ingestión de cáusticos, tabaquismo, consumo de licor, hábitos de higiene oral, enfermedades infectocontagiosas, promiscuidad sexual). Los antecedentes familiares de enfermedades tumorales son importantes.

El examen físico completo debe incluir la exploración de la cavidad oral, con palpación bimanual de las estructuras, practicando medición de la lesión y registrando su relación con estructuras vecinas (mandíbula, piso de boca, base de la lengua, laringe, trigono retromolar y fosa amigdalina). El cuello debe ser palpado meticulosamente en busca de adenopatías metastásicas.

Se debe hacer una evaluación odontológica preoperatoria, y corregir focos de sobreinfección y factores irritantes. Es importante revisar el estado nutricional y, en lo posible, corregir deficiencias antes de la intervención quirúrgica, para favorecer la cicatrización y disminuir las complicaciones postoperatorias.

Se ordenan estudios complementarios según las características y condición individual del paciente.

Biopsia

La biopsia de la lesión es mandatoria antes de iniciar cualquier tratamiento. Se recomienda hacerla con anestesia local. Debe ser lo suficientemente profunda para incluir la parte sospechosa y tejido sano circundante.

Laboratorio

Se solicitan los estudios convencionales para todo paciente candidato a un procedimiento quirúrgico mayor. Ante la sospecha de enfermedad por transmisión sexual, se

debe solicitar serología, antígenos para descartar hepatitis B, VDRL y HIV. En pacientes en quienes se observe sobreinfección concomitante a la patología tumoral, se deben hacer cultivos.

Radiografía bucal completa (Panorex)

Se realiza en pacientes en quienes se sospeche infiltración mandibular.

Radiografía de tórax

Hace parte de la evaluación preoperatoria, al igual que del estudio por enfermedad metastásica en pacientes con cánceres avanzados.

TAC

Está indicada en pacientes con lesiones avanzadas que requieren resección de estructuras vecinas.

RNM

Ante la sospecha de gran extensión tumoral a la base del cráneo, el espacio prevertebral o las estructuras relacionadas con el eje axial, la RNM es de gran ayuda para definir grados de resecabilidad.

Punción con aguja fina

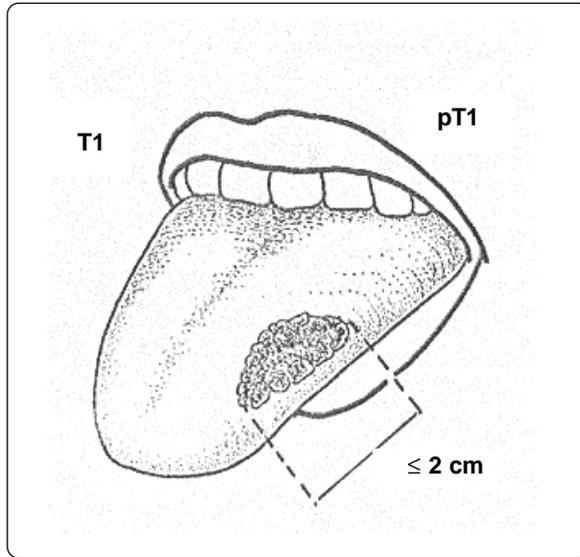
Se debe realizar en los ganglios sospechosos de enfermedad metastásica. El procedimiento puede ser optimizado combinándolo con ecografía, especialmente en adenopatías pequeñas o en pacientes con cuello corto y abundante panículo adiposo.

CLASIFICACIÓN

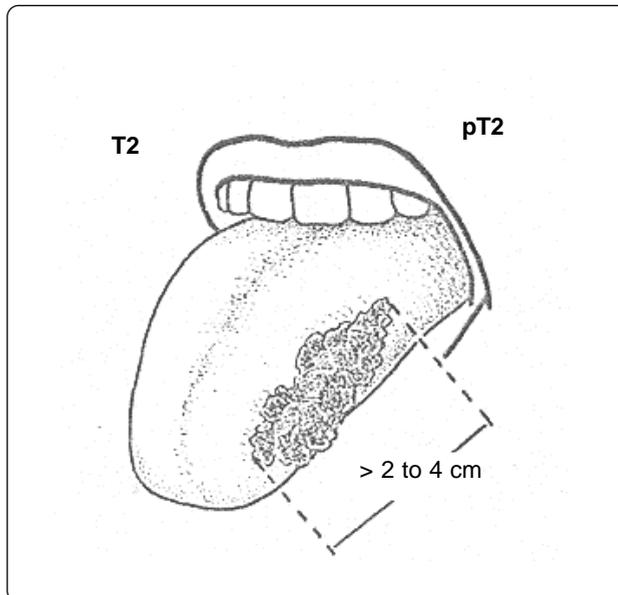
Se recomienda seguir la clasificación TNM de la UICC, para lesiones de cavidad oral.

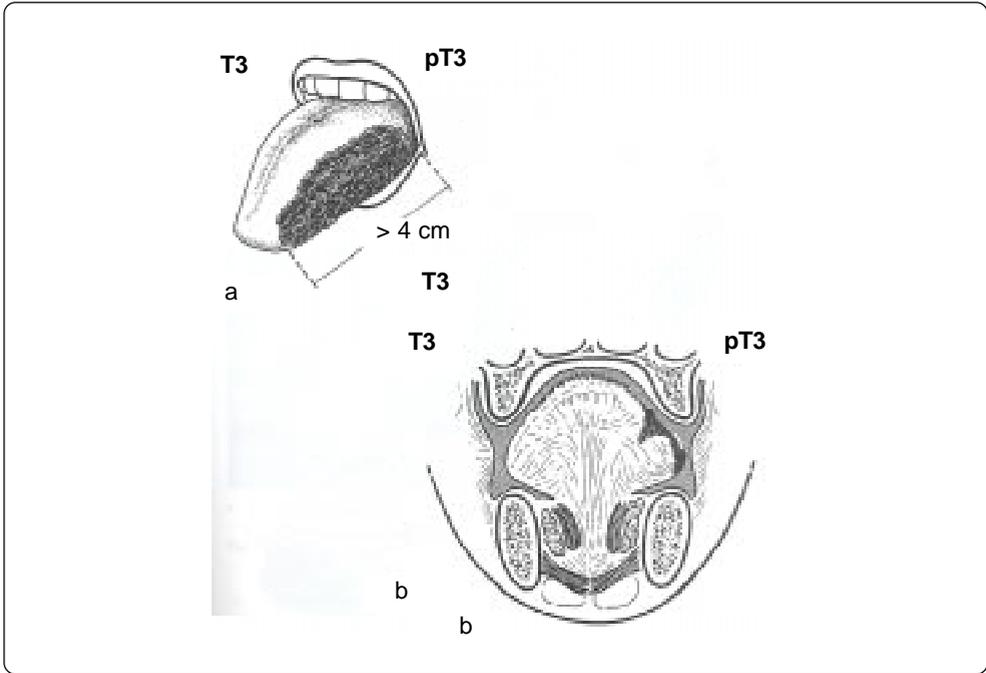
Tumor Primario (T)

- TX** Tumor primario que no se puede valorar
- TO** No hay evidencia de tumor primario
- Tis** Carcinoma *in situ*
- T1** Tumor menor de 2 cm
- T2** Tumor mayor 2 cm y menor de 4 cm
- T3** Tumor mayor de 4 cm
- T4** Tumor que invade estructuras adyacentes



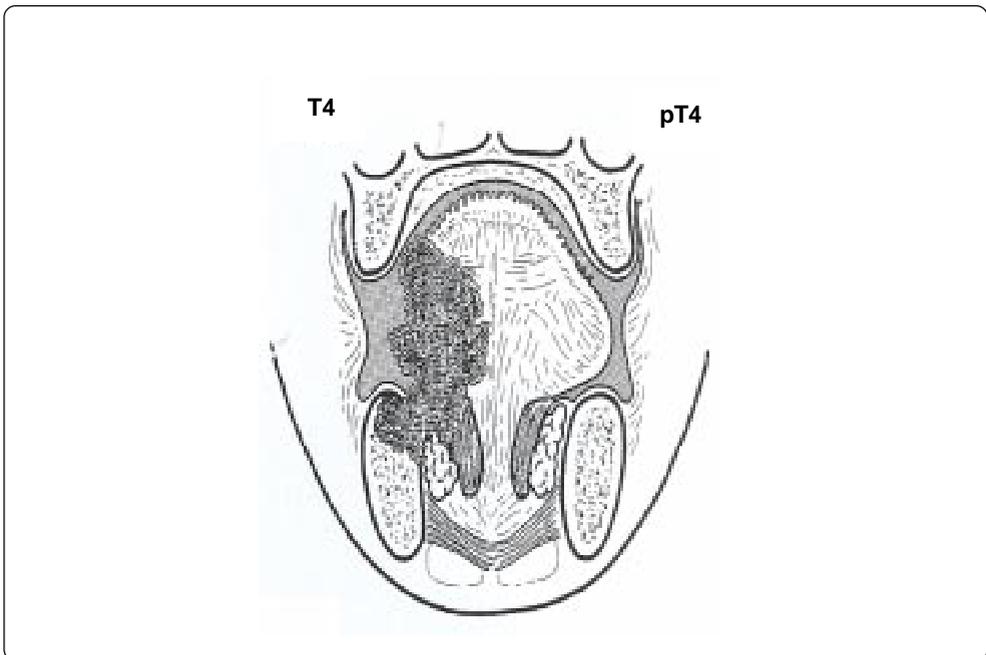
Fuente: Atlas TNM 1998, UICC Springer Verlag Ibérica.





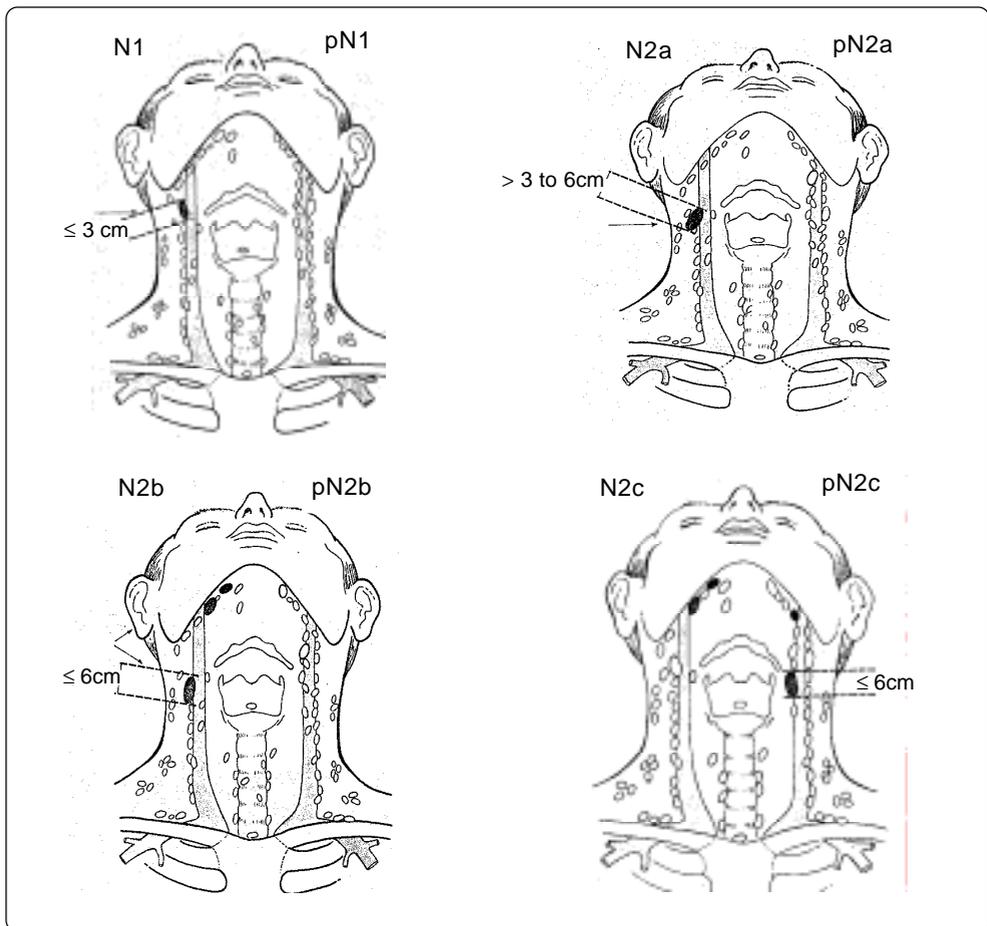
T2, T3 Y T4

Fuente: Atlas TNM 1998 UICC Springer Verlag Ibérica.

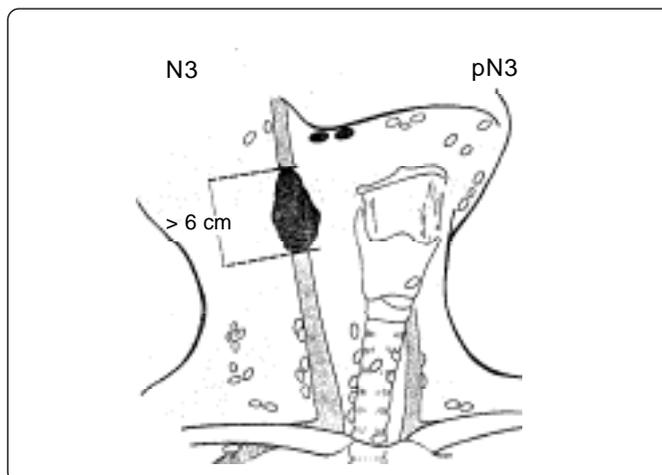


Ganglios linfáticos regionales (N)

- NX** Ganglios linfáticos regionales no se pueden valorar
- NO** No hay metástasis a ganglios regionales
- N1** Metástasis a ganglio simple ipsilateral, no mayor de 3 cm
- N2** Metástasis a un solo ganglio ipsilateral, no mayor de seis cm en su diámetro mayor.
- N2a** Metástasis en un solo ganglio linfático mayor de 3 cm, pero no mayor de 6 cm en su diámetro mayor.
- N2b** Metástasis en múltiples ganglios ipsilaterales, no mayores de 6 cm en su diámetro mayor.
- N2c** Metástasis en ganglios bilaterales o contralaterales, no mayores de 6 cm en su diámetro mayor
- N3** Metástasis en un ganglio linfático, mayor de 6 cm



Fuente: Atlas TNM UICC 1998 Springer Verlag Ibérica.



Fuente: Atlas TNM UICC 1998 , Springer Verlag Ibérica.

Metástasis a Distancia (M)

- MX** No se puede valorar presencia de metástasis a distancia
- MO** No hay metástasis a distancia
- M1** Metástasis a distancia

CLASIFICACIÓN SEGÚN EL GRADO HISTOPATOLÓGICO (G)

- GX** Grado no puede ser evaluado
- G1** Bien diferenciado
- G2** Moderadamente diferenciado
- G3** Pobrementemente diferenciado
- G4** Indiferenciado

ESTADIFICACIÓN

ESTADO 0	T1s	N0	M0
ESTADO I	T1	N0	M0
ESTADO II	T2	N0	M0
ESTADO III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
ESTADO IV	T2	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	CUALQUIER T	N2	M0
	CUALQUIER T	N3	M0
	CUALQUIER T	CUALQUIER N	M1

TRATAMIENTO

Cirugía

Estado I

Resección quirúrgica endooral, con margen de 1,5 cm y biopsia por congelación intraoperatoria, de bordes de resección. Cierre primario, con colgajo de lengua.

Recomendamos disección ganglionar supraomohioidea clasificatoria ipsilateral (niveles I, II, III) debido a que 29% de los pacientes presentan metástasis ganglionares ocultas; también se recomienda en los casos de invasión muscular mayor de 4 mm, pobremente diferenciado y aneuploidia tumoral.

Se administra radioterapia complementaria cuando el informe de patología soporta márgenes de resección quirúrgica comprometidos, enfermedad ganglionar metastásica a más de un ganglio o enfermedad ganglionar extracapsular.

Estado II

Resección quirúrgica endooral con margen de 1,5 cm y biopsia por congelación intraoperatoria de los bordes de resección. El cierre puede ser primario o con colgajos locales.

Disección supraomohioidea clasificatoria ipsilateral. En pacientes T2 se encuentran metástasis ganglionares subclínicas en 43% de los casos.

Se administra radioterapia complementaria cuando el informe de patología señale márgenes de resección quirúrgica comprometidos, enfermedad ganglionar metastásica a más de un ganglio o enfermedad ganglionar extracapsular.

Estado III

En tumores T3N0 se recomienda resección combinada orocervical tipo “*pull through*”, margen de 1,5 cm y biopsia por congelación intraoperatoria de los bordes de resección, acompañada de disección radical modificada de cuello al grupo ganglionar V. La reconstrucción incluye múltiples opciones como cierre primario, colgajos pediculados o colgajos libres.

Entre los pacientes con tumores T3, 77% presentan metástasis ganglionares ocultas. En estados III por N1, se recomienda realizar disección radical de cuello.

Se administra radioterapia complementaria cuando el informe de patología indique márgenes de resección quirúrgica comprometidos, tumor histológicamente mal diferenciado, enfermedad ganglionar metastásica a más de un ganglio o enfermedad ganglionar extracapsular.

Estado IV

En tumores T4 N0 M0 se recomienda resección combinada orocervical tipo “*pull through*”, margen de 1,5 cm y biopsia por congelación intraoperatoria de los bordes de resección, acompañada de disección radical modificada tipo II (disección niveles I–V, preservando el nervio accesorio del espinal y la vena yugular interna). La reconstrucción incluye colgajos pediculados o colgajos libres.

En todo paciente en estado IV se recomienda realizar radioterapia complementaria postoperatoria.

Cualquier T N2 M0, cualquier T N3 M0: se recomienda resección combinada orocervical tipo “*pull through*”, margen de 1,5 cm y biopsia por congelación intraoperatoria de los bordes de resección, acompañada de disección radical clásica. La reconstrucción incluye colgajos pediculados o colgajos libres.

Cualquier T, cualquier N M1: se recomienda manejo paliativo con radioterapia. La quimioterapia puede emplearse como radiosensibilizador.

Para administrar quimioterapia se deben considerar la condición general del paciente, los efectos colaterales y la eficacia potencial.

Disecciones de cuello

- a. **Disección radical de cuello:** Es el procedimiento básico estándar para la linfadenectomía radical de cuello y cualquier otro es una modificación de este procedimiento. En la disección radical de cuello se resecan los grupos ganglionares de los grupos I al V sin preservar el nervio accesorio del espinal, vena yugular ni músculo esternocleidomastoideo.

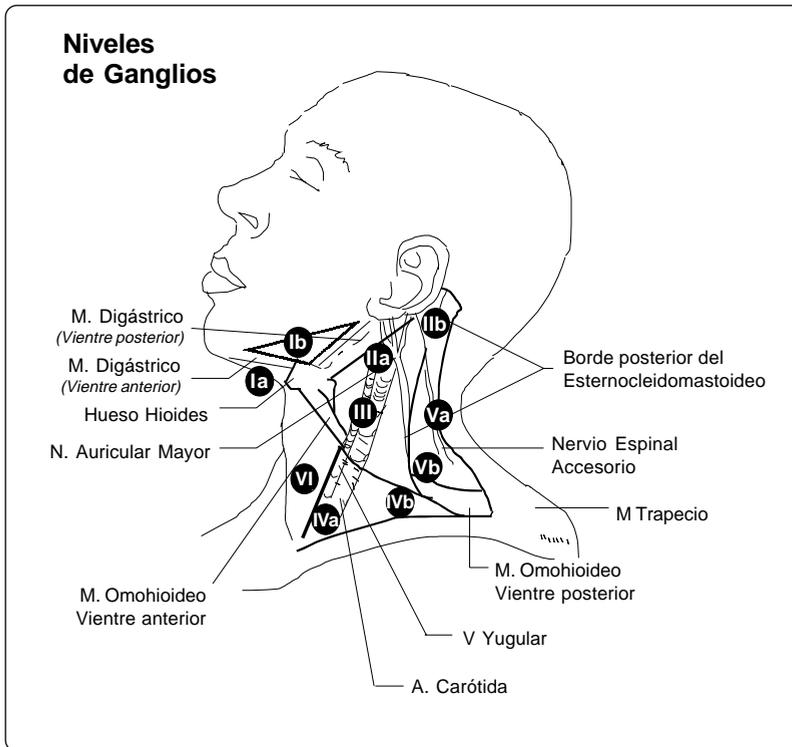
Se indica básicamente cuando hay presencia de adenopatías con compromiso extracapsular y de estructuras vecinas.

- b. **Disección radical modificada de cuello:** También se conoce como disección funcional del cuello; en este procedimiento se retiran los grupos ganglionares del I al V, preservando estructuras no linfáticas como el nervio accesorio del espinal (NAE), la vena yugular (VY) y el músculo esternocleidomastoideo (MECM). Se subclasifican según las estructuras preservadas:

- Tipo I: Preservación NAE
- Tipo II: Preservación NAE, VY
- Tipo III: Preservación NAE, VY, MECM

- c. **Disección selectiva de cuello:** Se practica en pacientes con cuello negativo y con riesgo de metástasis linfáticas tempranas, según la localización del tumor primario. Este tipo de disecciones ha sido trabajada y propuesta por el grupo del MD Anderson. El propósito es la preservación estética y funcional de estructuras relevantes.

Disección supraomohiidea: Remoción de los grupos ganglionares I II III, preservando el nervio accesorio del espinal.



Radioterapia

Lesiones T1 y T2

Lesiones pequeñas, bien definidas, las cuales involucran la punta o el borde anterolateral de la lengua pueden ser controladas con resección quirúrgica transoral o con radioterapia. Sin embargo en nuestro grupo se prefiere resección quirúrgica por su baja morbilidad.

La radioterapia se prefiere en lesiones pequeñas, de localización posterior, pobremente definidas e inaccesibles para el cirujano a través del abordaje transoral. La dosis está entre 56-60 Gy, durante 6 a 7 semanas.

Lesiones T3 y T4

Las lesiones tumorales avanzadas, con compromiso muscular profundo, usualmente se acompañan de metástasis cervicales y deben ser tratadas con radioterapia. El manejo ideal es la combinación de cirugía con radioterapia postoperatoria.

Técnica para administrar radioterapia

Es importante la higiene oral y la evaluación odontológica previa a la radioterapia. La técnica más usada es la de los campos laterales opuestos, con inclusión de la parte superior del cuello. Cuando las lesiones son pequeñas y el cuello es N0, el volumen de

irradiación incluye los ganglios subdigástricos, submentonianos y submandibulares. La laringe es excluida del campo de tratamiento. Se debe utilizar un dispositivo intraoral especial para deprimir la lengua hacia abajo y proteger la piel y el tejido celular subcutáneo, para prevenir el edema y la fibrosis tardía. El límite posterior del campo es 2 cm detrás del músculo esternocleidomastoideo, y el inferior limita con el cartílago tiroides.

Cuando el compromiso cervical es importante, puede requerirse la inclusión de los grupos ganglionares IV y V. Si la cadena cervical posterior lo amerita, la irradiación debe llevarse a 4.500 cGy, con exclusión medular. Si se requiere incluir el cuello inferior, estos ganglios se tratan por un campo anterior, con protección laríngea.

Todos estos esquemas requieren la simulación de los campos de radiación, la verificación semanal y el manejo con inmovilizador y protecciones personalizadas.

El cono intraoral y los implante intersticiales pueden ser utilizados bajo estrictos criterios de inclusión y por protocolo multidisciplinario del Instituto Nacional de Cancerología.

Quimioterapia

El papel de la quimioterapia en los cánceres de la cavidad oral y en especial de lengua, no está definido. Los cánceres en estados tempranos rara vez se manejan con quimioterapia, pues el control es excelente con cirugía, radioterapia o la combinación de los dos métodos.

Pacientes con extenso compromiso local o enfermedad metastásica a distancia, en quienes las tasas de supervivencia son muy bajas, pueden ser candidatos para quimioterapia. Es importante en estos casos contemplar varios factores para iniciar el tratamiento, como la condición general del paciente, la eficacia potencial y los efectos secundarios.

La quimioterapia puede ser usada con propósito paliativo o curativo; también puede ser usada sola o con otras formas de terapia adyuvante.

El cisplatino y el 5-fluorouracilo son los agentes más utilizados en el cáncer escamocelular de cabeza y cuello, con respuestas que oscilan entre el 30% y el 35% y supervivencia para enfermedad metastásica de 6 meses en promedio.

PRONÓSTICO

El pronóstico en el carcinoma de lengua está influenciado por la profundidad tumoral mayor de 4 mm, la invasión perineural y vascular.

Los tumores pobremente diferenciados tienen una alta incidencia de enfermedad metastásica. La incidencia de metástasis cervicales es del orden de 40%. La causa más común de muerte en paciente con carcinoma de lengua oral es la recaída local-regional.

La tasas de supervivencia en lesiones menores de 4 cm de diámetro es de 70-80% a 3 años; en lesiones mayores de 4 cm, la supervivencia es de 40-50%.

En pacientes menores 40 años el tumor suele presentarse en forma más agresiva, sin que se conozca la causa. El 57% de estos pacientes desarrolla recaída local-regional, y el 47% muere por su enfermedad.

El 30% de los pacientes puede desarrollar un segundo cáncer primario. Cuando se presentan metástasis a distancia, éstas en su gran mayoría ocurren en el pulmón.

La supervivencia a 5 años para el estado I es de 90%; para el estado II, 72%; para el estado III, 54%; y para estado IV, 34%.

SEGUIMIENTO

La causa más frecuente de muerte en estos pacientes es la recaída local o regional, por lo cual es importante practicar seguimiento cuidadoso con el fin de detectar en forma temprana la persistencia o la recaída.

Se recomiendan controles cada dos meses durante los dos primeros años, cada tres meses en el tercer año, cada 6 meses, hasta completar 5 años y posteriormente, cada año. Los controles deben incluir radiografía de tórax una vez al año. En caso de sospecha en el examen físico, se debe practicar biopsia de la zona dudosa.

Durante los controles puede ser difícil detectar enfermedad recurrente en forma precoz, especialmente cuando los pacientes han recibido manejo complementario con radioterapia. Si el paciente presenta dolor, ello debe ser considerado como signo temprano de recaída, y debe ser llevado a biopsia y a estudios por TAC de la zona.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. BATSAKIS JG. Pathology of tumors of the oral cavity. En: Cancer of the Head and Neck. Myers EN , Suen JY (eds). WB Saunders Company. Philadelphia, 1996
2. BEENKEN SW, KRONTRAS H, MADDOX WA, ET AL. T1 and T2 squamous cell carcinoma of the oral tongue: Prognostic factors and the role of elective lymph node dissection. Head & Neck March:124, 1999.
3. BOURHIS J, PIGNON JP. Meta-analysis in head and neck squamous cell carcinoma. Hematol/Oncol Clin North Am 13:769, 1999.
4. BRENTANI RR, KOWALSKI LP, SOARES JF, ET AL. Results of a prospective trial on elective modified radical classical versus supraomohyoid neck dissection in the management of oral squamous carcinoma. Am J Surg 176:422, 1998.
5. BYERS RM, EL-NAGGAR AK, LEE Y-Y, ET AL. Can we detect or predict the presence of occult nodal metastases in patients with squamous carcinoma of the oral tongue? Head & Neck March:138, 1998.
6. CERNEA C, MONTENEGRO F, CASTRO I, ET AL. Prognostic significance of lymph node reactivity in the control of pathologic negative node squamous cell carcinomas of the oral cavity. Am J Surg 174:548, 1997.
7. DeSANTO LW, JOHNSON JT, MILLION RR. Cost-effective management of T1N0 carcinoma of the tongue. Head & Neck Nov: 573, 1996.
8. DON DM, ANZAI Y, LUFKIN RB, ET AL. Evaluation of cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck. Laryngoscope 105:669, 1995.
9. FRANCESCO D, GUPTA R, SPIRO RH, SHAH JP. Improved survival in the treatment of squamous carcinoma of the oral tongue. Am J Surg 166:360, 1993.
10. GAY J. Standardization of neck dissection. Nomenclature. Head & Neck Surg . November:75, 1987.
11. GLUCKMAN JL, PAVELIC ZP, WELKOBORSKY H-J, ET AL. Prognostic indicators for squamous cell carcinoma of the oral cavity: A clinicopathologic correlation. Laryngoscope 107:1239, 1997.
12. HADDADIN KJ, SOUTAR DS, OLIVER RJ, ET AL. Improved survival for patients with clinically T1/T2,NO tongue tumors undergoig a prophylactic neck dissection. Head & Neck September: 517, 1999.

13. HERRERA A, CADENA E, POSSO H, OLIVEROS G. Evaluación de las disecciones electivas del cuello en el manejo del cáncer temprano de lengua y piso de la boca. Instituto Nacional de Cancerología. Santafé de Bogotá. Agosto 1998. Inédito.
14. HOUCK JR, MEDINA JE. Management of cervical lymph nodes in squamous carcinomas of head and neck. *Sem Surg Oncol* 11:228, 1995.
15. HOLT RG. Lip tumors. En: *Cancer of the head and neck*. Myers EN , Suen JY (eds). WB Saunders Company. Philadelphia, 1996
16. JESSE RH, BALLNTYNE AJ, LARSON D. Radical or modified neck dissection: A therapeutic dilemma. *Am J Surg* 136:516,1978.
17. KERREBIJN JDF, FREEMAN JL, IRISH JC, ET AL. Supraomohyoid neck dissection. Is it diagnostic or therapeutic? *Head & Neck* January: 39, 1999.
18. KHATTAB J, URBE SG. Chemotherapy in head and neck cancer. Overview of newer agents. *Hematol Oncol Clin North Am* 13:753, 1999.
19. MAJOUFRE C, FAUCHER A, LAROCHE C, ET AL. Supraomohyoid neck dissection in cancer of oral cavity. *Am J Surg* 178:73, 1999.
20. MILLON RR, CASSISI NJ, MANCUSO AA. Oral cavity. En: *Management of head and neck cancer a multidisciplinary approach*. Million RR, Cassisi NJ (eds). JB Lippincott Company. Philadelphia, 1996.
21. PARSONS JT, MILLION RR. Radiation therapy of tumors of the oral cavity. In: *Cancer of the head and neck*. Myers EN, Suen JY (eds). WB Saunders Company. Philadelphia, 1996.
22. PERSKY MS, LAGMAY VM. Treatment of the clinically negative neck in oral squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 109:1160, 1999.
23. PERSKY MS, LAGMAY VM. Treatment of the clinically negative neck in oral squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 109:1160, 1999.
24. RUBRIGHT WC, HOFFMAN HT, LYNCH CF, ET AL. Risk factors for advanced-stage oral cavity cancer. *Arch Otol Rhinol Laryngol* 122:621, 1996.
25. SHINGAKY S, SUSUKY I, NAKAJIMA T, ET AL. Evaluation of histopathologic parameters in predicting cervical lymph node metastasis of oral and oropharyngeal carcinomas. *Oral Surg* 66:683, 1988.
26. SINARD RJ, NEETERVILLE JL, GARRETT CG, OSSOFF RH. Cancer of the larynx. In: *Cancer of the head and neck*. Myers EN, Suen JY (eds). WB Saunders Company. Philadelphia, 1996
27. SPIRO RH, GUILLAMONDEGUI O JR, PAULINO AF. Pattern of invasion and margin assessment in patients with oral tongue cancer. *Head & Neck* August:408, 1999.
28. SUEN JY, STERN SJ. Cancer of the neck. En: *Cancer of the head and neck*. Myers EN , Suen JY (eds). WB Saunders Company. Philadelphia, 1996
29. UICC. Union International Contra el Cáncer. Atlas TNM. Guía ilustrada de la clasificación TNM/pTNM de los tumores malignos. 4ª Edición. Editado por P Hermanek, RVP Hutter, LH Sobin, G Wagner, Ch Wittekind. Springer-Verlag Ibérica SA. Barcelona, 1998.

SISTEMA DIGESTIVO

- Cáncer de ano
- Cáncer colorectal
- Cáncer de esófago
- Cáncer gástrico
- Cáncer de páncreas

CANCER DE ANO

El cáncer del ano es una entidad poco frecuente. En los países desarrollados representa sólo el 3 a 4% de todos los cánceres del tracto digestivo inferior. Sin embargo, en una revisión de 15 años, efectuada en el Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá, representó el 18% (Uribe y Rey, 1983).

Es importante diferenciar el carcinoma del *margen anal* u *orificio anal*, del carcinoma del *canal anal*, siendo este último de peor pronóstico.

La variedad histológica más común es el carcinoma escamoso, o carcinoma epidermoide. Son bastante menos frecuentes los carcinomas basaloides y los adenocarcinomas; éstos se derivan de glándulas anales adyacentes a las criptas.

Lesiones premalignas

Existe la tendencia a asociar las entidades inflamatorias crónicas de la región anorectal con el carcinoma de la región anal, sin que tal patogénesis haya sido comprobada en forma clara. Son entidades que pueden confundir y retardar el diagnóstico de una lesión neoplásica en esta zona.

Se ha establecido la asociación de los condilomas acuminados con los carcinomas anales. Los tumores involucrados fueron perianales. También se ha señalado que las fístulas crónicas pueden malignizarse.

El número creciente de informes de casos de tumores malignos de la región anorectal en pacientes homosexuales, sugieren que estos carcinomas pueden ser causados por un agente viral transmisible, al igual que el del cuello uterino, para explicar la predisposición del epitelio de la región anal al desarrollo del cáncer.

ANATOMÍA

Los 2/3 superiores del canal anal (25 mm) son derivados embriológicamente de la parte caudal del intestino. Es decir, tienen origen endodérmico, mientras los del 1/3 inferior (13 mm), o sea los del orificio o reborde anal se derivan del proctodermo, que es una invaginación del ectodermo a nivel de la membrana anal. La unión del epitelio derivado del proctodermo forma con el endodermo la línea pectínea, que es un vestigio de la membrana anal, la cual se deriva de la membrana cloacal. Distal a la línea pectínea está el pecten anal, una zona violácea que mide cerca de un centímetro de longitud, cuyo límite inferior es la línea interesfinteriana o línea de Hilton.

El epitelio columnar simple, de origen endodérmico, origina la superficie mucosa del recto y se extiende hacia la línea pectínea, convirtiéndose en cuboidal, que cambia progresivamente hacia un epitelio transicional. La zona transicional varía entre 6 y 12 mm de longitud; está ubicada próximamente a la línea pectínea y es la región en la cual se originan los carcinomas cloacogénicos.

El margen anal es una zona de 5 cm de radio, distal del borde anal.

SÍNTOMAS

Los síntomas predominantes son sangrado, dolor, sensación de masa y tenesmo. Los síntomas de este tumor son similares a los que ocasionan entidades benignas de la región anorectal, lo cual hace que en ocasiones se retarde el diagnóstico. Ulceraciones menores o vegetaciones verrucosas deben hacer sospechar una lesión maligna. En tal situación la biopsia es imprescindible.

FACTORES PRÓNOTICOS

Los factores pronósticos principales son la profundidad, el sitio (canal anal en oposición a la piel perianal), el tamaño (los tumores primarios menores de 2 cm tienen un mejor pronóstico), el grado de diferenciación (los tumores bien diferenciados tienen pronóstico más favorable que los tumores indiferenciados), el compromiso de la circunferencia anal (60% de los tumores de nuestra revisión, comprometían más del 75% de la circunferencia anal). La supervivencia fue de 43 meses en los tumores con compromiso del 25% y de 10,5 meses en aquellos que tuvieron un compromiso del 100%). Otro factor pronóstico es la presencia de compromiso ganglionar.

En una revisión, por Oliveros y cols. del Instituto Nacional de Cancerología, el 47% de los tumores medía más de 6 cm en el momento del diagnóstico. La supervivencia apareció inversamente proporcional al tamaño de la lesión, siendo de 5,9 meses para los mayores de 6 cm y de 30,8 meses para los tumores menores de 3 cm.

CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA DE LOS TUMORES MALIGNOS DEL CANAL ANAL (OMS)

El carcinoma de la región anal puede originarse en cualquiera de los constituyentes histológicos propios de esta zona y 70-80% de todos los tumores anales corresponde a carcinoma escamocelular. La mayoría de los carcinomas escamocelulares que se originan por encima de la línea pectínea son pobremente diferenciados y contienen poca queratina, mientras que los de la parte distal del canal anal son usualmente productores de queratina, más diferenciados y de mejor pronóstico.

El carcinoma cloacogénico es un tumor poco frecuente de la región ano-rectal que se origina en un remanente de la membrana cloacal.

El adenocarcinoma del canal anal es raro y su histogénesis es debatida. Se ha sostenido que los adenocarcinomas de los tejidos peri-rectales sin ninguna evidencia del tumor primario en el recto se originan en trayectos fistulosos.

El melanoma anal representa el 1,6% de todos los melanomas, el 1% de todos los carcinomas anales y el 0,2% de los tumores ano-rectales. En más de la mitad de los pacientes se encuentran metástasis en el momento de la primera consulta y, por lo tanto, la resección abdominoperineal usualmente no está indicada.

Hay otro tipo de tumores de baja frecuencia, tales como el carcinoma de células basales, la enfermedad de Paget, la enfermedad de Bowen y otros aún más raros, como linfosarcoma, leiomiomas, rabdomiosarcoma, hemangiopericitoma y hemangioendotelioma.

El Paget perianal es un adenocarcinoma intraepitelial que se asocia hasta en un 70% con un adenocarcinoma del recto.

Tumores epiteliales

Carcinoma escamoso

- Célula grande queratinizante
- Célula grande no queratinizante (trasicional, antes cloacogénico)
- Basaloide (antes cloacogénico)
- Célula pequeña

Adenocarcinoma

- Tipo rectal intestinal
- Originada en glándulas anales
- Originada en fístulas

Carcinoma neuroendocrino

- Célula pequeña (avena)
- Célula grande
- Célula intermedia

No epiteliales

- Sarcomas
- Hematolinfoides
- Melanomas

CLASIFICACIÓN

La clasificación de los tumores del canal anal ha sido descrita por el Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer (AJCC) y la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC,1998). Los tumores del margen anal se clasifican junto con los tumores de la piel.

Tumor primario

- TX** No se puede establecer el tumor primario
- T0** No hay evidencia de tumor primario
- Tis** Carcinoma *in situ*
- T1:** Tumor de 2 cm o menos en su mayor dimensión
- T2:** Tumor mayor de 2 cm pero no más de 5 cm en su mayor dimensión
- T3:** Tumor mayor de 5 cm en su mayor dimensión
- T4:** Tumor de cualquier tamaño, que invade órganos adyacentes, por ejemplo vagina, uretra, vejiga.

Ganglios inguinales

- NX:** No pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales
- NO:** No hay metástasis a ganglios linfáticos regionales

- N1:** Metástasis en ganglios linfáticos perirectales
N2: Metástasis en ganglios linfáticos iliacos, inguinales, unilaterales
N3: Metástasis en ganglios linfáticos perirectales e inguinales y/o ganglios iliacos y/o ganglios inguinales bilaterales

Metástasis

- MX:** No puede evaluarse las metástasis
M0: No hay metástasis
M1: Hay metástasis a distancia

ESTADIFICACIÓN

ESTADO 0	Tis, N0 , M0
ESTADO I	T1, N0 , M0
ESTADO II	T2, N0, M0 T3, N0, M0
ESTADO IIIA	T1, N1, M0 T2, N1, M0 T3, N1, M0 T4, N0, M0
ESTADO IIB	T4, N1, M0 CUALQUIER T, N2 , M0 CUALQUIER T, N3, M0
ESTADO IV	CUALQUIER T, CUALQUIER N, M1

TRATAMIENTO

Desde 1975 han ocurrido cambios importantes en el manejo del cáncer del ano, orientados a preservar la función anorectal. La radioterapia combinada con quimioterapia ha mostrado resultados muy favorables, relegando la cirugía para tumores avanzados o persistentes.

El tratamiento de cáncer anal es diferente para los carcinomas del canal anal a los del orificio anal.

El tratamiento es de tres tipos:

- Cirugía
- Radioterapia
- Quimioterapia

En nuestra institución, como en muchos centros, sistemáticamente se irradiaban todos los pacientes con carcinoma escamocelular del canal anal. La cirugía se utilizaba como un procedimiento complementario. También la resección abdominoperineal fue, por mucho tiempo, el tratamiento de elección para estos tumores. La quimioterapia se utilizó en casos de recurrencia o de metástasis a los ganglios inguinales.

En 1974 Nigro comenzó a utilizar la radioterapia pélvica más 5 FU y mitomicina, demostrando que la combinación de radioterapia y quimioterapia eran tan efectiva como la cirugía radical. La dosis de radioterapia administrada durante 21 días, fue de 3000 cGy, dando simultáneamente 5 FU en los días 1 al 4, y repitiendo en los días 28 a 31. Además, se agregaba mitomicina el primer día, con la intención de disminuir la extensión de la enfermedad, para una resección posterior con cirugía radical. A su vez, la quimioterapia permitía el uso de la radioterapia en forma menos intensiva. Al parecer, la quimioterapia sensibiliza las células tumorales, facilitando una mejor acción de la radioterapia.

En el esquema de Nigro, si hay tumor residual, se hace resección abdominoperineal (RAP) a las 6 semanas de haber complementado el ciclo de radioquimioterapia combinada y sincrónica. En ausencia de tumor residual macroscópico, se practica biopsia de la cicatriz, y si ésta es negativa se procede con vigilancia y seguimiento riguroso.

En resumen, en el carcinoma del canal anal se prefiere el tratamiento combinado y sincrónico con radioterapia y quimioterapia, reservando la RAP para los pacientes con enfermedad residual macroscópica o microscópica y para los que desarrollan recurrencia.

Los carcinomas del orificio o reborde anal y de la región perianal generalmente son tumores escamocelulares bien diferenciados y de pequeño tamaño, y las metástasis ganglionares son poco frecuentes. Algunos se presentan como lesiones ulceradas extensas y profundas. La resección local amplia es el tratamiento usual. La RAP se requiere en casos de tumores perianales muy grandes. También debe considerarse, en tal situación y si se quiere conservar la función anal, la radioterapia sola o combinada con quimioterapia.

Los melanomas son tratados mediante resección quirúrgica, incluyendo linfadenectomía terapéutica en casos debidamente seleccionados.

En una revisión en el Instituto Nacional de Cancerología, 40% de los pacientes presentaba compromiso ganglionar en el momento del diagnóstico. Lo aceptado universalmente para el tratamiento de los ganglios inguinales positivos es la disección ganglionar. Se recomienda practicar citología aspirativa en caso de ganglios sospechosos, y no recurrir a biopsia ganglionar.

A pesar de los buenos resultados de la quimioterapia con 5 FU y mitomicina combinada con radioterapia, existen otras situaciones clínicas especiales que hacen necesario plantear las siguientes alternativas de tratamiento.

Tumores pequeños de la piel perianal o del margen anal que no complican el esfínter del ano, pueden ser tratados adecuadamente con resección local.

Algunos tumores son candidatos para irradiación intersticial.

La resección radical está reservada para el cáncer residual o recurrente en el canal anal, después de terapia no quirúrgica.

La presencia de ganglios inguinales, es un signo ominoso, aunque la curación de la enfermedad en esta etapa es posible. En los estados III, la quimioterapia combinada con radioterapia con resección quirúrgica de la enfermedad residual y disección de los ganglios inguinales residuales o recurrentes, es la mejor alternativa.

En el estado IV la paliación de los síntomas causados por la lesión primaria es de gran importancia. Según el caso individual, se deben considerar las siguientes opciones, solas o combinadas: cirugía paliativa, irradiación paliativa, quimioterapia más radioterapia paliativas.

Las recaídas locales después de tratamiento, ya sea con radioterapia y quimioterapia o con cirugía como tratamiento primario, pueden ser controladas efectivamente en un número sustancial de pacientes con tratamiento alternativo (resección quirúrgica después de radiación y quimioterapia, y viceversa).

SEGUIMIENTO

Luego del tratamiento, los pacientes deben ser controlados cada tres meses durante el primer año. Se debe realizar biopsia de la cicatriz de la lesión a los dos meses de finalizado el tratamiento y en el momento en que exista lesión sospechosa, previa ultrasonografía rectal. En caso de sospecha de compromiso ganglionar inguinal, realizar biopsia por aspiración.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. ANDREONI B. Neoplasia del ano. En: Manual de Oncología Quirúrgica. B. Salvadori, V Staudacher, A Arrighi, A Costa, B Andreoni (eds). Librería El Ateneo Editorial. Buenos Aires, 1991.
2. CUMMINGS BJ. Current management of epidermoid carcinoma of the anal canal. *Gastroenterol Clin North Am* 16:125 1982
3. ESCOBAR J. Enfermedades del Colon Recto y Ano. Bogotá, Vórtice Editores, 1982. P. 123-43.
4. FENGER C. Histology of the anal canal. *Am J Surg Pathol* 12:41, 1988.
5. FUCHSHUBER PR, RODRIGUEZ-BIGAS M, WEBER T, PETRELLI NJ. Anal canal and perianal epidermoid cancers. *J Am Coll Surg*; 185:494-505, 1997.
6. NIGRO ND. An evaluation of combined therapy for squamous cell cancer of the anal canal. *Dis Colon Rectum* 27:763, 1984.
7. NIGRO ND. Multidisciplinary management of cancer of the anus. *World J Surg*; 11: 446, 1987.
8. OLIVEROS R, REY C, OLARTE H Y COLS. Carcinoma del ano: experiencia con 82 pacientes. *Rev Col Cirugía* 5:139 1990.
9. QUAN SQ. Anal and para-anal tumors. *Surg Clin North Am* 1978; 58:598-603.
10. URIBE CG, REY C. Cancer del colon, recto y ano: revisión de 15 años. Instituto Nacional de Cancerología, 1983. Biblioteca INC (inédito).
11. SALMON R ET AL. Treatment of epidermoid anal canal cancer. *Am J Surg*; 147: 43, 1984
12. UICC. Union Internationale Contra el Cancer. Atlas TNM. Guía ilustrada de la clasificación TNM/pTNM de los tumores malignos. 4ª Edición. Editado por P Hermanek, RVP Hutter, LH Sobin, G Wagner, Ch Wittekind. Springer-Verlag Ibérica SA. Barcelona, 1998.

CANCER COLO-RECTAL

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia del cáncer colo-rectal es mayor en los países industrializados. Es la segunda causa de muerte por cáncer en Estados Unidos, Canadá, Reino Unido y en la mayoría de los países occidentales. Su frecuencia aumenta con la edad, y es más frecuente en individuos de 60 a 65 años.

Estudios de familias de inmigrantes chinos y japoneses a los Estados Unidos muestran un incremento de hasta 4 veces el riesgo de cáncer de colon y se presume que sea causado por la adopción de una dieta al estilo occidental.

En el Instituto Nacional de Cancerología en 1998 se trataron 272 casos nuevos de cáncer colo-rectal, con una mayor incidencia de cancer rectal. El hecho de recibir más frecuentemente pacientes con carcinoma de recto que de los demás segmentos del colon, lo atribuimos a que la mayoría de los centros hospitalarios remiten con mayor frecuencia pacientes con patología de manejo complejo, como lo es el cáncer rectal.

FACTORES DE RIESGO

Está comprobado que existen factores dietéticos que se correlacionan con un riesgo aumentado de desarrollo del cáncer colo-rectal, tales como alto consumo de grasas de origen animal, alta ingestión de carne roja, alimentos con elevado contenido de colesterol y consumo de carbohidratos refinados.

La hipótesis de Burkitt en 1971 en la que postula que los bajos niveles de fibra en la dieta de países industrializados incrementa el riesgo de cáncer de colon se planteó al observar que en ciertas regiones de Africa donde el consumo de fibra y el volumen fecal fueron altos, los índices de cáncer colo-rectal eran casi inexistentes. El consumo de fibra, especialmente procedente de frutas y vegetales, más que la de cereales se ha asociado con un bajo riesgo de cáncer colo-rectal. El suplemento de calcio puede disminuir el riesgo de formación de pólipos y cáncer en pacientes de alto riesgo.

El consumo de ciertas vitaminas tales como A, C, D, E y de micronutrientes como el selenio, se asocia con un menor riesgo de cáncer colo-rectal.

La mucosa colónica está expuesta a varios factores en el medio ambiente luminal (alimentos, vitaminas, minerales, sales biliares, etc.), influencia hormonal (altos niveles de gastrina) y factores genéticos incluyendo mutación del gen *ras*, delección del gen P53 sobre el cromosoma 17, cuya interacción facilita la aparición del cáncer colo-rectal.

ETIOLOGÍA

El cáncer de colon esporádico es más frecuente, en tanto que solamente 5% o menos de los casos se atribuyen a factores hereditarios como la Poliposis Múltiple Familiar y el Carcinoma Heredado no Polipoide o Síndrome de Lynch I y II.

Los síndromes de pólipos adenomatosos incluyen:

- Poliposis adenomatosa familiar
- Síndrome de Gardner
- Síndrome de Turcot

Estos síndromes son enfermedades hereditarias con carácter autosómico dominante de alta penetración, con alto riesgo de cáncer colo-rectal.

Poliposis adenomatosa familiar

Fue el primer síndrome polipoide descrito. Se caracteriza por la presencia de más de 100 pólipos en el colon. Se hereda con carácter autosómico dominante con penetrancia casi completa, cuya frecuencia se estima en 1 caso por cada 8.300 nacimientos, y presenta delección del brazo del cromosoma 5. Se manifiesta clínicamente por pólipos, generalmente pequeños, que tapizan todo el colon, de tipo adenomatoso y ocasionalmente vellosos. Aparecen después de los 10 años de edad y se calcula que en el 80% de los casos se han manifestado a los 25 años.

Todos los pacientes no tratados desarrollarán cáncer del colon, evento que ocurre en promedio a los 39 años de edad.

Al igual que en el síndrome de Gardner, pueden detectarse pólipos en estómago y duodeno, también con potencialidad para transformación maligna.

Síndrome de Gardner

Descrito en 1950, es una enfermedad heredada, con carácter autosómico dominante, con una penetrancia virtual del 100%.

Es una anomalía familiar que se manifiesta por múltiples adenomas del colon y cáncer colónico familiar, con anomalías benignas extraintestinales que incluyen osteomas del cráneo y mandíbula, múltiples quistes epidérmicos y otras alteraciones cutáneas, anomalías dentarias y tumores desmoides.

Se estima una incidencia de 1 caso por cada 14.025 nacimientos. Se encuentran pólipos adenomatosos que se inician a una edad similar a la de la poliposis adenomatosa familiar y al igual que en esta última, el riesgo de cáncer de colon está presente en todos los individuos afectados por la enfermedad.

A pesar de haberse descrito inicialmente la presencia de pólipos en el tracto digestivo superior, no es exclusivo de esta enfermedad porque, como se mencionó anteriormente, también están presentes en la poliposis adenomatosa familiar.

Las manifestaciones extraintestinales generalmente preceden al desarrollo de la poliposis colónica. Los osteomas usualmente requieren tratamiento quirúrgico.

Síndrome de Turcot

Se denomina así a la asociación de pólipos adenomatosos del colon con la presencia de tumores del sistema nervioso central, lo cual se hereda con carácter autosómico recesivo.

Síndrome de Peutz-Jeghers

Es una enfermedad rara, hereditaria, con carácter autosómico dominante, que se caracteriza por la presencia de pólipos hamartomatosos del tracto gastrointestinal, asociados con manchas melánicas, predominantemente en los labios y la mucosa oral.

Los pólipos ocurren más frecuentemente en el intestino delgado y menos comúnmente en estómago y colon. Aparecen en los primeros años de vida y se hacen sintomáticos en la tercera década.

Se ha considerado siempre como una enfermedad benigna. Sin embargo, hay evidencia acumulada que demuestra riesgo de cáncer hasta en 12% de los pacientes. Dichos tumores malignos se localizan en su orden en el ileon, yeyuno y colon.

Carcinoma hereditario no polipide (síndrome de Lynch I y II)

Es un desorden hereditario con carácter autosómico dominante con tendencia a desarrollar tempranamente cáncer de colon, sin la presencia de múltiples pólipos.

Se manifiesta en personas jóvenes, con predilección por el colon derecho en el 70% de los casos. Frecuentemente hay cáncer sincrónico o metacrónico del colon y recto.

Se cree que este padecimiento es responsable del 4 al 6% de todos los casos de cáncer colo-rectal, porcentaje que probablemente sea mayor por el hecho frecuente de no conocer adecuadamente todos los antecedentes familiares de los pacientes.

En el síndrome de Lynch I se encuentra carcinoma de colon no asociado con tumores de otras localizaciones, mientras que en el síndrome de Lynch II el cáncer de colon se asocia con un alto riesgo de desarrollar cáncer de endometrio, ovario, páncreas, riñón, seno y de otros sitios.

OTROS FACTORES DE RIESGO

Colitis ulcerativa

Pacientes con colitis ulcerativa en fase activa de 10 años de evolución tienen alto riesgo de desarrollar carcinoma colo-rectal.

Enfermedad de Crohn

Existe riesgo de cáncer de colon y de intestino delgado en esta enfermedad, aunque con una frecuencia menor que en la colitis ulcerativa.

Intestino irradiado

Existe un riesgo mayor de cáncer colo-rectal en el intestino que ha sido expuesto a irradiaciones actínicas.

Tumor ginecológico previo

Existe alguna evidencia que sugiere que las mujeres que han padecido cáncer de seno y tumores de endometrio y ovario tienen un riesgo mayor de desarrollar carcinoma colo-rectal y por lo tanto requieren vigilancia.

Colecistectomía

Existen informes contradictorios sobre el riesgo de alteración del metabolismo de sales biliares que podrían aumentar el riesgo de cáncer de colon, pero los resultados no son concluyentes.

HISTOPATOLOGÍA

Aproximadamente el 98% de todos los tumores malignos del intestino grueso son adenocarcinomas. La clasificación propuesta por la Organización Mundial de la Salud (WHO 1976) es la siguiente:

Carcinomas

- Adenocarcinomas sin otra especificación (bien, moderadamente, mal diferenciado).
- Adenocarcinoma mucinoso o coloide (con componente mucinoso mayor del 50%)
- Carcinoma con células en anillo de sello (con componente con células en anillo de sello mayor del 50%)
- Carcinoma adenoescamoso
- Carcinoma indiferenciado de células pequeñas (células en avena).
- Carcinoma indiferenciado
- Otros tipos

Tumor Carcinoide

Linfoma Maligno

Otros Tumores

- Melanoma
- Angiosarcoma
- Histiocitoma fibroso maligno
- Carcinosarcoma
- Tumores metastásicos

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se logra con una buena historia clínica, haciendo énfasis en los antecedentes familiares de cáncer, pólipos y otras lesiones premalignas, la sintomatología y un examen físico cuidadoso.

Los síntomas son variables, según la localización del tumor primario, las características anatómicas del colon y la morfología del tumor.

En el colon derecho, que es de mayor calibre, el contenido de la materia fecal es líquido y los tumores generalmente son vegetantes y alcanzan grandes tamaños por crecimiento de tipo expansivo; se manifiestan frecuentemente por sangrado intestinal, casi siempre imperceptible, que conduce a grados variables de anemia, con el cortejo sintomático correspondiente: palidez, fatigabilidad, somnolencia, astenia, adinamia. En el examen físico puede encontrarse masa palpable.

Los tumores localizados en el colon izquierdo, que tiene menor calibre, son tumores de crecimiento predominantemente infiltrativo a manera de “anillo de servilleta” y causan tempranamente fenómenos obstructivos. Es característico encontrar cambios del hábito intestinal con períodos de estreñimiento y diarrea, disminución del calibre de las heces, distensión abdominal, náuseas y vómito en obstrucciones severas y grados variables de sangrado rectal.

En tumores bajos (sigmoide y recto) hay hematoquezia, pujo, tenesmo, sensación de evacuación incompleta y dolor. Ocasionalmente se puede detectar, al igual que en los carcinomas del canal anal, la presencia de masa que protruye a través del ano.

En el examen físico debe hacerse un examen completo que incluya palpación de las regiones ganglionares tanto supraclaviculares como inguinales, palpación abdominal para identificar masas abdominales, visceromegalias, ascitis. Siempre debe practicarse un tacto rectal que permite identificar hasta el 82% de los cánceres y un examen pélvico en la mujer con sospecha de cáncer colo-rectal, para identificar metástasis o sincronismo con tumores ginecológicos.

Confirmación diagnóstica

Para confirmar la sospecha diagnóstica del cáncer colo-rectal, existen estudios que permiten identificar la lesión y tomar muestras para hacer comprobación histológica del tipo de tumor.

Rectosigmoidoscopia

Sigue siendo un método diagnóstico de gran utilidad para el diagnóstico de carcinoma de recto y colon sigmoide. Permite una mejor visualización del tumor primario, tomar biopsias de gran tamaño, que son más representativas, e identificar con mayor exactitud la distancia al reborde anal, de gran importancia para planear el tratamiento quirúrgico con cirugías preservadoras del esfínter anal. Permite visualizar la mucosa hasta 25 cm, donde se encuentra la mayoría de tumores colo-rectales.

Otras de las ventajas de este procedimiento es la utilización de un equipo de relativo bajo costo disponible en la mayoría de los hospitales, y lo realizan los cirujanos generales, bajo cuya responsabilidad está la planeación del tratamiento.

Fibrosigmoidoscopia o sigmoidoscopia flexible

Permite visualizar una mayor longitud del colon, requiere un equipo más costoso y debe ser realizado por un especialista. Es menos incómodo que la rectosigmoidoscopia pero menos exacto en delimitar la distancia al reborde anal.

Colonoscopia

Es el estudio que permite la visualización completa del colon, imprescindible para tomar biopsias de tumores localizados en el colon derecho y permite confirmar o descartar la presencia de tumores sincrónicos del colon, así como estudios de pesquisa y controles postoperatorios.

Sin embargo, en algunos pacientes no siempre es posible avanzar hasta visualizar el ciego, debido a condiciones anatómicas especiales como dolicocolon, flexuras colónicas acentuadas o estenosis secundarias a patologías tales como enfermedad diverticular, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn o tumores estenosantes.

El estudio radiológico del colon por enema de doble contraste es útil para identificar lesiones polipoides, carcinomas y otras patologías. Facilita la planeación de una colonoscopia posterior para la toma de las biopsias.

Ecografía abdominal

Tiene alta sensibilidad para identificar metástasis hepáticas y es el primer estudio que debe realizarse para confirmar metástasis a este nivel. Permite también tomar biopsias guiadas de lesiones sospechosas en el hígado.

Antígeno carcinoembrionario

Descrito en 1965, es una glico-proteína que se encuentra presente en el tejido fetal y de los tumores gastrointestinales, pero no en los tejidos del adulto normal.

Las concentraciones plasmáticas se encuentran elevadas en el carcinoma colo-rectal y en fumadores, colelitiasis, hepatitis crónica y alcohólica, diverticulitis, pancreatitis, falla renal, condición fibroquística del seno. Su falta de especificidad impide su uso como prueba de pesquisa.

La concentración preoperatoria tiene importancia como factor pronóstico y se correlaciona con el tamaño y grado de diferenciación del carcinoma de colon y recto. Los altos niveles se asocian con una menor supervivencia, independientemente del estado de la enfermedad al momento del diagnóstico.

Después de una resección curativa las concentraciones retornan a niveles normales en el mes siguiente. Si se registra una elevación persistente, indica recaída tumoral o enfermedad metastásica.

Tomografía axial computarizada (TAC)

No reemplaza a los estudios radiológicos de contraste como el colon por enema, para el examen de las vísceras huecas. Es de gran utilidad para identificar el compromiso de órganos adyacentes al tumor, la presencia de metástasis hepáticas y el estudio de ganglios regionales, sin olvidar que el diagnóstico de metástasis ganglionares puede dar falsos negativos hasta en el 50% de los casos.

Ultrasonografía endoscópica

El mejor método para evaluar el grado de penetración del tumor en la pared del recto y el compromiso ganglionar adyacente es la ultrasonografía endorectal. Es un procedimiento que requiere de gran experiencia por parte del examinador. Ayuda grandemente en la estadificación preoperatoria de los tumores rectales.

Resonancia magnética

Se menciona la resonancia nuclear magnética como método para diagnóstico del grado de extensión tumoral. Sin embargo, no le encontramos mayor utilidad si se dispone de TAC helicoidal de alta resolución, el cual aporta más o menos la misma información.

CLASIFICACIÓN

La clasificación de Dukes para cáncer de recto fue descrita originalmente en 1932, modificada por Astler y Coller en 1954 y redefinida en 1974 por Gunderson. Fue desarrollada primariamente para determinar el pronóstico y goza aún de una amplia aceptación. Se basa en el grado de infiltración del tumor en la pared del colon, compromiso ganglionar y metástasis. Incluye los estados clínicos siguientes:

ESTADO A: Tumor localizado a la mucosa.

ESTADO B1: Tumor penetra hasta la muscular propia, sin sobrepasarla y sin metástasis ganglionares.

ESTADO B2: Tumor que sobrepasa la muscular propia y puede comprometer hasta la grasa pericólica, sin metástasis ganglionares.

ESTADO B3: Tumor presenta adherencias o invasión a órganos o estructuras adyacentes, sin metástasis ganglionares.

ESTADOS

C1 C2 Y C3 Tumor muestra compromiso de la pared al igual que en los estados B1 B2 y B3 respectivamente, con compromiso tumoral ganglionar.

ESTADO D: Metástasis a distancia.

Este último estado fue introducido por Turnbull en 1967 y ha permanecido sin modificaciones.

CLASIFICACIÓN TNM

La clasificación TNM de la Unión Internacional contra el Cáncer (UICC 1998) es la siguiente:

TUMOR PRIMARIO

TX El tumor primario no puede ser evaluado.

TO No hay evidencia de tumor primario.

Tis Carcinoma "*in situ*".

T1 El tumor invade la submucosa.

T2 El tumor invade la muscular propia.

T3 El tumor sobrepasa la muscular propia hasta la subserosa o los tejidos pericólicos o el perirectal no peritonizados.

T4 El tumor perfora el peritoneo visceral o invade directamente otros órganos o estructuras.

GANGLIOS LINFÁTICOS

- NX** Los ganglios regionales no pueden ser evaluados.
- NO** No hay metástasis a los ganglios regionales.
- N1** Metástasis de 1 a 3 ganglios linfáticos pericólicos o perirectales.
- N2** Metástasis a 4 o más ganglios linfáticos pericólicos o perirectales.
- N3** Metástasis a cualquier ganglio linfático en el curso de los llamados troncos vasculares mayores.

METÁSTASIS A DISTANCIA

- MX** No puede ser evaluada la presencia de metástasis a distancia
- MO** No hay metástasis a distancia.
- M1** Si hay metástasis a distancia.

ESTADIFICACIÓN

ESTADO O	TIS	NO	MO
ESTADO I	T1	NO	MO
	T2	NO	MO
ESTADO II	T3	NO	MO
	T4	NO	MO
ESTADO III	Cualquier T	N1	MO
	Cualquier T	N2	MO
	Cualquier T	N3	MO
ESTADO IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

TRATAMIENTO

La cirugía sigue siendo la principal forma de tratamiento para el carcinoma colo-rectal. Su objetivo principal es la curación mediante remoción en "bloque" del tumor primario, con márgenes adecuados y extirpación de los ganglios de drenaje linfático, para obtener un buen control local y regional.

Al planear la cirugía hay que tener en cuenta la edad del paciente, su estado general, la localización y la extensión del tumor, así como la capacitación, el entrenamiento y la experiencia del cirujano.

FACTORES PRONÓSTICOS

Los principales factores determinantes de pronóstico son el grado de penetración de la pared, el número de ganglios linfáticos comprometidos y el grado de diferenciación histológica.

Existen otros factores que están relacionados directamente con la técnica quirúrgica: márgenes de resección, extensión de la disección ganglionar, tiempo y nivel de la ligadura vascular.

Estudios retrospectivos han demostrado supervivencia más corta en pacientes cuyo margen de resección fue inferior a 5 cm. Actualmente existe consenso general en aceptar como suficiente un margen distal de 2 cm -especialmente importante en tumores del recto- para poder realizar cirugías con preservación del esfínter.

La tasa de recidiva tumoral en la zona anastomótica varía entre 5% y 18%. Se cree que puede ser causada por tumor microscópico residual intramural, implantación en la línea de sutura de células tumorales exfoliadas o carcinogénesis metacrónica en una zona epitelial de mayor vulnerabilidad.

La perforación inadvertida del colon durante la resección del tumor se asocia con mayor incidencia de recurrencia local y disminución significativa de la supervivencia. Se cree que es causada por implantación de células tumorales liberadas en el momento de la perforación.

Aproximadamente en el 10% de los casos existe fijación del tumor a órganos adyacentes en el momento del diagnóstico. Hay que tener en cuenta que la fijación del tumor no siempre significa invasión directa. En algunas ocasiones se encuentran adherencias inflamatorias, pero siempre hay que suponer que se trata de invasión tumoral directa y no se deben liberar estas adherencias, por el alto riesgo de diseminar células tumorales durante este procedimiento.

Siempre debe hacerse extirpación "en bloque" del segmento del órgano adyacente al sitio de fijación del tumor.

Existen metástasis ováricas en 2% a 8% de los pacientes con carcinoma de colon en el momento de la cirugía. Para tratarlas se ha propuesto realizar ooforectomía profiláctica. Algunos cirujanos recomiendan hacer ooforectomía profiláctica de rutina en mujeres post menopáusicas. En el momento actual no hay consenso sobre el papel profiláctico de la ooforectomía en el tratamiento quirúrgico del carcinoma colo-rectal. Se acepta, sin embargo, practicarla cuando se encuentran metástasis o adherencias del tumor a uno o ambos ovarios.

Existen varios informes que muestran menores tasas de supervivencia en pacientes que recibieron transfusiones en el período perioperatorio. Se cree que las transfusiones alteran de una manera no definida la respuesta inmune del huésped, creando un medio ambiente permisivo para crecimiento del tumor. Se ha demostrado aumento de los linfocitos T supresores, depresión de la actividad natural de las "células asesinas", liberación de prostaglandina E2 de los monocitos que inhibe la producción de interleucina 2, y estimulación de la producción de algunos anticuerpos, factores que tienen un efecto directo sobre funciones específicas que alteran directamente los mecanismos de defensa del huésped.

Otros estudios encuentran correlación adversa entre la transfusión y la supervivencia. Teniendo presente estas consideraciones, se deberían aplicar transfusiones sanguíneas en el período perioperatorio solamente si existe una indicación médica específica.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO SEGUN LOCALIZACIÓN

Realizar tratamiento quirúrgico implica amplio conocimiento de la irrigación vascular y del drenaje linfático de los diferentes segmentos del colon.

En los pacientes con tumores localizados en el ciego y en el colon ascendente se debe practicar hemicolectomía derecha, ligando la arteria cólica derecha y la arteria ileoceco-apendicular y extirpando los ganglios linfáticos incluidos en el mesenterio.

En tumores del colon transversal se debe realizar resección del colon transversal, ligando en su nacimiento la arteria cólica media y extirpando los ganglios linfáticos del mesocolon.

Para tumores localizados en el colon descendente se debe realizar hemicolectomía izquierda, ligando en su base la arteria cólica izquierda y extirpando los ganglios linfáticos del mesocolon.

En los tumores localizados en el colon sigmoide se realiza sigmoidectomía ligando en su base la arteria sigmoidea o, si es posible, la arteria mesentérica inferior, y extirpando los ganglios linfáticos del mesocolon.

Para tumores localizados en el tercio superior del recto se realiza la resección anterior del recto, con un margen distal de 2 cm, se extirpa el colon sigmoide distal, el recto, mesorecto y la arteria hemorroidal superior, rama distal de la arteria mesentérica inferior. Se seccionan los ligamentos laterales que contienen la arteria hemorroidal media, rama de la arteria hipogástrica, retirando, de esta manera, el doble drenaje linfático del recto: al sistema portal a través de los vasos hemorroidales inferiores que pueden causar metástasis hepáticas y a los ganglios periaórticos, y vía sistémica a través de los vasos hipogástricos que pueden causar metástasis a los ganglios inguinales.

El advenimiento de las grapadoras circulares tipo EEA (por su sigla en inglés, *end to end anastomosis*) permite hacer resecciones del recto muy bajas, con preservación del esfínter y anastomosis seguras con un bajo índice de dehiscencias.

Cuando el tumor se encuentra localizado en el recto inferior o medio, situado a 5-7 cm de la línea dentada, la adecuada extirpación del tumor usualmente requiere realizar una resección abdomino-perineal combinada con la técnica de Miles, que implica necesariamente una colostomía definitiva. Este procedimiento conlleva morbilidad por riesgo de infección de la herida, grados variables de retención urinaria por denervación parcial de la vejiga y en algunos pacientes, puede causar impotencia, por interrupción del sistema nervioso autónomo.

Tratamiento de recaídas y metástasis

Las recaídas locales solas o asociadas con metástasis a distancia, representan falla en el tratamiento. Estas recaídas pueden causar obstrucción, perforación o hemorragia. La recaída de tumores rectales pueden causar, además de lo anotado, severo dolor y tenesmo; por lo tanto, debe hacerse resección de la recaída, siempre que sea posible, siguiendo los mismos principios que en la extirpación quirúrgica inicial.

En ocasiones no es posible la extirpación de la recidiva y debe hacerse una colostomía derivativa, si el riesgo de obstrucción parece más inminente que el deceso.

En las recaídas de los tumores rectales generalmente se practica resección abdomino-perineal.

Si la recurrencia es irresecable, algunos autores recomiendan, si es posible, realizar cirugía citoreductora y hacer marcación con ganchos (clips) metálicos para radioterapia ulterior.

Reseccion hepática

El hígado representa frecuentemente el único sitio de metástasis, hasta en 25% de los casos. En las fases terminales de la enfermedad, generalmente está comprometido de manera universal.

Las metástasis llegan al hígado a través del sistema portal. Se pueden extirpar hasta cuatro metástasis, aunque estén localizados en ambos lóbulos hepáticos. Para preservar la mayor cantidad de tejido hepático sano, en primera instancia se prefiere realizar extirpaciones no anatómicas con un margen de 1 cm de tejido hepático sano, antes de realizar segmentectomías o lobectomías anatómicas.

Tienen mejor pronóstico las metástasis hepáticas de tipo solitario nodular que las metástasis confluentes nodulares de la clasificación de Yasui.

Resección de metástasis pulmonares

En presencia de metástasis pulmonares, debe hacerse resección en cuña de las metástasis, aunque sean múltiples o bilaterales y requieran toracotomía bilateral. Cuando se asocian con metástasis hepáticas, se considera la resección de metástasis pulmonares solamente si las hepáticas pueden ser extirpadas previamente.

Tratamiento local

Morson y colaboradores en el Hospital St. Mark de Londres en 1977 recomendaron la extirpación local de carcinoma de la porción distal del recto en casos altamente seleccionados, creando la posibilidad de alternativas terapéuticas al tratamiento convencional.

Se recomienda tratamiento local para adenocarcinomas bien diferenciados, menores de 3 cm, polipoides, limitados a la pared rectal y que pueden ser resecaos completamente.

La resección local requiere extirpación de todo el espesor de la pared, con un margen de 1 a 2 cm de tejido sano alrededor del borde tumoral. Puede realizarse el tratamiento quirúrgico por vía endoanal o por abordaje posterior del recto, ya sea por la vía transcra de Kraske o la vía transenfinteriana de York-Mason.

QUIMIOTERAPIA

Las metas del tratamiento en el cáncer colo-rectal (CCR) de acuerdo al estado clínico son:

Estado I y II : Curación

Estado III: Prolongar supervivencia

Estado IV: Paliación

La resección quirúrgica es la medida terapéutica de mayor impacto sobre las tasas de curación y supervivencia. El beneficio en la supervivencia que se logra con quimioterapia adyuvante en el estado III del cáncer de colon y de la quimio-radioterapia en estado II y III del cáncer rectal ha sido demostrada en múltiples trabajos clínicos.

En los pacientes con estados II y III de cáncer de colon con factores de mal pronóstico como obstrucción, perforación, alto grado histológico, aneuploidia y alta tasa de fase S, tiene indicación la quimioterapia adyuvante.

En el INC se emplea:

5 FU: 450 mg/m² días, 1 a 5

Folinato de calcio: 20 mg/m² días, 1 a 5, previo al 5 FU

Ciclos cada 4 semanas por seis meses.

En los casos avanzados metastásicos o recurrentes de cáncer colo-rectal las medidas terapéuticas paliativas de quimioterapia incluyen 5 FU, 5 FU–Leucovorin, 5 FU como radiosensibilizador; 5 FU–oxaliplatino–leucovorin e irinotecan como esquemas de primera y segunda línea.

El cáncer de recto localmente avanzado constituye un reto terapéutico cuando es inicialmente irreseccable o se origina en el recto extraperitoneal y se planea realizar procedimientos preservadores de la función esfínteriana anal. En estos casos está indicada la quimio-radioterapia neoadyuvante que permita la resección y reconstrucción, seguida de quimio-radioterapia complementaria. Se utiliza el mismo esquema con 5 FU–leucovorin.

LECTURAS RECOMENDADAS

- 1) ABCARIAN H. Operative treatment of colorectal cancer. *Cancer* 70(5 Suppl): 1350, 1992.
- 2) ANDREONI B, SETTI-CARRARO P. Neoplasias del colon y recto. En: Manual de Oncología Quirúrgica. Editado por B Salvadori, V Staudacher, A Arrighi, A Costa, B Andreoni. Librería El Ateneo Editorial. Buenos Aires, 1991.
- 3) ASTLER VB, COLLER FA. The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg* 139:846, 1954.
- 4) BEART RW JR. Laparoscopic colectomy: state of the art. *Dis Colon Rectum* 37:S47, 1994.
- 5) BURNSTEIN MJ. Dietary factors related to colorectal neoplasms. *Surg Clin North Am* 73:13, 1993.
- 6) BURKITT DP, Trowell HC. Dietary fibre and western diseases. *J Irish Med Assoc* 70:272, 1977.
- 7) COHEN AM, ET AL. Adjuvant therapy for colorectal cancer. *Curr Probl Surg*. 34: 601-676, 1997.
- 8) DANEKER GW, CARLSON GW, HOHN DC, ET AL. Endoscopic laser recanalization is effective for prevention and treatment of obstruction in sigmoid and rectal cancer. *Arch Surg* 126:1348, 1991.
- 9) DECANINI C, MILSOM JW, BOHM B, FAZIO VW. Laparoscopic oncologic abdomino-perineal resection. *Dis Colon Rectum* 37:552, 1994.
- 10) DUKES CE. The classification of cancer of the rectum. *J Pathol Bacteriol* 35:323, 1932.
- 11) DUKES CE, BUSSEY HJR. The spread of rectal cancer and its effect on prognosis. *Br J Cancer* 12:309, 1958.
- 12) ENKER WE, THALER HT, CRANOR ML, POLYAK T. Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg* 181:335, 1995.
- 13) FREEDMAN SN. The role of barium enema in detecting colorectal disease. A radiologist's perspective. *Postgrad Med* 92:245, 1992.
- 14) FUSCO MA, PALUZZI MW. Abdominal wall recurrence after laparoscopic-assisted colectomy for adenocarcinoma of the colon. *Dis Colon Rectum* 36:858, 1993.
- 15) GLASER F, SCHLAG P, HERFARTH CH. Endorectal ultrasonography for the assessment of rectal tumours and lymph node involvement. *Br J Surg* 77:883, 1990.

- 16) GUNDERSON LL, SOGIN H, Areas of failure found at reoperation (second or symptomatic look) following "curative surgery" for adenocarcinoma of the rectum: clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Cancer* 34:1278, 1974.
- 17) HEALD RJ, M, SMEDH RK, KALD, ET AL. Abdominoperineal excision of the rectum – An endangered operation. *Dis Col Rectum* 40:747, 1997.
- 18) HIND R, REW DR, JOHNSON CD. Surgical excision alone is adequate treatment for primary colorectal cancer. *Ann R Coll Surg Engl* 74:63, 1992.
- 19) LANG CA, RANSOHOFF DF. Fecal occult blood screening for colorectal cancer: Is mortality reduced by chance selection for screening colonoscopy? *JAMA* 271:1011, 1994.
- 20) LOPEZ-KOSTNER F, LAVERY IC, HOOL GR, ET AL. Total mesorectal excision is not necessary for cancers of the upper rectum. *Surgery* 124:612, 1998.
- 21) MACFARLANE JR, RYALL RDH, HEALD RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 341:457, 1993.
- 22) MANDEL JS, BOND JH, CHURCH TR, ET AL. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. *N Engl J Med* 328:1365, 1993.
- 23) MORSON B.C. BUSSEY HJR, SAMOORIAN S. Policy of local excision for early cancer of the colorectum. *Gut* 18:1045-1050, 1997.
- 24) PADRÓN J, VIAL G, LUNA P Y COL. Afecciones clínicas premalignas en cáncer colorectal. *Trib Méd Colom* 87:46, 1993.
- 25) PATY PB AND COHEN AM, The Role of Surgery and Chemoradiation Therapy for Cancer of the Rectum. *Curr Probl in Cancer* 23: 229-252, 1999.
- 26) PLASENCIA G, JACOBS M, VERDEJA JC, VIAMONTE M. Laparoscopic-assisted sigmoid colectomy and low anterior resection. *Dis Colon Rectum* 37:829, 1994.
- 27) RAMOS R. Técnica laparoscópica de resección abdominoperineal. En: Cervantes J, Patiño JF (Editores). *Cirugía Laparoscópica y Toracoscópica*. McGraw-Hill Interamericana. México DF, 1997.
- 28) REY-FERRO, REY-LEÓN, OLARTE H Y COLS. Es igualmente segura la resección anterior a la abdominoperineal para el cáncer del tercio medio e inferior del recto? Análisis de recurrencia y supervivencia. *Rev Col Cir* 10:167, 1995.
- 29) REY M, OLIVEROS R. Tratamiento del cáncer del recto. Resección anterior. Suturas mecánicas vs. Manuales. *Rev Colomb Cirugía* 8:255, 1993.
- 30) ROYCE ME AND PAZDUR R. Novel chemotherapeutic agents for gastrointestinal cancers. *Current Opinion in Oncology*. 11: 299-304, 1999.
- 31) SLATER G, AUFSES AH JR, SZPORN A. Synchronous carcinoma of the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet* 171:283, 1990.
- 32) STEIN BL, COLLIER JA. Management of colorectal polyps. *Surg Clin North Am* 73:47, 1993.
- 33) STEWART JM AND ZALCBERG JR. Update on adjuvant treatment of colorectal cancer. *Current Opinion in Oncology* 10:367, 1998.
- 34) TURNBULL RB JR, KYLE K, WATSON FR, SPRATT J. Cancer of the colon: the influence of the no-touch isolation technique on survival rates. *Ann Surg* 166:420, 1967.
- 35) UICC. Union Internationale Contra el Cancer. Atlas TNM. Guía ilustrada de la clasificación TNM/ pTNM de los tumores malignos. 4ª Edición. Editado por P Hermanek, RVP Hutter, LH Sobin, G Wagner, Ch Wittekind. Springer-Verlag Ibérica SA. Barcelona, 1998.
- 36) VALBUENA J, OLARTE H. Descenso de epiplón y cierre primario perineal en cáncer de recto. *Rev Col Gast* 11:25, 1987.
- 37) WELCH JP, WELCH CE. Cancer of the rectum. Where are we going? *Arch Surg* 128:697, 1993.

- 38) WHO. Histological Classification of Tumors, No. 15. World Health Organization. Geneva, 1976.
- 39) YASUI K, TAKASHI H, TOMOYUKI K, ET AL. A new macroscopic classification predicts prognosis for patient with liver metastasis from colorectal cancer. *Ann Surg* 226:582-586, 1997.

CÁNCER DE ESOFAGO

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia del cáncer de esófago varía en una amplia distribución mundial, según la región geográfica, el estrato socioeconómico y las características étnicas, con altas tasas de incidencia en países como China e Irán.

Estimativos mundiales indican que el cáncer esofágico es la séptima neoplasia más frecuente en el mundo, precedida tan sólo por carcinomas de estómago, pulmón, seno, colon, cuello uterino y orofaringe. En el Instituto Nacional de Cancerología, el cáncer de esófago ocupa el sexto lugar en frecuencia de neoplasias malignas en el hombre y el duodécimo lugar en la mujer.

ETIOPATOGENIA

La célula y la biología molecular del carcinoma de esófago

Los genes alterados en las células de cáncer se pueden clasificar según tengan influencia positiva o negativa sobre el crecimiento celular. Los positivos son protooncogenes; una vez activados, un único alelo alterado es suficiente para transformar células y se consideran dominantes en su acción. Los mecanismos de activación son: mutación, amplificación y translocación. Estos genes también se codifican para factores de crecimiento y sus receptores. Los negativos se llaman genes supresores.

Factores de crecimiento y receptores

Los factores de crecimiento ejercen sus propias acciones por uniones específicas a receptores celulares; una señal se traduce del espacio extracelular al citoplasma, con fosforilación del receptor. Esto dispara una cascada de eventos que incluyen la unión de otras moléculas a los receptores y la activación de la proteína C quinasa, iniciando la célula el ciclo celular.

Se denomina crecimiento autocrino cuando el factor de crecimiento expresa su propio receptor y las células tienen las siguientes características:

- Secretan un factor de crecimiento activo
- Presentan aumento de la proliferación cuando se exponen al factor.
- Los anticuerpos que se unen al receptor bloquean el crecimiento.

Cuando se estimulan células vecinas, se denomina crecimiento paracrino

Receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, Epidermic growth factor receptor)

Los productos de los oncogenes que fosforilan los residuos de tirosina (tirosina quinasa) están implicados en las neoplasias inducidas por retrovirus. El EGFR se expresa por las células del carcinoma de esófago, tanto en el DNA como en el RNA; a mayor nivel, supervivencia más corta. Los receptores para el factor de crecimiento derivado de las plaquetas se expresan en el 74% de los pacientes con cáncer de esófago.

Oncogenes dominantes

La amplificación del *hst-1* y del *int-2* localizados en el cromosoma 11 ocurre en el DNA de los pacientes con cáncer de esófago.

Genes de supresión tumoral

Como ambas copias deben eliminarse, el gen de supresión tumoral se llama recesivo.

p53

Este gen codifica una fosfoproteína ácida de 375 aminoácidos que forma complejos con proteínas del huésped. El tipo salvaje del p53 es dominante sobre el mutante y suprime el fenotipo transformado; así, la ausencia o inactivación del tipo natural de p53 contribuye a la transformación.

El p53 tiene dos tipos de mutaciones:

1. **Transición**, donde una purina es substituida por una purina o una pirimidina por una pirimidina.
2. **Transversión**, donde una purina es substituida por una pirimidina y viceversa.

Estas mutaciones son frecuentes en el cáncer de esófago; el epitelio de Barrett es un proceso proliferativo multiclonal. Por lo tanto, la identificación de mutaciones en el p53 en el epitelio de Barrett es un marcador independiente de riesgo.

CUADRO CLÍNICO

Los pacientes con tumores pequeños son asintomáticos. En pacientes con tumores avanzados, el síntoma más frecuente es la disfagia, inicialmente para sólidos y posteriormente también para líquidos. Desafortunadamente, es un síntoma relativamente tardío. Además, el paciente puede presentar pérdida de peso, sialorrea, disfonía, tos secundaria a broncoaspiración o a la presencia de fístula esófago-traqueal, dolor torácico y, menos frecuentemente, sangrado. Puede existir también epigastralgia o sensación de cuerpo extraño retroesternal. La odinofagia es poco frecuente.

Clasificación histopatológica

Existen dos tipos histológicos principales: el carcinoma escamocelular y el adenocarcinoma.

El **carcinoma escamocelular (o escamoso)** se presenta más frecuentemente entre la sexta y la octava décadas de la vida, especialmente en personas de raza negra, estrato socioeconómico bajo y fumadores o consumidores frecuentes de alcohol. Cuando hay concomitancia en el consumo de tabaco y alcohol la frecuencia de esta neoplasia es aún mayor.

Existen además patologías predisponentes para el desarrollo de carcinoma esofágico: quemadura por cáusticos, tilosis palmar y plantar, síndrome de Plummer-Vinson, acalasia, antecedente de carcinomas de la cavidad oral, lengua o hipofaringe. La baja ingestión de proteínas, minerales y vitaminas, junto con el consumo de nitratos, parece tener influencia en el desarrollo del carcinoma de esófago. Aparentemente, también hay relación con la

ingestión crónica de alimentos y líquidos calientes y una mala higiene dental. También, se registra asociación etiológica con el megaesófago por enfermedad de Chagas.

El **adenocarcinoma** está directamente relacionado con la presencia del esófago de Barrett, secundario a reflujo gastroesofágico. Este tipo histológico está en aumento en Norteamérica y Europa. En nuestro país también es evidente un incremento en la incidencia del adenocarcinoma primario de esófago. El adenocarcinoma, a diferencia del carcinoma escamocelular, es más frecuente en las personas de raza blanca.

La Organización Mundial de la Salud establece la siguiente clasificación del cáncer de esófago:

Tumores Epiteliales

Carcinoma escamoso

Carcinoma escamoso *in situ*

Carcinoma escamoso invasor

- Bien diferenciado
- Moderadamente diferenciado
- Mal diferenciado: célula grande, célula pequeña

Fusocelular (pseudosarcomatoso)

Carcinoma basaloide

Adenocarcinoma

- Bien diferenciado
- Moderadamente diferenciado
- Mal diferenciado

Otros

Carcinoma mucoepidermoide de bajo y alto grado

Carcinoma adenoescamoso

- Bien diferenciado
- Moderadamente diferenciado
- Mal diferenciado

Carcinoma neuroendocrino

- Célula pequeña
- Célula intermedia
- Célula grande

Carcinoide

- Típico
- Atípico

Tumores no epiteliales

Sarcomas

Hematolinfoides

Melanomas

Metastásicos

FACTORES PREDICTORES DE PRONOSTICO

El pronóstico del cáncer de esófago es ominoso, con muy bajas tasas globales de supervivencia a 5 años, usualmente inferiores a 10%. Estas tasas son significativamente mejores en el Japón, alrededor de 40%.

La ausencia de serosa y la estrecha relación anatómica con otros órganos mediastinales facilita la extensión del cáncer del esófago a los órganos vecinos. El drenaje linfático del esófago es rico, de fácil flujo, tanto en sentido cefálico como hacia el abdomen, y son bien conocidos los fenómenos de la extensión tumoral a la submucosa y de las metástasis ganglionares a distancia.

Existen factores pronósticos plenamente establecidos y otros recientemente reconocidos.

- Factores establecidos:

- Tipo histológico
- Grado histológico
- Profundidad de invasión
- Metástasis linfáticas y a distancia

- Factores recientemente reconocidos:

- Contenido y ploidia del DNA
- Tasa de proliferación celular
- Oncogenes y genes supresores de tumor
- Proteínas receptoras

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico y la estadificación se efectúan por métodos clínicos y paraclínicos.

Clínica. La historia clínica es de mucho valor, pues el examen físico como tal usualmente no aporta datos, excepto en los casos de neoplasias muy avanzadas, en los cuales generalmente existe algún grado de desnutrición. Se debe hacer énfasis en la historia familiar, los hábitos alimentarios y el consumo de cigarrillo y alcohol.

Siempre se debe efectuar una valoración nutricional completa y en presencia de desnutrición moderada o severa está indicado el soporte nutricional enteral y/o parenteral previo a iniciar tratamiento. El soporte se continúa como parte integral del manejo, tanto en las etapas postoperatorias intrahospitalarias como en las ambulatorias.

Los candidatos a cirugía deben ser sometidos, a rigurosa valoración cardiopulmonar.

Imagenología. El esofagograma con bario es un estudio complementario importante en la evaluación de tumores avanzados. Proporciona información acerca de la longitud del tumor, del compromiso real de la luz esofágica y de la pérdida del eje esofágico.

La tomografía axial computarizada (TAC) de tórax y abdomen superior es útil para definir infiltración a órganos mediastinales tales como aorta, pericardio, pleura y árbol traqueo-bronquial (T), al igual que compromiso pulmonar y hepático (M), y compromiso ganglionar (N).

La ultrasonografía endoscópica (USE) es un método de especial valor y de creciente utilización. Permite definir en forma detallada el grado de penetración en la pared esofágica y la presencia de ganglios periesofágicos comprometidos. No es útil para detectar ganglios metastásicos a distancia, tales como los de la región del tronco celíaco.

Endoscopia. Todo paciente con sospecha de carcinoma esofágico debe ser sometido a una endoscopia digestiva alta, con toma de biopsias. Concomitantemente, puede hacerse citología con balón o cepillado. Los hallazgos endoscópicos brindan información sobre el tamaño del tumor, para efectos de estadificación.

La broncoscopia está indicada en tumores del tercio medio del esófago, para descartar compromiso traqueobronquial.

La toracoscopia no es un método indispensable para el estudio del paciente con carcinoma de esófago. Sin embargo, resulta útil para la detección de ganglios periesofágicos, metástasis pulmonares y compromiso de la pared esofágica. Es decir, permite evaluar la diseminación local y a distancia de la enfermedad. En el Instituto Nacional de Cancerología no la utilizamos de rutina.

La laparoscopia proporciona información acerca del compromiso metastásico hepático, de ganglios linfáticos del tronco celíaco, y especialmente del compromiso peritoneal, el cual no es detectable por TAC ni otros métodos diagnósticos. En casos seleccionados la practicamos, específicamente en pacientes que ingresan a protocolos de neoadyuvancia.

Diagnóstico diferencial entre carcinoma de esófago y carcinoma gástrico. Para diferenciar un adenocarcinoma primario de esófago de uno gástrico con compromiso esofágico se deben tener en cuenta los siguientes criterios, basados en datos radiológicos, endoscópicos, operatorios y patológicos:

- Presencia de epitelio de Barrett aledaño al tumor.
- 75% o más del volumen tumoral comprometiendo el esófago.
- Compromiso gástrico mínimo.
- Compromiso directo de tejidos periesofágicos.
- Síntomas clínicos de obstrucción esofágica (disfagia).

ESTADIFICACIÓN

Se utiliza la clasificación TNM de la UICC (1998):

T: Tumor primario.

Tis: Tumor *in situ*, que no sobrepasa la membrana basal (algunos prefieren llamarlo "displasia de alto grado" para evitar sobretratamiento de estos casos)

T1: Tumor invade la lámina propia, muscularis mucosa o submucosa

T2: Tumor invade la muscularis propia

T3: Tumor invade el tejido periesofágico (adventicia)

T4: Tumor invade estructuras adyacentes

N: Nódulos linfáticos regionales

N0: No hay metástasis a ganglios linfáticos regionales

N1: Presencia de metástasis linfáticas regionales

M: Metástasis a distancia

M0: No hay metástasis a distancia

M1: Metástasis a distancia

ESTADO 0	Tis	N0	M0
ESTADO I	T1	N0	M0
ESTADO IIa.	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
ESTADO IIb.	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
ESTADO III	T3	N1	M0
	T4	Cualquier N	M0
ESTADO IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

TRATAMIENTO

La elección del tratamiento se basa en la localización y el estado clínico. Desafortunadamente, cuando se presenta disfagia severa y el paciente busca atención médica ya se encuentra infiltrada la pared esofágica en más del 60% de su circunferencia y el tumor ha alcanzado gran tamaño. Es así como la longitud tumoral promedio de los pacientes que consultan al Instituto Nacional de Cancerología es de 7,6 cm. Por este motivo, la mayoría son apenas susceptibles de tratamiento paliativo.

Cirugía. La cirugía es la modalidad terapéutica primaria en el carcinoma esofágico. Sin embargo, los resultados son satisfactorios sólo en pacientes con lesiones tempranas. En los carcinomas avanzados, el tratamiento quirúrgico usualmente es apenas de tipo paliativo.

En los pacientes sometidos a resección, las tasas de supervivencia global a 5 años son del orden de 5 a 20%, con mortalidad operatoria de 5-15%.

Radioterapia. El objetivo de la radioterapia preoperatoria es reducir el tamaño tumoral, controlar la extensión local del tumor antes de a la cirugía, y disminuir el riesgo de diseminación en el momento de la manipulación quirúrgica. A pesar de las tasas de respuesta reportadas, de 60-70%, la radioterapia no ha mejorado significativamente la supervivencia, aunque los resultados de los estudios aleatorizados sugieren que la radioterapia previa a la cirugía ofrece un pequeño beneficio. Muchos autores están convencidos de sus ventajas, por lo que se hace necesario realizar más investigaciones.

El papel de la radioterapia postoperatoria es destruir las células que pueden quedar en el margen residual, después de practicar la resección; la manipulación quirúrgica del tumor y de los tejidos adyacentes puede causar siembras del tumor. La radioterapia postoperatoria puede controlar esta situación. La indicación más precisa es la presencia de márgenes positivos detectados después de la resección. Los márgenes pueden ser marcados con "clips" en el momento de la cirugía, para permitir que la radioterapia sea dirigida al sitio preciso.

La mayoría de los pacientes que reciben radioterapia con intención curativa tienen algún tipo de respuesta, pero esta tiende a ser de corta duración, en promedio 3 meses, con una supervivencia a tres años menor del 10%.

La radioterapia ha progresado en los últimos años; sin embargo, la dosis total y fraccionamientos no se han establecido con exactitud. Tampoco se puede expresar en este momento el beneficio real de la terapia intraluminal (braquiterapia).

Quimioterapia. Como terapia única, los agentes citotóxicos han producido una respuesta clínica definida, con disminución de más del 50% del tamaño del tumor entre 6 y 42% de los casos, dependiendo del medicamento utilizado. El tratamiento sistémico es necesario, si se tiene en cuenta la diseminación temprana de la enfermedad. Actualmente los mejores resultados se obtienen con la combinación de citotóxicos.

Desafortunadamente aun no se ha documentado su impacto sobre la supervivencia y los datos actuales muestran cifras de supervivencia postoperatoria similares en pacientes manejados con o sin quimioterapia neoadyuvante, y en cambio su aplicación sí puede demorar la práctica de la cirugía. Sin embargo, es lógico pensar que la utilización precoz de quimioterapia debería ser útil, dada la alta incidencia de metástasis a distancia que ocurre en el cáncer de esófago.

Quimio-radioterapia neoadyuvantes

Las bases clínicas y paraclínicas del uso concomitante de la quimioterapia y la radioterapia fueron descritas por Harris y Mastrangelo en 1991. El control local por métodos quirúrgicos es difícil por la anatomía del mediastino (con estructuras vitales muy cercanas al esófago). Por lo anteriormente expuesto, se han diseñado modalidades terapéuticas de tipo neoadyuvante, con quimioterapia y radioterapia, las cuales se encuentran en estudio. Los objetivos de este tipo de tratamiento son mejorar tanto el control local como el de las metástasis a distancia. Los resultados reportados indican que con el tratamiento neoadyuvante la operabilidad aumenta hasta el 95%, con una reseccabilidad de 84% y una respuesta completa en 24% de los casos. En cuanto a la supervivencia, se han reportado cifras de 57% a 2 años y 34% a 5 años, superiores a las obtenidas con cirugía sola, con cifras de 32% y 17% respectivamente.

Tratamiento por estados

La intención del tratamiento del cáncer de esófago para los estados 0, I y II es la curación. El tratamiento primario es la resección quirúrgica.

Para algunos estados II existe evidencia de que la combinación de quimioterapia con radioterapia concurrentes puede ser tan efectiva como la cirugía. En estos casos se utilizan dos ciclos de la combinación de 5 FU con cisplatino.

La intención del tratamiento para los estados III, IV y para casos de carcinoma esofágico recurrente, es meramente paliativa.

TRATAMIENTO INTERDISCIPLINARIO

La elección del tratamiento se basa en la localización, el estado clínico del tumor y en el estado funcional del paciente. Un principio básico es reconocer que frecuentemente ya

es una enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico, lo cual explica las recaídas cuando es utilizada una sola modalidad de tratamiento.

Tercio superior del esófago

El tercio esofágico superior se extiende desde el músculo cricofaríngeo hasta el nivel del cayado de la aorta. Es decir, hasta 25 cm de la arcada dentaria.

Tis, T1: aquellos pacientes con riesgo quirúrgico elevado se tratan con radioterapia y/o quimioterapia como tratamiento definitivo.

En pacientes con riesgo quirúrgico aceptable y en los que se puedan dejar márgenes quirúrgicos adecuados, se puede practicar esofagectomía transhiatal, con ascenso gástrico al cuello.

La mucosectomía es útil en lesiones polipoides o planas y no mayores de 2 cm, siempre y cuando su compromiso sea intraepitelial o de la lámina propia, definido por USE.

T2, T3, T4: en estos pacientes se emplea radioterapia y/o quimioterapia como tratamiento definitivo.

Tercio medio del esófago

El tercio medio del esófago se extiende desde el nivel del cayado de la aorta (25 cm) hasta el nivel de las venas pulmonares inferiores (34 cm).

Tis: resección endoscópica (mucosectomía) si el tumor es polipode o plano y menor de 2 cm.

Otros Tis, T1, T2: cirugía radical, es decir esofagectomía por tres vías con ascenso gástrico al cuello y disección ganglionar, siempre y cuando las condiciones nutricionales y cardiopulmonares del paciente lo permitan.

Si el riesgo quirúrgico es alto: esofagectomía transhiatal, y/o cirugía videoasistida.

Si hay contraindicación para la cirugía: radio y/o quimioterapia.

Si existe la presencia de afagia y contraindicación para cirugía mayor: prótesis esofágica por pulsión o tracción, bajo anestesia general, o tunelización con láser. Si existe contraindicación para anestesia general y presencia de afagia: gastrostomía endoscópica, con dilataciones previas, o gastrostomía quirúrgica con anestesia local, si el tumor no es franqueable por el endoscopio,

T3: está indicada la cirugía, usualmente paliativa, si no hay contraindicación por las condiciones del paciente. En estos casos el abordaje puede ser trashiatal, o ante el riesgo de lesiones de las estructuras vecinas, disección por toracotomía, con incisión posterolateral. La reconstrucción es también por ascenso gástrico al cuello.

T4: quimioterapia y radioterapia neoadyuvante (40-50 Gy), reevaluación y consideración de cirugía.

Tercio distal del esófago

El tercio esofágico distal se extiende desde las venas pulmonares inferiores (34 cm) hasta la unión esofagogástrica (38 a 40 cm).

Tis: resección endoscópica si el tumor es polipoide o plano y menor de 2 cm.

Otros Tis, T1, T2: esofagectomía radical por tres vías o por vía transhiatal, con ascenso gástrico al cuello.

T3, T4: Neoadyuvancia con quimioterapia y radioterapia seguida esofagectomía transhiatal con ascenso gástrico al cuello, similar a lo que se hace en el tercio medio.

En casos de contraindicación para cirugía mayor, colocación endoscópica o quirúrgica (pulsión o tracción, respectivamente) de tubo endoluminal o tunelización con láser y, como último recurso, gastrostomía.

DISECCIÓN RADICAL DE GANGLIOS LINFÁTICOS

El drenaje linfático del esófago es bastante complicado, ya que compromete órganos vitales del cuello, mediastino y abdomen. Esto ha llevado a numerosas clasificaciones de los ganglios linfáticos. La primera la realizó Rouvière en 1932; posteriormente Haagensen acuñó el término canales linfáticos recurrentes, siendo estos reconocidos posteriormente como los ganglios más importantes en la cirugía del esófago:

1. Ganglios linfáticos de la vena yugular interna
2. Ganglios traqueales laterales derechos e izquierdos
3. Ganglios traqueobronquiales
4. Ganglios posteriores del pedículo vascular derecho
5. Ganglios linfáticos mediastinales posteriores
6. Ganglios linfáticos cardiales.

Por la magnitud de la cirugía y la alta morbimortalidad, aún sin disección ganglionar en cáncer de esófago, la disección de ganglios no se convirtió en tópico de importancia hasta hace 2 décadas. La justificación de este tipo de cirugía se basó en los patrones de recurrencia del cáncer de esófago, ya que en estudios retrospectivos la recurrencia se observó relacionada con la extensión de la resección original. En el trabajo de Isono se encuentra que en pacientes con tumores del esófago torácico e inferior la recidiva en ganglios cervicales se presentó en un tercio de los pacientes; el compromiso ganglionar se relaciona con la profundidad del compromiso tumoral de la pared del esófago; los ganglios cervicales más comprometidos son los relacionados con los nervios laríngeos recurrentes y los ganglios cervicales profundos. En el mediastino, el compromiso de los ganglios se relaciona con la localización del tumor y en el abdomen los ganglios comprometidos se localizan principalmente en el cardias y curvatura menor, en la gástrica izquierda y en el tronco celiaco. Podemos decir, entonces que el estudio de los ganglios de la disección de tres campos ha permitido entender las vías y los patrones de diseminación linfática del cáncer de esófago. Esta disección sistematizada comenzó en dos campos (toracoabdominal) y posteriormente en tres campos (cervical y toracoabdominal).

Desde 1980 los cirujanos japoneses han usado una esofagectomía radical extendida combinada con linfadenectomía cervical bilateral, mediastinal y abdominal (la llamada linfadenectomía de 3 campos) para obtener la estratificación patológica precisa del tumor; un estudio multiinstitucional en ese país demostró aumento en la supervivencia. Entre los cirujanos occidentales ha existido un gran pesimismo con respecto al manejo del cáncer de esófago y han hecho uso limitado de la disección en tres campos, situación

que se explica por la clasificación previa del TNM en donde la presencia de ganglios cervicales era considerada como M1. Pero uno puede también asumir que es una diseminación regional y por lo tanto controlable.

Los primeros resultados han sugerido la eficacia de la disección en tres campos en el aumento de las tasas de supervivencia, por la cual se promueve la extensión de esta técnica en el mundo occidental. Aún cuando la mortalidad de este procedimiento es aceptable, la morbilidad es cuestionable. La mortalidad es igual o mejor a las reportadas con otras esofagectomías .

En la evaluación de los diferentes estudios existentes donde los controles son históricos, se ha observado que las tasas de supervivencia son significativamente mejores en los pacientes con disección de tres campos, comparado con aquellos con disección de dos campos.

Para optimizar la disección ganglionar se dividieron los pacientes por localización y se estudió la frecuencia del compromiso ganglionar. De los diferentes estudios se pueden concluir:

1. Los tumores del tercio inferior rara vez producen metástasis al cuello por lo cual se podría omitir en este caso su disección.
2. Los tumores del tercio superior rara vez producen metástasis a ganglios abdominales, por lo cual se podría omitir su disección

SEGUIMIENTO

Los pacientes con carcinoma esofágico temprano tratados con resecciones esofágicas, deben ser seguidos endoscópicamente con toma de biopsias de las lesiones que aparezcan sospechosas. En aquellos casos en que se ha realizado mucosectomía endoscópica deberá practicarse, además de la visión endoscópica, tinción de la mucosa con coloraciones vitales con lugol.

Los pacientes tratados por lesiones avanzadas deben someterse a controles clínicos periódicos, cada 3 meses durante el primer año, y luego cada 6 meses. Los exámenes paraclínicos estarán indicados de acuerdo a las manifestaciones clínicas del paciente y según el criterio médico.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. AKIYAMA H, TSURUMARU M, UDAGAWA H, KAJIYAMA Y. Esophageal Cancer. *Curr Probl Surg* 34:774, 1997.
2. AKIYAMA H, TSURUMARU M, UDAGAWA H, ET AL. Radical lymph node dissection for cancer of the thoracic esophagus. *Ann Surg* 220: 364, 1994.
3. BABA M, AIKOU T, YOSHINAKA H, ET AL. Long-term results of subtotal esophagectomy with three field lymphadenectomy for carcinoma of the thoracic esophagus. *Ann Surg* 219:310, 1994.
4. CAMPOS J, VALBUENA J, MARTINEZ A, MARTÍN F. Electro-resección endoscópica de heterotopías y tumores submucosos del tracto digestivo superior. *Acta Med Colomb* 5:493, 1980.
5. CHU KM, LAW SYK, FOK M, WONG J. A prospective randomized comparison of transhiatal and transthoracic resection for lower-third esophageal carcinoma. *Am J Surg* 174:320, 1997.

6. ESCOBAR J, VALBUENA JV. Diagnóstico de lesiones de vías digestivas superiores por biopsia y citología por punción. Determinación de la seguridad de la citología mediante un método por punción para obtener las muestras y comparar los resultados con el diagnóstico histológico en 85 pacientes seleccionados al azar. *Trib Med* 72:33, 1985.
7. FUJITA H, YAMADA H, KAKEGAWA W, ET AL. Mortality and morbidity rates, postoperative course, quality of life, and prognosis after extended lymphadenectomy for esophageal cancer: comparison of three field lymphadenectomy with two-field lymphadenectomy. *Ann Surg* 1995; 222:654-62.
8. GANEM G, DUBRAY B, RAOUL Y, ET AL. Concomitant chemoradiotherapy followed, where feasible, by surgery for cancer of the esophagus. *J Clin Oncol* 15:701, 1997
9. HAAGENSDEN CD, FEIND CR, HERTER FP, ET AL. The lymphatics in cancer. Philadelphia. WB Saunders Co; 1972.
10. HARRIS DT, MASTRANGELO MP. Theory and application of early systemic therapy. *Semin Oncol* 18:493, 1991.
11. ISONO K, SATO H, NAKAYAMA K. Results of a nationwide study on the three-field lymph node dissection of esophageal cancer. *Oncology* 1991;48:411-20.
12. KATO H, WATANABE H, TACHIMORI Y, LIZUKA T. Evaluation of neck lymph node dissection for thoracic esophageal carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1991; 51:931-5.
13. KELSEN DP, ILSON DH. Chemotherapy and combined modality therapy for esophageal cancer. *Chest*.107:224S, 1995.
14. KELSEN DP, MINSKY B, SMITH M, ET AL. Preoperative therapy for esophageal cancer: a randomized comparison of chemotherapy versus radiation therapy. *J Clin Oncol* 8:1352, 1990
15. KOLARIC K, MARICIC Z, ROTH A, DUJMOVIC I. Combination of bleomycin and adriamycin with and without radiation in the treatment of inoperable esophageal cancer. A randomized study. *Cancer* 45:2265, 1980.
16. LEICHMAN L. Therapy for Esophageal Cancer: Current Perspective and Futrure Orientation. In: American Society of Clinical Oncology Educational Book. Perry MC (Ed). Lippincott Williams & Wilkins:Baltimore 89-105. 1999.
17. LERUT T, DELEYN P, WOSEMANS W, ET AL. Surgical strategies in esophageal carcinoma with emphasis on radical lymphadenectomy. *Ann Surg* 216:583, 1992.
18. MATSUBARA T, UEDA M, NAGAO N, ET AL. Cervico-thoracic approach for total mesoesophageal dissection in cancer of the thoracic esophagus. *J Am Coll Surg* 187:238, 1998
19. MUÑOZ A., REY C, OLARTE H. Y COLS. Esofagectomia transhiatal: Experiencia del INC de Bogotá. *Rev Colomb Cir* 9:15, 1994.
20. POPLIN EA, JACOBSON J, HERSKOVIC A, ET AL. Evaluation of multimodality treatment of locoregional esophageal carcinoma by Southwest Oncology Group 9060. *Cancer* 78:1851, 1996.
21. ROUVIÉRE H. Anatomie des linfatiques de l'homme. Paris. Masson et cie, 1932, p 115.
22. SCHLAG PM: Randomized trial of preoperative chemoterapy for squamous cell cancer of the esophagus. *Arch Surg.* 127:1446, 1992.
23. VALBUENA J, KLAUS E, GAITÁN A. Detección precoz del cáncer de esófago con citología con balón. *Rev Col Gast* 5:85, 1990.
24. VALBUENA J. Malignant esophago-respiratory fistula treated with fiberoptic intubation. *Gastrointests Endosc* 31:281, 1985.
25. VALBUENA JV. Endoscopic palliative treatment of esophageal and cardial cancer: A new antireflux prosthesis. A study of 40 cases. *Cancer* 53:993, 1984.

26. VALBUENA JV. Microendoscopia y la coloración vital en tumores del esófago y estómago y enfermedades asociadas. Demostración de los cambios malignos mediante la técnica de magnificación y coloración vital y también los aspectos importantes de lesiones consideradas premalignas. *Trib Med* 71:33, 1985.
27. VALBUENA JV. Palliation of gastroesophageal carcinoma with endoscopic insertion of a new antireflux prothesis. *Gastrointest Endosc* 30:241, 1984.
28. VALBUENA RODRÍGUEZ JV, OLARTE H. Prótesis peroral endoscópica en el tratamiento del cáncer de esófago y cardias. *Rev Col Gastroent* 11:17, 1987.

CÁNCER GÁSTRICO

EPIDEMIOLOGÍA

En Colombia el cáncer gástrico es responsable de la mayoría de las muertes por cáncer, a pesar de no ser la primera neoplasia en frecuencia (lo superan los cánceres de piel tanto en hombres como en mujeres, el cáncer de próstata en el hombre y los de cuello uterino y seno en la mujer). En el Instituto Nacional de Cancerología se registran aproximadamente 450 casos nuevos de cáncer gástrico por año.

Hay varias regiones del país de muy alta mortalidad: Nariño, Boyacá, Cundinamarca, Tolima, Huila, Bogotá, Viejo Caldas y Santander. Son zonas de mortalidad alta moderada Norte de Santander, Antioquia (con énfasis en Medellín), y Valle (con énfasis en Cali). Es de anotar que en La Cruz, Nariño, se presenta una de las más altas tasas de incidencia en el mundo.

La mortalidad global por cáncer gástrico en Colombia muestra un ligero, pero sostenido incremento: de 8,89/100.000 en 1959 a 11/100.000 en 1990. A nivel mundial se ha observado una tendencia a la disminución del carcinoma antral, a expensas de un aumento de los casos de carcinoma de localización proximal.

ETIOPATOGENIA

Lesiones y condiciones precursoras de cáncer gástrico

Se conocen como **lesiones precursoras** las alteraciones histológicas asociadas con mayor riesgo de cáncer, y como condiciones precursoras a aquellos factores que crean un “ambiente favorable” para la génesis del cáncer.

Lesiones precursoras

- Gastritis crónica atrófica.
- Metaplasia intestinal.
- Adenomas gástricos.
- Enfermedad de Menetrier.

Condiciones precursoras

- Infección por *Helicobacter pylori*.
- Anemia perniciosa (no es factor universal).
- Antecedente de gastrectomía parcial (no es factor universal).
- Antecedente de úlcera péptica gástrica.

El riesgo de cáncer de estómago es mayor en las clases de más bajo nivel socio-económico, especialmente cuando las dietas son deficientes en proteínas y vitaminas (betacarotenos, y vitaminas C y E) con insuficiente consumo de frutas y vegetales frescos, o cuando son de alto contenido de sal, nitrosaminas y carbohidratos complejos.

Mundialmente es reconocido el hecho de que la gastritis atrófica, especialmente en personas jóvenes, representa un riesgo mayor de cáncer gástrico. En un estudio de cohortes en el Japón, se demostró que la gastritis atrófica exhibe el mayor riesgo relativo, seguida de los pólipos gástricos adenomatosos.

Pelayo Correa ha propuesto una hipótesis etiopatogénica basada en la evolución secuencial de lesiones histológicas que preceden a la aparición del cáncer invasor: gastritis superficial, gastritis crónica atrófica, metaplasia intestinal, displasia y finalmente cáncer. El *Helicobacter pylori* (Hp), de alta prevalencia en la población rural y en las clases socioeconómicas menos favorecidas, parece ejercer una actividad citotóxica que altera la capacidad protectora de la mucosa del estómago frente a los compuestos N-nitroso, sal y otros irritantes, lo cual favorece el desarrollo de gastritis crónica atrófica que, debido al aumento en el pH, facilita la proliferación bacteriana. Esta, a su vez, ayudaría a la transformación de las aminas secundarias de alimentos cultivados en terrenos con bajo nivel de molibdeno y selenio, hacia nitrosaminas, las cuales al ser absorbidas por la mucosa, permiten la transformación del epitelio en metaplasia intestinal completa (semejante al epitelio del intestino delgado) o incompleta (semejante al epitelio del intestino grueso), proceso que puede transformarse en displasia, con la capacidad de desarrollar un carcinoma.

El *Helicobacter pylori* aparece como un cofactor en la etiología del cáncer gástrico. Los estudios muestran que la infección está asociada con un riesgo aumentado de desarrollar adenocarcinoma gástrico. Por esto la International Agency for Research on Cancer recientemente denominó al *Helicobacter pylori* como un carcinógeno del grupo I, es decir una causa definitiva de cáncer en humanos. Sin embargo, debido a que sólo una minoría de personas infectadas desarrollarán cáncer, otros factores siguen siendo importantes en la génesis del carcinoma gástrico.

Se ha encontrado un riesgo 2 a 3 veces mayor de desarrollar carcinoma de estómago en familiares de primer grado de pacientes con cáncer gástrico. También existe un riesgo mayor de carcinoma gástrico de tipo difuso en personas con sangre tipo A.

CUADRO CLÍNICO

Los signos y síntomas del cáncer gástrico dependen de su estado clínico y de su localización. En los casos de carcinoma gástrico incipiente, los síntomas pueden ser muy leves e inespecíficos. Entre otros, puede haber dispepsia, epigastralgia leve o pirosis, cuya presencia fácilmente pasa inadvertida. Son síntomas que con frecuencia son manejados empíricamente sin diagnóstico endoscópico, debido a que el médico tratante no les brinda la suficiente importancia. De acuerdo a algunos autores, entre 50 y 80% de los pacientes con cáncer gástrico incipiente presentan algún síntoma. En el Instituto Nacional de Cancerología, todos los pacientes con carcinoma gástrico incipiente fueron sintomáticos en el momento de su ingreso.

El cáncer gástrico avanzado da origen a síntomas más evidentes, tales como epigastralgia, hiporexia, pérdida de peso, náuseas, vómito, hematemesis o melenas y deterioro del estado general. Una alta proporción de los tumores ubicados en la región del cardias causan disfagia.

Existen además signos indicativos de enfermedad incurable, los cuales contraindican la cirugía y presagian un corto período de vida: ganglio de Virchow, signo de Blummer, ascitis, caquexia extrema, signo de la hermana Mary Joseph y hepatomegalia nodular.

CLASIFICACIÓN

Cáncer gástrico temprano (cáncer gástrico precoz o incipiente)

Se denomina **cáncer gástrico temprano** (CGT), o **cáncer gástrico precoz** (CGP) o **cáncer gástrico incipiente** (CGI), al tumor confinado a la mucosa y/o submucosa, independientemente de su extensión y del compromiso ganglionar. Se estima que $\pm 10\%$ de los CGT son de carácter multifocal.

El CGT o CGP se clasifica según la Japanese Research Society for Gastric Cancer en:

Tipo I. Polipoide o protuberante

Tipo II. Superficial

a) Elevado

b) Plano

c) Deprimido

Tipo III. Excavado o ulcerado

Con frecuencia el CGT es de tipo mixto, combinando los tipos anteriores en la misma lesión. Histológicamente, puede ser de tipo intestinal o de tipo difuso.

Aquellos tumores incipientes que tienen mayor riesgo de generar metástasis ganglionares son los de mayor tamaño, los que comprometen la submucosa, los ulcerados o con patrón deprimido y los indiferenciados.

El resultado global del tratamiento quirúrgico del cáncer gástrico depende, en gran parte, de la proporción de CGT presente en la población estudiada, pues esta lesión es eminentemente curable. En los países occidentales tal proporción es muy baja, de apenas 4%-26% del total de casos. En el Japón, país donde se hacen campañas agresivas de detección precoz, dicha proporción representa alrededor del 60%.

Clasificación del cáncer gástrico avanzado

La clasificación de Borrmann se refiere al tipo macroscópico:

Polipoide

Ulcerado circunscrito

Ulcerado infiltrante

Difuso o linitis plástica

No clasificable

Clasificación histopatológica

En 1965 Laurén describió dos tipos histológicos de adenocarcinoma gástrico: el intestinal y el difuso. Al clasificarlos en esta forma, los factores etiológicos de esta enfermedad se hacen más comprensibles. Un tercer tipo, el mixto, facilita a los patólogos incluir en este grupo aquellos carcinomas que presentan patrón tanto intestinal como difuso.

La variedad intestinal surge de áreas precursoras de malignidad tales como la gastritis atrófica o la metaplasia intestinal; ocurre más frecuentemente en hombres que en mujeres y en poblaciones ancianas. Representa el tipo histológico dominante en áreas donde el cáncer gástrico es epidémico, lo cual sugiere una causa ambiental.

La forma difusa no surge típicamente de lesiones precursoras de malignidad. Es el tipo histológico más frecuente en zonas endémicas, se presenta en edades más tempranas que el intestinal, es ligeramente más frecuente en mujeres y tiene una mayor ocurrencia familiar (grupo sanguíneo tipo A), lo cual sugiere una predisposición genética.

La clasificación antes mencionada es la más utilizada en el Instituto Nacional de Cancerología. Sin embargo, en el "Protocol for the Examination of Specimens Removed From Patients With Gastric Carcinoma" del College of American Pathologists y de la Task Force for Protocols on the Examination of Specimens from Patients With Gastric Cancer, se recomienda tener en cuenta la clasificación histológica de la Organización Mundial de la Salud:

- Adenocarcinoma *in situ*/displasia severa
- Adenocarcinoma
- Adenocarcinoma papilar
- Adenocarcinoma tubular (siempre es grado I)
- Adenocarcinoma mucinoso (mucinoso >50%)
- Carcinoma de células en anillo de sello (>50% células en anillo de sello, siempre es grado III)
- Carcinoma adenoescamoso
- Carcinoma escamocelular
- Carcinoma de células pequeñas (siempre es grado IV)
- Carcinoma indiferenciado (siempre es grado IV)
- Otros

También son tumores malignos del estómago los siguientes:

- Tumores endocrinos (apudomas, carcinoides)
- Tumores malignos no epiteliales (leiomiomas, sarcoma de Kaposi, neurilemomas)
- Linfomas

NOTA: Según el grado de diferenciación se clasifican así:

- X: No puede establecerse
- Grado I: Bien diferenciado
- Grado II: Moderadamente diferenciado
- Grado III: Mal diferenciado
- Grado IV: Indiferenciado

FACTORES PREDICTORES DE PRONÓSTICO

Los principales factores que determinan el pronóstico del cáncer gástrico son:

- El grado de penetración a la pared (T)
- El compromiso ganglionar (N)
- El tipo histológico
- La localización de la lesión
- La clasificación endoscópica

Otros factores pronósticos son la edad, la duración de la sintomatología, la ubicación, el tamaño y la estadificación del tumor, el grado y el tipo histológicos, y los patrones de ploidia del DNA.

Es de anotar que los resultados del tratamiento del cáncer gástrico incipiente son muy buenos, con tasas de supervivencia a los cinco años por encima del 90%. En el Instituto Nacional de Cancerología, en 120 casos publicados, la supervivencia a 5 años fue superior al 90%.

El cáncer gástrico que invade la muscular se conoce como de estado intermedio, y el que invade la serosa como de estado avanzado.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico y estadificación del cáncer gástrico se hace por diversos métodos:

- Clínicos
- Endoscópicos
- Imagenológicos
- Quirúrgicos

Evaluación clínica. Permite detectar tan sólo los signos de enfermedad avanzada e inoperabilidad antes mencionados y, desde el punto de vista nutricional, efectuar una valoración global subjetiva.

Endoscopia. La esofagogastroduodenoscopia permite visualizar áreas sospechosas y determinar si se trata de una lesión avanzada o temprana (T). Las biopsias, practicadas de rutina durante el procedimiento endoscópico, confirman la presencia de carcinoma y permiten determinar su tipo histológico. La endoscopia también permite la evaluación de la extensión al duodeno o al esófago, lo cual ayuda a definir el tipo de procedimiento operatorio a realizar.

La cromoendoscopia, con o sin magnificación, utilizando azul de metileno o idealmente índigo carmín, ayuda a delimitar la lesión y da mayor contraste a la visión del endoscopista.

Imagenología. La radiografía del tracto digestivo superior con doble contraste permite clasificar la lesión, según sea temprana o avanzada, y definir con exactitud la extensión de la lesión y la infiltración a esófago o duodeno.

La tomografía axial computarizada (TAC) es de valor en la estadificación, pero no puede ser utilizada como único criterio para definir la operabilidad del paciente. Su mayor aplicación reside en la detección de metástasis hepáticas, compromiso ganglionar e infiltración a órganos vecinos.

La TAC o la resonancia magnética son útiles para el estudio preoperatorio de los pacientes con cáncer gástrico. En aquellas circunstancias en las que no se cuente con este recurso, la ecografía resulta útil, especialmente para la detección de metástasis hepáticas.

Ultrasonografía endoscópica (USE). Es el estudio de mayor precisión para evaluar la penetración a la pared gástrica (T), para detectar el compromiso ganglionar perigástrico y efectuar una estadificación más exacta y un adecuado manejo endoscópico de las lesiones tempranas.

Métodos quirúrgicos. La **laparoscopia** es de alta sensibilidad en la evaluación de diseminación peritoneal, la cual no puede ser detectada por los métodos imagenológicos mencionados. Además, permite la toma de muestras de líquido ascítico y la realización de lavado peritoneal para estudio citológico, el cual es de alto valor pronóstico. También es útil para detectar metástasis hepáticas y para establecer el grado de invasión local a estructuras adyacentes como el lóbulo izquierdo del hígado, el ligamento hepatoduodenal, el mesocolon, el hiato diafragmático, el bazo o el páncreas, cuando se explora la transcauidad de los epiplones.

Los estudios antes mencionados permiten un diagnóstico preciso en algunos casos, pero en otros tan solo permiten una aproximación del estado real de la enfermedad, por lo cual la laparotomía sigue siendo útil en la estadificación y la definición del tratamiento.

ESTADIFICACIÓN

La estadificación TNM de la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC 1998) considera cuatro grandes regiones anatómicas:

1. Cardias
2. Fundus
3. Corpus
4. Antrum y Pylorus

Según la UICC (1998) el tumor primario se clasifica de acuerdo al grado de penetración de la pared:

T Tumor primario

- TX** Tumor primario no puede ser evaluado
- T0** Evidencia de tumor primario
- Tis** Carcinoma *in situ*: tumor intraepitelial, sin invasión de la lámina propia
- T1** Tumor invade la lámina propia o la submucosa
- T2** Tumor invade la muscularis propia o la subserosa
- T3** Tumor penetra la serosa (peritoneo visceral) sin invadir estructuras adyacentes
- T4** Tumor que compromete estructuras adyacentes

N Ganglios regionales

- NX** Los ganglios regionales no pueden ser evaluados
- N0** Sin metástasis a ganglios regionales
- N1** Metástasis en 1 a 6 ganglios regionales
- N2** Metástasis en 7 a 15 ganglios regionales
- N3** Metástasis en más de 15 ganglios regionales

M Metástasis

- MX** Las metástasis distantes no pueden ser evaluadas
- M0** No existen metástasis distantes
- M1** Existen metástasis distantes

Clasificación quirúrgica

La clasificación del T, en relación a la penetración del tumor, es igual a la anterior.

La clasificación del N depende del grupo ganglionar comprometido según la Japanese Research Society for Gastric Cancer.

- | | |
|-------------------------------|------------------------------|
| 1. Cardial derecho | 10. Hilio esplénico |
| 2. Cardial izquierdo | 11. Arteria esplénica |
| 3. Curvatura menor | 12. Ligamento hepatoduodenal |
| 4. Curvatura mayor | 13. Retropancreático |
| 5. Suprapilórico | 14. Raíz del mesenterio |
| 6. Infrapilórico | 15. Mesocolon transverso |
| 7. Arteria gástrica izquierda | 16. Paraaórtico |
| 8. Arteria hepática común | 17. Paraesofágico |
| 9. Tronco celíaco | 18. Infradiafragmático |

La Japanese Research Society for Gastric Cancer ha establecido la siguiente agrupación ganglionar, de acuerdo a la localización tumoral.

LOCALIZACION	CMA	A, AM	MA, M	C, CM, MC
Grupo 1 (N1)		1	3	3 1
	2	4	4	2
	3	5	5	3
	4	6	6	4
	5		1	
	6			
Grupo 2 (N2)		7	7	2* 5*
	8	8	7	6*
	9	9	8	7
	10	1	9	8
	11	10*	9	
	11	10		
	11			
Grupo 3 (N3)		12	2*	12 12
	13	10	13	13
	14	11	14	14
		12		
		13		
		14		

C = Cúpula

M = Tercio Medio

A = Antro

* = Disección ganglionar opcional

TRATAMIENTO

Cirugía. La cirugía es la única alternativa que ha demostrado efectividad en el tratamiento del adenocarcinoma gástrico. Todo paciente con cáncer gástrico y aceptable riesgo quirúrgico debe ser llevado a cirugía. Sólo se excluyen los casos con criterios definidos de inoperabilidad.

Los candidatos a tratamiento quirúrgico deben ser sometidos a valoración del estado nutricional. En los casos de desnutrición severa está indicado un vigoroso régimen de reposición nutricional preoperatoria, previa determinación de la operabilidad del paciente.

El propósito del tratamiento quirúrgico del cáncer gástrico es curar al paciente y está basado en la práctica de gastrectomía radical, total o subtotal.

Cuando el tumor está ubicado en la porción distal del estómago, su extirpación se logra, en la mayoría de las ocasiones, con una gastrectomía subtotal radical. La gastrectomía total radical está indicada en tumores gástricos proximales, o tumores distales con extensión proximal.

En casos de sangrado, perforación u obstrucción, está indicado practicar gastrectomías subtotales como medida paliativa. En casos excepcionales, puede estar indicado practicar una gastrectomía total paliativa.

Quimioterapia. Entre los carcinomas del tracto gastrointestinal, de reconocida poca sensibilidad a quimioterapia, el carcinoma gástrico es el más sensible a la mono y poliquimioterapia. A pesar de esto, los resultados han sido poco satisfactorios. Sólo unos pocos trabajos han demostrado algún beneficio en cuanto a supervivencia o paliación.

La quimioterapia neoadyuvante, aplicada en pacientes clasificados clínicamente como carcinomas localmente avanzados ha permitido que hasta un 50% de los casos se convierta en tumores quirúrgicamente resecables, y de éstos, un 20% logra supervivencia prolongada. En el Instituto Nacional de Cancerología no la utilizamos como rutina y estamos a la espera de los resultados de estudios prospectivos que se llevan a cabo.

Radioterapia. En el estado 0 la radioterapia no juega papel alguno. En el estado I, la radioterapia no parece ser útil. En los estados II y III la radioterapia, concomitante o no con quimioterapia a manera de neoadyuvancia, se encuentra bajo evaluación clínica en distintos centros. En estados IV está descrita la radioterapia paliativa en casos de sangrado tumoral, como también para alivio del dolor o de obstrucción.

En el Instituto Nacional de Cancerología no la utilizamos de rutina en ninguno de los estados mencionados

TRATAMIENTO INTERDISCIPLINARIO

Cirugía. Los candidatos a tratamiento quirúrgico deben ser sometidos a valoración del estado nutricional. En los casos de desnutrición severa está indicado un vigoroso régimen de reposición nutricional preoperatoria. En estos pacientes se debe practicar, en forma ideal, laparoscopia previa al inicio del soporte nutricional para descartar signos de inoperabilidad y evitar gastos innecesarios.

La gastrectomía con propósito curativo comprende la resección de la totalidad del tumor con margen proximal de ≥ 6 cm para carcinomas avanzados y de ≥ 3 cm para

carcinomas tempranos. Incluye también los tejidos epiploicos correspondientes a las curvaturas mayor y menor del estómago, la hoja anterior del mesocolon del colon transversal y los ganglios perigástricos y de drenaje regional, es decir hasta el nivel N2 (disección D2).

Cirugía curativa absoluta

Corresponde a la gastrectomía descrita antes, siempre y cuando el estudio anatómico-patológico demuestre que la disección ganglionar se extendió hasta una cadena por encima de la cadena ganglionar comprometida.

Cirugía curativa relativa

Corresponde a la gastrectomía ya descrita, con compromiso de la última cadena ganglionar extirpada.

Cirugía paliativa

Se denomina así, cuando existe enfermedad residual.

En tumores cardiales y fúndicos es preferible practicar gastrectomías totales, independientemente del tamaño tumoral, porque la disección ganglionar es más completa y porque las gastrectomías proximales, reconstruidas con esófago-gastrostomías predisponen al reflujo biliar, con frecuentes y severas complicaciones.

La esplenectomía está indicada cuando existe compromiso ganglionar del hilio esplénico o extensión directa del tumor al bazo. La pancreatectomía distal está indicada cuando hay compromiso del páncreas.

La resección de otros órganos vecinos tales como un segmento del colon, el lóbulo izquierdo del hígado o un segmento del mismo, o el diafragma o sus pilares, está indicada cuando estos se encuentran comprometidos por extensión directa del tumor y la intención de la cirugía es de tipo curativo.

Cáncer gástrico in situ (Tis)

Cirugía abierta

- Exploración de la cavidad abdominal
- Resección radical del tumor, con disección ganglionar según la localización del tumor primario
- Gastrectomía subtotal, si es de la mitad distal del estómago, con margen de 3 cm en el sentido proximal
- Gastrectomía total, si es de la mitad proximal
- Sección del duodeno a 2 cm del píloro
- Omentectomía mayor y menor
- Disección ganglionar D2, si es mal diferenciado o difuso. En ausencia de estos factores de riesgo no es necesario practicar disección ganglionar radical.

Mucosectomía, ablación con láser y resección laparoscópica

En carcinomas *in situ* se puede practicar resección endoscópica, previa ultrasonografía endoscópica.

La ablación con láser está indicada cuando existe contraindicación para cirugía formal. Tiene el inconveniente de que no permite obtener un producto para estudio histopatológico y por esto no se practica de rutina en el Instituto Nacional de Cancerología.

La resección laparoscópica de cuñas gástricas es otra alternativa terapéutica, útil en tumores fáciles de abordar por esta vía.

Estados I y II*Cirugía abierta*

- Bloque celular citológico por medio de lavado del fondo de saco rectovesical o rectouterino, con 250 ml de solución salina tibia, recolectando el líquido con cubeta o jeringa.
- Exploración de la cavidad abdominal.
- Resección radical del tumor con margen de 6 cm en el sentido proximal, para las lesiones ubicadas en la mitad distal.
- Gastrectomía total para los tumores ubicados en la mitad proximal, con corte del duodeno a 2 cm del píloro.
- Omentectomía mayor y menor.
- Disección ganglionar de los grupos según la ubicación del tumor primario (D2).

Mucosectomía

El cáncer confinado a la mucosa presenta compromiso ganglionar en 2% a 5% de los casos. Cuando hay infiltración de la submucosa, este porcentaje se aumenta hasta el 27%.

En los estados IA, se puede ofrecer la mucosectomía, la cual será considerada curativa si la lesión llega hasta SM1 (tercio superior de la mucosa). Este procedimiento específicamente está indicado en los casos de lesiones tempranas confinadas a la mucosa, menores de 2,5 cm, con histología favorable (carcinomas bien diferenciados), que no sean lesiones ulceradas, y en los cuales se pueden obtener márgenes adecuados. El procedimiento se realiza con coloración inicial, marcación de límites con tatuaje de la mucosa con tinta china o electrocauterio, infiltración de la submucosa, resección y hemostasia. La orientación del espécimen para un mapeo adecuado es fundamental. En caso de compromiso de los bordes, el paciente debe ser llevado a cirugía abierta. Los carcinomas mal diferenciados (usualmente Ila o IIc) deben ser menores de 1.0 cm para indicar la mucosectomía.

Estado III*Cirugía abierta*

- Bloque celular citológico por medio de lavado del fondo de saco rectovesical o rectouterino.
- Resección radical amplia.
- Gastrectomía subtotal en las lesiones distales y total en las proximales, con margen de 6 cm en el sentido proximal.

- Omentectomía mayor y menor.
- Disección ganglionar, según la ubicación del tumor primario.

En algunos casos de enfermedad localmente avanzada (T4) sólo se puede practicar cirugía con intención paliativa: resecciones paliativas o derivaciones con el fin de aliviar obstrucción.

En casos especiales y previa decisión en junta quirúrgica, se puede intentar llevar el paciente a cirugía con el propósito de efectuar procedimientos extensos, tales como exanteración del cuadrante superior izquierdo del abdomen o gastrectomía concomitante con pancreatoduodenectomía.

Se deben marcar con ganchos metálicos las zonas evidentes o sospechosas de tumor residual.

Estado IV

En este estado sólo está indicado practicar cirugía con intención paliativa en casos de sangrado, perforación u obstrucción.

Recomendaciones quirúrgicas

- En casos de tumores incipientes es aconsejable marcar preoperatoriamente la lesión con carbón activado o tinta china, por medio de endoscopia. También es factible marcar la zona correspondiente al margen de sección deseado.
- Cuando no se haya marcado preoperatoriamente el tumor y éste no sea palpable intraoperatoriamente, el recurso de la endoscopia intraoperatoria es invaluable.
- No se emplea biopsia por congelación en los casos de gastrectomía para carcinomas tempranos, pero sí para el manejo de carcinomas avanzados, especialmente aquellos que comprometen el cardias y el esófago distal.
- La disponibilidad de suturas mecánicas facilita la anastomosis esofago-yeyunal, disminuye la incidencia de complicaciones y acorta el tiempo quirúrgico.
- En los tumores muy avanzados, la disección cuidadosa permite determinar la irrecesibilidad de la lesión, llegar al punto de no retorno que obligue a la resección, lo cual debe evitarse.
- En pacientes severamente desnutridos se debe considerar siempre la colocación intraoperatoria, mas allá de las anastomosis, de una sonda para alimentación enteral (en casos de gastrectomía subtotal recomendamos dejar concomitantemente una sonda descompresiva en el muñón gástrico). Si las condiciones nutricionales del paciente son buenas, en casos de gastrectomía total no es indispensable dejar sonda alguna y en casos de gastrectomía subtotal tan solo la sonda descompresiva.

Clasificación postoperatoria

Después de la cirugía, los pacientes se clasifican en las siguientes categorías:

Tipo I : Cáncer gástrico temprano o *in situ* (Tis)

Tipo II: Cáncer gástrico resecado totalmente

- Tipo III: Cáncer gástrico resecado, pero con evidencia de enfermedad residual (cirugía paliativa)
- Tipo IV: Cáncer gástrico localmente avanzado e irresecable
- Tipo V: Cáncer gástrico metastásico

Radioterapia

La radioterapia no es eficaz como modalidad terapéutica primaria, y sólo se utiliza como terapia coadyuvante en casos con indicaciones precisas, de acuerdo con los hallazgos operatorios. Se realiza 2 a 4 semanas luego de la resección, si se dejó tumor residual macroscópico o los bordes de sección resultaron histológicamente positivos, siempre y cuando existan factores técnicos o inherentes al paciente que no permitan reintervenirlo prontamente para ampliar dichos márgenes.

Procedimiento:

- Energía: megavoltaje
- Campos: múltiples
- Simulación, o en su defecto placas
- Placas verificadoras semanales
- Planeación computarizada o manual
- Cálculos de dosis computarizados o manuales
- Inmovilizadores personalizados, según cada caso
- Dosis y fracción: 1,5-2,0 Gy/día, por 5 días a la semana
- Dosis total: 45-46 Gy, dependiendo de los residuos tumorales

Radioterapia intraoperatoria

No la utilizamos en nuestra institución. Es eficaz en el control de la enfermedad local y parece ser una modalidad promisoría, en combinación con irradiación externa y quimioterapia, pero de por sí no ha logrado mejorar las tasas de supervivencia.

Quimioterapia

1. *Cancer gastrico temprano*

No está indicada la quimioterapia.

2. *Cancer gastrico localmente avanzado*

Algunos esquemas de poliquimioterapia han producido resultados impresionantes en enfermedad localmente avanzada irresecable. Estos esquemas neoadyuvantes han permitido la resección en aproximadamente 50% de los casos, con supervivencia aumentada en 20% de estos.

Los esquemas actualmente usados son:

FAMTX

5-FU	1500 mg/m ² /IV/día 1 (una hora post MTX)
Metotrexato (MTX)	1500 mg/m ² /IV/día 1
Acido fólnico	30 mg/VO o IV cada 6 horas, por 8 dosis iniciando a las 24 horas de aplicado el MTX
Doxorubicina	30 mg/m ² /IV/día 1

Se repite el ciclo cada 28 días.

ELF

Etopósido	120 mg/m ² /IV, días 1 a 3
Acido fólnico	300mg/m ² /IV, días 1 a 3
5FU	500mg/m ² /IV, días 1 a 3
Ciclos cada 21 a 28 días	

3. *Cáncer resecaado*

Múltiples esquemas de poliquimioterapia han sido empleados en un sinnúmero de pacientes con resecciones quirúrgicas con intención curativa, pero, en términos generales, ninguno ha demostrado una mejoría objetiva en la supervivencia libre de enfermedad ni en la supervivencia total. Sin embargo, continúan empleándose algunos tratamientos sistémicos que sugieren un modesto beneficio en algunos subgrupos de pacientes. En el Instituto Nacional de Cancerología se utiliza en algunos pacientes la combinación de 5FU-leucovorin a las dosis de 20 mg/m² IV de leucovorin, seguido de 5FU 425 mg/m² IV, días 1 a 5.

4. *Quimioterapia intraperitoneal:*

Su objetivo es eliminar la enfermedad microscópica residual. Actualmente está bajo experimentación en algunos centros.

5. *Cáncer gástrico metastásico*

Durante los últimos 25 años se han evaluado múltiples antineoplásicos, solos o en combinación, sin demostrar mejoría en la supervivencia. El 5-FU mejora la calidad de vida y continua siendo el tratamiento estándar con el cual todos los nuevos regímenes deben ser comparados. Los esquemas más frecuentemente utilizados en estos casos son: 5FU; ECF (5FU, epirrubina y DDP); FAMTX; ELF -5FU más cisplatino y otros, en diferentes combinaciones. Se espera el resultado de la evaluaciones de otros antineoplásicos, como los taxanos.

En el Instituto Nacional de Cancerología en casos seleccionados (paciente con buen estado funcional) se emplea 5FU/leucovorin en las dosis antes mencionada.

SEGUIMIENTO

El seguimiento de los pacientes debe continuarse hasta que la supervivencia sea equiparable a la de los sujetos controles de la misma edad. En términos generales, se requiere un período de seguimiento de aproximadamente 8 años después del tratamien-

to quirúrgico. Alrededor de 80% de las muertes ocurre durante los tres primeros años, después de los cuales el riesgo de recaída se reduce gradualmente.

Para el seguimiento de los pacientes con cáncer gástrico, se debe tener en cuenta si se trata de carcinomas tempranos, intermedios o avanzados.

Los pacientes con tumores tempranos sometidos a resección endoscópica, deben seguirse con una endoscopia un mes después y luego cada tres meses durante el primer año, tomando biopsia de la cicatriz de la resección. Si el tratamiento inicial fue una gastrectomía, se sigue el primer año una endoscopia cada 6 meses; a partir del primer año se realiza una endoscopia anual durante los primeros 5 años y luego cada dos años hasta los 10 años. No se justifica la toma de ecografía o TAC como rutina.

En aquellos pacientes con tumores T2, el control debe efectuarse en consulta dos veces al año durante los primeros 3 años, una vez al año hasta los 5 años y luego cada dos años hasta los 10 años. Obviamente, la aparición de síntomas o signos sugestivos de recidiva debe ser un determinante para solicitar los exámenes pertinentes.

Los tumores avanzados (T3 y T4) deben ser seguidos en consulta médica cada 3 meses, durante el primer año. Aquellos pacientes que sobrevivan más allá del primer año se deben controlar cada 6 meses, durante 5 a 8 años. La aparición de signos y/o síntomas definen la necesidad de estudios complementarios.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. ABAÚNZA H. Cáncer gástrico. Modelo etiopatogénico. Trib Médica (Colombia) 89:265, 1994.
2. AJANI JA, MANSFIELD PF, OTA DM. Potentially resectable gastric carcinoma: current approaches to staging and preoperative therapy. World J Surg 19:216, 1995.
3. ARANGO LA, ANGEL A. Cáncer incipiente del estómago. Rev Colomb Cirugía 9:100, 1994.
4. BEHRNS K, DALTON RR, VAN HEERDEN JA, SARR MG. Extended lymph node dissection for gastric cancer. Is it of value? Surg Clin North Am 72:433, 1992.
5. BONENKAMP JJ, SONGUN I, SASAKO M, ET AL. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection in 996 Dutch patients. Lancet 345:745, 1995.
6. BONENKAMP JJ, HERMANS J, SASAKO M, VAN DE VELDE CJH, AND THE DUTCH GASTRIC CANCER GROUP. Extended lymph node dissection for gastric cancer. N Engl J Med 340:908, 1999.
7. CASTAÑO R, ESCOVAR J, VILLAMIZAR J, ET AL. Carcinoma Gástrico Temprano: Evaluación de una Serie de 109 Pacientes. Rev Colomb Cirugía 13:229, 1998.
8. CHAUX CF, DÍAZ JE, ROMO W. Cáncer gástrico. Estadificación laparoscópica. Rev Colomb Cirugía 12:278, 1997.
9. CORREA P. Etiopatogenia del cáncer gástrico. Trib Médica (Colombia) 89:261, 1994.
10. CORREA P. Helicobacter pylori and gastric carcinogenesis. Am J Surg Pathol 19 (Suppl 1):S37, 1995.
11. 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. Lancet 347:995, 1996.
12. DELGADO A, VALBUENA JV, OLARTE H. Cáncer gástrico. 10 años de revisión (1971-1980). Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, 1983 (inédito).
13. DENT DM, PRICE SK, MADDEN MV. Controlled trials and the R1/R2 controversy in the management of gastric carcinoma. Surg Oncol Clin North Am 2:433, 1993.

14. DIEHL JT, HERMANN RE. Gastric carcinoma: a ten-year review. *Ann Surg* 198;9, 1983.
15. ELLIS FH JR, GIBB SP, WATKINS E JR. Limited esophagogastrectomy for carcinoma of the cardia. Indications, techniques, and results. *Ann Surg* 208:354, 1988.
16. HARRISON JD, FIELDING JWL. Prognostic factors for gastric cancer influencing clinical practice. *World J Surg* 19:496, 1995.
17. HIKI Y, SHIMAO H, MIENO H, ET AL. Modified treatment of early gastric cancer. Evaluation of endoscopic treatment of early gastric cancers with respect to treatment indication groups. *World J Surg* 19:517, 1995.
18. IDROVO V, SERRANO C, OLARTE M Y COL. Cáncer gástrico: revisión del tema y experiencia en el Hospital General Universitario de La Samaritana. *Rev Colomb Gastroenterol* VIII:91, 1993.
19. INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA. Protocolo de tratamiento y seguimiento del cáncer gástrico. Editado por Laboratorios ITALMEX. Santafé de Bogotá (sin fecha).
20. ATLAS DE MORTALIDAD POR CÁNCER. Colombia 1990. Instituto Nacional de Cancerología, División de Epidemiología. MR Medina, investigador principal. Santafé de Bogotá, Diciembre, 1994.
21. ISS REUNIÓN DE CONSENSO. CÁNCER GÁSTRICO. Tratamiento Quirúrgico. Instituto de Seguros Sociales. *Trib Médica (Colombia)* 89: 311, 1994.
22. JAPANESE RESEARCH SOCIETY FOR CANCER RESEARCH: The General Rules for Gastric Cancer Study in Surgery. *Jpn J Surg* 3:61, 1962.
23. KIM J-P, KWON OJ, OH SUT, ET AL. Results of surgery on 6598 gastric cancer patients and immunochemosurgery as the best treatment of advanced gastric cancer. *Ann Surg* 216:269, 1992.
24. KODAMA Y, SUGIMACHI K, SOEJIMA K, ET AL. Evaluation of extensive lymph node dissection for carcinoma of the stomach. *World J Surg* 5:241, 1981.
25. LAURÉN P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and the so-called intestinal-type carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Scand* 64:31, 1965.
26. MACDONALD JS, SCHNALL SF. Adjuvant treatment of gastric cancer. *World J Surg* 19:221, 1995.
27. MARUYAMA K, OKABAYASHI K, KINOSHITA T. Progress in gastric cancer and its limits of radicality. *World J Surg* 11:418, 1987.
28. NAKAMURA K, UHEYAMA T, YAO T, ET AL. Pathology and prognosis of gastric carcinoma. Findings in 10,000 patients who underwent primary gastrectomy. *Cancer* 70:1030, 1992.
29. NOGUCHI I, IMADA T, MATSUMOTO A, ET AL. Radical surgery for gastric cancer. Review of the Japanese Experience. *Cancer* 64:2053, 1989.
30. OHGAMI M, OTANI Y, KUMAI K, ET AL. Curative laparoscopic surgery for early gastric cancer: five years experience. *World J Surg* 23:187, 1999.
31. OLIVER WE, ANDERSON L, CANO E Y COL. Programa de pesquisa del cáncer gástrico en el Estado Táchira, Venezuela. *Trib Médica (Colombia)* 89:282, 1994.
32. PATIÑO JF. The current management of gastric cancer. En: *Advances in Surgery*, Volume 27, 1994. Edited by JL Cameron et al. Mosby-Year Book. St. Louis, 1994.
33. PATIÑO JF. Cáncer de estómago. Reflexiones y recomendaciones sobre tratamiento quirúrgico. *Trib Médica (Colombia)* 89:295-308, 1994.
34. PATIÑO JF. Gastric cancer. En: *Current Surgical Therapy*. Edited by J.L. Cameron. Sixth edition. Mosby Inc. St. Louis, 1998.
35. REY-FERRO M, CASTAÑO R, OROZCO O, ET AL. Nutritional and immunological evaluation of patients with gastric cancer before and after surgery. *Nutrition* 13:778, 1997.

36. RODER JD, BONENKAMP JJ, CRAVEN J, ET AL. Lymphadenectomy for gastric cancer in clinical trials: update. *World J Surg* 19:546, 1995.
37. RONDEROS M. Cáncer gástrico: detección precoz en poblaciones, estado actual y perspectivas. *Trib Médica (Colombia)* 89:275, 1994.
38. SABBAGH LC. Ultrasonografía endoscópica en cáncer de esófago y estómago. *Trib Médica (Colombia)* 89:293, 1994.
39. SAKAMOTO J, YASUE M. Extensive lymphadenectomy for gastric cancer patients: what can the results of one trial tell us? *Lancet* 345:742, 1995.
40. SASAKO M. Risk Factors for Surgical Treatment in the Dutch Gastric Cancer Trial. *Br J Surg* 84:1567, 1997.
41. SASAKO M, MARUYAMA K, KINOSHITA T, ET AL. Quality control of surgical technique in a multicenter, prospective, randomized, controlled study on the surgical treatment of gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol* 22:41, 1992.
42. SCHLEMPER RJ, ITABASHI M, KLAUS YK, ET AL. Differences in diagnostic criteria for gastric carcinoma between Japanese and Western pathologists. *Lancet* 349:1725, 1997.
43. SENDLER A, DITTER HJ, FEUSSNER H, ET AL. Preoperative staging of gastric cancer as precondition for multimodal treatment. *World J Surg* 19:501, 1995.
44. SØREIDE JA, VAN HEERDEN JA, BURGART LJ, ET AL. Surgical aspects of patients with adenocarcinoma of the stomach operated on for cure. *Arch Surg* 131:481, 1996.
45. UICC. International Union Against Cancer/Union Internationale Contre le Cancer, Atlas TNM. Guía ilustrada de la clasificación TNM/pTNM de los tumores malignos. 4ª edición. Springer-Verlag Ibérica. Barcelona, 1998.
46. VALBUENA J. Microendoscopia y coloración vital en tumores de las vías digestivas. *Trib Médica* 834:33, 1985.
47. VALBUENA J. Diagnóstico de lesiones de vías digestivas por citología por punción. *Trib Médica* 842:33, 1985.
48. VALBUENA J, BARBOSA G. Cáncer gástrico inicial: utilidad de la endoscopia. *Trib Médica* 806:25, 1984.
49. VALBUENA J. Endosonografía para la clasificación preoperatoria del cáncer gástrico. *Rev Col Cirugía* 14:165, 1999.
50. VISALLI JA, GRIMES OF. An embryologic and anatomic approach to the treatment of gastric cancer. *Surg Gynecol Obstet* 103:401, 1956.
51. WILKE H, STAHL M, FINK U ET AL. Preoperative chemotherapy for unresectable gastric cancer. *World J Surg* 19:210, 1995.
52. WILS J. Treatment of gastric cancer. *Current Opinion in Oncology*. 10:357, 1998.
55. WILS J. The treatment of advanced gastric cancer. *Sem Oncol* 23:397, 1996.

CÁNCER DE PANCREAS

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de páncreas no es una enfermedad única, puesto que bajo este nombre se han clasificado más de 20 neoplasias patológicamente distintas. Más aún, cada una puede exhibir comportamiento y manifestaciones clínicas diferentes y requerir distinto manejo. En términos generales, la mayoría de las publicaciones se refiere al adenocarcinoma pancreático ductal, que corresponde a más del 90% de todos los tumores pancreáticos.

Aunque la incidencia mundial del carcinoma de páncreas no es muy alta, ésta ha ido en aumento, con una tasa promedio de 9 casos por cada 100.000 habitantes, ubicándose como la décima causa de cáncer y la cuarta causa de muerte por cáncer, tanto en hombres como en mujeres. La incidencia aumenta en forma constante con la edad, con 80% de los casos diagnosticados en individuos entre los 60 y los 80 años de edad. Los casos en menores de 40 años son poco comunes. Se presenta con más frecuencia en hombres que en mujeres, pero desde hace 15 años existe una tendencia al aumento progresivo de la incidencia en mujeres.

En el Instituto Nacional de Cancerología el carcinoma de páncreas se encuentra en el puesto número 25 de todas las neoplasias malignas y en el quinto lugar dentro de los tumores del aparato digestivo, después de los carcinomas de estómago, esófago, colon y recto, cifra que posiblemente sea aún menor si tenemos en cuenta que en muchas ocasiones los pacientes con sospecha de carcinoma pancreático son remitidos a nuestra institución en estados avanzados de la enfermedad y, por lo tanto, no susceptibles de cirugía. Incluso, en muchas ocasiones, ni siquiera son candidatos para la toma de biopsias. Es por ello que no se logra diagnóstico histológico, aproximadamente en la mitad de los casos. En los pacientes en los que hemos practicado pancreatoduodenectomía, el número de carcinomas primarios del páncreas no sobrepasa el 20%.

En el momento del diagnóstico, 48% de los pacientes ya tiene metástasis a distancia y sólo 8% tienen enfermedad localizada en el páncreas. La tasa de supervivencia es pobre, de aproximadamente 9% a dos años. En los últimos 10 años se ha observado, en algunas series, un progreso sustancial en la tasa de supervivencia a largo plazo, la cual puede llegar a 21-36%, en manos experimentadas, utilizando cirugía y quimio-radioterapia.

ETIOPATOGENIA

En los Estados Unidos de Norteamérica, se ha observado una mayor incidencia en negros y japoneses que en blancos. En su génesis se han tratado de involucrar múltiples factores ambientales, pero hasta el momento no existe claridad al respecto. Se ha encontrado una asociación marcada entre tabaquismo y consumo de carnes rojas y el desarrollo de cáncer de páncreas. El riesgo relativo de muertes por cáncer de páncreas en pacientes fumadores, comparado con el de no fumadores, varía entre 1,6 y 3,1. Estudios de autopsias en fumadores han mostrado la presencia de cambios hiperplásicos en las células ductales del páncreas, con cambios atípicos en sus núcleos, cambios que fueron más pronunciados si el consumo de cigarrillo era alto. Los resultados de estudios en modelos animales han sugerido que los químicos responsables de la carcinogénesis pancreática son las nitrosaminas.

Las dietas ricas en grasas, con o sin consumo diario de carne, ha mostrado un riesgo relativo de 2,54 para el desarrollo de cáncer de páncreas y la incidencia aumenta cuando se analiza junto con el consumo de tabaco. Por el contrario, se ha observado una marcada disminución en la incidencia cuando la dieta fundamental no incluye carnes ni grasas y es rica en frutas frescas y vegetales. Una hipótesis, por la cual el alto consumo proteico o los inhibidores de la tripsina afectan el riesgo, propone la unión de la tripsina libre en la luz intestinal, lo cual aumentaría la secreción de colecistoquinina (CCK) y llevaría a hipertrofia pancreática. Otra explicación sería la del daño directo de las proteínas al estimular la secreción de proteasas, las cuales sobrepasarían la protección brindada por los inhibidores de proteasas, llevando a daño del epitelio ductal y promoviendo la carcinogénesis a través de la proliferación celular involucrada en el proceso de reparación.

Hace algunos años se asoció, en forma incorrecta, el consumo de café con el cáncer de páncreas. Igualmente, la evidencia que relaciona el alcoholismo con el cáncer pancreático es débil e inconsistente, y los datos actuales no muestran ninguna relación ni aumento de riesgo.

Sin ser un hallazgo consistente, se ha reportado asociación entre diabetes y cáncer de páncreas. Es cierto que en los grupos de mayor edad, se encuentra aumentada la incidencia de ambas patologías. Una de las mayores dificultades para poder evaluar esta asociación ha sido definir con exactitud el momento del inicio de la diabetes en relación con el diagnóstico de cáncer de páncreas, ya que el desarrollo de diabetes mellitus no insulino-dependiente (DMNID) dentro de los 2 años después del diagnóstico de cáncer de páncreas es un evento común. Todos los estudios sugieren una asociación que se relaciona con un factor de riesgo común, más que una relación etiológica. Otra interpretación puede ser que la diabetes es una manifestación temprana del cáncer de páncreas, más que un factor de riesgo etiológico. El hallazgo de un factor tumoral soluble diabetogénico, que causa una marcada resistencia periférica a la insulina, da soporte a esta hipótesis.

Aunque la pancreatitis aguda y crónica se relacionan con alcoholismo, la relación del alcoholismo o de la pancreatitis crónica no familiar con cáncer pancreático no es clara. Algunos datos sugieren una relación entre pancreatitis y cáncer de páncreas, pero otros datos han mostrado un riesgo mayor sólo cuando existía pancreatitis por un período mayor de 10 años. Sin embargo, cuando se revisan todos los estudios de cohortes, los de casos y controles, y otros que evalúan esta asociación, definitivamente la pancreatitis crónica aparece como factor de riesgo para cáncer de páncreas.

La pancreatitis tropical es un tipo de pancreatitis crónica que se presenta en las zonas tropicales, caracterizada por dolor abdominal, DMNID y cálculos pancreáticos, y se asocia con la aparición de cáncer de páncreas, especialmente en el cuerpo y en la cola.

Otra patología relacionada es la pancreatitis hereditaria o familiar, de alto riesgo para el desarrollo de cáncer de páncreas.

CUADRO CLÍNICO

Los signos y síntomas del cáncer pancreático dependen de su estado clínico y de su localización. En los casos de carcinomas pequeños puede no haber síntomas o ser muy vagos e inespecíficos. Aquellos pacientes con neoplasias de cuerpo y cola del páncreas usualmente no presentan síntomas precoces que permitan detectar la enfermedad en un momento en el que aún sea susceptible de tratamiento quirúrgico. Cuando el tumor ha

alcanzado un tamaño apreciable, estos pacientes comienzan a presentar dolor en epigastrio o hipocondrio izquierdo, irradiado al dorso, asociado o no con sensación de masa, llenura postprandial fácil, vómito y pérdida de peso.

Cuando el carcinoma está ubicado en la cabeza del páncreas, los pacientes presentan ictericia progresiva, asociada o no con dolor en epigastrio, mesogastrio y/o hipocondrio derecho, irradiado al dorso, además de los síntomas arriba descritos. Es de anotar que el carcinoma de páncreas es una de las neoplasias que inducen mayor caquexia.

El inicio de una diabetes mellitus en personas mayores de 50 años, especialmente en presencia de molestias abdominales, debe hacer sospechar la presencia de un cáncer de páncreas.

CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA

Tumores epiteliales sólidos primarios no endocrinos

Adenocarcinoma ductal
 Carcinoma adenoescamoso
 Carcinoma de células acinares
 Carcinoma de células gigantes
 Carcinoma de células gigantes con células similares a osteoclastos
 Pancreatoblastoma

Tumores epiteliales quísticos primarios no endocrinos

Cistadenoma seroso
 Cistadenocarcinoma seroso
 Neoplasias mucinosas quísticas
 Neoplasias intraductales papilares-mucinosas
 Neoplasias papilares sólidas y quísticas
 Cistadenocarcinoma de células acinares

Tumores primarios mesenquimales

Schwanoma
 Leiomiosarcoma
 Liposarcoma
 Tumor neuroectodérmico primitivo
 Histiocitoma fibroso maligno

Tumores malignos metastásicos

Provenientes de seno (20%), pulmón (19%), colon y recto (10%), melanoma de piel 9% y estómago (7%).

Tumores malignos sistémicos

Leucemias y linfomas.

FACTORES PREDICTORES DE PRONÓSTICO

Los principales factores que determinan el pronóstico del cáncer de páncreas son:

Factores relacionados con el tumor:

- Tipo histológico
- Grado histológico
- Estado patológico
- Tamaño tumoral
- Características de los márgenes de resección
- Contenido de DNA nuclear y ploidia del DNA
- Actividad proliferativa: análisis del ciclo celular y tasas de mitosis
- Morfometría nuclear
- Oncogenes, productos de oncogenes, factores de crecimiento, y receptores de factores de crecimiento

Existen otras características determinadas en el examen patológico que probablemente están asociadas con una menor supervivencia: invasión a vasos venosos pequeños o a vasos linfáticos, invasión perineural, infiltración por células redondas en la periferia del tumor y atipia epitelial en los ductos pancreáticos adyacentes no comprometidos.

Factores relacionados con el paciente y con el tratamiento:

- Factores demográficos
- Síntomas de presentación
- Marcadores tumorales
- Traslusión sanguínea
- Tipo de resección
- Enfermedad residual
- Radio y quimioterapia

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico y estadificación del carcinoma pancreático se hace por diversos métodos:

- Clínicos
- Imagenológicos
- Endoscópicos
- Quirúrgicos

Clínica. Permite detectar la presencia de ictericia, caquexia, masas abdominales y otros signos de enfermedad avanzada, tales como el compromiso ganglionar a nivel

supraclavicular izquierdo, ascitis o hígado nodular palpable. El fondo de la vesícula distendida también puede ser palpable en algunos casos.

Marcadores tumorales. Desde el punto de vista diagnóstico, cifras masivamente elevadas de CA 19-9 son casi confirmatorias de cáncer pancreático, a pesar de lo cual este recurso debe ser utilizado sólo en forma concomitante con los demás estudios. Vale la pena destacar también que el CA 19-9 no es útil para tamizaje. Cifras por encima de 90 U/ml tienen una exactitud diagnóstica de 85%, y aquellas por encima de 200 U/ml de 95%.

Imagenología. La ecografía puede detectar la presencia de masas pancreáticas, especialmente en pacientes delgados. Además este estudio, aporta información acerca del calibre de la vía biliar intra y extrahepática y permite valorar el hígado.

La tomografía axial computarizada (TAC), idealmente debe ser helicoidal y dinámica, con cortes finos cada 3 o 4 mm, especialmente para detectar masas pequeñas y simultáneamente valorar las características del hígado y de los vasos sanguíneos adyacentes.

La biopsia por aspiración con aguja fina (BACAF), bajo control ecográfico o de TAC, permite obtener muestras para diagnóstico citológico o histológico. Requiere un patólogo experimentado, y aun así puede ser difícil el diagnóstico. Además, por una parte, aparentemente existe riesgo de que el tumor se siembre en el trayecto de la aguja, y por otra, para llevar a un paciente a cirugía no es indispensable el diagnóstico histológico. La decisión de llevar a un paciente a cirugía sin diagnóstico histológico está condicionada a la tasa de mortalidad operatoria de la institución, la cual no debe sobrepasar aquellas reportadas en la literatura provenientes de centros especializados (menor de 4%).

La resonancia magnética (RM) no ha demostrado superioridad sobre la TAC, y es un estudio de mayor costo. Sin embargo, es un recurso que debe ser considerado cuando la TAC está contraindicada (alergia a medio de contraste yodado) o cuando el resultado no es diagnóstico.

Métodos endoscópicos. La ultrasonografía endoscópica es un estudio con excelente sensibilidad para detectar neoplasias pancreáticas, por lo cual es ideal en el diagnóstico de lesiones pequeñas. Igualmente es útil para determinar la extensión (T) a órganos o vasos vecinos, como también para detectar el compromiso ganglionar (N). Además, este estudio permite efectuar BACAF concomitante, cuando se considere indicado.

Colangiopancreatografía endoscópica retrógrada. No es un estudio indispensable dentro del proceso diagnóstico, excepto cuando se trata de un paciente en quien no se ha llegado al diagnóstico por otros métodos o quien pueda beneficiarse de la manipulación endoscópica, por ejemplo, colocando, un "stent" biliar para drenar preoperatoriamente una colangitis o paliativamente, para aliviar la ictericia obstructiva.

Métodos quirúrgicos. En el manejo del paciente con el diagnóstico de carcinoma pancreático son posibles dos tipos de abordaje. En uno, todos los pacientes son sometidos a exploración quirúrgica. En el otro, se efectúa laparoscopia previa, que permite evitar cirugía innecesaria en casos de enfermedad avanzada, como también para decidir la remisión de pacientes con tumores resecables a centros especializados.

Diagnóstico diferencial entre carcinoma de páncreas y pancreatitis. Existe una regla general para diferenciar estas dos entidades: toda masa sólida firme y no quística de la cabeza del páncreas que se acompañe de ictericia obstructiva y dilatación del colédoco, suele ser cáncer, en particular si no hay inflamación aguda o cambios vesiculares. Por otra parte, aquellas masas no quísticas, firmes que comprometen una parte importante

de la porción retroampular de la glándula y que no se asocian a ictericia ni a dilatación del árbol biliar, frecuentemente son pancreatitis.

TRATAMIENTO

Cirugía

Aquellos tumores ubicados en la cabeza del páncreas, con tamaño $\leq 4-5$ cm, con compromiso ganglionar limitado a la vecindad inmediata y libres de implantes peritoneales y metástasis distantes, son susceptibles de ser resecados por pancreatoduodenectomía, con o sin preservación pilórica. En los casos de tumores ubicados en el cuerpo y/o cola está indicada la pancreatectomía distal con esplenectomía. En ocasiones es necesario practicar pancreatectomías totales, aunque estos pacientes presentan cifras de sobrevida menores que aquellos sometidos a resecciones parciales. Además, el manejo postoperatorio es difícil, especialmente desde el punto de vista metabólico.

Quimioterapia y Radioterapia

Para el análisis adecuado de la terapia preoperatoria y postoperatoria es fundamental la estandarización del enfoque terapéutico, desde el punto de vista de estadificación preoperatoria, técnica quirúrgica y evaluación patológica de los especímenes quirúrgicos.

El 5-fluorouracilo (5FU) es la droga más ampliamente usada, sola o en combinación con mitomicina C, estreptozotocina, doxorubicina (SMF, FAM) en diferentes dosis y formas de administración. Algunos trabajos aleatorizados aplicando estos regímenes no han mostrado mejoría en la supervivencia, cuando son comparados con el 5FU solo.

La radioterapia externa con 5FU concomitante ha demostrado prolongación de la supervivencia en pacientes con adenocarcinoma avanzado del páncreas. Estos datos estimularon el inicio de estudios prospectivos randomizados de quimio-radioterapia adyuvante posterior a la práctica de pancreatoduodenectomía, que también lograron demostrar una mejoría en la supervivencia, al comparar la terapia multimodal con la cirugía como único tratamiento. Sin embargo, debido a una recuperación postoperatoria prolongada, un número importante de pacientes no puede iniciar la terapia adyuvante.

La mayoría de los pacientes con cáncer pancreático tienen enfermedad localmente avanzada, irreseccable o metastásica, en el momento del diagnóstico o poco tiempo después. Además, son de edad avanzada, debilitados, con náusea, vómito, caquexia, ictericia, ascitis, dolor o con enfermedades concomitantes. Todo lo anterior dificulta la aplicación de agentes antineoplásicos y la evaluación de su respuesta, la cual generalmente es parcial y de aproximadamente 3 a 6 meses de duración. La toxicidad es mayor y los efectos colaterales pueden confundirse con la progresión de la enfermedad. En la mayoría de los trabajos fase II la supervivencia media del cáncer pancreático metastásico está alrededor de 12 a 14 semanas.

Se han realizado ensayos clínicos con hormonoterapia (antiestrógenos, antiandrógenos, agonistas y antagonistas de la LHRH) y terapia biológica (interferones y anticuerpos monoclonales) con algún beneficio terapéutico.

Recientemente, la investigación se ha dirigido hacia dos agentes que han mostrado actividad: irinotecan(CPT-11) y gemzitabina. En un estudio fase II europeo con CPT-11 en

32 pacientes, se obtuvieron 3 respuestas parciales con 7,2, 7,5 y 7,8 meses de duración. Con la gemzitabina a dosis de 1000 mg/m²/semana, se obtuvo una respuesta global de 24%, comparada con 4,8% con el 5FU a dosis de 600 mg/m²/semana. El tiempo de supervivencia media fue de 5,65 y 4,41 meses respectivamente. Se han realizando trabajos fase II con gemzitabina y 5FU combinados, uno de los cuales mostró muy buena tolerancia, con baja toxicidad, respuestas objetivas de aproximadamente 43% y supervivencia media total de 13 meses (De Gusmao et al, 1998).

Dentro del cuidado paliativo en el paciente con cáncer de páncreas avanzado, el tratamiento del dolor es uno de los aspectos más importantes a considerar, dado que éste contribuye a deteriorar en forma significativa la calidad de vida. Por lo tanto, están indicados los procedimientos derivativos, analgésicos, narcóticos y bloqueos neurolífticos.

TRATAMIENTO INTERDISCIPLINARIO

Cirugía

Todo paciente con aceptable riesgo quirúrgico y ausencia de enfermedad metastásica debe ser llevado a cirugía, una vez completado el proceso diagnóstico. Las incisiones que más utilizamos son la U invertida (boca de horno) y la mediana. Ambas permiten una exposición adecuada, aunque la primera prolonga algo más la intervención quirúrgica. Enseguida se procede a descartar la presencia de metástasis hepáticas y peritoneales, poniendo especial atención al mesocolon transversal y al ligamento de Treitz. Finalmente se inicial el abordaje pancreático.

Pancreatoduodenectomía. La pancreatoduodenectomía, u operación de Whipple, es la intervención que permite la resección oncológica del carcinoma de la cabeza del páncreas. Existen diversas modalidades de secuencias de las anastomosis. Incluye la resección del duodeno y la cabeza del páncreas, con resección distal del estómago o con conservación del píloro, y la disección de los ganglios regionales. Generalmente se prefieren las técnicas que emplean las anastomosis pancreatobiliares proximales a la gastroenteral.

La reconstrucción puede efectuarse con o sin anastomosis del páncreas al yeyuno. Indudablemente, la anastomosis pancreatoyeyunal es una opción más fisiológica y es la recomendada por la mayoría. Recomendamos utilizar siempre, independientemente del calibre del conducto de Wirsung, su canulación con una sonda de PVC que se ajuste al calibre del conducto, la cual es sacada al exterior por contra-abertura a través del yeyuno y de la pared abdominal. Aconsejamos la anastomosis por invaginación en los casos de páncreas blandos con conductos de pequeño calibre, y la anastomosis pancreatoyeyunal término-lateral con puntos del conducto a la mucosa yeyunal y de la cápsula pancreática a la serosa en casos de páncreas de consistencia firme y conducto de Wirsung dilatado. En caso de ser necesario el cierre del muñón pancreático y la ligadura del conducto de Wirsung, es de esperarse la presencia de fístula pancreática en la mayoría de casos, por lo cual se recomienda la utilización de análogos de la somatostatina desde el preoperatorio, para ser continuada durante el postoperatorio o la inyección de fibrina o Neoprene en el conducto de Wirsung. El drenaje perianastomótico en todos los casos debe ser óptimo.

De rutina se deben extirpar todos los ganglios peritumorales, como también los de la arteria hepática, tronco celíaco y mesentérica superior. En algunos casos se extirpan también los ganglios aortocavos.

Los ganglios linfáticos regionales afectados por tumor de por sí no contraindican la resección quirúrgica, presumiendo que la operación se realiza en un centro especializado

que exhiba cifras muy bajas de mortalidad y morbilidad, pues es bien aceptado que la resección constituye la mejor paliación. Sin embargo, en los pacientes con un estado avanzado que impida una resección curativa, en quienes el problema principal es la obstrucción biliar con ictericia y prurito severos, la mejor paliación puede ser la derivación bilioentérica, incluyendo la colecisto-yeyunostomía simple, pues la expectativa de vida es muy corta.

En los centros especializados esta operación mayor puede ser practicada con mínima mortalidad y decreciente morbilidad. La gran mayoría de las complicaciones postoperatorias se debe a falla de la anastomosis pancreatoenteral.

Pancreatectomía distal. Esta intervención implica la resección del cuerpo y la cola del páncreas, junto con espelenectomía, para el tratamiento del cáncer corporal y caudal del páncreas. Desafortunadamente, casi nunca se presenta la oportunidad de practicarla, porque estos tumores usualmente se identifican en estados muy avanzados que ya son incurables desde el punto de vista quirúrgico.

Pancreatectomía total. A continuación enumeramos algunos argumentos para recomendar esta cirugía. Sin embargo, nosotros sólo la practicamos en casos excepcionales:

- Más de 90% de los tumores malignos del páncreas son adenocarcinomas canaliculares potencialmente multifocales.
- Se ha documentado propagación tumoral macroscópica o histológica en la línea de resección o en sitios más distales después de la pancreatoduodenectomía (cirugía de Whipple).
- Existen células malignas viables en el sistema canalicular pancreático obstruido, que al ser seccionado pueden producir siembras o recidivas.
- Siendo el intercambio linfático entre la cabeza y el cuerpo del páncreas un hecho demostrado ampliamente, sólo se puede hacer una linfadenectomía regional adecuada como parte de una pancreatoduodenectomía total.
- Resecando todo el páncreas se elimina el riesgo de pancreatitis en el postoperatorio y se evita la necesidad de hacer una pancreatoyeyunostomía, la cual se acompaña de una alta incidencia de fístulas.
- La preservación del tejido endocrino o exocrino no es una razón válida para no practicar una pancreatectomía total.

Quimioterapia y Radioterapia

Ante el riesgo de demorar la terapia adyuvante, y basados en experiencias de resección pancreática exitosa posterior a radioterapia, múltiples instituciones iniciaron estudios en los cuales se brindaba quimio-radioterapia previa a la práctica de pancreatoduodenectomía, basados en las siguientes consideraciones:

- Una alta frecuencia de márgenes positivos.
- Presencia de implantes tumorales peritoneales por la manipulación del tumor
- La administración de quimio-radioterapia preoperatoria no aumenta la morbi-mortalidad postoperatorias en pacientes sometidos a pancreatoduodenectomías.

Sin embargo, en nuestra institución actualmente preferimos utilizar la terapia adyuvante, aplicando gemcitabine como terapia única o como radiosensibilizador.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. BRENNAN MF, MOCCIA RD, KLIMSTRA D. Management of adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas. *Ann Surg* 223:506, 1996.
2. CAMERON JL, PITT HA, YEO CJ, ET AL. One hundred and forty-five consecutive pancreatoduodenectomies without mortality. *Ann Surg* 217:430, 1993.
3. CASTAÑO R, HOYOS S, BUSTAMANTE L. Tumor quístico mucinoso del páncreas. Causante de pancreatitis aguda recurrente. *Rev Col Cir* 13:25, 1998.
4. CASTAÑO R, PUERTA JD, OLIVEROS R. Tumor quístico y papilar del páncreas a propósito de cinco casos. *Rev Col Cir* 12:187, 1997.
5. DALTON RR, SARR MG, VAN HEERDEN JA, COLBY TV. Carcinoma of the body and tail of the pancreas: is curative resection justified? *Surgery* 111:489, 1992.
6. DE GUSMÃO CBRA, MURAD AM, SCALABRINI-NETO AO. Phase III trial of Gemcitabine (G) and 5-Fluorouracil (5-FU) in the treatment of advanced pancreatic (APC) and biliary tract (ABTC) adenocarcinoma. *Proceedings ASCO* 17:290 #1116, 1998.
7. DI FRONZO IA, EGRARI S, O'CONNELL T. Choledochoduodenostomy for palliation in unresectable pancreatic cancer. *Arch Surg* 133:820, 1998.
8. FERNÁNDEZ-DEL CASTILLO C, RATTNER DW, WARSHAW AL. Standards for pancreatic resection in the 1990s. *Arch Surg* 130:295, 1995.
9. FONTHAM E, CORREA P. Epidemiology of pancreatic cancer. *Surg Clin North Amer* 69:551, 1989.
10. FORTNER JG, KIM D, CUBILLA A, ET AL. Regional pancreatectomy: en bloc pancreatic, portal vein and lymph node resection. *Ann Surg* 186:42, 1977.
11. GONZÁLEZ A, PALMIERI A. Cistadenoma pancreático: presentación de un caso y revisión de la literatura. *Rev Col Cir* 9:180, 1994.
12. HOLGUIN F, LONDOÑO E, GARCIA A, YAMHURE P. Tumor quístico papilar del páncreas. Una patología infrecuente. Informe de un caso. *Rev Col Cir* 6:87, 1991.
13. HOWARD TJ. Pancreatic adenocarcinoma. *Curr Probl Cancer* 20:281, 1996.
14. LAUNOIS B, FRANCI J, BARDAXOGLU E, ET AL. Total pancreatectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas with special reference to resection of the portal vein and multicentric cancer. *World J Surg* 17:122, 1993.
15. LILLEMÖE KD, CAMERON JL, KAUFMAN HS, ET AL. Chemical splanchnicectomy in patients with untreatable pancreatic cancer: a prospective randomized trial. *Ann Surg* 217:447, 1993.
16. LILLEMÖE KD, CAMERON JL, YEO CJ, ET AL. Pancreatoduodenectomy. Does it have a role in the palliation of pancreatic cancer? *Ann Surg* 223:718, 1996.
17. NIETO JA, VÉLEZ J. Cáncer del páncreas. Experiencia en el Hospital Militar Central. *Rev Col Cir* 6:91, 1991.
18. NORDBACK I, HRUBAN RH, BOITNOTT JK, ET AL. Carcinoma of the body and tail of the pancreas. *Am J Surg* 164:26, 1992.
19. REY M, OSPINA J, ARIAS G. Pancreatoduodenectomía con conservación del píloro. Presentación de un caso. *Rev Col Cir* 6:63, 1991.
20. RODRÍGUEZ A, MUÑOZ A. Cistadenocarcinoma del páncreas. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Rev Col Cir* 7:81, 1992.
21. TRAVERSO LW, LONGMIRE WP JR. Preservation of the pylorus in pancreatico-duodenectomy: A follow-up evaluation. *Ann Surg* 192:306, 1980.

23. TREDE M, SCHWALL G, SAEGER H-D. Survival after pancreatoduodenectomy. 118 consecutive resections without an operative mortality. *Ann Surg* 211:447, 1990.
24. VAN DER SCHELLING GP, VAN DEN BOSCH RP, KLINKENBIJ, ET AL. Is there a place for gastroenterostomy in patients with advanced cancer of the head of the pancreas? *World J Surg* 17:128, 1993.
25. WARSHAW AL, Fernández-Del Castillo C. Pancreatic carcinoma. *N Engl J Med* 326:455, 1992.
26. YEO CJ, CAMERON JL, SOHN TA, ET AL. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s. *Ann Surg* 226:248, 1997.

SISTEMA ENDOCRINO

- Cáncer suprarrenal
adrenocortical
- Cáncer suprarrenal
feocromocitoma
- Cáncer de tiroides
- Hipercalcemia
de la malignidad

CÁNCER SUPRARRENAL ADRENOCORTICAL

EPIDEMIOLOGÍA

Los cánceres adrenales son tumores raros, con un pronóstico pobre. La incidencia anual estimada es de 0,5 a 2 casos por un millón de personas y causan el 0,2% de las muertes por cáncer, según estadísticas de los Estados Unidos. En Colombia no se dispone de información adecuada.

En cuanto a la distribución por sexo, hay una ligera predilección por las mujeres, en proporción de 4 a 3. Se pueden presentar en cualquier edad, pero predominan en personas entre los 30 y los 50 años.

CUADRO CLÍNICO

Aproximadamente el 65% de los tumores son funcionales. Los tumores no funcionales son más frecuentes en pacientes de mayor edad, en ambos sexos. Es más común su presentación como tumor no funcional en los hombres mayores de 30 años, comparando con mujeres de la misma edad, en una proporción de 3 a 2. En los menores de 30 años, las mujeres frecuentemente presentan tumores funcionales en comparación con los hombres, en una proporción de 7 a 3. En los niños es más frecuente el tumor funcional.

Cerca de la mitad de los casos se manifiesta por alteraciones endocrinas, principalmente el síndrome de Cushing, 41%; virilización, 10% (hirsutismo, clitoromegalia y amenorrea); feminización, 1% (ginecomastia, disfunción eréctil) e hiperaldosteronismo, 1%. A pesar de esto, los tumores generalmente se diagnostican cuando ya han alcanzado tamaños considerables.

Puede coexistir secreción plurihormonal por el tumor: la combinación más frecuente es la secreción conjunta de glucocorticoides y andrógenos, que ocurre en 42% de los casos. En los niños es más frecuente el síndrome adrenogenital con pubertad precoz, pero la causa más común de Cushing en la niñez es el carcinoma adrenal. Se ha descrito la producción de hormonas no adrenales, por ejemplo la hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH) y el factor de crecimiento semejante a la insulina I (IGF-1), lo cual causa acromegalia.

Es posible que no se presente el cuadro clínico clásico de la hiperproducción hormonal, pero sí niveles hormonales séricos elevados.

En los casos de tumores no funcionales, el diagnóstico generalmente se hace cuando la masa es palpable o cuando se presentan una metástasis. El paciente puede referir dolor lumbar, pérdida de peso o fiebre.

DIAGNÓSTICO

Las técnicas diagnósticas más utilizadas son la tomografía computarizada y la ecografía abdominal, con una sensibilidad de 95,4% y de 89% respectivamente.

Incidentalmente se pueden descubrir masas adrenales, lo cual ocurre con una frecuencia de 0,35 a 5% en las tomografías realizadas por una razón diferente a la sospecha

de una patología adrenal. Se considera que las masas euadrenales menores de 3 cm son de carácter benigno, pero esto no descarta la posibilidad de malignidad. El norcolesterol (NP 59) es un examen de alto costo, pero ayuda a aclarar la etiología de las masas adrenales. Su interpretación se basa en que las lesiones que captan más que la glándula contralateral, son consideradas benignas.

Siempre se debe realizar el estudio bioquímico hormonal, aunque el paciente no presente signos ni síntomas de hiperproducción hormonal. Si existe sospecha clínica, ésta puede orientar la solicitud de exámenes de laboratorio. Las posibilidades son: cortisol sérico o, preferiblemente, cortisoluria en 24 horas; si existen dudas, se puede realizar una prueba de supresión de cortisol con dexametasona, medición de ACTH, que se encontrará elevada en caso de enfermedad de Cushing; testosterona total o libre, androstenediona y DHEA-S, si hay virilización; estradiol en caso de feminización. Los cambios en las concentraciones de los electrolitos séricos en el paciente hipertenso, sin fármacos que varíen sus valores (diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, etc.), pueden hacer sospechar un hiperaldosteronismo.

La biopsia, guiada por ecografía o por tomografía computarizada, se debe realizar cuando se haya descartado completamente la posibilidad de un feocromocitoma (bioquímicamente), ya que la punción de éste generaría una crisis hipertensiva de difícil manejo y alta mortalidad en un paciente no debidamente preparado.

FACTORES PREDICTORES DE PRONÓSTICO

Por tratarse de un carcinoma infrecuente, no hay unificación en la literatura en cuanto a factores pronósticos. El principal factor identificado es la resección completa de la masa tumoral. En los niños la tasa de supervivencia a 5 años con resección completa es 70%, contra 7% cuando no es posible practicarla.

Pacientes menores de 35 años, con tumores no productores, sin metástasis en el momento del diagnóstico y resección completa, tienen una mejor supervivencia.

Dentro de los tumores productores, aquellos secretores de andrógenos y de precursores hormonales tienen supervivencia más larga.

En las series más grandes, la supervivencia a 5 años generalmente es del orden de 26%.

ESTADIFICACIÓN

La estadificación se hace según el tamaño del tumor y el grado de invasión. Los estadios I y II son potencialmente curables por la resección completa.

- Estadio I Diámetro tumoral < 5 cm.
- Estadio II Diámetro tumoral > 5 cm.
- Estadio III Extensión local o ganglios regionales positivos
- Estadio IV Metástasis a distancia

TRATAMIENTO

Los resultados del tratamiento han sido pobres; sólo los tumores pequeños y localizados tratados con cirugía curativa, registran pronóstico favorable. El tratamiento de elección es la resección quirúrgica, extirpando la totalidad de la masa tumoral.

El manejo médico con mitotane, que se utiliza desde 1960, se hace con una medicación adrenolítica. Su efectividad no se relaciona con el estado hormonal del paciente, ni con la edad o género, sino con el tamaño tumoral, siendo menor la respuesta en los tumores de mayor tamaño.

Se han utilizado otros fármacos para el bloqueo adrenal e inhibir la síntesis de esteroides, como el ketoconazol, el cual actúa interfiriendo las enzimas del citocromo P450. Otros fármacos, como aminoglutetimida, metirapona o mifepristone, han sido utilizados para disminuir las manifestaciones clínicas de la hiperproducción hormonal, sin que ello disminuya el tamaño tumoral ni la velocidad de crecimiento.

En los casos de carcinoma avanzado, se utilizan esquemas de quimioterapia con etopósido, doxorubicina y cisplatino en conjunto con mitotane, con respuesta limitada.

No hay indicación para el uso de la radioterapia.

SEGUIMIENTO

La identificación de recidivas se hace mediante TAC y/o RM abdominal, estudios que demuestran adenopatías, recurrencia local, metástasis hepáticas, etc. La radiografía y la TAC de tórax, junto con estudios hormonales, están indicados en los casos de tumores funcionales, según haya sido el cuadro clínico inicial. En caso de recaída, se puede pensar en la reintervención quirúrgica, según el caso clínico individual.

Se debe tener en cuenta la necesidad de la suplencia con glucocorticoides cuando se utiliza un inhibidor de la síntesis de esteroides o el mitotane, que por su actividad adrenolítica alteran la función de la glándula contralateral. En los adultos se utiliza prednisolona en dosis fisiológica de 5-7,5 mg/día; en los niños la suplencia se hace con hidrocortisona, 15-20 mg/mt², por sus menores efectos colaterales. Algunos pacientes pueden requerir un mineralocorticoide, como la fludrocortisona; la dosis usual es de 0,05 – 0,1 mg/día.

TRATAMIENTO INTERDISCIPLINARIO

Quirúrgico

En lo posible, debe procurarse el manejo quirúrgico, aunque no se logre la curación. Se aconseja la resección en bloque junto con las lesiones invasoras locales. Durante el procedimiento quirúrgico se recomienda la valoración de la extensión intravascular. Si ésta existe, se debe extraer el trombo tumoral de la vena renal y de la vena cava. Se debe evitar la ruptura de la cápsula tumoral. La resección completa aumenta la posibilidad de curación, y si ésta no se logra, prolonga la supervivencia y permite el uso del mitotane.

Médico

El uso del mitotane actualmente es controversial, pero representa la única posibilidad terapéutica después de la cirugía. Se han descrito tasas de respuesta del 25%. Se inicia en el postoperatorio, con dosis bajas y aumento progresivo durante las 3 a 4 primeras semanas hasta lograr el bloqueo adrenal con una dosis entre 6 y 10 g/día; se han descrito dosis hasta de 16 g/día. La dosis de mantenimiento es de 2 a 4 g/día, de manera indefinida.

Estas altas dosis se asocian con marcados efectos colaterales como anorexia, náusea, diarrea, vómito, artralgias, leucopenia y ginecomastia. Puede presentarse trastorno

hepático, el cual se manifiesta por elevación de las aminotransferasas, de la gamma glutamil transferasa e hipercolesterolemia. Hay informes sobre el uso del mitotane en dosis bajas (1,5–3 g) con respuestas favorables y pocos efectos colaterales.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. BERRUTI A, TERZOLO M, PIA A, ET AL. Mitotane associated with etoposide, doxorubicin, and cisplatin in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma. *Cancer* 83:2194, 1998.
2. CRUCITI F, BELLANTONE R, FERRANTE A, ET AL. The Italian Registry for Adrenal Cortical Carcinoma: Analysis of a multiinstitutional series of 129 patients. *Surgery* 119:161, 1996.
3. DICKSTEIN G, SHECHNER C, ARAD E, ET AL. Is there a role for low doses of mitotane as adjuvant therapy in adrenocortical carcinoma?. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3100, 1998.
4. KASPERLIK-ZAHUSCA AA, MIGDALSKA BM, ZGLICZYNSKY S, MAKOWSKA AM. Adrenocortical carcinoma. A clinical study and treatment results of 52 patients. *Cancer* 75:2587, 1995.
5. KLOOS RT, GROSS MD, SHAPIRO B, ET AL. Diagnostic dilemma of small incidentally discovered adrenal masses: role for I¹³¹-6-β-Iodomethyl–norcholesterol scintigraphy. *World J Surg* 21:36, 1997.
6. LUTON J, CERDAS S, BILLAUD L, (ET AL). Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. *N Engl J Med* 322:1195, 1990.
7. SONINO N. The use ketoconazole as an inhibitor of steroid production. *N Engl J Med* 317:817, 1987.
8. WOOTEN MD, KING DK. Adrenal cortical carcinoma. Epidemiology and treatment with mitotane and a review of the literature. *Cancer* 72:3145, 1993.

CANCER SUPRARRENAL

FEOCROMOCITOMA

El tejido paraganglionar es un tejido topográficamente disperso que se origina en las células simpáticas primitivas derivadas de la cresta neural. Dicho tejido se localiza principalmente en la medula suprarrenal y secundariamente en tejidos extraadrenales. El desarrollo de tejido tumoral a partir de la medula adrenal es llamado feocromocitoma.

Los tumores originados en tejido paraganglionar extraadrenal son denominados paragangliomas o feocromocitomas extraadrenales. Los paragangliomas tienen localización en todo lo largo del tronco, y se pueden encontrar desde el cuello hasta el piso de la pelvis. Localizaciones frecuentes son el cuerpo carotídeo, los quimiorreceptores aórticos, los ganglios simpáticos y el órgano de Zuckerkandl. Estos tumores pueden ser benignos o malignos.

Las catecolaminas son sintetizadas, almacenadas y liberadas por el tejido paraganglionar, tanto adrenal como extraadrenal. Cualquier tumor que libere catecolaminas es considerado como un feocromocitoma, no importa cual sea su localización.

La enzima N-metiltransferasa, necesaria para la conversión de noradrenalina en adrenalina, se encuentra principalmente en la medula adrenal y en el órgano de Zuckerkandl. Clínicamente, la presencia o ausencia de esta enzima sugiere el origen de la superproducción hormonal, de acuerdo al tipo de hormona encontrado.

EPIDEMIOLOGÍA

El feocromocitoma es un tumor infrecuente. Es una de las pocas causas curables de hipertensión arterial: entre el 0,1 y el 0,5 % de los pacientes hipertensos. La mayor incidencia se observa entre la tercera y cuarta décadas de la vida. Estudios de autopsia han mostrado que muchos feocromocitomas nunca son diagnosticados durante la vida.

La "regla del 10" es ampliamente conocida: 10% de los feocromocitomas son extraadrenales, de los cuales 9% tienen localización intra-abdominal, básicamente en el órgano de Zuckerkandl, en ganglios simpáticos y en la vejiga; 10% son de origen familiar (NEM 2a y b, von Hippel-Lindau); 10% son bilaterales; 10% se presentan en la infancia; y 10% son malignos (8% de los adrenales y 30 % de los extra-adrenales).

El feocromocitoma es un componente principal del síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo IIA (NEM IIA), junto con carcinoma medular de tiroides e hiperplasia paratiroidea. Con menor frecuencia hace parte del síndrome NEM IIb. En un número significativo de los pacientes con feocromocitoma se encuentra neurofibromatosis de von Recklinghausen.

CUADRO CLÍNICO

La característica clínica principal del tumor es la hipertensión, que ocurre en más de 90% de los pacientes. La hipertensión suele ser sostenida, de inicio temprano, de difícil manejo y respuesta paradójica a los medicamentos, especialmente a los beta bloquea-

dores. Se presenta pérdida de peso por hipermetabolismo, diabetes por incremento de insulino-resistencia, y disminución marcada de la volemia. Esta última lleva a la concentración del hematocrito, y es la responsable del cuadro de shock que se presenta posterior a la remoción del tumor.

Según la localización anatómica, puede existir dolor abdominal continuo. Puede haber hematuria microscópica, por invasión tumoral del hilio renal o ictericia obstructiva por compresión de la vía biliar. También puede haber hipertensión renovascular, secundaria a la compresión unilateral de una arteria renal, sin evidencia de secreción de catecolaminas. La co-secreción de hormonas ectópicas puede llevar a la presentación de síndromes asociados, especialmente síndrome de Cushing, por secreción ectópica de ACTH.

Las crisis son caracterizadas por un súbito incremento de la tensión arterial, acompañado de cefalea, diaforesis, palpitaciones, ansiedad, palidez y náusea. Las crisis pueden presentarse espontáneamente (probablemente asociadas a necrosis súbita del tumor) o en respuesta a un estrés físico agudo, (embarazo, parto, cirugía), por maniobras que desplacen el contenido intra-abdominal, tal como la maniobra de Valsalva, la micción, la defecación (que llevan a modificación de la presión intra-abdominal), caída súbita de la presión o alteración del sistema nervioso simpático, como ocurre en la inducción anestésica. Así, una inexplicada hipertensión durante una cirugía deberá sugerir el diagnóstico de feocromocitoma. Las crisis hipertensivas pueden ocurrir en pacientes con hipertensión de base o en pacientes normotensos. Las crisis usualmente tienen duración de 15 minutos y se van incrementando en frecuencia con el tiempo. Son complicaciones frecuentes las arritmias cardíacas y otros eventos cardiovasculares.

El feocromocitoma puede pasar desapercibido por muchos años, y hasta un 50% no llega a ser diagnosticado durante la vida. El tumor productor no tratado, causa morbilidad y mortalidad por hipertensión crónica, diabetes, cardiomiopatía y, raramente, pero en forma dramática, por muerte súbita asociada a crisis de feocromocitoma.

HISTOLOGÍA

Examen macroscópico

Un feocromocitoma puede pesar desde unos gramos hasta 2 kg y ser encapsulado o no. La descripción macroscópica debe incluir el color, el aspecto de superficie al corte, la presencia de necrosis, de hemorragia y de quistes.

No existen criterios histológicos confiables para predecir el comportamiento maligno de los feocromocitomas. La hiper cromía, el pleomorfismo, las mitosis y la invasión vascular, pueden estar presentes en los tumores que siguen un curso benigno. Por otra parte, los tumores histológicamente "blandos" pueden producir metástasis. Sin embargo, un gran tamaño y la presencia de necrosis sugieren malignidad. La verdadera característica de malignidad está dada por la presencia de metástasis (a áreas que normalmente no contienen tejido cromafínico), o por invasión local de estructuras vecinas. En contraste con la incidencia baja de metástasis por feocromocitoma, la recurrencia local es relativamente frecuente. Las metástasis tienen preferencia por el esqueleto axial, pero también puede haber diseminación a linfáticos, pulmón e hígado. Aun en presencia de extensa enfermedad metastásica, el paciente puede sobrevivir períodos prolongados, si el exceso de catecolaminas es controlado médicamente.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico diferencial incluye hipertensión arterial esencial, crisis de pánico, hipertiroidismo, migraña severa. Los síntomas causados por la ingestión de anfetaminas y cocaína simulan los síntomas de feocromocitoma.

Prueba bioquímica

Dada que la producción de catecolaminas por el tumor puede ser intermitente, las pruebas de tipo bioquímico eventualmente dan resultados falsos negativos cuando las muestras son tomadas fuera de las crisis.

La documentación bioquímica de sobreproducción de catecolaminas deberá preceder cualquier forma de estudio por imágenes.

La excreción de catecolaminas o de sus metabolitos en orina de 24 horas es el examen de elección como tamizaje para identificar tumores secretores de catecolaminas. Las neoplasias secretoras de catecolaminas son heterogéneas y presentan patrones de variación cualitativa (refiriéndose al tipo de catecolaminas o metabolitos que son excretados, que incluyen epinefrina, norepinefrina, dopamina, metanefrinas, normetanefrinas o ácido vanilmandélico). Algunos tumores tienen altas concentraciones de catecol-o-metil transferasa (enzima de degradación de catecolaminas), lo cual lleva a que los productos liberados por el tumor sean principalmente metanefrinas, pudiéndose encontrar niveles normales de catecolaminas. La variación en el patrón temporal se refiere a la imposibilidad de predecir el período de hipersecreción de las catecolaminas y de sus metabolitos, tratándose de un tumor de liberación hormonal errática. Es así como aparecen resultados negativos falsos cuando el paciente es estudiado durante periodos de no producción hormonal.

El concepto de la periodicidad en la producción hormonal es la clave para la evaluación apropiada de pacientes con posible tumores secretores.

En nuestro medio, el diagnóstico se basa en la recolección de orina de 24 horas para medición de catecolaminas, metanefrinas y ácido vanilmandélico.

Para pacientes con hipertensión episódica, la recolección de orina deberá iniciarse con el comienzo de la crisis. Métodos de análisis previo en las muestras de orina, como fluorimetría y espectrofotometría, han sido abandonados por su poca sensibilidad y especificidad, en comparación con métodos de cromatografía de gas o líquida de alta presión. Estas nuevas técnicas tienen menor interferencia por parte de drogas y dieta. La medición deberá ser reportada teniendo en cuenta los niveles de creatinina en la orina. Niveles de norepinefrina mayores de 179 microgramos en 24 horas, o de epinefrina mayores de 35 microgramos en 24 horas, incrementan la especificidad por encima de 95%, manteniendo una alta sensibilidad.

Algunas drogas interfieren con la prueba. El labetalol es el antihipertensivo que más frecuentemente interfiere con las mediciones de catecolaminas. Su uso deberá ser discontinuado 7 días antes de iniciar de la recolección. Los antidepressivos tricíclicos deben ser suspendidos 2 semanas antes de la prueba.

La medición de catecolaminas plasmáticas está siendo evaluada en otros países, pero su ventaja sobre la medición urinaria deberá ser confirmada. El paciente deberá estar en ayuno, tener vena canalizada 20 minutos antes y estar en reposo. Las concen-

tracciones plasmáticas son afectadas por tratamiento con diuréticos y la presencia de insuficiencia renal avanzada.

Los estudios previamente usados de estimulación de liberación de catecolaminas por medios farmacológicos, no tienen aceptación en el momento.

Localización tumoral

Una vez establecido el diagnóstico bioquímico se emprende la localización del tumor y la identificación de la extensión de la enfermedad. En el momento están disponibles para tal efecto tres tipos de imagen: tomografía axial computarizada, resonancia nuclear magnética y rastreo con metayodobencilguanidina (MIBG). El orden de utilización de estas imágenes dependerá de su disponibilidad.

MIBG

En el Instituto Nacional de Cancerología se realiza el estudio con la localización del tejido tumoral funcional por medio de la MIBG. El procedimiento permite el rastreo de todo el cuerpo para la búsqueda de tejido tumoral en una forma no invasora, simple y segura. Por otra parte, es el único estudio que informa sobre el estado funcional del tumor y permite la localización de tumores extra-adrenales. Una vez localizado el tumor, se procede a practicar imágenes con TAC con el fin de obtener mayor claridad anatómica. Su sensibilidad oscila entre 77 y 89% y su especificidad de 90 a 100%.

TAC

Dado que 97% de los feocromocitomas son intra-abdominales y 90% intra-adrenales, la TAC de abdomen generalmente puede localizar la lesión. La mayoría de estos tumores son mayores de 2 cm. El examen debe extenderse desde el diafragma hasta la bifurcación aórtica, con el fin de localizar los sitios comunes de feocromocitoma extra-adrenal, especialmente el órgano de Zuckerkandl. El uso de medio de contraste endovenoso puede elevar las catecolaminas plasmáticas y producir crisis hipertensivas en pacientes que no han sido previamente llevados a bloqueo alfa-adrenérgico. Su sensibilidad es de 85 a 95% y su especificidad de 70 a 100%.

RNM

Tiene algunas ventajas sobre el TAC, evitando la exposición a radiación y la necesidad de uso de medio de contraste. Es el método de elección en la mujer embarazada.

TRATAMIENTO

El único tratamiento efectivo para el feocromocitoma es la resección quirúrgica, la cual está indicada, ya sea el tumor benigno o maligno. Con apropiado manejo médico prequirúrgico y de anestesia, la tasa de morbi-mortalidad es baja.

Manejo médico

Los principios de manejo médico están dirigidos al tratamiento de la hipertensión, la expansión del volumen intravascular y el control de las arritmias.

El manejo se inicia con un bloqueo alfa-adrenérgico. En nuestro medio disponemos de la prazosina, un antagonista alfa-1 selectivo que tiene una corta acción, lo cual evita el riesgo de hipotensión postoperatoria. Igualmente, evita la taquicardia autonómica refleja. La dosis inicial es de 1 mg cada 8 horas, que puede ser incrementada a 12 mg/día. Los bloqueadores de canales de calcio también pueden ser utilizados, con la ventaja de producir menos hipotensión ortostática que los alfa-bloqueadores.

Los inhibidores de la enzima convertasa han sido utilizados en forma exitosa. En la mayoría de los casos el bloqueo beta-adrenérgico no es requerido y nunca deberá ser administrado antes de obtener un bloqueo alfa-adrenérgico completo, puesto que puede producir crisis hipertensiva y porque su efecto inotrópico negativo puede llevar a falla cardíaca y edema pulmonar. Está indicado en taquicardia sinusal y en angina asociada al feocromocitoma.

La metiroxina, que bloquea el paso limitante en la biosíntesis de catecolaminas (tirosina hidroxilasa) es útil en el manejo preoperatorio, al reducir los niveles plasmáticos de catecolaminas. Puede reducir la producción de las mismas en un 50 a 80%.

Es importante la repleción pre-operatoria de volumen circulatorio para evitar la hipotensión posterior a la resección. Los pacientes con feocromocitoma tienen depleción intravascular, causada por el estado persistente de vasoconstricción.

Durante las crisis hipertensivas, aun en presencia de un alfa-bloqueo pre-operatorio, puede haber liberación de catecolaminas y desencadenarse crisis hipertensivas. El uso intra-operatorio de fentolamina (alfa-bloqueador), como bolo o como infusión, ha sido ampliamente usado. Sin embargo, como complicación, puede sobrevenir una hipotensión posterior a la resección tumoral, acompañada de taquicardia. El nitroprusiato, por su acción directa sobre el músculo liso, su acción inmediata y la muy corta duración de su efecto, es considerado el agente de elección en la crisis hipertensiva.

Una dramática caída de tensión suele ser vista inmediatamente después de la interrupción del drenaje venoso del tumor. En efecto, la hipotensión puede ser el problema clínico dominante en el post-operatorio inmediato y su manejo está orientado a la reexpansión intravascular.

SEGUIMIENTO

Dada la alta tasa de recaída a nivel local, aún en tumores benignos, y el 10% de aparición de enfermedad metastásica en el seguimiento de por vida, es mandatario prestar especial atención a síntomas y signos típicos del feocromocitoma, tales como incremento de la presión arterial, así como síntomas que sugieran diseminación metastásica. Las pruebas bioquímicas para medición de catecolaminas deben ser obtenidas en los tres primeros meses del postoperatorio, para documentar que han retornado a la normalidad. El seguimiento por medio de imágenes carece de utilidad, a menos que exista evidencia clínica o bioquímica de enfermedad residual, recurrente o metastásica.

En los casos de tumores inoperables, o si queda enfermedad residual después de la resección, existen opciones de limitada eficacia como quimioterapia, altas dosis de MIBG y radioterapia externa. El paciente deberá continuar con bloqueo alfa-adrenérgico y manejo específico de las patologías secundarias como la diabetes.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. BETANCUR CA, HENAO C, RODRÍGUEZ R. Feocromocitoma del órgano de Suckerkandl. *Acta Med Colomb* 18:70, 1993.
2. BOZON E, CARANZO FJ. Adenomatosis endocrina múltiple tipo IIb. *Rev Colomb Cirugía* 1:9, 1986.
3. KEBEBEW E, DUH Q-Y. Benign and malignant pheochromocytoma. *Surg Onc Clin North Am* 7:765, 1998.
4. LACK EE. Pheochromocytoma. En: *Tumors of the Adrenal Gland and Extra-adrenal Paraganglia*. Armed Forces Institute of Pathology. Atlas of Tumor Pathology. Third Series, Fascicle 19. Washington, 1997.
5. LLOYD R. Adrenal Medulla and Paraganglia. En: *Bloodworth's Endocrine Pathology*. Lechago J. Third edition. Baltimore. Williams & Wilkins, 1997.
6. PATIÑO JF. Feocromocitoma. En: JF Patiño. *Lecciones de cirugía*. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires, Bogotá, 2000, p 310-314.
7. SHAPIRO B, FIG LM. Management of pheochromocytoma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 18:443, 1989.
8. YOUNG W JR. Pheochromocytoma and primary aldosteronism: diagnostic approaches. *Endocrinol Metab Clin North Am* 26:801, 1997.

CÁNCER DE TIROIDES

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque los nódulos tiroideos son comunes, los carcinomas diferenciados de tiroides (CDT) clínicamente detectables son relativamente raros: constituyen menos del 1% de todos los cánceres humanos. La incidencia anual en el mundo oscila entre 0,5 a 10 casos por 100.000 habitantes, con una edad promedio en el momento del diagnóstico de 45 a 50 años. Los CDT son raros en la niñez y adolescencia, con una incidencia creciente con la edad en los adultos. Se presenta con frecuencia de 2 a 4 veces mayor en las mujeres que en los hombres.

En autopsias rutinarias, entre 5% y 36% de los adultos exhiben microcarcinomas tiroideos (diámetro <1 cm), siendo raros en niños. Otero y Martín reportaron la presencia de nódulos tiroideos en 35,9% de los especímenes obtenidos de 1.000 autopsias realizadas en el Instituto Nacional de Cancerología: 20% resultaron malignos. Correa y colaboradores, en 1961, reportaron una incidencia de nódulos tiroideos de 40% en autopsias de individuos en una zona de bocio endémico en Cali, Colombia; no reportaron la incidencia de enfermedades malignas.

Según cifras del Ministerio de Salud, la morbilidad por cáncer de tiroides en Colombia asciende a 164,2 por 100.000 en hombres y a 224,5 por 100.000 en mujeres, mientras que en los Estados Unidos se diagnostican 12.000 casos nuevos por año (40 casos nuevos por millón de habitantes). Entre 1992 y 1995 murieron en Colombia 660 personas (202 hombres y 458 mujeres) por cáncer de tiroides; la mortalidad en los Estados Unidos es de 6 personas por millón por año. La Tabla 1 ilustra el comportamiento de los casos nuevos de cáncer de tiroides diagnosticados en el Instituto Nacional de Cancerología entre 1996 y 1998.

Tabla 1. Frecuencia de casos nuevos de cáncer de tiroides en el Instituto Nacional de Cancerología 1996-1998

Año (posición**)	Hombres (%)	Mujeres (%)	Total (%)	Papilar (%)	Folicular (%)	Otros (%)
1996 (8)	37 (20,4)	144 (79,5)	181 (3,3)	140 (77,3)	14 (7,7)	27 (15)
1997 (8)	26 (16,5)	131 (83,4)	157 (2,9)	122 (77,7)	7 (4,4)	28 (18)
1998 (9)	22 (17,3)	105 (82,6)	127 (2,6)	105 (82,6)	2 (1,6)	20 (16)
Total	85 (18,3)	380 (81,7)	465 (2,9)	367 (79)	23 (4,9)	75 (16)

* % obtenido sobre el total de casos nuevos de cáncer/año en el INC

** Posición entre los diagnósticos más frecuentes de la institución

Fuente: Registros Institucionales del INC, 1996-1988

El cáncer de la glándula tiroides exhibe características epidemiológicas regionales e incluye una variedad de lesiones de muy diferente potencial biológico, el cual varía desde el grado leve del carcinoma papilar bien diferenciado, hasta el muy agresivo y rápidamente letal carcinoma anaplásico (indiferenciado).

Aunque la frecuencia global de cáncer de tiroides es rara, la situación es muy diferente en muchas regiones de América Latina, especialmente en aquellas de bocio endémico, donde la incidencia es mayor.

PATOGÉNESIS

Irradiación tiroidea

La irradiación externa del cuello durante la niñez incrementa el riesgo de carcinoma papilar. El período de latencia oscila entre 5 y 20 años y persiste durante el resto de la vida. Por encima de 1500 cGy el riesgo disminuye, presumiblemente porque a dichas dosis ocurre destrucción total o casi total del tejido viable, eliminando así cualquier sustrato capaz de sufrir transformación maligna. La irradiación a corta edad es un factor de riesgo principal; después de los 15 a 20 años de edad, no hay incremento en el riesgo.

El riesgo de carcinoma de tiroides no aumenta en los pacientes a los cuales se administra yodo radiactivo I^{131} con fines diagnósticos o terapéuticos. Se ha registrado un incremento en la incidencia de carcinoma papilar de tiroides en los niños de las Islas Marshall después de las pruebas de la bomba atómica o en los de Ucrania y Bielorusia después del accidente nuclear de Chernobyl, lo cual sugiere que los isótopos radiactivos del yodo, el I^{131} y los isótopos de vida media corta, tienen un efecto carcinogénico directo sobre la glándula tiroides.

En Bielorusia y Ucrania, la incidencia de cáncer de tiroides comenzó a incrementar a los 4 años del accidente y se reconoce una incidencia 100 veces mayor que la de los niños no irradiados.

Otros factores

En países donde la ingestión de yodo es adecuada, las formas diferenciadas representan más del 80% de todos los carcinomas tiroideos, siendo el papilar el tipo histológico más frecuente (60% a 80% de todos los casos). No existe incremento de la incidencia de cáncer de tiroides en países donde la ingestión de yodo es baja, pero hay un incremento relativo del carcinoma folicular y del anaplásico. Según Correa y colaboradores, el bocio endémico está asociado solamente con carcinomas de tipo folicular y anaplásico. El carcinoma papilar no parece asociarse con bocio; por el contrario, hay ciertos datos que indican que estaría asociado con una excesiva ingestión de yodo.

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA

Epiteliales

Origen en células foliculares

Benignos Adenoma folicular convencional variantes: micro, macrofolicular y sólido

Malignos Carcinomas

Papilar	Convencional Esclerosante oculto Encapsulado Folicular Sólido trabecular Esclerosante difuso de célula alta y columnar
Folicular	Mínimamente invasor Ampliamente invasor
Anaplásico	Fusocelular Célula gigante

Tumores con rasgos oncocíticos

- Adenoma oncocítico u oxifílico (adenoma de células de Hürthle)
- Carcinoma oncocítico u oxifílico (carcinoma de células de Hürthle)

Origen en células parafoliculares (células C)

- Hiperplasia de células C
- Carcinoma medular: clásico y variantes

Mixtos:

- Carcinoma medular
- Folicular. Carcinoma medular-papilar

Otros

Sarcomas
Linfomas
Metástasis

En el Instituto Nacional de Cancerología, en 1995 M. Milanes Pérez identificó por primera vez en Colombia, el Carcinoma Insular, cuyas características clínicas son equiparables a las del carcinoma folicular mal diferenciado. (Carcangiu et al, 1984)

RECOMENDACIONES PARA ENVIAR EL ESPÉCIMEN QUIRÚRGICO A PATOLOGÍA

Cortes recomendados por áreas (Figura 1)

1. y 2. Tejido peritiroideo (desbaste superficial).
3. Tumor: 3 a 4 cortes, incluyendo cápsula, o la mitad más uno de tamaño tumoral según cada caso.
4. Otras lesiones macroscópicas en el resto del espécimen: 3 o 4 cortes o, lamitad más uno del tamaño.

5. Si no se ven otras lesiones: un corte de cada lóbulo y del istmo.
6. Nódulos peritiroideos, si se ven: 2 cortes.

Se deben incluir cortes de los ganglios de la disección cervical.

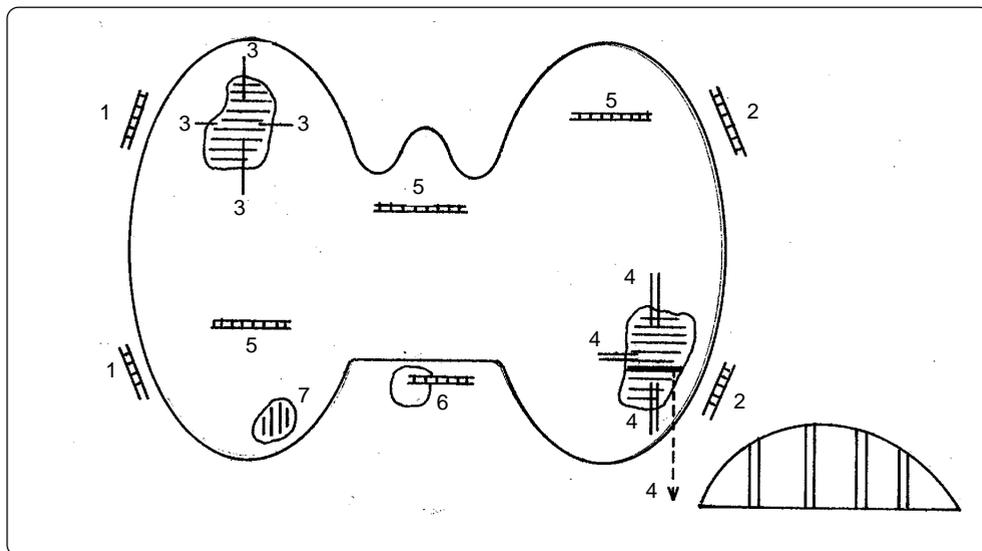


Figura 1. El órgano debe ser orientado con sedas; por ningún motivo debe ser abierto en cirugía. Se deben enviar todos los datos pertinentes de los pacientes.

Criterios que se deben incluir en los informes patológicos

Tiroidectomía parcial o tiroidectomía total

Macroscópica:

1. Espécimen: órganos incluidos, fijados en formol o no, tamaño en tres dimensiones, características descriptivas de la superficie externa y de la superficie del corte (color, consistencia), orientación (dada por el cirujano), presencia de nódulos al corte, tamaño de los nódulos, número y características. (Ej. quístico, calcificado, hemorrágico, necrótico, etc). Glándulas paratiroides, si se identifican, y resultado de la consulta previa intraoperatoria (congelación).
2. Tumor: localización, encapsulación o no, tamaño, extensión tiroidea extracapsular, características descriptivas (hemorragia-necrosis) y distancia al margen de resección.
3. Márgenes apropiados.
4. Ganglios linfáticos regionales enviados.
5. Tejido enviado a estudio.
6. Otros: estudios especiales como inmunohistoquímica, análisis de DNA, etc.

Microscópica:

1. Tumor: tipo histológico, multifocalidad o no, extensión de la invasión:
 - capsular: mínima o extensa
 - sanguínea o linfática; precisar si es focal o extensa
 - extensión capsular extratiroidea
2. Otras patologías asociadas: bocio nodular, tiroiditis, cambios postterapia, otros.
3. Márgenes: apropiadas o no.
4. Ganglios linfáticos: número, número de metástasis, localización de las metástasis, extensión extraganglionar (grasa periganglionar).
5. Otros tejidos/órganos: paratiroides, timo.
6. Resultados de estudios especiales: inmunohistoquímica, PCR, etc.
7. Comentarios.
8. Metástasis a distancia.

DIAGNÓSTICO

El cáncer de tiroides tiene tres formas de presentación clínica:

- nódulo tiroideo: único (forma de presentación más frecuente) o dentro de una glándula con varios nódulos,
- adenopatía cervical metastásica,
- metástasis a distancia (a pulmón y a hueso).

El estudio del nódulo en tiroides es la base para el diagnóstico del cáncer de tiroides. El método preferido es la biopsia por aspiración con aguja fina (BACAF), procedimiento sencillo y de bajo riesgo, el cual se puede realizar bajo guía ecográfica (ver Tabla 2). La incidencia de carcinoma diagnosticado por BACAF es baja, alrededor del 5%, en nódulos dominantes dentro de bocios multinodulares y hasta de 9% en nódulos solitarios palpables.

Tabla 2. Indicaciones de BACAF bajo guía ecográfica

-
1. Nódulos difícilmente delimitables por palpación.
 2. Nódulos de localización retroesternal.
 3. BACAF previa fallida, por material insuficiente o inadecuado.
 4. Bocio multinodular.
 5. Contenido quístico (acelular) en BACAF previo.
 6. BACAF de ganglios linfáticos en localizaciones peligrosas o de difícil acceso (pericarotídeos, supraclaviculares, retroesternales).
 7. Inexperiencia en la toma de la biopsia.
-

El reporte citológico de una BACAF puede ser:

- Sugestivo o conclusivo de malignidad: el manejo es quirúrgico.
- Benigno: no siempre descarta la posibilidad de manejo quirúrgico (ver Tabla 3).
- Inespecífico (por material insuficiente): repetir el aspirado.
- Lesión folicular: es indicación para una gammagrafía tiroidea, puesto que los nódulos hipercaptantes no requieren cirugía por tratarse de adenomas tiroideos. Los nódulos hipocaptantes deben operarse, ya que para la diferenciar entre carcinoma y adenoma de tipo folicular es necesario el estudio de la pieza patológica completa.

La BACAF, como la ecografía de cuello y la citología son procedimientos cuyo éxito es operador-dependiente.

Tabla 3. Factores que aumentan la probabilidad de malignidad en un nódulo tiroideo

1. Edad < 20 años o > 70 años.
2. Sexo masculino.
3. Antecedente de exposición a radiación en cuello durante la niñez.
4. Síntomas compresivos (disfonía, disfagia, disnea).
5. Nódulo firme, duro, irregular y fijo.
6. Adenopatías cervicales.
7. Nódulo de rápido crecimiento.

FUENTE: Asociación Colombiana de Endocrinología, Consenso Colombiano de Tiroides, 1998

ESTADIFICACIÓN

La estadificación TNM de la UICC (Tabla 4) debió ser modificada para que incluyera la edad del paciente como la variable independiente más importante. Esto permite definir índices pronósticos adecuados para los CDT de origen folicular.

Tabla 4. Estadificación del CDT basada en el TNM

ESTADO	EDAD	
	< 45 años	> 45 años
I	Cualquier T, cualquier N, M0	T1, N0, M0
II	Cualquier T, cualquier N, M1	T2 o T3, N0, M0
III		T4 o N1, M0
IV		Cualquier T, cualquier N, M1

FUENTE: Schlumberger 1998.

Tabla 5. Clasificación TNM del cáncer de tiroides

CLASIFICACIÓN CLINICA TN (Ver Figura 2)**T – Tumor Primario**

TX El tumor primario no puede ser evaluado.

T0 No hay evidencia de tumor primario.

T1 Tumor ≤ 1 cm de diámetro mayor, limitado a la tiroides.

T2 Tumor >1 cm, pero <4 cms, limitado a la tiroides.

T3 Tumor >4 cm, limitado a la tiroides.

T4 Tumor de cualquier tamaño que se extiende mas allá de la cápsula tiroidea

Nota: todas las categoría pueden subdividirse en: (a) tumor solitario; (b) tumor multifocal (el de mayor tamaño determina la clasificación).

N – Ganglios Regionales

NX Los ganglios regionales no pueden ser valorados.

N0 No hay metástasis a los ganglios regionales.

N1 Metástasis ganglionares regionales.

N1a Metástasis en ganglios cervicales homolaterales.

N1b Metástasis en ganglios cervicales bilaterales, de la línea media o contralaterales, o en ganglios mediastinales.

Nota: Los ganglios linfáticos regionales son los cervicales y los mediastinales superiores.

CLASIFICACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA pTN

Las categorías pT y pN se corresponden con las categorías T y N.

PNO El estudio histológico de una disección selectiva del cuello debe incluir 6 Ganglios linfáticos o más.

FUENTE: Atlas TNM 1998, 4ª Edición,
UICC Springer – Verlag Ibérica, pag. 66 - 69

* La clasificación es aplicable solo a los carcinomas. Se debe obtener la confirmación histológica de la enfermedad y la categorización de los casos según el tipo histológico.

FACTORES PRONÓSTICOS

La supervivencia global a 10 años para adultos de mediana edad con CDT, sometidos a un tratamiento inicial adecuado, está entre el 80% y 95%; 5% a 20% desarrollan recurrencias locales y 10% a 15% hacen metástasis a distancia. La mortalidad varía significativamente según el estado TNM, con un rango de 1,7% para estados I, hasta 60,9% para estados IV.

Factores pronósticos independientes

1. **Edad:** es la variable independiente más importante; se considera de mal pronóstico todo paciente mayor de 45 años. Estos pacientes tienen un riesgo de muerte 32 veces superior al de los pacientes más jóvenes.

La corta edad (<45 años) afecta el pronóstico más significativamente que las características mismas del tumor primario.

Las tasas de recurrencia son mayores en los extremos de la vida.

2. **Tamaño tumoral:** es una variable independiente para recurrencia y muerte. El riesgo relativo de muerte por cáncer papilar se incrementa 1,4 veces por cada centímetro de incremento en el tamaño tumoral, y citan una mortalidad a 20 años del 6% para tumores de 2 a 3,9 cm, de 16% para tumores entre 4 y 6,9 cm y de 50% para mayores de 7 cm. (Hay 1990).
3. **Extensión tumoral:** la invasión tumoral a los tejidos peritiroideos a través de la cápsula tiroidea es una variable independiente para recurrencia y muerte, tanto para el carcinoma papilar como para el folicular. Al menos dos grupos de investigadores han encontrado que la sola invasión capsular, sin pasar a través de ella, se asocia con incremento significativo en las tasas de recurrencia y mortalidad, aunque esta última no ha demostrado ser una variable independiente. La invasión vascular es poco frecuente en el carcinoma papilar (2% a 14%), pero se correlaciona significativamente con la mortalidad.
4. **Metástasis a distancia:** son más frecuentes en el momento del diagnóstico en pacientes con carcinoma folicular (13% a 33% vs 6% a 8%); son variables independientes predictivas de muerte en pacientes con CDT. La presencia de factores de mal pronóstico es más frecuente en los pacientes de edad pediátrica, sin afectar significativamente la tasa de supervivencia, dada su mejor respuesta al tratamiento adecuado.

Factores pronósticos no independientes o controvertidos

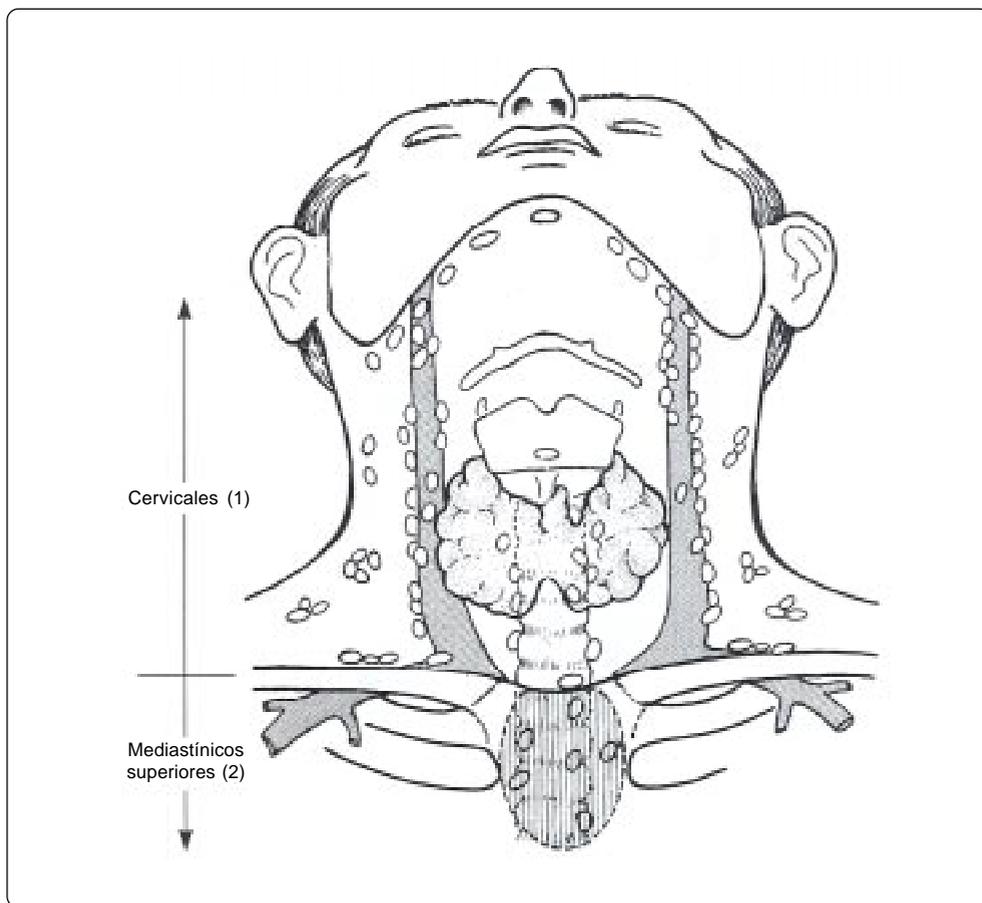
1. **Tipo histológico:** las diferencias en las tasas de supervivencia entre el cáncer papilar y el folicular se pierden cuando se hacen ajustes por edad y extensión tumoral.
2. **Variantes morfológicas:** algunos subtipos específicos de cáncer papilar parecieran tener un comportamiento biológico más agresivo (células altas, células columnares, esclerosante difuso), mientras otros siguen un curso particularmente benigno (encapsulado). Los carcinomas oxifílicos o de células de Hürthle se han asociado con factores de mal pronóstico y pobre evolución clínica.
3. **Grado:** hay consenso general en cuanto a que los carcinomas foliculares de bajo grado, ampliamente invasores o pobremente diferenciados, cursan con un pobre pronóstico, independiente de otros factores.
4. **Multifocalidad:** para el cáncer papilar puede llegar a ser del orden de 78% cuando se hace examen microscópico detallado, en cortes finos, de la totalidad del órgano. Sin embargo, las tasas de recurrencia clínica en el lóbulo contralateral de pacientes tratados con lobectomía son apenas de 4% a 7%, lo cual sugiere que muchos de estos focos de enfermedad no son biológicamente agresivos. Aparentemente tendrían efecto sobre el intervalo libre de enfermedad y las tasas de recurrencia local y a distancia, pero no sobre la mortalidad.
5. **Metástasis regionales:** aunque el cáncer papilar con frecuencia se disemina a los ganglios linfáticos regionales (11% a 44% en el momento del diagnóstico), esto tiene efectos deletéreos menores sobre el pronóstico, excepto en casos de compromiso bilateral y/o mediastinal superior. La presencia de enfermedad ganglionar en el mo-

mento del diagnóstico, en pacientes con cáncer folicular es menos frecuente (3% a 12%), pero la mejor evidencia disponible señala que constituye una variable independiente para recurrencia y muerte.

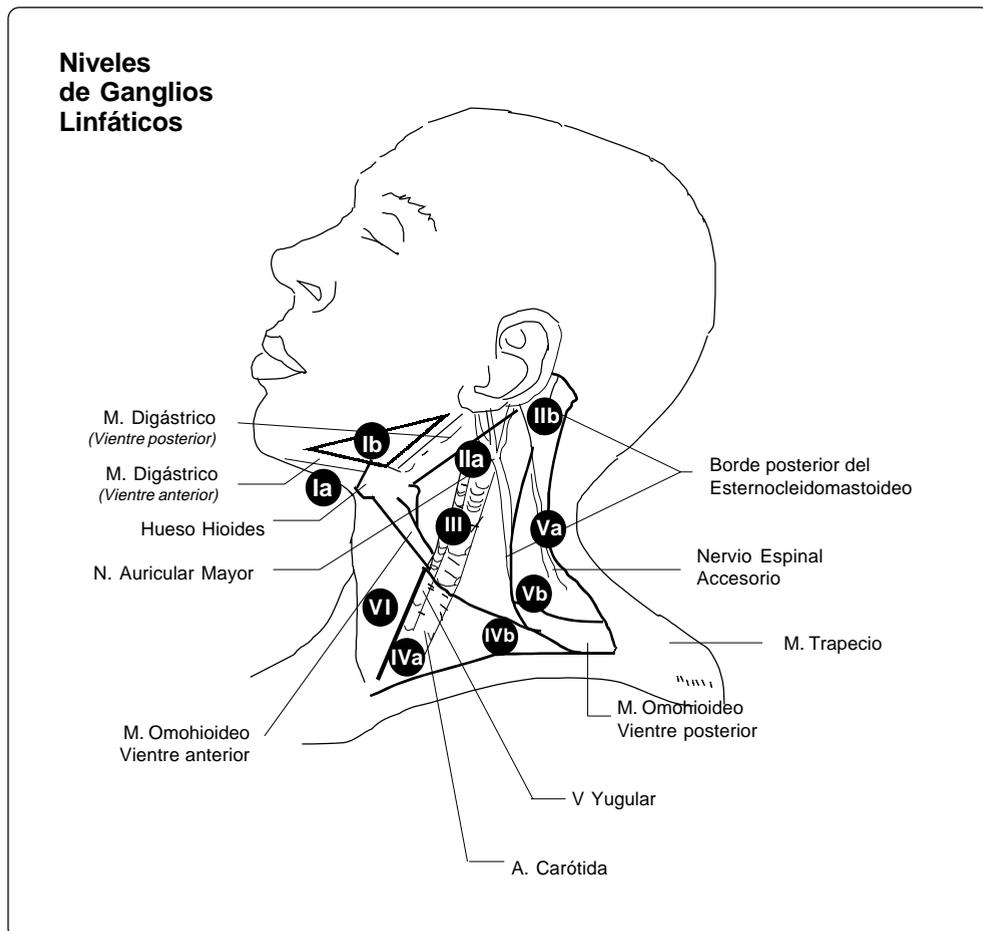
CLASIFICACIÓN CLÍNICA TNM

Figura 2

Ganglios Linfáticos Regionales



FUENTE: Atlas TNM 1998, 4ª Edición,
UICC Springer – Verlag Ibérica, pag. 65



TRATAMIENTO INTERDISCIPLINARIO

Cirugía

Generalidades

El tratamiento de elección para el carcinoma diferenciado de tiroides es la cirugía. La extensión de la resección quirúrgica debe ser apropiada para el nivel de riesgo asociado con el tumor.

En pacientes con bajo riesgo (ver Factores Pronósticos) sometidos a un procedimiento quirúrgico completo, la mortalidad por cáncer de tiroides oscila entre 0,7% y 13% a 15 años, mientras que en pacientes con alto riesgo es de 48% a 8 años. La persistencia de enfermedad tumoral por una cirugía incompleta disminuye la curva de supervivencia en un 60% a cinco años.

En personas fallecidas por carcinoma tiroideo, se ha comprobado que la recurrencia local con invasión de estructuras vitales en cuello es la principal causa de muerte.

Los tres principios básicos de la cirugía tiroidea son:

- 1) Debe extirparse todo el tumor macroscópico
- 2) No es necesario dejar bordes amplios
- 3) No deben sacrificarse estructuras normales

Evaluación preoperatoria

Todo paciente que requiera tratamiento quirúrgico debe someterse a los siguientes estudios preoperatorios:

Exámenes de laboratorio:

- Hemograma: proteína y albúmina sérica.
- Pruebas de coagulación (TP, TPT)
- Pruebas de función renal y glicemia
- Examen de orina

Estudios especiales:

- Nasofibroscopia por imposibilidad para visualizar la laringe por laringoscopia indirecta, documentando movilidad de los pliegues vocales.
- Radiografía de tórax.
- TAC o RM (por sospecha de extensión a órganos extratiroideos).
- Esofagoscopia y esofagograma (sospecha de infiltración esofágica).
- Electrocardiograma (según indicación preanestésica).
- Pruebas de función respiratoria.

Procedimientos quirúrgicos

1. **Hemitiroidectomía con congelación intraoperatoria (lobectomía más istmectomía):** se recomienda en los casos en que el diagnóstico citológico de carcinoma papilar es sospechoso, pero no conclusivo. Este procedimiento es aceptado como tratamiento definitivo en carcinoma micropapilar y carcinoma oculto (tumor menor de 1 cm, distante del istmo, de localización periférica, sin invasión de la cápsula).
2. **Tiroidectomía total:** es el procedimiento quirúrgico de elección para el carcinoma de tiroides. Deberá incluir la resección de los dos lóbulos tiroideos y el istmo, con preservación de los nervios laríngeos recurrentes, laríngeos superiores y las glándulas paratiroides. Este procedimiento se puede acompañar de disección cervical central ante sospecha de enfermedad metastásica en el primer relevo ganglionar; éste incluye la extirpación de los ganglios del nivel VI (ganglios pretraqueales, mediastinales superiores, délficos, recurrentes, y del surco traqueoesofágico).
3. **Disección radical modificada de cuello (preservación del nervio accesorio del espinal, vena yugular interna y músculo esternocleidomastoideo):** es el procedimiento indi-

cado ante la presencia de enfermedad metastásica ganglionar a nivel del cuello, mas allá del primer relevo ganglionar (grupo central). La disección debe incluir los niveles ganglionares II, III, IV y V; el nivel I no se incluye, por la baja incidencia de enfermedad metastásica. De encontrarse invasión tumoral a nivel de las estructuras a preservar, estas deberán ser removidas.

4. Procedimientos ampliados:

- a) *Infiltración de estructuras adyacentes como laringe, tráquea, esófago, pared hipofaríngea o estructuras vasculares*: la resección deberá incluir el área comprometida seguida de su correspondiente reconstrucción.
- b) *Infiltración del cartílago cricoides (39%)*: cuando el tumor invade menos del 15% de la circunferencia, no es necesaria la reconstrucción; cuando compromete entre el 15% y el 35%, es necesario practicar reconstrucción del defecto con un colgajo mioperióstico de esternocleidomastoideo; y cuando se hace necesario extirpar del 35% al 70%, hay que utilizar un colgajo mioperióstico de esternocleidomastoideo y soporte.
- c) *Infiltración a la tráquea (64% de los casos avanzados)*: debe hacerse una evaluación previa mediante endoscopia y radiología para determinar el grado de compromiso intraluminal y circunferencial. Cuando el compromiso es menor del 30% de la circunferencia del primer anillo traqueal, el defecto puede reconstruirse con un colgajo mioperióstico de esternocleidomastoideo, sin emplear soporte. En caso de invasión de la línea media, del 30% de la circunferencia del segundo y tercer anillos traqueales, hay que extirpar el cartílago afectado e introducir un tubo de traqueostomía en el defecto. Cuando el defecto es mayor del 30% de la circunferencia, pero con menos de 6 cm de longitud, hay que utilizar un soporte con colgajo mioperióstico de esternocleidomastoideo para cerrar el defecto. En casos de defectos traqueales de más de 6 cm de longitud puede servir como sonda de traqueostomía un tubo en T de Montgomery. En casos de extirpación de más del 60% de la circunferencia de la tráquea, el tratamiento preferido es la resección traqueal circunferencial con anastomosis termino-terminal
- d) *Infiltración laríngea (43%)*: en caso de invasión extensa a la hemilaringe se debe llevar a cabo una hemilaringectomía vertical; si hay invasión extensa a nivel subglótico o de la laringe con más del 50% de la arquitectura, se debe practicar laringectomía total.
- e) *Infiltración a esófago e hipofaringe (25%)*: en caso de invasión circunferencial de la pared esofágica de menos de un 30%, es recomendada la resección parcial con cierre primario. En extensiones mayores se recomienda una reconstrucción con colgajos pediculados o libres. En tumores con infiltración extensa a hipofaringe que no permitan el cierre primario se debe realizar una hemilaringectomía o laringectomía total, dependiendo del caso.
- f) *Exenteración de cuello*: en algunas ocasiones se encuentra infiltración masiva en laringe, tráquea y esófago, lo cual limita la realización de procedimientos conservadores de órganos, obligando al cirujano a realizar extensas resecciones en bloque. Estas cirugías sólo deben realizarse ante la certeza de una erradicación total de la enfermedad local. Las alternativas de reconstrucción incluyen, ascenso gástrico, reconstrucción esofágica con colgajos pediculados, colgajo libre de yeyuno y traqueostoma mediastinal.

- g) *Invasión vascular*: en la actualidad la infiltración de la pared carotídea es abordable a través de técnicas vasculares de reconstrucción. Estas técnicas no están indicadas cuando hay infiltración en bloque del espacio prevertebral.
- h) *Manejo de enfermedad metastásica a distancia*: los pacientes que presentan enfermedad metastásica pulmonar con criterios de resecabilidad deben ser sometidos a resección quirúrgica. Igual conducta se recomienda para metástasis óseas.

La conducta en el Instituto Nacional de Cancerología es la tiroidectomía total, con disección ganglionar mediastinal superior en los casos de carcinomas altamente invasores. En los carcinomas papilares menores de 1 cm se puede realizar tiroidectomía casi total, definida como la lobectomía total en el lado de la lesión, istmectomía y lobectomía subtotal contralateral. En los carcinomas foliculares altamente invasores se hace rutinariamente la tiroidectomía total, más vaciamiento central.

Existe una relación positiva entre la extensión de la resección y el éxito de la terapia subsecuente con I¹³¹.

Las ventajas de la tiroidectomía total o casi total son:

- Remoción del cáncer primario y de posibles focos adicionales en el mismo lado (80% de casos) y en el contralateral (20% a 30% de casos).
- Eliminación de la baja probabilidad que existe de que un foco de cáncer residual, papilar o folicular, sufra transformación a carcinoma anaplásico.
- Permitir, a través del hipotiroidismo resultante, la preparación de los pacientes para el rastreo corporal con I¹³¹.
- Permitir que el I¹³¹ administrado con fines terapéuticos sea empleado específicamente para erradicar metástasis, en vez de cantidades significativas de tejido tiroideo residual normal.
- Permitir el empleo de la tiroglobulina sérica como marcador de recurrencia tumoral.

Tratamiento con yodo - 131

Se debe distinguir entre ablación y terapia:

Ablación:

Administración de yodo radiactivo con el objeto de destruir el remanente de tejido tiroideo sano y/o la enfermedad microscópica residual, en pacientes sometidos a una tiroidectomía por CDT. Existen dos rangos de dosis:

- Ablación "a dosis bajas", administrada ambulatoriamente a pacientes de bajo riesgo o a pacientes con remanentes capaces de producir concentraciones significativas de hormona tiroidea, impidiendo la elevación de la TSH por encima de 30 mU/L. Se emplean dosis ≤ 30 mCi por vía oral.
- Ablación "a dosis altas", administrada a pacientes de alto riesgo, sin enfermedad metastásica conocida, o sea con alta probabilidad de tener micrometástasis indetectables (enfermedad microscópica residual). Se emplean dosis entre 100 y 150 mCi y por lo general requiere aislamiento (hospitalización) de 2 a 4 días (ver "preparación para ablación y terapia", más adelante).

Terapia:

Administración de yodo radiactivo a pacientes con diagnóstico de metástasis de CDT, con o sin remanente de tejido tiroideo sano, en quienes se demuestre avidez de las lesiones por el yodo radiactivo bajo niveles de TSH ≥ 30 mU/L. Se emplean dosis entre 150 y 200 mCi (o mayores, si se cuenta con dosimetría), dependiendo del sistema comprometido (ver "Dosificación del yodo radiactivo para terapia", más adelante).

Hormona tiroidea

El crecimiento de las células tumorales es controlado por la tirotropina (*thyroid stimulating hormone, TSH*); la inhibición de esta hormona con tiroxina reduce la tasa de recurrencia y mejora el tiempo de supervivencia. Todos los pacientes deben recibir dosis supresivas, lo cual implica mantener la concentración sérica de TSH en $\leq 0,5$ mU/L. La dosis efectiva de tiroxina en adultos está entre 2,2 a 2,8 $\mu\text{g}/\text{kg}$; en niños se requieren dosis mayores.

Radioterapia

Puede emplearse como tratamiento paliativo único en pacientes con CDT considerado inoperable. Sirve como complemento a la yodoterapia en pacientes con enfermedad macroscópica residual irreseccable y para el manejo de las metástasis óseas radiológicamente evidentes.

Seguimiento

El seguimiento se hace con intervalos de tiempo ajustados a las características de cada caso, mediante exámenes paraclínicos periódicos y determinaciones de los niveles séricos de TSH, tiroglobulina (Tg) y anticuerpos antitiroglobulina.

MEDICINA NUCLEAR

Rastreo corporal total con yodo radiactivo

El rastreo corporal total (RCT) se realiza 48 a 72 horas después de la administración de dosis diagnósticas de yodo -131 (I^{131}) para detectar cáncer tiroideo metastásico o tejido tiroideo residual normal. Se reserva este estudio para los pacientes considerados de buen pronóstico. Los pacientes de mal pronóstico son llevados inmediatamente a ablación o a terapia con I^{131} , y se prefiere realizar el RCT después de la terapia (rastreo posterapia). Se excluyen del RCT aquellos pacientes sometidos a tiroidectomías parciales por tumores sin factores de riesgo.

El RCT debe realizarse con dosis bajas de I^{131} (2 a 3 mCi) para evitar el fenómeno radiobiológico denominado *aturdimiento*, definido como la reducción en la captación o en la efectividad de una terapia con I^{131} ocasionada en algunos pacientes por la administración previa de I^{131} con fines diagnósticos. Parece corresponder a una supresión subletal y presumiblemente temporal de la captación de I^{131} . Este efecto es más pronunciado en los remanentes de tejido tiroideo residual normal y las metástasis cervicales que en las metástasis a distancia.

Cuando esté indicado, el RCT debe practicarse entre 6 y 8 semanas después de la cirugía por las siguientes razones:

- Para esperar el restablecimiento del flujo sanguíneo normal en el lecho tiroideo, la cicatrización completa y la desaparición del edema en el campo operatorio.
- Para permitir la elevación de la TSH a niveles ≥ 30 mU/L (por depleción del *pool* corporal de T_4).
- Para evitar los efectos de la interferencia por el yodo estable exógeno usado durante la cirugía (ej. isodine ^{MR}).

Ablación de remanentes tiroideos

¿Por qué hacer ablación?

1. Para crear condiciones óptimas para la detección y tratamiento del compromiso metastásico, puesto que:
 - El tejido tiroideo residual es una fuente de hormona tiroidea que inhibe la secreción de la TSH. Los pacientes con remanentes significativos (>2 g) pueden no elevar suficientemente la TSH al suspender la terapia supresiva. La ablación pierde su efectividad para disminuir el riesgo de recurrencia cuando el I^{131} se administra con niveles de TSH que no sean ≥ 30 mU/L.
 - El tejido tiroideo residual es una fuente de tiroglobulina (Tg) que disminuye la especificidad de la Tg sérica como marcador tumoral.
 - El tejido tiroideo residual compite con las células tumorales por la captación del I^{131} , evitando la detección de metástasis ganglionares y/o pulmonares ocultas, al menos con las dosis usuales de I^{131} para RCT.
2. Para disminuir el riesgo de recurrencia y muerte por CDT en pacientes con factores de mal pronóstico.

Dosis de ablación:

Los pacientes cuyo tumor primario es $\leq 1,0$ cm y sin factores de riesgo, no se benefician de la yodoterapia ablativa (riesgo de recurrencia: 8%, riesgo de muerte: 0%).

Cuando existen uno o más de los siguientes factores de riesgo: tumor primario >1,0 cm pero <4,0 cm, metástasis a ganglios cervicales ipsilaterales y/o multifocalidad, debe hacerse ablación "a *dosis bajas*" con 30 mCi (riesgo de recurrencia: 31%, riesgo de muerte: 6%), recordando que el éxito de la ablación dependerá de la dosis del RCT previo (peligro de aturdimiento), del tamaño del remanente y de la preparación de los pacientes (ver "*Preparación para la Ablación*", más adelante). El éxito esperado bajo condiciones ideales (eficacia) llega a 94%.

En pacientes con uno o más de estos factores: edad ≥ 45 años, tumor ≥ 4 cm, invasión extratiroidea, cualquier grado de invasión vascular en carcinoma papilar y/o carcinoma folicular ampliamente invasor, recomendamos hacer ablación "a *dosis altas*" con 150 mCi (riesgo de recurrencia: 36%, riesgo de muerte: 14%), ya que en estos casos es altamente probable la presencia de enfermedad microscópica residual o de mayor resistencia al tratamiento.

Generalidades sobre ablación

1. En pacientes sin evidencia de cáncer residual (remoción incompleta del tumor primario, recaída local postoperatoria, metástasis linfáticas o a distancia), después de la tiroidectomía con un RCT negativo, las decisiones acerca de hacer o no la ablación y la selección de la dosis de I^{131} , se deben basar en el análisis de los factores pronósticos.
2. La ablación a bajas dosis puede emplearse como estrategia inicial para optimizar el manejo del cáncer residual, atendiendo las siguientes directrices:
 - Los pacientes con cáncer residual no yodocaptante por causa de una elevación insuficiente de la TSH <30 mU/L, secundaria a la presencia de un remanente normal funcionante, deben recibir una dosis de ablación ≤ 30 mCi.
 - Los pacientes con cáncer residual no yodocaptante a pesar de tener una TSH ≥ 30 mU/L no se beneficiarán de una ablación. Requieren formas alternativas de manejo como cirugía adicional, radioterapia y/o quimioterapia, o más recientemente, terapia de rediferenciación celular.
 - Los pacientes con cáncer residual significativamente menos yodocaptante que el remanente tiroideo normal, pero que cursen con una TSH ≥ 30 mU/L, pueden ser sometidos a terapia y no a ablación.
 - Los pacientes con cáncer residual significativamente menos yodocaptante que el remanente tiroideo normal, en presencia de una TSH <30 mU/L, deben ser sometidos a resección quirúrgica del remanente ya que la ablación (a dosis altas o bajas), podría someter al tumor a una dosis de radiación subletal, capaz de alterar su habilidad para concentrar I^{131} , sin destruir su capacidad de crecimiento.

Preparación para la ablación:

- Esperar 6 semanas después de la cirugía.
- Descontinuar la T_4 durante 6 semanas, o la T_3 durante 2 semanas antes de la ablación.
- Prescribir una dieta baja en yodo una semana antes de la ablación.
- Exigir una prueba de embarazo negativa a las mujeres en edad fértil.
- Prohibir la fecundación, tanto en mujeres como en hombres, en los 6 meses siguientes a la ablación (algunos recomiendan 1 año).
- Hospitalizar, con fines de aislamiento, a todo paciente que no cumpla con alguno de los siguientes *criterios de egreso*: a) egreso basado en la dosis administrada (≤ 33 mCi); b) egreso basado en mediciones de la tasa de dosis (7mR/hr a 1m); y c) egreso basado en cálculos individuales, de la exposición más probable al individuo máximamente expuesto, es decir, quien habite con el paciente (DETE $<5,0$ mSv). El tiempo promedio de hospitalización es de 48 horas.
- El paciente debe reiniciar la suplencia hormonal 24 horas después de haber recibido la dosis de I^{131} .

El remanente tiroideo ideal para lograr una ablación exitosa con I^{131} , es aquel con volumen ≤ 2 g, el cual permite la elevación de la TSH por encima de 30 mU/L. Los grandes remanentes no son tributarios de ablación con I^{131} . La cirugía complementaria es el manejo de elección en dichos casos.

Rastreo postablativo o posterapia

Se realiza rutinariamente 5 a 10 días después de la ablación o terapia. Consiste en la adquisición de imágenes utilizando la dosis de ablación administrada. Ocasionalmente demuestra lesiones metastásicas no sospechadas, las cuales requerirán manejo complementario con I^{131} a dosis de terapia, antes de 30 días, dependiendo de la ubicación y dosis previa administrada. Dosis previas de 150 mCi podrían ser suficientes para el manejo de metástasis microscópicas a nivel ganglionar o pulmonar.

Terapia

Criterios para administrar terapia con I^{131} :

(Ver también “preparación para recibir yodo radiactivo” y “rastreo post-ablativo o posterapia”).

Dado que las dosis altas de I^{131} pueden asociarse con complicaciones significativas, el tratamiento debe llevarse a cabo únicamente cuando existan expectativas razonables en favor del paciente. Los candidatos a terapia con I^{131} deben cumplir los siguientes criterios.

- Tener CDT comprobado histológicamente.
- Tener cáncer residual o recurrente.
- Haber sido sometido a una cirugía adecuada.
- Existir expectativas de proveer una dosis de radiación adecuada con I^{131} , sin riesgo de complicaciones mayores. En caso contrario se recomienda:
 - Si existiera un manejo alternativo (ej., remoción quirúrgica), debe emplearse.
 - Si no hay síntomas o evidencia de progresión de la enfermedad, suprimir la TSH y observar cuidadosamente.
 - Si hay síntomas o evidencia de progresión, sin manejo alternativo disponible, se debe evaluar el riesgo de la terapia vs el beneficio potencial. En casos específicos se pueden contemplar posibilidades como la yodoterapia combinada con radioterapia y/o quimioterapia adyuvante o con terapia de rediferenciación celular.

Dosificación del yodo radiactivo para terapia:

Existen tres métodos para calcular las dosis: el método dosimétrico, basado en el cálculo de dosis de radiación a las células cancerosas, el método cuantitativo de dosis umbrales de radiación y el método empírico de dosis fijas.

1. Método dosimétrico:

Desarrollado en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, se basa en la selección de una dosis de I^{131} capaz de proveer 200 cGy a la sangre, con una actividad retenida no mayor a 120 mCi a las 48 horas (no mayor a 80 mCi en pacientes con metástasis pulmonares). Requiere la administración inicial de 1 mCi de I^{131} y la subsecuente obtención de muestras de sangre y orina durante 8 días para poder predecir la dosis de radiación a la sangre por cada mCi de I^{131} . Es una técnica engorrosa, que permite administrar dosis superiores a los 500 mCi. Actualmente no se realiza en el país.

2. Método cuantitativo de dosis umbrales de radiación:

Descrito por Maxon y colaboradores, quienes propusieron dosis umbrales para tratamientos exitosos, así: 30.000 cGy para la ablación de remanentes y 8.500 cGy para el tratamiento de metástasis ganglionares. Las dosis se basan en cálculos preterapia que incluyen la masa de tejido a irradiar, el porcentaje de captación instantánea y la vida media efectiva basada sobre datos de captación recolectados durante 72 horas. Tampoco se realiza actualmente en el país.

3. Método empírico de dosis fijas:

Descrito por Beierwaltes, se basa en la administración de dosis preestablecidas de I^{131} según el sitio de la(s) captación(es), así:

- Captación en el lecho tiroideo: 100 mCi
- Captación en ganglios cervicales: 150-175 mCi
- Captación pulmonar: 175-200 mCi
- Captación ósea: 200 mCi

Las dosis deben reducirse en niños y adultos pequeños.

Este método es la base de las conductas en el INC, con las siguientes salvedades:

- Dado que los grandes focos tumorales responden menos al manejo con I^{131} , se recomienda resecar quirúrgicamente toda recurrencia palpable o accesible, (ej. metástasis ganglionares, recaídas locales, etc.) consolidando el manejo con yodoterapia adyuvante a las dosis recomendadas según el sitio comprometido.
- La enfermedad macroscópica residual se considera estado IV y debe manejarse con dosis no inferiores a 200 mCi. Algunos autores recomiendan radioterapia complementaria en estas circunstancias.
- En pacientes con metástasis pulmonares macronodulares (>1 cm), se debe intentar, cuando sea posible, reducir quirúrgicamente el volumen de enfermedad antes de administrar la terapia con I^{131} , para mejorar su eficacia.
- Sólo el 7% de las metástasis óseas responden satisfactoriamente a la yodoterapia: por eso el tratamiento debe complementarse con radioterapia o servir de complemento para un eventual manejo quirúrgico.

Tratamiento repetido

- Es preferible esperar 1 año entre tratamientos, puesto que ello reduce el riesgo de leucemia.
- Cuando se demuestre progresión de la enfermedad después de una dosis de terapia (incremento en niveles de Tg y del tamaño de las lesiones), se podrá repetir el tratamiento a los 3 meses.
- En pacientes con RCT negativo y Tg elevada, recomendamos intentar identificar el (los) foco(s) tumoral(es) mediante técnicas imagenológicas como la ecografía, la tomografía computarizada, la resonancia magnética y el rastreo corporal con Tc99m-Sestamibi o Tc99m-Tetrofosmin, para poder ofrecer al paciente una intervención temprana y efectiva.
- Si después de una o más terapias con I^{131} , el RCT demuestra baja captación en las lesiones y si tanto su tamaño como los niveles de Tg son estables o decrecientes,

debe hacerse seguimiento con Tg y estudios radiológicos a intervalos cada vez mayores, manteniendo el paciente bajo terapia supresiva; es imposible eliminar del cuerpo todas las células tumorales.

- No se recomienda el empleo rutinario del RCT durante el seguimiento de estos pacientes, para evitar la estimulación del tejido tumoral con TSH.
- No existen límites para las dosis acumulativas de I^{131} empleadas en el manejo de la enfermedad metastásica agresiva, especialmente si los intervalos de tratamiento son ≥ 1 año. Se debe advertir a los pacientes sobre el peligro de desarrollar leucemia con dosis acumulativas ≥ 800 mCi.

Se debe recalcar la importancia de administrar dosis iniciales de I^{131} que sean adecuadas. No es sano intentar reducir la radiación corporal a través de la administración de dosis pequeñas con la intención de tratar repetidamente con dosis incrementantes a los pacientes con lesiones persistentes. Las metástasis funcionantes que se tratan con cantidades insuficientes de I^{131} pueden perder su habilidad para concentrar yodo, sin perder su capacidad para crecer.

SEGUIMIENTO

La recurrencia y mortalidad del cáncer de origen folicular ocurren con mayor frecuencia en los 5 primeros años, siendo más común durante el primer año de seguimiento. El sitio de recurrencia, en el 80% de los casos es el cuello, especialmente en los ganglios cervicales. El 20% restante de las recaídas ocurre a distancia, con compromiso pulmonar en la mayoría de los casos y, con menor frecuencia, compromiso óseo y cerebral.

Se recomienda control trimestral durante el primer año; control semestral hasta el quinto año y luego control anual en forma indefinida. Entre 4 y 6 semanas después de la tiroidectomía, se deben realizar exámenes basales de laboratorio, incluyendo TSH, tiroglobulina y anticuerpos antitiroglobulina. Estos dos últimos sirven de base para el seguimiento, esperándose un descenso continuado; lo contrario es indicativo de enfermedad persistente activa (Figura 3).

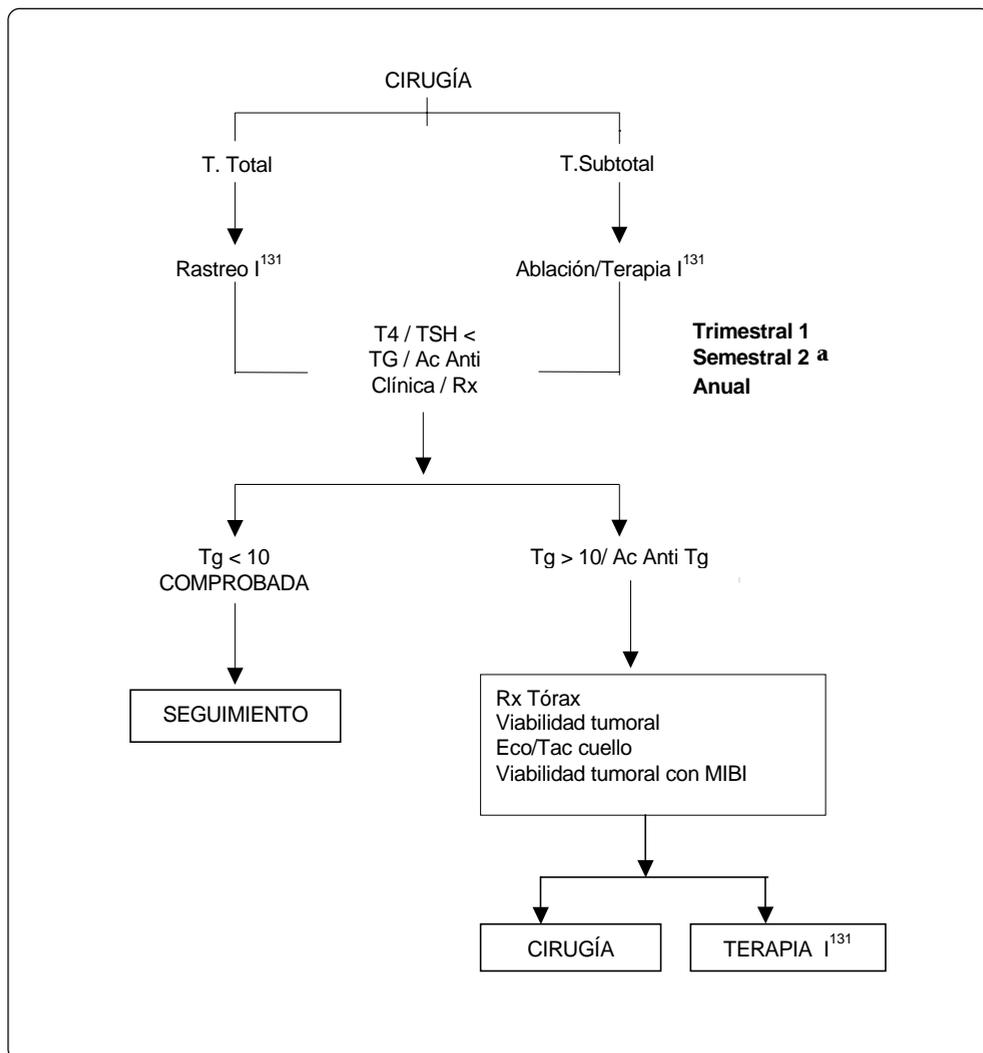
El seguimiento se basa en un examen físico riguroso, con especial énfasis en el cuello. Se debe ordenar radiografía de tórax anualmente durante los primeros cinco años. La ecografía de alta resolución está indicada cuando se sospecha recaída local.

La tiroglobulina (Tg) es un marcador casi ideal para el seguimiento de los tumores bien diferenciados (no así en tumores que se han desdiferenciado y ya no la producen). Si bien es exclusiva de la célula folicular, la Tg es producida tanto por la glándula tiroides sana, como por el tejido tiroideo comprometido por patología tanto benigna como maligna. Aunque es un marcador específico del tejido tiroideo, no lo es para malignidad; de allí la importancia que al iniciar el seguimiento el paciente esté libre de todo tejido tiroideo, incluyendo tejido sano. Bajo estas condiciones, cualquier elevación de la Tg durante el seguimiento deberá interpretarse como una probable recaída tumoral.

La Tg debe medirse bajo supresión de TSH, empleando cifras ≤ 5 ng/ml como valor de corte. Si se mide sin supresión de TSH, se recomienda aplicar el corte en ≤ 10 ng/ml. Si existe tejido tiroideo residual es mandatorio medirla bajo supresión, con valor de corte ≤ 10 ng/ml: en este caso no tendrán validez alguna las mediciones sin supresión, dada la alta probabilidad de obtener falsos positivos.

El valor de la Tg como marcador se afecta con la presencia de anticuerpos anti-tiroglobulina circulantes (AcAntiTg), que se presentan hasta en el 10% de los sujetos normales. Su presentación aumenta en las enfermedades auto-inmunes del tiroides (80%) y en el cáncer tiroideo (15% – 30%).

Figura 3. ESQUEMA DE SEGUIMIENTO



La medición de Tg debe hacerse por métodos inmunométricos (IRMA o ICMA) para evitar falsos positivos inducidos por la presencia de AcAntiTg. En este caso podrían presentarse falsos negativos. Sin embargo, en presencia de AcAntiTg, son estos quienes deban ser usados como marcadores tumorales.

Los niveles de AcAntiTg deben disminuir progresivamente, y se espera que al año de haber desaparecido el estímulo inmunológico (la presencia de Tg) sus niveles sean indetectables (memoria inmunológica), o sea que la presencia de AcAntiTg indica persistencia o recaída de la enfermedad. Deben cuantificarse cada 2 años en los pacientes en quienes la medición haya resultado negativa; en caso contrario se emplearán como marcador tumoral en el seguimiento de los pacientes.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE ENDOCRINOLOGÍA. Consenso colombiano para el diagnóstico y manejo de las enfermedades tiroideas. Santafé de Bogotá, Colombia, 1998.
2. BAYLES SW, KINGDOM TT, CARLSON GW. Management of thyroid carcinoma invading the aerodigestive tract. *Laryngoscope* 108:1402,1998.
3. BEIERWALTES WH, NISHIYAMA RH, THOMPSON NW, ET AL. Survival time and "cure" in papillary and follicular thyroid carcinoma with distant metastases: statistics following University of Michigan therapy. *J Nucl Med* 23:561, 1982.
4. CARCANGIU ML, ZAMPI G, ROSAI J. Poorly differentiated ("insular") thyroid carcinoma: a reinterpretation of Langerans "wucheinde struma", *Am J Surg Pathol* 8:655, 19984.
5. CORREA P. PATHOLOGY OF ENDEMIC GOITER. In: Endemic Goiter and Endemic Cretinism. Iodine Nutrition in Health and disease. Stanbury JB and Hatzel BS (eds). John Wiley & Sons. New York, 1980.
6. FRANCESCHI M, KUSIK Z, FRANCESCHI D, ET AL. Thyroglobulin determination, neck ultrasonography and iodine-131 whole body scintigraphy in differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 37:446,1996.
7. GRILLO H, SUEN HC, MATHISEN WAIN JC. Resectional management of thyroid carcinoma invading the airway. *Ann Thorac Surg* 54:3, 1992.
8. HAKIM JA. Guías para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de tiroides. *Rev. Col Cirugía* 11:319, 1996.
9. HAY ID. Papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 19:545, 1990.
10. HURLEY J, BECKER D. Treatment of thyroid cancer with radioiodine (I-131). In: Diagnostic Nuclear Medicine. Sandler M.P, Coleman R.E, Wackers FJ TH, et al (eds). Williams and Wilkins. Third ed. Baltimore, 1996.
11. ISHIHARA T, KOBAYASHI K, KIKUCHI K, ET AL. Surgical treatment of advanced thyroid carcinoma invading the trachea. *J Thorac Cardiovasc Surg* 102:717, 1991.
12. LIN HS, KOSIMAR A, OPPER E, ET AL. Surgical management of thyroid masses: assessing the need for frozen section evaluation. *Laryngoscope* 109:868, 1999.
13. LOH KC, GREENSPAN FS, GEE L, ET AL. Pathological tumor-node-metastasis (pTNM) staging for papillary and follicular thyroid carcinomas: a retrospective analysis of 700 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 82:3553, 1997.
14. MAXON HR, ENGLARO EE, THOMAS SR, ET AL. Radioiodine-131 therapy for well-differentiated thyroid cancer, a quantitative radiation dosimetric approach: outcome and validation in 85 patients. *J Nucl Med* 33:1132, 1992.
15. MAZZAFERRI EL, JIANG SM. Long term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 97:418,1994.
16. MCHENRY CR, RAEBURN C, STRICKLAND T, MARTY JJ. The utility of routine frozen section examination for intraoperative diagnosis of thyroid cancer. *Am J surg* 172:658, 1996.

17. MILANÉS PÉREZ M. Carcinoma folicular e insular de tiroides, Estudio clínico-patológico en el Instituto Nacional de Cancerología. Trabajo de grado para optar al título de Especialista en Patología. Instituto Nacional de Cancerología, Departamento de Patología. Bogotá, 1995.
18. NUCLEAR REGULATORY COMMISSION. Release of patients administered radioactive materials. Regulatory Guide 8,39. Washington DC:USNRC: 1997. (<http://www.nrc.gov/NRC/RG/08/08-039.html>)
19. OTERO E, MARTÍN F. Nódulos tiroideos. Incidencia en 1000 autopsias. Rev Fac Med (Bogotá) 38:66, 1972.
20. PATIÑO JF. BOCIO Y CÁNCER DE TIROIDES. Federación Panamericana de Asociaciones de Facultades (Escuelas) de Medicina y Fondo Educativo Interamericano, SA. Bogotá, 1976.
21. ROSAI J, CARCANGIU ML, DELELLIS RA. Tumors of the thyroid gland. In: Atlas of Tumor Pathology. Rosai J, Sobin LH (eds). 3rd Series. Bethesda, 1992.
22. SCHLUMBERGER MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. N Engl J Med 338:297,1998.
23. SHAHA A. Management of the neck in thyroid cancer. Otolaryngol Clin North Am 31:823, 1998.
24. SIMPSON WJ, PANZARELLA T, CARRUTHERS JS, ET AL. Papillary and follicular thyroid cancer: impact of treatment in 1578 patients. Int J Rad Oncol Biol Phys 14:1063,1998.
25. SPENCER CA, TAKEUCHI M, KAZAROSYAN M, ET AL. Serum thyroglobulin autoantibodies; prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 83:1121,1998.
26. SPENCER CA, WANG CC. Thyroglobulin measurement. Techniques, clinical benefits and pitfalls. Endocrinol Metab Clin North Am 24:841,1995.
27. TRESELER PA, CLARK OH. Pronostic factors in thyroid carcinoma. Surg Oncol Clin North Am 6:555, 1997.
28. UICC. Glándula Tiroides. En: Hermanek P, Hutter RVP, Sobin LH, et al eds. Atlas TNM: Guía ilustrada de la clasificación TNM/pTNM de los tumores malignos. 4^a Edición. España: Springer-Verlag Ibérica, SA. Barcelona, 1998.
29. ZANNINI P, MELLONI G, Surgical management of thyroid cancer invading the trachea. Chest Surg Clin North Am 6:777, 1996.

HIPERCALCEMIA DE LA MALIGNIDAD

EPIDEMIOLOGÍA

La hipercalcemia asociada a la malignidad, junto con el hiperparatiroidismo, que es la causa predominante, son responsables del 90% de los casos de hipercalcemia vistos en la práctica clínica. Se ha encontrado frecuentemente asociada a tumores de seno, pulmón, y a neoplasias de tipo hematológico, especialmente en los estados avanzados de la enfermedad.

Se calcula que 30% de las pacientes con cáncer de seno desarrollan hipercalcemia en algún momento de su evolución; 75% de las pacientes en estado III, presentan compromiso óseo. En carcinoma de células escamosas de pulmón se presenta hipercalcemia en 12 a 35% de los casos. Entre 20 y 40% de los pacientes con mieloma múltiple desarrollan hipercalcemia durante el curso de su enfermedad.

ETIOPATOGENIA

La homeostasia del calcio sérico resulta de la coordinación entre diferentes órganos y tejidos: riñón, intestino y hueso, que responden a la influencia de factores circulantes como parathormona (PTH), péptido relacionado con PTH; (PTH-RP), vitamina D3 y calcitonina, y de factores locales (IL1, IL6, factor transformador de crecimiento (TGF) α y β , factor de necrosis tumoral (TNF) y prostaglandinas), que actuando en perfecto concierto mantienen estable el calcio sérico.

La concentración sérica de calcio es mantenida a partir del calcio que ingresa al líquido extracelular, ya sea desde el hueso, por resorción ósea, o desde el tracto gastrointestinal, por absorción. Sus niveles son mantenidos por el riñón en rango normal.

La hipercalcemia ocurre cuando se sobrepasan los mecanismos compensatorios, responsables de mantener las concentraciones de calcio en rangos normales. Esto se debe, usualmente, a una combinación entre un incremento en la entrada de calcio al líquido extracelular, ya sea desde el hueso o desde el tracto gastrointestinal, y una incapacidad por parte del riñón para excretar la carga de calcio.

Los mecanismos que inducen hipercalcemia son complejos y se agrupan en 4 factores básicos:

1. Destrucción ósea incrementada, ya sea localmente o en forma generalizada, lo que lleva a liberación de calcio desde el esqueleto y, consecuentemente, a un incremento en el flujo de calcio hacia el líquido extracelular. Este mecanismo parece ser fundamental en las neoplasias hematológicas y en los tumores con metástasis óseas (PTH-RP- Citocinas).
2. Incremento en la reabsorción tubular de calcio en el riñón, como consecuencia de factores producidos por las células tumorales (PTH- RP).
3. Depleción de volumen, la cual puede inducir hipercalcemia por diferentes mecanismos tales como hemoconcentración y aumento de la reabsorción tubular proximal de calcio. La enfermedad tumoral es frecuentemente acompañada por deshidratación, la cual puede ser severa y llevar a falla renal. La deshidratación es por una parte debida a la excreción renal aumentada de sodio (que conlleva pérdida de agua), y por otra

parte a que la hipercalcemia induce resistencia renal a la hormona antiidiurética, lo que impide la reabsorción de agua libre. La consecuente disminución en la filtración glomerular lleva a mayor impedimento de la excreción de calcio.

4. Mecanismos menos frecuentes incluyen la disminución en la formación ósea (mieloma múltiple), y aumento en la absorción intestinal de calcio por incremento de vitamina D activa (linfoma de células T).

Un tumor puede producir diversos factores y, en esta forma, inducir hipercalcemia a diferentes niveles. Igualmente, un mismo factor puede ser producido por diferentes tumores y de acuerdo a su concentración, puede actuar localmente o en forma sistémica.

En esencia, la causa fundamental de la hipercalcemia de la malignidad es un desacoplamiento en la actividad de formación y de resorción ósea, presentándose un marcado incremento de la fase osteoclástica resortiva, sin ser acompañada por un aumento en la formación ósea. En menor grado, se presenta alteración de la función excretora de calcio por parte del riñón debido a un aumento de la reabsorción tubular renal de calcio, mediada por PTH-RP liberada en forma sistémica por algunos tumores sólidos. Igualmente, puede haber disminución de la filtración glomerular, disminuyendo así la carga filtrada de calcio, especialmente en mieloma múltiple (irreversible) o cuando hay alteración hídrica con disminución del volumen circulante (reversible).

Datos recientes sugieren que hay dos síndromes distintos, que pueden estar superpuestos en algunos pacientes, para explicar la hipercalcemia maligna. El primero es el bien conocido síndrome de hipercalcemia humoral maligna, relacionado con la concentración elevada de PTH-RP a nivel sistémico. El segundo síndrome se refiere a la osteolisis localizada, donde el PTH-RP es producido localmente en el hueso, y no necesariamente causa incremento plasmático del péptido, o hipercalcemia.

Hipercalcemia humoral maligna (HHM)

En estos casos no se evidencian metástasis óseas. Se encuentra en pacientes con carcinoma de seno, de células escamosas de pulmón, escamoso de cabeza y cuello, de riñón, páncreas y ovario. Su principal mediador es el relacionado con PTH-RP y en menor extensión el factor transformador del crecimiento Alfa (TGF Alfa).

1. PTH-RP (Péptido relacionado con la hormona paratiroidea PTH): Comparte alguna homología con la PTH en sus primeros aminoácidos; se une y activa al receptor de PTH, de tal forma que mimetiza los efectos biológicos de la PTH en hueso, riñón e intestino. Estimula así la resorción ósea y la reabsorción tubular de calcio. Su efecto a nivel de absorción intestinal es igualmente estimulado. Sin embargo, en los pacientes con hipercalcemia maligna, el efecto intestinal neto es la disminución de la absorción, probablemente como consecuencia de la acción de otros factores liberados por el tumor y que antagonizan el efecto estimulador de absorción intestinal.

El péptido puede ser liberado en forma sistémica a partir del tumor primario; 50% de los tumores de seno son productores de este péptido. A nivel óseo actúa en forma sinérgica con TGF Beta. El PTH-RP también puede ser producido localmente a nivel de las metástasis, originando osteolisis localizada, que se puede acompañar o no de hipercalcemia, dependiendo de la extensión de la lesión ósea.

2. TGF Alfa (Factor Transformador de Crecimiento Alfa): Es producido por muchos de los tumores sólidos, tales como el cáncer de seno. Puede actuar ya sea como factor

humoral o como factor local. Estimula la proliferación de osteoclastos causando resorción ósea e hipercalcemia.

Hipercalcemia por osteolisis localizada

Los tumores sólidos con metástasis óseas y algunas de las neoplasias hematológicas (mieloma múltiple), producen la hipercalcemia a partir de extensa osteolisis localizada. La activación local del osteoclasto es inducida ya sea por factores directamente producidos por el tejido tumoral (PTH-PR), o por factores producidos localmente por células de linaje inmunológico del huésped (citocinas, prostaglandinas) en respuesta al tumor. En el linfoma de célula T se produce un aumento de absorción intestinal de calcio, por activación de vitamina D.

Factores Locales

Usualmente producidos por las células del huésped, incluyen:

1. **IL 1 (Interleucina 1 Alfa y Beta)** con poderosa acción de resorción ósea mediada por osteoclastos, producidas no solo por monocitos activados, sino también por muchas otras células. IL1 Alfa es expresada por muchos tumores sólidos, y actúa en concierto con PTH-PR para provocar hipercalcemia. La IL 1 Beta ha sido encontrada en la médula ósea de pacientes con mieloma.
2. **TNF Beta (Factor de Necrosis Tumoral Beta)** estimula la resorción ósea incrementando la diferenciación y activación de osteoclastos. No es producido por el tumor, sino por las células normales del huésped en respuesta al tumor. Se asocia con el síndrome paraneoplásico de caquexia, hipercalcemia y leucocitosis. Se desconoce el factor producido por el tumor capaz de estimular la producción de TNF Beta por células normales.
3. **Linfotoxina** con efecto estimulador de osteoclastos es producida por células del mieloma. Se le implica en la destrucción ósea del mieloma en asociación con IL 1 beta e IL 6.
4. **IL 6 (Interleucina 6)** no actúa como factor independiente, sino como un subsidiario de PTH-RP, que aumenta el efecto de este sobre la resorción mediada por osteoclastos, generando así hipercalcemia. Es producido por las células óseas normales del paciente en respuesta a PTH y a PTH-RP.
5. **Prostaglandina E** probablemente producida por las células inmunes del huésped, en respuesta al tumor; estimulante directo de la resorción ósea a través de osteoclastos.
6. **Vitamina D3** en algunos pacientes con linfoma de célula T, la producción de Vitamina D3 activa, a nivel del tumor se encuentra aumentada, asociándose a un incremento de la absorción intestinal de calcio.

CUADRO CLÍNICO

La hipercalcemia tiene una presentación clínica muy variada. Los pacientes con hipercalcemia severa (mayor de 14 mg/dl) casi siempre son sintomáticos. Las características clínicas más comunes son fatiga, anorexia, dolor óseo, constipación, náusea, vómito, confusión, letargo, polidipsia, poliuria y depleción del volumen intravascular. Los sínto-

mas neurológicos pueden progresar a convulsión, coma y muerte. Las manifestaciones cardíacas van de bradicardia a arritmia auricular o ventricular y pueden incluir el clásico acortamiento del espacio QT en el EKG. El objetivo del tratamiento es limitar y prevenir estos efectos potencialmente mortales, y corregir las anomalías electrolíticas concomitantes.

Los síntomas dependen de la rapidez y de la severidad del incremento de calcio. La hipercalcemia severa es rara, pero coloca al paciente en alto riesgo de muerte, por complicaciones cardiovasculares, falla renal, shock y coma, por lo que demanda un tratamiento efectivo rápido.

DIAGNÓSTICO

El monitoreo de la hipercalcemia incluye parámetros como calcio sérico, otros electrolitos, albúmina, pruebas de función renal y valoración del estado hídrico. Dada la alta afinidad del calcio para unirse a proteínas, especialmente a albúmina, es esencial determinar las concentraciones séricas de calcio en relación a la concentración de albúmina. El calcio sérico que se mide rutinariamente es el calcio total (ligado y no ligado).

Por cuanto el calcio en su forma ionizada es el elemento metabólicamente activo, responsable de los efectos vistos en hipercalcemia, su medición es necesaria en la mayoría de las situaciones de alteración metabólica o nutricional. Sin embargo, en nuestro medio usualmente solo disponemos de la medición de calcio total, por lo cual es necesario ajustar (corregir) la concentración de calcio total de acuerdo a la concentración de albúmina así:

- Si la concentración de albúmina sérica está por debajo de lo normal (< 4 g/dl), la concentración de calcio total deberá ser corregida hacia arriba en 0,8 mg/dl por cada gramo de albúmina por debajo de lo normal.
- En forma similar, cuando la albúmina sérica este elevada, el calcio total deberá ser ajustado hacia abajo en igual proporción. En lo posible se medirá el calcio ionizado.
- El diagnóstico diferencial con el hiperparatiroidismo primario se basa en la medición de la PTH intacta, la cual deberá estar suprimida.

TRATAMIENTO

El tratamiento va encaminado a disminuir los niveles de calcio extracelular, incrementando la excreción renal y disminuyendo la resorción ósea. En casos excepcionales es necesario disminuir la absorción intestinal de calcio.

Hay dos métodos para promover la excreción renal de calcio: infusión de solución salina normal y diuréticos de asa. De éstos, sólo la solución salina es recomendada.

Es probable que parte del efecto de la calcitonina sea promover la excreción renal de calcio.

Dado que la resorción ósea aumentada es común en la mayoría de los pacientes y que la hipercalcemia es progresiva debido al incremento de la carga tumoral, los agentes que bajan transitoriamente el calcio promoviendo la excreción renal no son suficientes como terapia. Todo paciente con hipercalcemia maligna debe ser manejado con inhi-

bidores de la resorción ósea, aun cuando el episodio inicial esté bajo control y salvo que el tumor pueda ser tratado exitosamente. La única excepción son los pacientes con linfoma de célula T. Para fines prácticos de manejo, las hipercalcemias se clasifican en leve, moderada o severa, de acuerdo a la gravedad de la misma.

1. Hipercalcemia leve: Usualmente secundaria a hiperparatiroidismo, con niveles de calcio sérico entre 10,4 y 11,5 mg/dl. No requieren manejo específico y responden eficazmente a hidratación oral adecuada y a evitar la inmovilización.
2. Hipercalcemia moderada: Con niveles de calcio entre 11,5 y 13,5 mg/dl. En estos niveles el paciente puede estar asintomático, en cuyo caso se aconseja manejo similar al descrito para la hipercalcemia leve. En caso de sintomatología, especialmente neurológica, se debe instaurar manejo inmediato.
3. Hipercalcemia severa: calcio sérico sobre 13,5 mg/dl.

Manejo de la hipercalcemia moderada – severa

Más relacionadas con hipercalcemia maligna:

Conocer la patología oncológica de base es importante para orientar el manejo de acuerdo a la fisiopatología. Así, pacientes con linfoma (usualmente T), que cursan con niveles elevados de vitamina D activa, responden mejor a corticoides. Por otra parte, pacientes con hipercalcemia secundaria a metástasis óseas, o con liberación sistémica por parte del tumor de sustancias activadoras de resorción ósea (PTH-RP), responden mejor a sustancias antiresortivas óseas.

Hidratación

Es el primer paso en el manejo. Dado que el paciente con hipercalcemia cursa con depleción de volumen importante, secundaria a la diabetes insípida nefrogénica, requiere reposición vigorosa de volumen. La expansión del volumen extracelular lleva al incremento en la filtración renal de calcio. La tasa de reposición dependerá de la severidad de la hipercalcemia, de la depleción de volumen y del estado cardiovascular del paciente. Esto determinará su tolerancia a una carga importante de volumen.

Se inicia cloruro de sodio al 0,9%, 200 a 300 ml/hora, hasta lograr una adecuada reposición de volumen. En caso de desarrollarse hipernatremia, se debe continuar reposición con soluciones hipotónicas.

El uso de diuréticos se limita a pacientes con sobrecarga hídrica. Su utilización en dosis altas no es aconsejable por el desequilibrio hidroelectrolítico que conlleva. La combinación de líquidos y diurético, disminuye moderadamente el calcio entre 2 y 3 mg en 48 horas, sin producir posteriores descensos.

Antiresortivos

A. Calcitonina

La calcitonina tiene un efecto de inhibición de resorción osteoclástica del hueso, junto con un incremento en la excreción renal de calcio. Por su rápido inicio de acción, contribuye en forma importante al manejo agudo de la hipercalcemia. Las concentra-

ciones de calcio pueden disminuir entre 2 y 3 mg/dl en pocas horas, y su nadir de acción se obtiene en las primeras 24 horas de iniciado el tratamiento. Sin embargo, su uso se asocia con rápido desarrollo de taquifilaxia, por lo que debe ser combinado con otro antiresortivo de efecto prolongado. Se usa en dosis de 1 a 4 unidades por kg, administradas en forma subcutáneo o intramuscular cada 12 horas, por un máximo de 8 dosis consecutivas.

Efectos adversos comunes incluyen síntomas gastrointestinales, salpullido y sonrojaamiento.

B. Bifosfonatos

Disminuyen la resorción ósea mediada por osteoclastos. Representados por el clodronato y el pamidronato, siendo este último el usado en nuestra Institución.

La dosis recomendada de pamidronato varía de acuerdo a la severidad de la hipercalcemia. Para hipercalcemia leve, se obtienen descensos con dosis de 30 mg. Sin embargo, para hipercalcemia moderada y severa se recomienda dosis de 60 y 90 mg, para obtener normalización del calcio sérico, y efecto sostenido de 2 a 4 semanas. Se usa disuelto en 500 ml de solución salina normal para pasar en infusión de 6 a 24 horas (dosis única).

La disminución del calcio sérico se inicia de 48 a 72 horas después de la administración y alcanza su nadir a los 7 días. Dependiendo de la dosis usada, normaliza la concentración de calcio sérico en el 60 a 100% de los casos.

Es efectivo como dosis simple, aunque en hipercalcemia crónica con enfermedad oncológica no controlada, se puede repetir la dosis con intervalos de 2 a 3 semanas. La recurrencia de la hipercalcemia puede ser evitada través del uso de bifosfonatos orales. Sus efectos adversos incluyen hipocalcemia, hipertermia transitoria, náusea, salpullido. Su uso en insuficiencia renal no ha sido suficientemente evaluado.

C. Glucocorticoides

Incrementan la excreción urinaria de calcio y disminuyen la absorción intestinal del mismo, inhibiendo la hidroxilación 1 y la consecuente activación de la vitamina D. Se utiliza hidrocortisona en dosis de 200 a 300 mg/día, administrada diariamente por 3 a 5 días, siendo posible utilizar otros corticoides en dosis equivalentes. Responden favorablemente a esta medicación, pacientes con hipercalcemia causada por linfoma, mieloma múltiple o enfermedades granulomatosas.

Otros medicamentos como el nitrato de Galium, la mitramicina y los fosfatos quelantes de calcio, no tienen aplicación clínica hoy en día, cuando disponemos de nuevos medicamentos de mayor efectividad y menor toxicidad.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. BARRI YB, AND KNOCHEL JP. Hypercalcemia and electrolyte disturbances in malignancy. *Hemat Oncol Clin North Am* 10:775-789, 1996.
2. CHRISHOLM MA, MULLOY AI, AND TAYLOR AT. Acute management of cancer-related hypercalcemia. *Ann Pharmacot* 30:507, 1996.
3. MUNDY GR. Hypercalcemia In: Bone remodeling and its disorders. Mundy Gr (ed.) London. Martin, Dunitz Ltd., 1999; p 107.

4. MUNDY GR AND GUISE TA. Hypercalcemia of malignancy. *Am J Med* 103:134, 1997.
5. MUNDY GR. Hipercalcemia In: Bone remodeling and its disorders. Mundy Gr (ed.) London. Martin Dunitz Ltd., 1999; p 107
6. NUSSBAUM SR. Pathophysiology and management of severe hypercalcemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 22:343-362, 1993.

HEMATOLOGIA

- Leucemias agudas
- Linfoma no Hodgkin
- Mieloma múltiple

LEUCEMIAS AGUDAS

Las leucemias son proliferaciones clonales de células inmaduras del sistema hematopoyético que se caracterizan por un bloqueo en la diferenciación celular o una diferenciación aberrante. Las células de leucemia rápidamente se acumulan en la médula ósea reemplazando la mayoría de las células hematopoyéticas normales, impidiendo la producción de las células sanguíneas periféricas, llevando a manifestaciones clínicas de anemia, trombocitopenia e infecciones.

Simultáneamente, puede ocurrir invasión del sistema monocítico-macrofago, llevando a la expresión clínica de hepato-esplenomegalia o linfadenopatía generalizada, cuando el compromiso es ganglionar.

LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA DEL ADULTO

Epidemiología

Las leucemias linfoides agudas (LLA) son principalmente enfermedades de la infancia, con incidencia mayor entre los 2 a 5 años de edad; en este grupo, en los Estados Unidos representan el 80% de las leucemias. La incidencia ajustada de LLA en adultos (definidos como mayores de 15 años) es aproximadamente 1250 casos nuevos anualmente. La LLA tiene una distribución bimodal, con un segundo aumento en la incidencia alrededor de los 50 años y un aumento pequeño, pero sostenido con la edad más avanzada.

A escala mundial, los rangos de incidencia varían entre 10 y 65 casos por un millón de habitantes. La incidencia y mortalidad son ligeramente superiores en hombres.

ETIOPATOGENIA

Los factores de riesgo conocidos sólo logran ser identificados en una minoría de los casos. Entre ellos, se incluyen exposición a radiación, exposición ocupacional al benceno y agentes quimioterapéuticos.

En los cuadros de tipo génico se identifican síndromes asociados como el síndrome de Down, la anemia de Fanconi, el síndrome de Bloom y la ataxia-telangiectasia.

Anormalidades genéticas clonales adquiridas pueden encontrarse hasta en el 67% de los pacientes adultos con LLA, siendo las más frecuentes la t(9,22), t(4,11), t(8,14).

Radiación ionizante: la exposición a las bombas atómicas de Hiroshima y Nagasaki produjo un aumento en el riesgo relativo de 9,1. Otras poblaciones expuestas son los trabajadores con radium, y los pacientes irradiados, paradójicamente, por enfermedades benignas.

Con relación al benceno, los estudios de casos y controles han encontrado aumento de 4,5 veces en el riesgo de leucemia y daño citogenético.

El cigarrillo es factor de riesgo, tanto para leucemia linfocítica aguda (LLA) como para la leucemia mielocítica aguda (LMA), con mayor incidencia en la población mayor de 60 años.

De los virus implicados, el HTLV-1 ha sido identificado como causa de leucemia/linfoma de células T en humanos y el virus Epstein-Barr ha sido asociado con la oncogénesis en LLA B, en el linfoma Burkitt epidémico y en los linfomas asociados al HIV.

CUADRO CLÍNICO

Los síntomas pueden ser insidiosos y lentamente progresivos, pero más frecuentemente son agudos y explosivos. Los síntomas y signos resultan de la falla medular o del compromiso de sitios extramedulares por la leucemia. Los síntomas más comunes son fatiga, letargia, fiebre, pérdida de peso y dolor óseo o en las articulaciones.

En el examen físico los hallazgos más comunes son esplenomegalia, linfadenopatía, hepatomegalia, púrpura. El recuento de leucocitos está elevado en un 60% de los casos en el momento del diagnóstico. Puede presentarse compromiso del sistema nervioso central hasta en el 5% de los pacientes en el momento del diagnóstico, o compromiso mediastinal si se trata de una leucemia de linaje T.

DIAGNÓSTICO

La demostración de linfoblastos en cantidad mayor del 30% en la medula ósea establece el diagnóstico. La precisión en el diagnóstico y la clasificación pueden requerir el uso de técnicas como histoquímica, inmunofenotipo y estudio citogenético. Rutinariamente se deben ordenar radiografía de tórax, para descartar la presencia de masa mediastinal, un perfil bioquímico y demás pruebas, de acuerdo con la condición especial del paciente.

FACTORES PRONÓSTICOS

Se consideran factores de mal pronóstico una edad mayor de 35 años, fenotipo de célula B madura, presencia de cromosoma Filadelfia, tiempo en adquirir la remisión completa mayor de cuatro semanas, leucocitosis >50.000 y compromiso del sistema nervioso central.

Los adultos con LLA tienen un pronóstico pobre. En el estudio del Grupo Cooperativo Italiano, en los pacientes menores de 60 años la supervivencia media libre de enfermedad fue de 17 meses. Sólo 25% exhiben remisiones completas que se prolongan a 10 años. Con los tratamientos actuales, se logran tasa de remisión completa en 65-85% de los pacientes diagnosticados *de novo*, pero desafortunadamente 60-70% de los que obtienen una respuesta completa, recaen. En forma global, sólo 20% a 30% de los pacientes son curados de su enfermedad.

CLASIFICACIÓN

La LLA se diagnostica con base en la morfología celular y en la citoquímica y se subclasifica por inmunofenotipos. Aproximadamente 20% de las LLA son de origen T, 75% son de célula precursora B y 5% son de célula B madura, algunas veces llamadas tipo Burkitt (LLA L3).

Los parámetros morfológicos y citoquímicos son contemplados en la clasificación FAB (Franco Américo-Británica) que unificó los criterios diagnósticos:

- L1 Células predominantemente pequeñas con escaso citoplasma y un cleolo poco aparente, mieloperoxidasa negativa y TdT usualmente positiva.
- L2 Población heterogénea, con predominio de blastos grandes, moderada cantidad de citoplasma, borde nuclear irregular y un cleolo bien definido, mieloperoxidasa negativa y TdT usualmente positivo.
- L3 Población homogénea de grandes blastos. Citoplasma intensamente azul con abundantes vacuolas, núcleo regular con uno o más núcleos los bien aparentes. TdT negativo. Se asocia con t(2;8), t(8;14) o t(8;22).

Clasificación inmunológica: El uso de anticuerpos monoclonales permite clasificar las leucemias de acuerdo al estado evolutivo de las células inmaduras de las diferentes líneas hematopoyéticas. Se realiza mediante la citometría de flujo. Las leucemias linfoides las clasifica en linaje B, T y no B no T, con sus diferentes estados evolutivos que van de pre-pre B a células maduras B o T.

Los anticuerpos CD 19, CD20, CD21, CD22, CD 10, reconocen linfocitos B.

Los anticuerpos CD1, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7 y CD8 reconocen los linfocitos T. El HLA DR linfocitos B, monocitos y células T activadas.

Por medio de la citometría de flujo, se han separado las leucemias de linaje B en 4 grupos:

B muy temprana (pre-pre B) CD19+, HLADR+, TdT+, IgM citoplasmática negativa.

B temprana (pre B) CD10+/- CD19+, HLADR+, TdT+, IgM citoplasmática positiva.

LLA B común CD10+, CD19+, HLA DR+, TdT+, IgM citoplasmática negativa.

B madura DR+, CD19+, CD20+, TdT-, CD10-, inmunoglobulina de superficie positiva.

Las de linaje T fueron clasificadas en 3 diferentes grupos:

T: CD2+, CD5+, CD7+

T común: las anteriores mas CD 1+, CD3+, CD4- CD8-

T tardía: CD2+, CD5+, CD7+, CD1-,CD3+, CD4+ o CD8+

Frecuencia, pronóstico y anomalías citogenéticas de los diferentes inmunofenotipos de LLA

Subtipo	Definición	Frecuencia	Efecto Pronóstico	Alteración Citogenética
Pre-pre B	HLA DR + TdT+ CD19+	11%	Favorable No favorable	t(4 :11)* t(9,22)*
Pre B	HLA DR +, TdT+ CD10+ CD19+ CigM	10%	Moderado No favorable	t(1 ;19) t(4 :11)* t(9,22)*
LLA común	HLA-DR+, TdT+ CD10+, CD19+	51%	Favorable	

B madura	HLA-DR+ CD10+ CD19+, CD20+ slg+	4%	Desfavorable	t(8 ;14) t(8,22) t(2 ;8)
Pre T	TdT+,CD7,CD3	7%	No favorable	
T	TdT+,CD1+, CD3+CD4+ CD8+	17%	Favorable	Traslocaciones que involucren TCR. t(14q11) t(7q34)

* Estas anomalías se asocian con peor pronóstico.

TRATAMIENTO

Protocolo de quimioterapia alemán o Hoelzer modificado, que consta de una etapa de inducción que tiene dos fases, seguido por etapa de mantenimiento corto en con radioterapia profiláctica holoencefálica, intensificación para pacientes de alto riesgo y posteriormente reinducción. Finalmente el paciente pasa a mantenimiento corto por un lapso no inferior a 101 semanas.

Inducción

Fase I

Daunorrubicina	25 mg/m ² , IV, días 1,8,15, 22.
Vincristina	1,5 mg/m ² , IV, días 1,8,15, 22.
Prednisona	60 mg/m ² , VO, días 1-28
Ciclofosfamida (si es de linaje T)	650 mg/m ² , IV, días 1 y 15

Mielograma de control el día 28.

Fase II

Ciclofosfamida	650 mg/m ² , IV, días 29, 43, 57
Citarabina	75 mg/m ² , IV, días 31-34,38-41,45-48, 52-55
6 Mercaptopurina	60 mg/m ² , IV, días 29-57
Methotrexate	15 mg/m ² , IT, días 31, 38, 45, 52
Citarabina	50 mg IT, días 31, 38, 45, 52
Dexametasona	8 mg IT, días 31, 38, 45, 52

Radioterapia profiláctica holoencefálica. Semana 4-8, radioterapia mediastinal en caso de LLA-T.

Se realiza nuevo mielograma de control al finalizar esta fase.

Una vez haya recuperación hematológica se inicia **Mantenimiento Corto** (semana 10 a 18).

6 Mercaptopurina	60 mg/m ² , IV, diariamente semanas 29-130
Methotrexate	20 mg/m ² , IV o VO, semanal, excepto 12 y 16
Citarabina	5 mg/m ² , IV, días 1-5 semanas 12+16
Etopósido	60 mg/m ² , IV, días 1-5 semanas 12+16

Reinducción

Debe ser iniciada a los 3 meses del diagnóstico. Si hubo retraso en el protocolo, se acortará el tiempo del mantenimiento corto. Realizar mielograma previamente.

Fase I

Dexametasona	10 mg/m ² , VO, días 1-28
Doxorrubicina	25 mg/m ² , IV, días 1, 8,15, 22
Vincristina	1.5 mg/m ² , IV, días 1,8,15, 22
Ciclofosfamida	650 mg/m ² , IV, día 1, (si se trata de linaje T)

Fase II

Ciclofosfamida	650 mg/m ² , IV, día 29
Citarabina	75 mg/m ² , IV días 1-5, semanas 12 y 16
Tioguanina	60 mg/m ² , VO, días 29-42

Mielograma de control al finalizar la reinducción.

Mantenimiento largo

Se inicia una vez haya recuperación hematológica y se extienda por 101 semanas, completando así 130 semanas de tratamiento.

6-mercaptopurina	60 mg/m ² , VO, diario, semanas 29-130
Methotrexate	20 mg/m ² , VO/IV, semanal, semanas 29-30
Citarabina	75mg/m ² , IV, días 1-5 semanas 20+26
Etopósido	60mg/m ² , IV, días 1-5 semanas 20+26

Recomendaciones

Todo paciente que inicie este protocolo de tratamiento debe recibir antiamebianos y antihelmínticos.

La vincristina se administra como dosis máxima, 2 mg por dosis y el methotrexate 15 mg IT.

Si el paciente presenta masa mediastinal, se realiza radioterapia de mediastino durante la fase II de inducción y se inicia ciclofosfamida desde la primera fase de inducción en los días 1,15 y 28. Si existe compromiso del SNC, se induce con dosis altas de Ara C en la fase I de inducción, continuando con la fase II del protocolo, al igual que los pacientes diagnosticados como leucemia indiferenciada.

Pacientes mayores de 60 años se inducen con fase I, pasando posteriormente a mantenimiento largo.

Todo paciente, una vez alcance la respuesta completa, debe ser sometido a estudios de HLA, ante la posibilidad de ofrecer el trasplante alogénico, si tiene donante compatible, para efectuarlo en primera remisión completa (RC) si es cromosoma Filadelfia positivo o cursa con t(4 ;11), o en segunda RC en los demás casos.

Si ocurre una recaída temprana (antes de haber iniciado el mantenimiento largo), según los factores pronósticos, se decide entre manejo paliativo o rescate con el protocolo de Ara C, etopósido (VP 16) y mitoxantrone (AME). En caso de recaída tardía (luego de 12 meses de RC), se debe iniciar la fase I de inducción adicionando L asparaginasa.

Si la recaída es testicular o en el SNC, se remite a radioterapia y se inicia inducción completa.

Para la recaída en el SNC se reinicia quimioterapia intratecal (IT), con aplicación de droga dos veces por semana hasta obtener tres muestras negativas consecutivas de LCR; se continúa semanal por 4 semanas, luego quincenal por dos meses y luego mensual hasta completar 6 meses.

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

EPIDEMIOLOGÍA

Las mayores tasas de incidencia de leucemia mieloide aguda (LMA) se registran en los países desarrollados y en ciudades industrializadas. La incidencia anual global es de 2,25/100.000 habitantes y aumenta con la edad. La tasa es inferior a 1/100.000 por año en los menores de 30 años, pero alcanza 17/100.000 a los 75 años. Se presenta con mayor frecuencia en hombres que en mujeres. En los niños representa menos del 15% de las leucemias, y en los adultos corresponde a 80-90% de todos los casos de leucemia aguda.

ETIOPATOGENIA

La LMA es una enfermedad maligna con prevalencia e incidencia menores a las de otras neoplasias; sin embargo, tal vez es la más estudiada desde el punto de vista citogenético.

Puede presentarse como una enfermedad primaria o *de novo*, o bien puede ser la transformación de una mielodisplasia o "secundaria" como consecuencia de tratamientos para otras enfermedades neoplásicas.

Sin tratamiento, al igual que la LLA, es una enfermedad uniformemente fatal, con tiempos de supervivencia media menores de tres meses. El análisis a largo plazo de la enfermedad demuestra una duración media de la remisión de 9 a 15 meses y una supervivencia global de 12-16% a los 7-8 años.

Factores de riesgo

Factores genéticos: El riesgo de desarrollar LMA aumenta 5 a 6 veces en las personas con historia familiar de leucemia o linfoma. Poblaciones de mayor riesgo son los grupos judíos del Oriente de Europa y los Orientales. Se puede presentar asociada con los síndromes de Bloom, Wiskott-Aldrich, Diamond-Oski y Klinefelter.

Se encuentran anomalías genéticas en el 67% de las LMA *de novo* y en el 90% de las secundarias. Las más frecuentes incluyen pérdidas o deleciones de los cromosomas 5, 7 y 9; traslocaciones como t(8,21), t(15,17), trisomía 8 y 21.

Factores ambientales y ocupacionales: el benceno, el cigarrillo, la radiación ionizante y la exposición a medicamentos como agentes alquilantes e inhibidores de topoisomerasa II, cloranfenicol y fenilbutazona, son reconocidos como factores que incrementan el riesgo de desarrollar LMA.

CUADRO CLÍNICO

Los síntomas de la LMA son causados por falla de la hematopoyesis normal, lo cual se traduce en anemia y riesgo aumentado de infección y sangrado. La queja más común es fatiga o malestar general inespecífico; la palidez y la debilidad son causadas por la anemia; la fiebre es la manifestación inicial en 15-20% de los pacientes. Petequias, epistaxis y sangrado fácil se encuentran hasta en 50% de los casos, y hasta 50% sufren

pérdida de peso; el dolor óseo ocurre en menos del 20%. Aunque la organomegalia y las adenopatías han sido informadas hasta en la mitad de los pacientes, estos signos son más comunes en la LLA. La infiltración de la piel se presenta hasta en el 13%, especialmente en la variedad monocítica. El sarcoma granulocítico es un tumor extramedular que ocurre en el 2-14% de los casos. El compromiso del sistema nervioso central es menos frecuente que en la LLA y no amerita profilaxis con quimioterapia IT.

Hay leucocitosis en más del 50% de los pacientes, y ésta es mayor de 100.000 en menos del 20%. En la variedad de leucemia LMA M3, hay alteración de las pruebas de coagulación, por la frecuente asociación con CID (coagulación intravascular diseminada).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de LMA se establece al comprobar la presencia de 30% o más blastos en sangre o en médula ósea. Los dos tipos principales de blastos se reconocen con base en las características nucleares y de citoplasma. El mieloblasto tipo I tiene cromatina nuclear fina, usualmente dos a cuatro nucleolos y un anillo de citoplasma pálido sin gránulos azurófilos. El mieloblasto tipo II tiene las mismas características, con la adición de hasta 20 delicados granos azurófilos en el citoplasma. El blasto tipo III es poco común, se encuentra en las leucemias promielocíticas y tiene numerosos gránulos en su citoplasma.

El estudio diagnóstico debe complementarse con algunas pruebas básicas como química sanguínea, pruebas de coagulación y radiografía de tórax, para descartar masa mediastinal o leucostasis pulmonar.

El diagnóstico preciso implica la realización de coloraciones especiales en médula ósea, y el estudio citogenético. La inmunotipificación se reserva para la identificación de leucemias muy inmaduras.

Clasificación histopatológica

- | | |
|-----|---|
| M-0 | Mínimamente diferenciada. Mieloperoxidasa (MPO) <3%. Requiere inmunofenotipo para identificación de antígenos mieloides. |
| M-1 | La maduración es más allá de mieloblasto MPO >3%. |
| M-2 | >10% de granulocitos maduros, <20% de monocitos, se observan cuerpos de Auer en algunos blastos, mieloperoxidasa positiva en >3%, Esterasa Naftol ASD cloroacetato positiva (NASD). Algunos casos asociados con t(8:21). |
| M-3 | Leucemia aguda promielocítica. Promielocitos anormales, núcleo reniforme o binucleado con abundantes granulaciones, atados de cuerpos de Auer, mieloperoxidasa fuertemente positiva. La variedad microgranular pierde la abundancia de granulaciones a la microscopía de luz, pero conserva los cuerpos de Auer y la fuerte positividad a la mieloperoxidasa, Ambas variedades son fuertemente positivas a NASD y están asociadas a t(15;17). |
| M-4 | Leucemia aguda mielomonocítica es parecida a M2, pero 20% de las células corresponden a monocitos. Mieloperoxidasa y esterasa no específica (NSE) positivas. Se asocia con inversión del cromosoma 16, también tiene aumento de eosinófilos con granulaciones basófilas (M4DE). |

- M-5 Leucemia monocítica aguda. Las células leucémicas son monoblastos (M5a) o promonocitos (M5b) con abundante citoplasma, núcleo excéntrico, mieloperoxidasa positiva en <3% y estearasa no específica (NSD) difusa.
- M-6 Eritroleucemia, muestra blastos M1, M2, M4 intercalados con precursores eritroides displásicos, frecuentemente son PAS positivos.
- M-7 Leucemia megacariocítica. Muestra peroxidasa en espacio perinuclear y retículo endoplásmico. Es necesario el uso de anticuerpos monoclonales CD41, (glicoproteína plaquetaria lib-IIa) CD42 y CD 61.
- Nota:** Por medio de inmunofenotipo se pueden identificar mielomonocitos: CD33, CD13, CD14, y CD15; glicoforina para eritroleucemia; glicoproteínas de membrana plaquetaria (CD41, CD42 y CD61) para identificación de LMA M7.

FACTORES PREDICTORES DE PRONÓSTICO

En la LMA se reconocen como de mal pronóstico los siguientes parámetros: edad >50 años, citogenética desfavorable t(4;11), delección del brazo largo del cromosoma 5 (5 q-) y LMA secundaria.

Las translocaciones cromosómicas t(8 ;21), inv(16) y t(12 ;21) confieren un pronóstico clínico favorable.

TRATAMIENTO

Esquema de quimioterapia de inducción

7 x 3 (arabinósido de citosina infusional + antraciclina).

Dosis: Arabinósido de citosina 100 mg/m²/día, infusión de 24 horas, días 1 a 7.
Daunorubicina 45 mg/m², infusión de 3 horas, días 1, 2, 3.

Terapia antiemética según protocolo por esquema altamente emetizante.

Mielograma de control: día 21 del ciclo o hasta lograr recuperación hematológica en sangre periférica (plaquetas >100.000, PMN >1000).

Criterios de remisión completa NCI americano

Sangre periférica

Plaquetas >100.000, PMN >1000, ausencia de blastos y de bastones de Auer.

Biopsia de médula ósea

Celularidad mínima de 20%.

Mielograma:

Blastos <5%.

Los pacientes que logren remisión completa luego de la inducción, requieren posterior consolidación con esquema de dosis altas de arabinosido de citosina (HDARAC) por cuatro ciclos.

Esquema de quimioterapia de consolidación HDARAC

Dosis: Arabinósido de citosina 3 gr/m², infusión de 3 horas cada 12 horas, días 1, 3, 5.
 Terapia antiemética según protocolo por esquema altamente emetizante.
 Dexametasona, gotas oftálmicas durante los 5 días de quimioterapia.
 Protección de la luz.

Recomendaciones

En todo paciente mayor de 60 años se debe proponer esquema de inducción (7x3), según decisión del paciente y de la familia, teniendo en cuenta el riesgo de morbilidad y mortalidad. Posteriormente se hará mantenimiento corto con 6-tioguanina (40mg/m²/día) y methotrexate (20 mg/m² semanal).

LECTURAS RECOMENDADAS

1. ANDREEF M. ACUTE MYELOID LEUKEMIA. En: Cancer Treatment. 4th ed. Haskell Ch. (Ed), WB Saunders Company. Philadelphia, 1995. 1051-1056.
2. APPELBAUM F, GILLILAND G, TALLMAN M. ET AL. The Biology and Treatment of Acute Myeloid Leukemia. The American Society of Hematology Education Program Book, 1998. 15-43.
3. BISHOP J, MATTHEWS J, YOUNG G, ET AL. A randomized study of high-dose cytarabine in induction in acute myeloid leukemia. Blood 1996; 87: 1710-1717.
4. BRUNNING R, McKENNA R (Eds). Tumors of the Bone Marrow. Armed Forces Institute of Pathology, Washington D.C. 1994. Pg 19-27.
5. COPELAN E, McGUIRE A. The biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. Blood 1995; 85:1151-1168.
6. FADERL S, KANTARJIAN H, TALPAZ M. Clinical significance of cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia. Blood 1998; 91:3995-4019.
7. GREER J, BAER M, KINEY M. Acute myelogenous leukemia. En: Wintrobe's Clinical Hematology, 10th ed. Richard Lee G, Foerster J, Lukens J, et al (Eds.). Williams and Wilkins, Baltimore, 1999. 2272-2277.
8. HOELZER D, THIEL E, LOFFLER H, ET AL. Intensified therapy in acute lymphoblastic and acute undifferentiated leukemia in adults. Blood 1984; 64: 38-47.
9. HOELZER D, THIEL E, LOFFLER H, ET AL. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. Blood 1988; 11: 123-131.
10. LARSON R, STOCK W, HOELZER D. ET AL. Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. The American Society of Hematology Education Program Book, 1998. Pg 44-62.
11. LOWENBERG B, SUCIU S, ARCHIMBAUD E, ET AL. Mitoxantrone vs. daunorubicin in induction-consolidation chemotherapy and value of low dose cytarabine for maintenance of remission and assesment of prognostic factors in acute myeloid leukemia in the elderly: final reporte of the Organization for the Research and Treatment of Cancer and the Dutch Hemato-Oncology Cooperative (Hovon) Group. J Clin Oncol 1998; 16: 872-881.
12. LUDWIG WD, RIEDER H, BARTRAM C, ET AL. Immunophenotypic and genotypic features, clinical characteristics and treatment outcome of adult pro-B acute lymphoblastic leukemia: Results of the German Multicenter Trials GMALL 03/87 and 04/89. Blood 1988; 92: 1898-1909.
13. MANDELLI F, ANNINO L, ROTOLI B. The GIMEMA ALL 0183 trial: Analysis of ten year follow up. Br J Haematol 1996; 92:665-672.

14. SANDLER D, ROSS J. Epidemiology of acute leukemia in children and adults. *Sem Oncol* 1997; 24:3-16.
15. SCHEINBERG D, MASLAK P, WEISS MS. Acute leukemias. En: *Cancer, Principles and Practice of Oncology*, 5th ed. DeVita; VT Tr, Hellman y Rosenberg SA (Eds), Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997. pp 2293-2303.
16. WEICK J, KOPECKY K, APPELBAUM F, ET AL. A randomized investigation of high dose versus standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated acute myeloid leukemia: A Southwest Oncology Group Study. *Blood* 1996; 88:2841-2851.

LINFOMAS NO HODGKIN

DEFINICIÓN

El término *linfoma* identifica dos tipos diferentes de neoplasias: Linfomas no Hodgkin y Linfomas Hodgkin. Los linfomas son una expansión clonal maligna de células linfoides B, T o NK. La mayoría de los linfomas tienen compromiso ganglionar y son denominados nodales. El grupo de los extranodales, corresponde a aquellos que surgen ya sea de órganos linfoides (bazo, timo, amígdalas) o de órganos que tienen componente de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT). Aproximadamente la cuarta parte de los linfomas tienen su origen en tejido extranodal.

Los linfomas no Hodgkin (LNH) representan un grupo heterogéneo de neoplasias del sistema inmunitario, cada uno de los cuales se caracteriza por su propia histología, particular inmunofenotipo y, en algunos casos, citogenética.

EPIDEMIOLOGÍA

Corresponden al 3% de todas las neoplasias en Estados Unidos, y son la sexta causa de muerte en pacientes con neoplasias. Aproximadamente se diagnostican 45.000 nuevos casos al año, cerca de 16 por cada 100.000 habitantes. En las últimas décadas ha habido un aumento en la incidencia, probablemente asociado a la epidemia del SIDA. Según el Registro Institucional de Cáncer del Instituto Nacional de Cancerología de Colombia, anualmente se reciben 220 nuevos casos. En 1995 se registraron 1325 nuevos casos de linfoma en Colombia.

ETIOLOGÍA

Una variedad de estados de inmunodeficiencia congénita y adquirida, desórdenes autoinmunes, agentes infecciosos, químicos y físicos, se han asociado como factores de riesgo para desarrollar LNH.

Pacientes que reciben terapia inmunosupresora en trasplantes de órganos sólidos, tienen un riesgo relativo 25-50 veces más alto de desarrollar desórdenes linfoproliferativos. Pacientes infectados con el VIH, tienen un riesgo relativo 100 veces mayor. La tiroiditis de Hashimoto es una condición pre-existente en 23 a 56% de los linfomas primarios tiroideos y en pacientes con enfermedad de Sjögren, se registra aproximadamente un 6% de incidencia de linfoma MALT.

El *Helicobacter pylori* está relacionado con el linfoma gástrico primario MALT. El HTLV1 con los linfomas/leucemias T del adulto y el VIH y el EBV con los B de célula grande, especialmente el linfoma Burkitt tipo plasmocitoide.

El uso de herbicidas del tipo fenoxiherbicidas y organofosforados, químicos como el benceno, formaldehído y elementos para pinturas, ha sido documentado en la historia clínica laboral de pacientes con linfomas. Dentro del grupo de pacientes con linfomas no Hodgkin que ingresaron al Instituto Nacional de Cancerología, durante 1997 y 1998, el 9,8% tenía en común el antecedente de haber trabajado en agricultura.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de LNH se hace mediante biopsia de los ganglios o de los sitios extranodales comprometidos.

El papel de la biopsia por aguja Tru-Cut debe reservarse tan sólo para el diagnóstico de pacientes sin compromiso ganglionar periférico, quienes se encuentren severamente comprometidos en su estado general y en quienes la laparotomía o la toracotomía están contraindicadas. También puede representar un método útil para confirmar enfermedad en recaída. Se debe tener reserva considerable con respecto al uso rutinario de la biopsia con aguja Tru-Cut para el diagnóstico primario, debido al amplio espectro de proliferaciones linfoides, las limitaciones de su técnica y el actual nivel de precisión diagnóstica requerido para establecer el tratamiento.

Toda muestra debe tener estudio de inmunotipificación, realizado en tejido fresco (para estudios ulteriores en tejido congelado o para citometría de flujo) y en parafina.

CLASIFICACIÓN

Una vez realizado el diagnóstico de linfoma no Hodgkin, se establece una correlación entre el subtipo histológico, según la clasificación utilizada por el grupo tratante, y la estrategia clínica a seguir, ya que ninguna de las otras características clínicas, patológicas, inmunológicas, moleculares o biológicas se correlacionan mejor con la historia natural de la enfermedad y la respuesta al tratamiento, que el subtipo histológico.

Desde la perspectiva histológica, la clasificación de Rappaport, introducida en 1956, dividió los linfomas histológicamente de acuerdo a un patrón nodular o difuso, con morfología linfocítica o histiocítica. En el año 1970 se hizo aparente que el término histiocítico correspondía a linfocitos transformados. Con el posterior reconocimiento inmunológico de los linfocitos B o T, se hizo razonable identificar los linfomas en términos funcionales, cada uno derivado de un mismo tipo celular. La clasificación de Kiel, propuesta por Lennert y colaboradores, en 1974, y el esquema de Lukes-Collins, fueron basados sobre conceptos inmunológicos. En 1982, se propone la clasificación del Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos de Norte América, denominada Clasificación de Trabajo (Working Formulation, WF), que había logrado la correlación morfológico-clínica, determinada por la supervivencia, basada sobre resultados de tratamiento. La WF tuvo una amplia acogida en Estados Unidos y la de Kiel modificada permaneció en Europa. Sin embargo, estudios posteriores demostraron defectos de omisión, de los Linfomas T en la primera y los extranodales en la segunda; esto, sumado a la identificación de nuevas entidades, creó la necesidad de una nueva clasificación: la Revisada Europea Americana de los Linfomas (REAL-1994).

En 1997 la Organización Mundial de la Salud creó la Clasificación de Enfermedades Neoplásicas de los tejidos Linfoides y Hematopoyéticos, (*Clasificación OMS*), englobando linfomas y desordenes linfoproliferativos asociados a inmunodeficiencias, neoplasias de células dendríticas e histiocíticas, leucemias, mieloma múltiple, síndromes mielodisplásicos y trastornos mieloproliferativos crónicos.

CLASIFICACIÓN DE LA OMS

Los linfomas son clasificados como neoplasias de células B y T
NEOPLASIAS B

Células precursoras B

Linfoma y leucemia linfoblástica.

Células B Periféricas

Leucemia linfocítica crónica B/Linfoma de célula pequeña.

Leucemia prolinfocítica de célula B.

Linfoma linfoplasmocitario.

Linfoma del manto.

Linfoma folicular.

Linfoma de la zona marginal tipo MALT.

Linfoma marginal nodal monocitoide.

Linfoma B esplénico marginal.

Leucemia de células peludas.

Linfoma B difuso de célula grande (pilosas) subtipos mediastinal (tímico) e intravascular.

Linfoma Burkitt.

Plasmocitoma.

Mieloma.

NEOPLASIAS DE CELULAS T

Precursor de células T

Leucemia/Linfoma linfoblástico T.

Célula T Periférica y NK (natural killer)

Leucemia prolinfocítica T.

Leucemia linfocítica granular T de célula grande.

Enfermedad linfoproliferativa indolente de célula NK.

Leucemia agresiva de células NK.

Linfomas de células T y NK nasales y otros extranodales.

Micosis fungoides.

Síndrome de Sezary.

Linfoma T angioinmunoblástico.

Linfoma T periférico no especificado.

Leucemia/linfoma de célula T del adulto (HTLV1+).

Linfoma anaplásico de célula grande (T y Null).

Desordenes linfoproliferativos primarios cutáneos de células T CD 30+

Linfomas de células T subcutáneo similar a paniculitis.

Linfoma intestinal de célula T.

Linfoma hepatoesplénico de célula T (gamma/delta).

DESÓRDENES LINFO-PROLIFERATIVOS RELACIONADOS CON INMUNODEFICIENCIA

Asociados a inmunodeficiencia congénita

Desórdenes linfoproliferativos atípicos.
Linfoma difuso de célula grande.

Asociados a trasplante o a iatrogenia

Desórdenes linfoproliferativos polimórficos de células B.
Linfoma difuso de célula grande B.
Plasmocitoma - mieloma múltiple.
Linfomas de células T periféricas (citotóxico, NK/T).
Linfoma Hodgkin.

Asociados a SIDA

Linfoma Burkitt y similar al Burkitt.
Linfoma B difuso de célula grande.
Linfoma inmunoblástico (con diferenciación plasmocitoide).
Linfoma de efusión primario (serositis).

ESTADIFICACIÓN

La clasificación de Ann-Arbor enfatiza la distribución nodal, según diseño original para los linfomas Hodgkin. Se basa en el número de grupos ganglionares comprometidos, el compromiso a uno y otro lado del diafragma y la presencia o ausencia de síntomas.

Estado I	Compromiso de un solo grupo ganglionar.
Estado II	Compromiso de dos o más grupos ganglionares o de tejido extranodal focal en un solo lado del diafragma.
Estado III	Compromiso de más de dos grupos ganglionares a ambos lados del diafragma o compromiso localizado de un órgano extra nodal (IIIE), o del bazo (IIS) o de ambos(IIIES).
Estado IV	Compromiso diseminado o difuso de uno o más órganos extranodales, con o sin compromiso nodal asociado.
A	Ausencia de síntomas.
B	Fiebre, diaforesis o pérdida de peso de más del 10% en los últimos 6 meses.
X	Enfermedad mayor de 10 cm en su diámetro mayor o mayor de un tercio del diámetro transversal del tórax.
S	Compromiso esplénico.

Para algunos de los tumores extranodales existen clasificaciones adaptadas: es el caso de los **Linfomas gastrointestinales MALT**, en los que se hace necesario establecer el grosor de la pared comprometida, el compromiso local ganglionar y a distancia.

Estado I tumor confinado al tracto gastrointestinal, sin penetración a la serosa.

Estado II tumor que se extiende dentro del abdomen, con compromiso nodal.

II1 Local (mesentérico/gástrico).

II2 Distante (para-aórtico/para-cavo).

IIE Penetración de la serosa con compromiso de órganos vecinos.

Estado IV: compromiso extranodal diseminado o una lesión del tracto gastrointestinal con compromiso ganglionar supradiaphragmático.

Nota: el estado III no aplica para los linfomas gastrointestinales.

Para los **Linfomas Nasofaríngeos** algunos grupos proponen adaptar, a la clasificación de Ann Arbor, la T de la clasificación TNM, con implicaciones pronósticas (mejores tasas de supervivencia libre de enfermedad para los estados tempranos I-II, con T1 a 3).

T1 Uno o dos tumores confinados a la cavidad nasal.

T2 Uno o dos tumores, uno de ellos erosionando el paladar duro y con extensión a carrillos, sin compromiso de piel.

T3 Un tumor que compromete la órbita y erosiona el hueso nasal y compromete los tejidos blandos del carrillo.

T4 Tres tumores, uno etmoidal, otros nasal, ambos erosionando la base del cráneo y un tercero comprometiendo las fosas nasales con erosión del tabique, el vomer, el paladar duro y la nasofaringe.

Estudios complementarios

- Radiografía simple de tórax, con proyecciones PA y lateral. Ante cualquier imagen que altere la normalidad se debe practicar TAC de tórax.
- TAC abdomino-pélvica.
- Biopsia de médula ósea.
- Imágenes diagnósticas dirigidas a cualquier sitio clínicamente comprometido (TAC o Resonancia de SNC, EGD o Rx de vías digestivas altas, gamagrafía ósea, etc.)
- Biopsia de cualquier órgano comprometido en imágenes.
- Cuadro hemático completo, VSG, LDH, creatinina, nitrógeno uréico sanguíneo (BUN), fosfatasa alcalina, bilirrubinas, transaminasas, proteínas y calcio sérico.
- Punción lumbar para citología de LCR en linfoma linfoblástico, testicular, Burkitt, LNH de cabeza y cuello y LNH asociado a VIH.

FACTORES PRONÓSTICOS

Una variedad de características clínicas y de laboratorio ha sido asociada con la supervivencia, algunas reflejando el volumen tumoral y su potencial capacidad de invasión (LDH, Beta 2 microglobulina, estado, tamaño tumoral, compromiso extranodal, compromiso de medula ósea), otros reflejan la capacidad de tolerancia a la quimioterapia (estado funcional, síntomas B, edad, compromiso de medula ósea).

En el Índice Internacional, uno de los mayores modelos en escalas pronósticas en linfomas agresivos, fueron clasificados los pacientes en cuatro grandes grupos de riesgo, de acuerdo al riesgo relativo de morir con cada número de factores pronósticos establecidos (edad, estado funcional, LDH, compromiso extranodal y estado clínico). La supervivencia a 5 años, para los grupos de bajo riesgo (ninguno o un factor), riesgo bajo intermedio (2 factores), riesgo intermedio alto (3 factores) y alto riesgo (4 a 5 factores) fue 73%, 51%, 43% y 26%, respectivamente. Además de las características clínicas mencionadas, hay factores celulares y moleculares, con implicaciones pronósticas, algunos de ellos por determinar. Estos incluyen la tasa de proliferación celular, el inmunofenotipo, la expresión de moléculas de adhesión, anomalías citogenéticas y expresión de oncogénos.

TRATAMIENTO

Con fines terapéuticos y mientras se establezca la correlación clínica con la histología según la clasificación de la OMS, continuaremos clasificando los linfomas como **Indolentes, Agresivos y Muy agresivos**. Quedando englobados dentro del grupo de los indolentes, los linfomas foliculares citológicos I y II, el linfocítico de célula pequeña y/o leucemia linfoide crónica. En el grupo de los muy agresivos, los linfoblásticos y los Burkitt.

En el grupo de los agresivos están los de célula grande T o B, con compromiso folicular (citológico III) o difuso, el manto, los anaplásicos y el hepato-esplénico de célula T.

Hay entidades, como la micosis fungoides, la tricoleucemia, los plasmocitomas, el linfoma MALT y el monocitoide, que corresponden a capítulos propios de la hematología oncológica y se escapan del propósito de esta guía.

Linfomas indolentes

I. Foliculares (Citológico I – II)

Estados tempranos IA - IIA

Conducta expectante o Radioterapia al campo comprometido, ampliado.

Estados avanzados III - IV

Teniendo en cuenta el carácter indolente e incurable de la enfermedad, se inicia manejo con quimioterapia CVP o CHOP, únicamente en aquellos pacientes en quienes el compromiso clínico y el volumen tumoral (que genere sintomatología), así lo ameriten.

Posteriormente se consolidarán con radioterapia, sobre todo, aquellas masas voluminosas encontradas durante el diagnóstico.

Alternativas terapéuticas en estudio son el mantenimiento de la remisión completa con interferones, el uso de anticuerpos monoclonales y de analogos de las purinas, con o sin combinación con poliquimioterapias.

Régimen de Quimioterapia CVP (CHOP sin antraciclina)

Indicaciones

- Pacientes con linfomas no Hodgkin indolentes, estados avanzados y con compromiso sistémico.

- Pacientes con leucemia linfocítica crónica Binet B o C, con progresión de la enfermedad a pesar del uso de clorambucilo o clorambucilo y prednisona.

Régimen de Quimioterapia CVP

Ciclofosfamida	Vincristina	Prednisona
Infusión ½ hora (día1)	Bolo IV, (día1)	V.O. (días 1 a 5)
750 mg/m ²	1,4 mg/m ²	100 mg

Recomendaciones

- Ciclos cada 21 días.
- Manejo antiemético según protocolo, como régimen levemente emetizante.

Contraindicaciones

- Intolerancia al régimen.

Régimen de quimioterapia CHOP

Según regímenes de quimioterapia en grupo agresivo.

II. Linfomas de célula pequeña linfocítico y/o leucemia linfocítica crónica

Para la Leucemia Linfocítica Crónica aplica la clasificación de Binet:

	Linfocitosis	Compromiso nodal	Hemoglobina	Plaquetas
Binet A	+	Menor de 3	Mayor o igual a 10	Mayor o igual a 100.000
Binet B	+	Mayor o igual a 3	Mayor o igual a 10	Mayor o igual a 100.000
Binet C	+	+ o -	Menor de 10	Menor de 100.000

Estados Binet A o B con baja tasa de proliferación celular, se mantiene conducta expectante.

Estados Binet A o B con alta tasa de proliferación celular, (definida como el doblaje en el recuento de blancos en un periodo de 12 meses)

Régimen de monoquimioterapia clorambucilo(Ch1-1)

Dosis 0,7 mg/kg dosis total, dividido en 4 días.

Ciclos cada 4 semanas.

Recuentos celulares requeridos: PMN 1.500, plaquetas 100.000.

Con recuentos de PMN 1.000 o plaquetas 60.000, se disminuye dosis al 60%.

Tiempo medio de reevaluación: cuarto ciclo.

Pacientes con respuesta parcial o respuesta completa: duración 1 año.

Pacientes sin respuesta, cambia a régimen de monoquimioterapia Ch12.

Para los estados Binet C o aquellos A o B refractarios a Chl-1*Régimen de monoquimioterapia con altas dosis de Clorambucilo (Chl-2)*

Dosis diaria de 14 mg, VO, de clorambucilo, hasta alcanzar respuesta completa o toxicidad grado III (OMS).

Tiempo máximo: 6 meses.

Con respuesta completa o parcial se continúa mantenimiento hasta completar un año con clorambucilo, 2 veces por semana.

Sin respuesta, se pasa a regímenes con fludarabina o alternos con poliquimioterapia CVP o CHOP.

Para los pacientes refractarios a Chl2, para pacientes menores de 50 años con enfermedad avanzada Binet C, como primera línea*Régimen de quimioterapia, con fludarabina*

Dosis: fludarabina 25 mg/m², vía intravenosa, en 100 cc de SSN, para infusión de 30 minutos, diaria por 5 días.

Ciclos cada 28 días.

Alopurinol 300 mg/día, VO.

Reevaluación luego del tercer ciclo.

Respuesta completa: completar 6 ciclos.

Sin respuesta o con progresión, pasa a poliquimioterapia tipo CHOP.

Profilaxis *Pneumocystis carinii* (PNC): trimetropin sulfametosaxol 800/160 una vez al día, tres veces por semana.

PPD: si es positiva o si hay anergia, requiere valoración por Infectología.

Transfundir productos irradiados.

Reducción de dosis al 50% si hay disminución de la función renal (50 ml/min).

Linfomas agresivos

El común denominador de estos diferentes tipos histológicos de linfoma es su agresividad clínica y la susceptibilidad a la quimioterapia. Es posible obtener tasas de remisión completa (RC) en 60 a 80% de los pacientes, con posibilidad de curación en 50%. Existen reportes de supervivencia libre de enfermedad a 5 años de más del 55%, en estudios pilotos, de instituciones únicas.

En el Instituto Nacional de Cancerología, se utilizó el protocolo de Vanderbilt, como quimioterapia de dosis intensiva para los linfomas considerados como de mal pronóstico y de alto grado de malignidad. Sin embargo, este régimen, así como similares utilizados en la literatura (MACOP B, mBACOD, ProMACE CytaBOM), no han demostrado ser más efectivos que la quimioterapia estándar (CHOP), cuando se han comparado en estudios randomizados.

Más del 50% de los pacientes con histologías agresivas no podrán ser curados, y por lo menos 20 % ni siquiera lograrán entrar en remisión completa, con la quimioterapia inicial. Para aquellos pacientes que recaen y aquellos que no logran remisión completa

con la quimioterapia inicial, el pronóstico siempre será pobre con cualquier terapia. La posibilidad de lograr una nueva remisión completa mantenida por 5 años SLE (Supervivencia libre de enfermedad) es tan sólo de 5 a 10%, con regímenes de poliquimioterapia combinada y de 20 a 40% con quimioterapia de altas dosis con soporte con células progenitoras periféricas o trasplante autólogo de medula ósea (TAMO).

Linfomas no Hodgkin agresivos, de bajo riesgo

Regímenes de quimioterapia CHOP

Indicaciones

- Pacientes menores de 60 años, con diagnóstico de linfoma no Hodgkin agresivo con riesgo bajo o bajo intermedio, e índice pronóstico internacional (IPI) menor a 2.
- Pacientes mayores de 61 años, con diagnóstico de linfoma no Hodgkin agresivo, con función cardíaca conservada (definida como fracción de eyección isotópica mayor de 50%, o con un valor entre 40 y 50% pero un aumento del 5% luego del ejercicio).
- Pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin de bajo grado o indolentes, con grandes volúmenes tumorales o muy sintomáticos.
- Pacientes con linfomas no Hodgkin indolentes, con progresión luego de conducta expectante o de regímenes de quimioterapia que no hayan incluido antraciclinas.
- Linfomas no Hodgkin del manto.

Régimen Quimioterapia estándar CHOP.

Ciclofosfamida	Doxorrubicina	Vincristina	Prednisona
Infusión 1/2 hora, (día 1)	Infusión 15 minutos (día 1)	Bolo IV (día 1)	V.O. (días 1 a 5)
750 mg/m ²	50 mg/m ²	1,4 mg/m ²	60 mg/m ²

Recomendaciones

- Ciclos cada 21 días.
- Los pacientes con estados tempranos I y II, con menos de 3 grupos ganglionares comprometidos, sin síntomas B, y con masas tumorales menores de 10 cm, deben recibir un número total de 3 ciclos de quimioterapia y posteriormente se consolidarán con radioterapia.
- Todos los pacientes con masa tumoral inicial mayor de 10 cm y aquellos con más de tres grupos ganglionares comprometidos deben recibir 6 ciclos de quimioterapia. Se consolidarán con radioterapia, todos aquellos con masas voluminosas encontrados en el momento del diagnóstico.
- Todos los pacientes con linfomas no Hodgkin agresivos, quienes no logren respuesta completa luego de la reevaluación posterior al tercer ciclo, pasarán a quimioterapia infusional EPOCH. Para los pacientes con linfomas indolentes, el número total de ciclos de quimioterapia será seis.

- Pacientes mayores de 50 años requieren control de fracción de eyección isotópica luego del tercer ciclo de quimioterapia.
- Manejo antiemético se hará de acuerdo a guías de manejo de emesis, como régimen moderadamente emetizante.
- La reevaluación se hará mediante imágenes de TAC de todo sitio inicialmente comprometido. Biopsia de medula ósea, si hubo compromiso inicial.
- Todos los pacientes deben tener seguimiento cada 3 meses durante el primer años de remisión completa, luego cada 4 meses en el segundo año y posteriormente cada 6 meses hasta completar 5 años. Finalmente cada año, de por vida.

Contraindicaciones

Pacientes con compromiso de la función cardíaca.

Pacientes con linfomas no Hodgkin agresivos con factores pronósticos adversos de alto riesgo.

NOTA: para los pacientes en quienes este indicada la quimioterapia CHOP, pero su función cardíaca impida el uso de antraciclinas, se recomienda el régimen CEPP si son ancianos y el ESHAP si son jóvenes.

Linfoma no Hodgkin agresivos, de alto riesgo

Quimioterapia infusional EPOCH

Teniendo en cuenta que sólo el 60 a 80% de los pacientes con LNH agresivos lograrán la remisión completa y que de este porcentaje, el 50% la mantendrá por más de 5 años (supervivencia libre de enfermedad), es decir que 20% de los pacientes serán refractarios a la quimioterapia estándar y que 30-40% recaerán tempranamente, posterior a ésta, la recomendación es utilizar un régimen de quimioterapia alterno, ya sea intenso o infusional. El factor más importante que determinará su escogencia es la experiencia del grupo tratante con dicho régimen.

El grupo del Instituto Nacional de Cancerología y posterior a la experiencia negativa con regímenes intensos de primera línea del tipo Mega CHOP (altas dosis del CHOP de Shipp), ha iniciado el protocolo EPOCH infusional que se basa en la experiencia *in-vitro* que demuestra menor resistencia cuando las células tumorales se exponen por tiempos prolongados a bajas concentraciones de agentes antineoplásicos derivados naturales.

Indicaciones

- Pacientes menores de 60 años de edad, con diagnóstico de novo de linfoma no Hodgkin agresivo, con factores pronósticos adversos dados por el IPI de dos o más puntos, o con la presencia de grandes masas tumorales voluminosas (diámetro mayor de 10 cm).
- Pacientes con linfomas no Hodgkin agresivos, quienes no hayan logrado remisión completa luego de tres ciclos de quimioterapia CHOP estándar.

Régimen Infusional EPOCH

	mg/m ²	Vía	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7	Día 21
Etopósido	50	IC IV	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX			
Vincristina	0.4	IC IV	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX			
Doxorrubicina	10	IC IV	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX			
Ciclofosfamida	750IV / una hora								XXX	
Prednisona	60	VO	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX		
Nuevo Ciclo										XXX

Contraindicaciones

- Pacientes con disfunción cardíaca.

Linfomas no Hodgkin muy agresivos**Linfoblásticos**

Según guías de manejo de leucemias linfoides agudas.

Burkitt

Corresponde a una neoplasia de células B maduras, con alteraciones citogenéticas específicas, que comprometen los genes implicados en la producción de las cadenas pesadas y ligeras de las inmunoglobulinas (t8:14), (t2:8) 0 y (t8:22).

Régimen de quimioterapia Magrath

Está indicado en pacientes con diagnóstico de linfoma Burkitt, sin inmunodeficiencia demostrada.

Régimen de quimioterapia

Regímenes alternantes CODOX M e IVAC

Ciclos totales: cuatro (2 CODOX M - 2 IVAC alternantes).

CODOX M (A)

CICLOFOSFAMIDA	800 mg/m ² IV, día 1, infusión 1 hora y 200 mg/m ² IV días 2 a 5.
DOXORRUBICINA	40 mg/m ² día 1 IV día 1 (infusión ½ hora)
VINCRISTINA	1,4 mg/m ² IV, (máximo 2 mg), días 1 y 8 bolo.
METHOTREXATE	1,2 g/m ² , infusión de 1 hora día 10, luego 240 mg/m ² /hora, por las 23 horas siguientes.
ACIDO FOLINICO	250 mg IV, iniciados a las 36 horas, del inicio del MTX y luego 25 mg VO cada 6 horas por 8 dosis.

ARA C 70 mg	ARA C días 1 y 3, intratecal, (IT). Día 5 adicional, si hay compromiso SNC.
MTX 12mg	Día 15 intratecal. Día 17 adicional, si hay compromiso de SNC
IVAC (B)	
IFOSFAMIDA	1500 mg/m ² /día, días 1 a 5
MESNA	60% de la dosis de Ifosfamida repartida 20% antes, a las 4 y a las 8 horas de la infusión de Ifosfamida
ETOPOSIDO VP 16	60 mg/m ² /día, IV, días 1 a 5 (2h)
ARA C	2 gr/m ² , cada 12 horas, días 1 y 2 (3h)
METHOTREXATE	12 mg, día 5 IT
ARA C 70 mg	Adicional, si hay compromiso de SNC, día 7 y 9, IT.

Recomendaciones

- Para pacientes de alto riesgo: dosis total en 4 ciclos alternantes A B A B.
- Para pacientes de bajo riesgo: 3 ciclos alternantes A B A.
- Recibirán radioterapia todos aquellos pacientes con compromiso de SNC y/o testicular.
- El recuento de poliformonucleares necesario para iniciar cada ciclo es de 1000.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. ANDERSEN JW, SMALLEY RV. Interferon alfa plus chemotherapy for NHL: five year follow up. N Engl J Med 1993; 329:1821.
2. ARMITAGE JO, ALASTAIR JJ. Drug therapy for non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1993; 328:1023-1030.
3. ARMITAGE, COIFFIER BB, GISSELBRECHT C. ET AL. Prognostic factors in aggressive malignant lymphomas. Description and validation of a prognostic index that could identify patients requiring a more intensive therapy. J Clin Oncol 1991; 9:211-219.
4. BERENSTEIN NL, HAQ BR, SAWAKA CA. ET AL. Significance of a partial or slow response to front-line chemotherapy in the management of intermediate-grade or high grade Non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 1994; 12:1074-84.
5. CABANILLAS F., SWAN BF, VELASQUEZ WS. Discordant bone marrow involvement in diffuse large cell lymphoma; a distinct clinical pathologic entity associated with a continuous risk of relapse. J Clin Oncol 1991; 9: 236-242.
6. CABANILLAS F. A new serologic staging system for large cell lymphoma based on initial beta 2 microglobulin and lactate dehydrogenasa levels. J Clin Oncol 1989; 7:1518.
7. CABANILLAS F. Experience with salvage regimens NHL. Ann Onc 1991, 2 (Supp 1): 31-2.
8. CANELLOS, G. CHOP may have been part of the beginning but certainly not the end: issues in risk-related therapy of large cell lymphoma. J Clin Oncol 1997; 15:1713.
9. CHAO NJ, ROSENBERG SA, HORNING SJ. CEPP (B): An effective and well tolerated regimen en poor risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Blood, 1990; 76:1293-1298.

10. CHESON BD, HORNING SJ, COIFFIER B. ET AL. Report of an international workshop to standarize response criteria for non-Hodgkin´s lymphoma. *J Clin Oncol* 1999; 17:1244-1253.
11. CORTELAZZO S, ROSSI A, ROGGERO E. ET AL. Stage modified international prognostic index effectively predicts clinical outcome of localized primary gastric diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Oncol* 1999, 10:1433-1440.
12. DeVITA VT JR. VINCENT T. CANNELLOS GP. Advanced diffuse histiocytic lymphoma: a potentially curable disease. *Lancet* 1975; 248-250.
13. DJULBEGOVIA B. Non Hodgkin´s Lymphoma. In: Djulbegovie B., Sullivan DM (Eds). *Decision Making in Oncology Evidence Based Management*. 1st edition. New York: Churchill Livingstone 1997; 69-89.
14. ESHAP an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma. *J Clin Oncol* 1994; 12:1169-76.
15. GAIDANO G, DALLA FAVERA R. Lymphomas. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA. (Eds). *Cancer Principles & Practice of Oncology*, 5th Edition. Philadelphia: Lippincott-Raven 1997; 2131-2145.
16. HARRIS NL, JAFFE E, DIEBOLD J, ET AL. The World Helath Organization Classification of Neoplastic Diseases of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. *Ann Oncol* 1999; 10:1419-1432.
17. HARRIS NL, JAFFE E, STEIN H , ET AL. A Revised European-American Classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*, 1994; 5:1361-1392.
18. HAYAT. LYMPHOMAS. IN BADELLINO F, GIPPONI M. (Eds). *Flow Charts for diagnosis and staging of cancer in Developed and Developing Countries*. Geneva: International Union Against Cancer. 1998, 218-225.
19. LENNERT K, MOHRI N, STEIN H. The histopathology of malignant lymphoma. *Br. J Haematol (Suppl)* 1975; 31:193-203.
20. LONGO DL, DeVITA VT JR, HUBBARD SM, ET AL. Long term follow up of ProMACE-Cyta BOM in NHL. *Ann Oncol* 1991; 2 (Supp 1): 33-35.
21. LUKES RJ, COLLINS RD. Immunological characterization of human malignant lymphomas. *Cancer* 1974; 34:1478-1503.
22. MAGRATH IB, HORAK DI, SHAD A. Adults and children with small non-cleaved cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen. *J Clin Oncol* 1996; 14,3, 925-934.
23. MILLER TP, T. FISHER, RI, DAHLBERG S. ET AL. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localizad intermediate and high grade, non-Hodgkin´s lymphoma. *N Engl J Med* 1998; 339:21-27.
24. PINKUS GS. Needle biopsy in malignant lymphoma (editorial). *J Clin Oncol* 1996; 14:2415-1416.
25. RAPPAPORT, SECTION 3, FASCICLE 8, WASHINGTON, D.C. US Armed Forces Institute of Pathology, 1966.
26. ROSENBERG S, BERNARD C. National Cancer Sponsored study of classifications of Non-Hodgkin´s Lymphomas. Summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer* 1982; 49:2112-2135.
27. SHIPP MA. Prognostic factors in aggressive non-Hodgkin´s lymphoma. Who has high risk disease? *Blood* 1994; 83:1165-73.
28. SHIPP MA. A predictive model for aggressive NHL. *N Engl J Med* 1993; 329:987-994.
29. SHIPP MA, MAUCH PM, HARRIS NL. Non-Hodgkin's lymphoma. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (Eds). *Cancer Principles & Practica of Oncology*, 5th Edition. Philadelphia: Lippincott-Raven 1997; 2165-2220.
30. SHIPP MA, CANNELLOS GP, SHULMAN LN. High-Dose CHOP as initial therapy for patients with poor-prognosis aggressive non-Hodgkin´s lymphoma: A dose-finding pilot study. *J Clin Oncol* 1995; 13, 12, 2916-2923.

31. SMITH MITCHELL. Non-Hodgkin's Lymphoma. *Curr Probl In Cancer* 1996; XX: 1-80
32. VELASQUEZ WS, JAGANNTH S, TUCKER SL, ET AL. Risk clasification as the basis for clinical stanging of diffusse large cell lymphoma. *Blood* 1989; 74:551-7.
33. VELASQUEZ WS, KCLAUGHLIN, TUCKER S, ESHAP-an effective chemotherapy regimen in refratory and relapsing lymphomas: A 4-year follow up study. *J Clin Oncol* 1994; 12:1169-1176.
34. VOSE JM. High-dose chemotherapy and hematopietic stem cell transplantationfor relapsed or refractory diffuse large-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Onc Suppl.* 1998: 1:S1-S3.
35. ZUCCA E, CAVALLI BF, ROGGERO E. ET AL. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas. *Ann Oncol* 1997: 8;727-737.

MIELOMA MÚLTIPLE

INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad hematológica neoplásica de origen clonal que se caracteriza por proliferación anormal de células plasmáticas en diferentes estados de maduración (desde plasmoblastos hasta plasmocitos maduros), las cuales producen un reemplazo progresivo de las demás líneas hematopoyéticas y en el 95% de los casos condicionan la producción aumentada de inmunoglobulinas, las cuales se detectan en suero como un pico monoclonal en la electroforesis de proteínas.

La enfermedad se presenta con una incidencia mayor en la quinta a sexta década de la vida, es considerada hasta el momento como una entidad incurable cuyo tratamiento se enfoca a obtener el mayor tiempo de supervivencia libre de síntomas.

EPIDEMIOLOGÍA

En los EE.UU. el mieloma corresponde al 1% de todas las malignidades en blancos y el 2% en la población negra. La incidencia anual por 100.000 habitantes es de 4,7 y 3,2 para hombres y mujeres en la población blanca, y es casi el doble, 10,2 y 6,7 respectivamente, en la población negra es, la malignidad hematológica más frecuente en este grupo.

La incidencia aumenta en forma progresiva con la edad, alcanzando tasas de $64,5 \times 10^5$ en hombres y $36,6 \times 10^5$ en mujeres mayores de 80 años. La enfermedad se diagnostica en menores de 40 años sólo en el 2% de los casos.

ETIOPATOGENIA

Factores genéticos

Se han informado casos de varias familias con discrasias de células plasmáticas, sugiriendo que se puede heredar la predisposición al desarrollo de la enfermedad. Se sugiere que el alelo Cw2 del HLA o un gen localizado en la proximidad de este locus puede conferir susceptibilidad al desarrollo del mieloma múltiple.

Exposición ocupacional

La exposición a labores de agricultura es la más frecuentemente asociada con mieloma múltiple, sin que se haya logrado determinar un agente causal. Aunque se postuló con anterioridad que la exposición al benceno se constituía en un factor directamente relacionado, no hay evidencia científica para soportar una relación causal entre la exposición al benceno u otros productos del petróleo y el riesgo de mieloma múltiple. Sucede igual para las radiaciones secundarias a exposición atómica.

Herpes virus 8 humano

Este virus ha sido fuertemente implicado en la patogénesis de sarcoma de Kaposi, algunos tipos de linfoma y en la enfermedad de Castleman. Está implicado en la

patogénesis del mieloma múltiple por su capacidad de codificar un homólogo viral de la interleucina 6, implicada a su vez en la estimulación del crecimiento y la inhibición de la apoptosis en las células de mieloma en cultivo.

CUADRO CLÍNICO

Los signos y síntomas responden a los siguientes procesos fundamentales:

El crecimiento no controlado de células plasmáticas en la médula ósea produce la disminución en la producción de células normales, lo que se traduce en diferentes grados de citopenias, siendo la anemia la más característica.

Este mismo crecimiento produce las características lesiones óseas de aspecto osteolítico o en "sacabocado" que se presentan con mayor frecuencia en huesos del cráneo y en huesos largos. Este fenómeno, asociado a la producción de citocinas y mediadores humorales es responsable de la resorción ósea que lleva como consecuencia a la hipercalcemia.

La producción excesiva de inmunoglobulinas genera un estado de "hiperviscosidad" que produce diferentes alteraciones serológicas.

Por otra parte, se aumenta la excreción urinaria de cadenas livianas de inmunoglobulinas en orina, mecanismo que unido a la hipercalcemia, son los principales responsables del daño renal.

Las inmunoglobulinas producidas en exceso son además disfuncionantes, condicionando un estado de alteración de la inmunidad humoral que hace a estos pacientes particularmente susceptibles a la infección, especialmente por bacterias capsuladas.

DIAGNÓSTICO

Deben practicarse los siguientes exámenes diagnósticos:

Cuadro hemático: La anemia es lo más característico. Se pueden encontrar otras citopenias de acuerdo al grado de compromiso de la enfermedad. Hay elevación de la (velocidad de sedimentación globular) VSG. El número de reticulocitos permite establecer la respuesta medular frente a la anemia. En el frotis de sangre periférica (FSP) se aprecia el fenómeno de Rouleaux, aniso y poiquilocitosis, de acuerdo a la anemia.

Es criterio diagnóstico el aspirado medular (mielograma) y biopsia de la médula ósea con la presencia de más del 30% de células plasmáticas.

La inmunoelectroforesis de proteínas permite la identificación de un pico monoclonal en la banda de las gamaglobulinas. Una vez identificado el componente monoclonal (M) debe realizarse su cuantificación.

Para el diagnóstico de mieloma múltiple se requiere un nivel de inmunoglobulina G (IgG) mayor de 3,5 g/dl o de IgA mayor de 2 g/dl. La elevación monoclonal de IgM es diagnóstica de la Macroglobulinemia de Waldstrom y no pertenece a esta guía. La dosificación de cadenas livianas en orina permite detectar el nivel de cadenas kappa o lambda que se correlaciona con la actividad de mieloma.

El calcio suele estar aumentado. La elevación de potasio y fosfatos se presenta en los casos de compromiso renal. La creatinina permite estadificar la enfermedad, ya que su

elevación por encima de 2 mg/dl, habiendo corregido las causas potencialmente reversibles como la deshidratación y la hipercalcemia, califica la enfermedad como B, confiéndole desventaja en la supervivencia a largo plazo.

En la serie ósea radiológica se puede detectar la presencia de lesiones óseas únicas o múltiples, de tipo osteolítico.

La beta 2 microglobulina está directamente relacionada a la producción de interleucina 6 (IL 6) por parte de las células tumorales y tiene valor pronóstico en la supervivencia a largo plazo.

Criterios diagnósticos para mieloma múltiple

Criterios mayores

Plasmocitoma en biopsia tisular.

Plasmocitosis en médula ósea (>30% células plasmáticas).

Evidencia de la presencia de globulina monoclonal en electroforesis de proteínas sérica, con niveles >3,5 gm/dl para IgG, niveles de >2,0 g/dl para IgA y/o excreción de >1 gm/día de cadenas livianas en la orina, por electroforesis de proteínas urinarias, en la ausencia de amiloidosis.

Criterios menores

Plasmocitosis en médula ósea de 10 a 30%

Gamapatía monoclonal existente, pero con niveles inferiores a los antes descritos.

Lesiones líticas en huesos.

Hipogamaglobulinemia.

IgM menor de 50 mg/dl.

IgA menor de 100 mg/dl.

IgG menor de 600 mg/dl.

El diagnóstico de mieloma generalmente requiere como mínimo de un criterio mayor y un criterio menor o tres criterios menores (que deben incluir los dos primeros).

El **Mieloma indolente** debe llenar los requisitos para mieloma y cumplir además todos los siguientes:

Presencia de menos de 4 lesiones óseas, sin fracturas por compresión, asociado a niveles de componente M menores de 7 g/dl para IgG y menos de 5 g/dl para IgA.

No deben encontrarse síntomas o signos asociados a la enfermedad. El índice de Karnofsky debe ser mayor del 50%, la hemoglobina mayor a 10 gm/dL, los niveles de calcio sérico normales, la creatinina sérica menor de 2,0 mg/dl y no deben encontrarse infecciones asociadas.

Diagnóstico diferencial

Plasmocitosis reactiva:

Producida por Infecciones, lesiones granulomatosas y otras enfermedades linfoproliferativas.

Gamapatía monoclonal de significado incierto (MGUS)

Debe reunir los siguientes criterios:

Presencia de componente M.

IgG menor de 3,5 g/dl.

IgA menor de 2 g/dL.

Proteinuria de Bence-Jones menor de 1,0 g/24h.

Células plasmáticas menores del 10% en médula ósea.

No lesiones óseas.

No síntomas.

Plasmocitoma solitario

Area única de destrucción ósea que muestre infiltración por células plasmáticas monoclonales en la biopsia ósea.

Aspirado y biopsia de médula ósea normal, sin evidencia de compromiso clonal, cuando es analizado por citometría de flujo o reacción en cadena de la polimerasa.

Serie ósea normal y Resonancia Magnética (MRI) normal de la columna, pelvis, fémur proximal y húmero. Concentración baja de proteína monoclonal sérica o urinaria y niveles normales de las inmunoglobulinas no implicadas.

FACTORES PRONÓSTICOS

El Mieloma Múltiple es una enfermedad heterogénea, con una supervivencia que va desde 1 hasta más de 10 años. Los parámetros pronósticos permiten predecir las consecuencias para el paciente y además guiar la escogencia del tratamiento.

Los parámetros clínicos con valor pronóstico forman la base para clasificar los pacientes en grupos definidos de riesgo. El sistema de clasificación y pronóstico más conocido es el de Durie y Salmon que relaciona el parámetro clínico con la masa tumoral alta, baja o intermedia.

Estado I: Baja masa tumoral (menos de $0,6 \times 10^{12}$ células malignas/m²). Supervivencia promedio: mayor a 60 meses.

TODOS LOS CRITERIOS DEBEN ESTAR PRESENTES

Hemoglobina >10,5 gm% o hematocrito mayor a 32%.

Calcio sérico normal.

Bajo nivel de proteína monoclonal.

IgG menor de 5 g/dl.

IgA menor de 3 g/dl.

Proteína de Bence-Jones menor de 4 g/24 horas.

Sin lesiones líticas.

Estado III: alta masa tumoral (más de $1,2 \times 10^{12}$ células malignas/m²). Supervivencia promedio: menor a 6 meses

SUFICIENTE CON UN SOLO CRITERIO PRESENTE

Hemoglobina menor a 8,5 g/% o hematocrito menor a 25%.

Calcio sérico mayor a 12 mg%.

Altos niveles de proteína monoclonal.

IgG mayor de 7 g/dl.

IgA mayor de 5 g/dl.

Proteinuria de Bence Jones mayor de 12 g/24h.

Tres o más lesiones líticas en la serie ósea.

Estado II: masa tumoral intermedia ($0,6-1,2 \times 10^{12}$ células malignas/m²), Supervivencia promedio: 36-48 meses.

PACIENTES QUE NO CUMPLAN CRITERIOS DE ESTADO I o III

OTROS FACTORES PRONÓSTICOS

Relacionados a la carga tumoral:

B2 microglobulina.

Porcentaje de células plasmáticas circulantes.

Porcentaje de células plasmáticas en médula ósea.

Lesiones óseas líticas.

Hemoglobina.

Calcio sérico.

Relacionados a la malignidad:

Índice de replicación de las células plasmáticas.

Proteína C reactiva.

Niveles de interleucina 6.

Albúmina.

TRATAMIENTO

Hasta el momento, el mieloma múltiple es considerado una enfermedad incurable. El objetivo del tratamiento para la mayoría de pacientes es la prolongación de la supervivencia con buena calidad de vida, lo que significa que para un paciente de mieloma "típico", un objetivo realista es adquirir remisión completa o remisión parcial que pueda ser sostenida por un largo tiempo con una razonable calidad de vida.

La edad del paciente, el estado de la enfermedad, la presencia de complicaciones, la disfunción orgánica y el estado general de salud, son los factores mayores que pueden influir en las decisiones sobre el tratamiento en pacientes con mieloma.

La combinación de Melfalán más Prednisona ha sido el tratamiento estándar para la mayoría de los pacientes, pero la revisión de los datos de múltiples modalidades en el manejo del mieloma múltiple sugiere la posibilidad de una relación dosis-respuesta, lo que constituye el fundamento para tratamientos agresivos tempranos. Así pues, no puede darse una respuesta explícita sobre cual es el mejor régimen de inducción para el mieloma múltiple.

El tratamiento se dirige a:

Tratamiento de las complicaciones.

Tratamiento de la enfermedad de base.

Tratamiento de los síntomas.

Tratamiento de las complicaciones:

Susceptibles de manejo por medicina general, urgencias y medicina interna. Son de destacar el tratamiento de la hipercalcemia, la insuficiencia renal y las complicaciones infecciosas.

Tratamiento de la enfermedad de base

Tratamientos de primera línea para pacientes recién diagnosticados.

Paciente sintomático por mieloma, mayor de 70 años:

Esquema de tratamiento con quimioterapia melfalán-prednisona

La combinación de Melfalán y Prednisona aumentó la supervivencia promedio de esta enfermedad de 6 meses a aproximadamente 3 años. Esta combinación todavía se considera el tratamiento de primera línea para pacientes sintomáticos. Los resultados obtenidos son un 42% de remisión completa (RC) con supervivencia global a dos años entre el 45 y el 87%. La mortalidad por tratamiento está entre el 0-1% y la toxicidad severa en aproximadamente 16%.

ESQUEMA DE ADMINISTRACIÓN

Para administración cada 28 días, aunque puede practicarse cada 5 a 6 semanas, en forma ambulatoria.

1. Melfalán 9 mg/m²/día, V.O., por 4 días (tomar el melfalán en ayunas, pues la ingestión de los alimentos reduce la absorción en más de un 30%).
2. Prednisona 50 mg. V.O., cada 12 horas, por 4 días.

Recomendaciones.

- Ingerir al menos 2 a 3 L/día de líquidos.
- Evitar el uso de diuréticos.
- Controlar cuadro hemático cada 2 a 3 semanas después de cada ciclo para monitorizar la biodisponibilidad de melfalán. Si el número de leucocitos no ha descendido, incrementar la dosis de melfalán 2-4 mg/día, hasta que se observe grado moderado de leucopenia y trombocitopenia.

La administración de los ciclos será mensual por un tiempo promedio de un año, dependiendo de la tolerancia del paciente y de si hay respuesta o no.

Contraindicaciones

1. Insuficiencia renal: Se ha sugerido una disminución de la dosis de melfalán en un 50% cuando el BUN está por encima de 30 mg/dl.
2. Para los nuevos ciclos no se administrará el tratamiento cuando el número de leucocitos es menor de 2.500/mm³ (neutrófilos absolutos menores de 1.500/mm³) o plaquetas menores de 100.000/mm³.

3. Diabetes mellitus descompensada (estado hiperosmolar o cetoacidosis diabética).
4. Presencia demostrada de efectos secundarios severos atribuibles al uso de esteroides (por ejemplo: miopatía, psicosis, labilidad emocional).

Paciente sintomático por mieloma menor de 60 años: esquema de quimioterapia VAD (vincristina, doxorubicina y dexametasona).

El esquema VAD fue desarrollado para el tratamiento de pacientes refractarios a las combinaciones de agentes alquilantes y prednisona. Aprovechando experiencias previas, utilizando dosis más frecuentes de prednisona unidas a la vindesina, Alexanian y colegas publicaron resultados con un régimen que combinando vincristina, doxorubicina y prednisona en forma frecuente, logró reducción tumoral en por lo menos el 50% de un grupo de pacientes con enfermedad avanzada refractaria. Estos dos trabajos indicaron que el beneficio resultó en forma primaria del uso frecuente de dosis altas de prednisona, y planteó la posibilidad de que hubiese más receptores para esteroides en las células plasmáticas de los pacientes respondedores, en comparación a los no respondedores.

Basados en estos principios, Barlogie y colegas, postularon que los resultados podrían mejorar con dosis aún más altas de esteroides, combinado con la infusión continua de alcaloide de la vinca y doxorubicina para afectar las células plasmáticas de más lenta proliferación. (Barlogie, Smith y Alexanian, 1984). En su estudio, 29 pacientes con mieloma múltiple avanzado y refractario fueron tratados con VAD. Se obtuvo una rápida y marcada reducción de la masa tumoral (>75%) en 14 de 20 pacientes con resistencia a agentes alquilantes y en 3 de 9 que además tenían resistencia a la doxorubicina, resultado superiores a los de cualquier otro tratamiento utilizado en pacientes refractarios, a pesar del pequeño número de pacientes.

La utilidad del régimen VAD original ha sido validada en otros estudios con mayor número de pacientes. Como esquema de salvamento, se ha obtenido tasas de remisión completa entre 41 y 65% y supervivencia media (para respondedores) de 22 meses. En pacientes nuevos, recién diagnosticados, la tasa de respuesta supera el 50%, con una supervivencia media comparable a la de los regímenes estándar.

Las principales ventajas del VAD son la rápida inducción de la remisión, lo cual es importante en pacientes con hipercalcemia y falla renal aguda y la facilidad para aplicar dosis completas en pacientes con falla renal, dado que estas drogas no son excretadas por los riñones.

El tiempo de reducción de la masa tumoral con VAD está alrededor de 21 días, comparado con 6 a 8 semanas con la terapia estándar con Melfalán y Prednisona. Los síntomas y signos de la enfermedad se resuelven más rápidamente que con la terapia estándar. La citorreducción más rápida del tumor con altas dosis de esteroides puede resultar de la regulación negativa de varias citocinas, especialmente la interleucina 6, involucradas en la patogénesis del mieloma.

La infusión de 4 días de doxorubicina está prácticamente exenta de producir cardiomiopatía, probablemente por los bajos niveles de droga que son usados. La mielosupresión es poco frecuente con el VAD y los efectos de la dexametasona son los responsables de la toxicidad observada.

Contraindicaciones para la administración del protocolo:

- Índice de Karnofsky menor del 30%.
- Número de neutrófilos absolutos menor de 1500/mm³.

- Número plaquetario menor de 50.000/mm³.
- Nivel de bilirrubina total superior a 5 o entre 3,1 y 5, si hay aumento concomitante de la SGOT mayor de 180.
- Diabetes mellitus descompensada (estado hiperosmolar o cetoacidosis diabética).
- Presencia demostrada de efecto secundario severo atribuible a esteroides (por ejemplo: miopatía, psicosis, inestabilidad emocional).

Esquema de administración protocolo VAD para mieloma múltiple (cada 28 días)

- Vincristina 0,4 mg, en 1000cc de DAD al 5%, o en SSN en infusión continua por 24 horas, por 4 días.
- Doxorrubicina 9 mg/m² en 1000cc de DAD al 5% o SSN para infusión continua de 24 horas por 4 días.
- Dexametasona 40 mg IV (diluidos en 100cc de SSN en infusión de 30 minutos) cada día, los días 1 al 4, 9-12 y 17-20.
- Metoclopramida 10 mg IV lento, cada 8 horas.
- Alopurinol 300 mg VO día por 7 días. (Ajustar para insuficiencia renal).
- Gastroprotección.

Se administrara el siguiente ciclo a los 28 días si hay recuperación hematológica, con número absoluto de neutrófilos mayor a 1500, plaquetas mayores a 100.000/mm³.

Recomendaciones:

- El esquema VAD permite su administración a pesar de compromiso renal por mieloma. Ninguna de las drogas utilizadas requiere ajuste para la función renal. Se recomienda sin embargo, la corrección simultánea de las causas reversibles compromiso renal en el paciente con mieloma (deshidratación, hipercalcemia, etc.)
- En algunos casos en que se presenta neutropenia que impide la aplicación puntual del ciclo siguiente, se permite la utilización de factores estimulantes de colonias granulocíticas.

Paciente sintomático con edad entre 60 y 70 años: Se escogerá cualquiera de los dos esquemas anteriores según el estado general, posibilidad de tolerancia al tratamiento y necesidad de respuesta rápida .

Tratamiento de los síntomas: (paliativo)

Soporte transfusional: Transfundir en caso de hemoglobina menor de 8,0 gm. en paciente con síntomas o signos atribuibles a la misma o paciente asintomático, pero con enfermedad cardiovascular de base.

Uso de eritropoyetina: Cuando la anemia persiste a un nivel sintomático se indica, la administración de eritropoyetina recombinante a dosis de 4000 IpU/SC, tres veces por semana. Son pre-requisitos un nivel de eritropoyetina sérica bajo para el nivel del hematocrito (p. ej. menos de 100mU/ml) y asegurar adecuada suplencia de hierro.

Uso de pamidronato: Para pacientes con enfermedad ósea estado III o con factores de riesgo para fractura patológica. Se recomienda la administración de 90 mg IV una vez por semana, en infusión de 30 min.

Radioterapia: En sitios de fractura patológica o en sitios con inminencia de fractura (compromiso evidente de la cortical en cuello femoral o vértebras) o como método de control de dolor refractario a analgésicos o quimioterapia.

Transplante de médula ósea en mieloma múltiple

Mc Elwain y cols. fueron los primeros en demostrar que era posible obtener remisiones parciales y completas utilizando altas dosis de Melfalán en pacientes con mieloma resistente a dosis convencionales de este medicamento. La observación de que era posible vencer la resistencia tumoral a Melfalán mediante la intensificación de la dosis de este medicamento, demostró la validez de los conceptos de dosis/respuesta en esta enfermedad.

La utilización del Melfalán en altas dosis estaba asociada con una mortalidad de aproximadamente el 20%, debido principalmente a infecciones o sangrado durante el periodo de aplasia severa. Barlogie y cols. mostraron que la mielotoxicidad del Melfalán podía ser disminuida mediante la infusión de médula ósea autóloga y que esto permitiría combinar el Melfalán con dosis altas de radioterapia corporal total. Con el advenimiento de los trasplantes de células progenitoras de la sangre periférica la morbilidad y el costo del procedimiento se ha hecho menor y la quimioterapia intensa con soporte de células hematopoyéticas progenitoras periféricas es una realidad terapéutica.

Los resultados de quimioterapia intensa con transplante de células hematopoyéticas progenitoras provenientes de sangre o médula ósea en pacientes con mieloma refractario o en recaída fueron suficientemente alentadores que muchos investigadores comenzaron a proponer el uso de esta modalidad terapéutica como tratamiento de consolidación de una primera respuesta. Los resultados preliminares fueron confirmados por el Intergrupo Francés de Mieloma con un estudio de 200 pacientes con mieloma randomizados a recibir tratamiento de consolidación con radio-quimioterapia intensa con soporte de células progenitoras autólogas o continuar con quimioterapia convencional. Con un seguimiento promedio de 58 meses, la supervivencia libre de enfermedad a los 6 años era del 24% para el grupo transplantado versus 15% para el grupo control (estadísticamente significativo). La probabilidad de supervivencia a 6 años fue también superior para el grupo transplantado (43%) versus 21% y la supervivencia promedio aumentó de 42 meses en el grupo control a 57 meses en el grupo transplantado.

El transplante alogénico en mieloma múltiple, no se considera una terapia de elección debido a la alta mortalidad relacionada al procedimiento.

Evolución y seguimiento

Control cada 3 a 4 semanas, para pacientes en tratamiento de quimioterapia o en paliación que así lo requieran.

Control cada 3 meses para pacientes que se encuentren en observación o en periodo de meseta. Este seguimiento debe incluir historia clínica, examen físico completo, control de laboratorios, dosificación de la inmunoglobulina comprometida y mielograma y biopsia de la médula ósea.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. ALEXANIAN R, Dimopoulos M. Management of multiple myeloma. *Sem Hematol* 1995; 32:20-30.
2. ALEXANIAN R, Dimopoulos M. The treatment of multiple myeloma. *New Engl J Med* 1994; 330:484-489.
3. ALEXANIAN R, Haut A, Khan A, et al. Treatment for multiple myeloma. Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *JAMA* 1969; 208:1680-1685.
4. ALEXANIAN R, Seng Yap B., Bodey G. Prednisone pulse therapy for refractory myeloma. *Blood* 1983; 62:572-577.
5. ATTAL M, HAROUSSEAU JL, STOPPA AM, ET AL. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *New Engl J Med* 1996; 335:91-97.
6. BARLOGIE B, JAGANNATH S, VESOLE D. ET AL. Superiority of tandem autologous transplantation over standard therapy for previously untreated multiple myeloma. *Blood* 1997; 89:789-793.
7. BARLOGIE B, SMITH L, ALEXANIAN R. Effective treatment of advanced multiple myeloma refractory to alkylating agents. *New Engl J Med* 1994; 310:1353-1356.
8. BERENSON J, LICHTENSTEIN A, PORTER L, ET AL. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *New Engl J Med* 1996; 334.
9. BERGSAGEL D, WONG O, BERGSAGEL L., ET AL. Benzene and multiple myeloma: Appraisal of the scientific evidence. *Blood* 1999; 94:1174-1182.
10. BJORKSTRAND B, LJUNGMAN P, SVENSSON H, ET AL. Allogeneic bone marrow transplantation versus autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: A retrospective case-matched study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 1996; 88:4711-4718.
11. BOCADORO M, PILERI A. Diagnosis, prognosis and standard treatment of multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1997; 11:111-132.
12. DIMOPOULOS M., KIAMOURIS C, MOULOPOULOS L. Solitary plasmacytoma of bone and extramedullary plasmacytoma. *Hematol Onc Clin North Am* 1999; 13:1249-1258.
13. FERMAND JP, RAVAUD P., CHEVRET S. ET AL. High dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: Up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood*, 1998; 92:3131-3136.
14. GREGORY W., RICHARDS M, MALPAS, J. Combination chemotherapy versus melphalan and prednisolone in the treatment of multiple myeloma: An overview of published trials. *J Clin Oncol* 1992; 10:334-342.
15. KYLE R. High dose therapy in multiple myeloma and primary amyloidosis: An overview. *Sem Oncol* 1999; 26:74-83.
16. Mc ELWAIN TJ, POWLES R.L. High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma. *Lancet*, 1983, II:822-825.
17. RIEDEL D. POTTERN L. The epidemiology of multiple myeloma. *Hematology Oncol Clin of North Am*. 1992; 6:225-248.
18. SJAK-SHIE N., VESCIO R., BERENSON J. The role of human herpes virus 8 in the pathogenesis of multiple myeloma. *Hematol Onc Clin North Am* 1999; 13:1159-1167.

SISTEMA RESPIRATORIO

- Cáncer broncogénico
- Cáncer de laringe

CÁNCER BRONCOGÉNICO

El cáncer broncogénico es la primera causa de muerte por cáncer en Estados Unidos y Europa. En Colombia es la tercera causa de muerte por cáncer en los hombres después de estómago y de próstata y la cuarta en las mujeres después de estómago, cuello uterino y seno. En el mundo el cáncer pulmonar exhibe un franco ascenso en su incidencia en el sexo femenino. Igualmente, en la mujer colombiana el cáncer pulmonar seguramente encuentra en incremento, y tal vez sobrepase pronto aun al cáncer mamario, muy seguramente como resultado del hábito de fumar.

Las tasas de incidencia se incrementan con la edad, a partir de los 40 años.

Las regiones de más alta mortalidad por cáncer pulmonar son Antioquia, con énfasis en Medellín, Caldas, con énfasis en Manizales, Risaralda, principalmente Pereira (en hombres), y Quindío (en mujeres).

El cigarrillo es un factor etiológico importante en el cáncer de pulmón y la tasa de mortalidad aumenta en relación directa con la intensidad del tabaquismo. También son factores etiológicos la contaminación ambiental y algunos agentes químicos y físicos, tales como asbesto, radón, arsénico, radiación ionizante, níquel, berilio, compuestos de cromo, alquitranes y otros agentes de reconocido potencial carcinogénico.

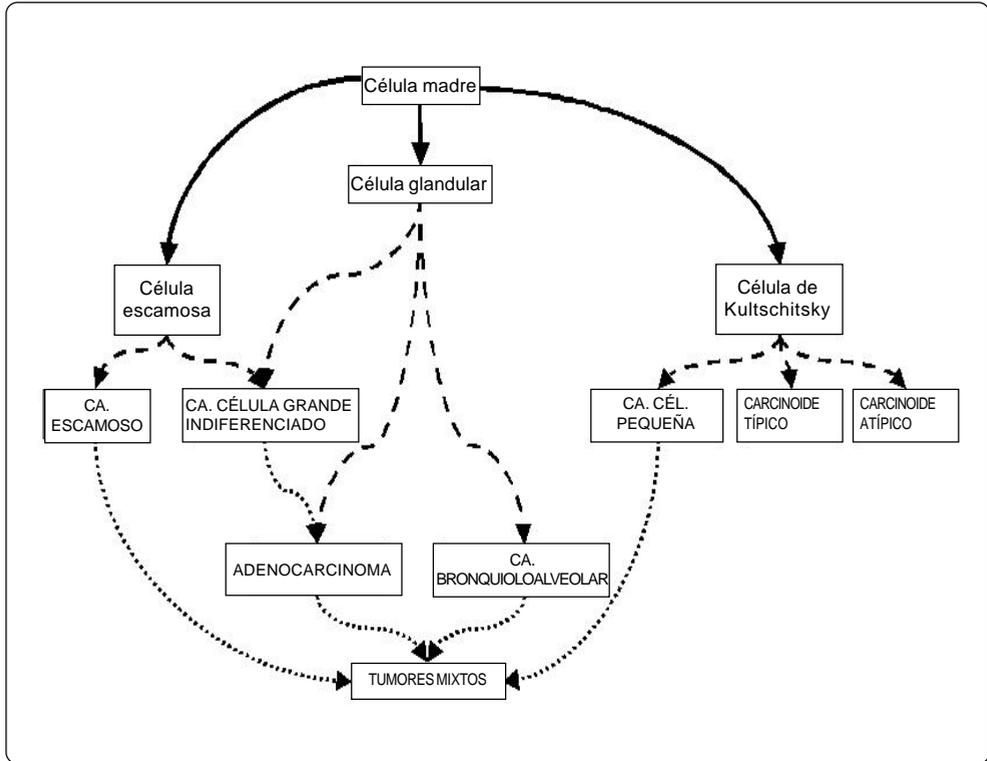
El pronóstico del cáncer pulmonar es ominoso. Globalmente, apenas alrededor de 10-15% de los pacientes sobreviven 5 años, tasa que se mantiene sin mayor modificación desde hace medio siglo. Sin embargo, los cánceres en estados tempranos son de relativo buen pronóstico y se les puede ofrecer tratamiento quirúrgico, con una expectativa de supervivencia a largo plazo del orden de 60%.

El carcinoma del pulmón es un tumor de gran agresividad que presenta extensión linfática en el momento del diagnóstico en más o menos la mitad de los casos, la cual es muy común en los carcinomas anaplásicos de células pequeñas, donde ocurre con una frecuencia del 80%; se presenta con frecuencia decreciente en los tumores de células gigantes, adenocarcinomas y carcinomas escamocelulares.

HISTOPATOLOGÍA

Universalmente se ha utilizado la clasificación establecida por la Organización Mundial de la Salud (OMS 1967, 1982).

Los carcinomas del pulmón se dividen en dos grandes grupos clínicos que reflejan las diferencias en la biología y el manejo: cáncer de célula pequeña y los de célula no pequeña. Cerca del 80% son del tipo de célula no pequeña. Los dos tipos difieren en histología y pronóstico clínico, pero en realidad estas categorías pueden coexistir, lo que sugiere un origen común para todos los tipos de cáncer pulmonar.



CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE TUMORES MALIGNOS EPITELIALES DEL PULMÓN

CLASIFICACIÓN DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD WHO (1981)

CLASIFICACIÓN PROPUESTA En el Instituto Nacional de Cancerología (tomada de Rosai, Saldana)

Carcinoma de células escamosas (carcinoma epidermoide)
 Variante: fusocelular

Carcinoma de células escamosas (carcinoma epidermoide).
 Bien, moderado y mal diferenciado (Grados I, II y III respectivamente)
 Carcinoma basaloide
 Carcinoma escamoso fusocelular

Carcinoma de célula pequeña
 Carcinoma de células en avena
 Carcinoma tipo célula intermedia
 Carcinoma combinado con células en Avena

Carcinoma de células neuro-endocrinas.
 Carcinoma de células en avena, indiferenciado (Grado IV)
 Carcinoma de célula grande neuroendocrina (Grado III)
 Carcinoma tipo célula intermedia

	(carcinoide atípico- Grado II) Carcinoide típico (Grado I) Carcinoma combinado con células en avena (menos de 5% de carcinoma es- camoso o adenocarcinoma)
Adenocarcinoma Adenocarcinoma acinar Adenocarcinoma papilar Carcinoma bronquiolo-alveolar Carcinoma sólido con presencia de Moco	Adenocarcinoma Adenocarcinoma acinar Adenocarcinoma papilar Carcinoma sólido con presencia de moco Carcinoma bronquiolo-alveolar
Carcinoma de célula grande Variantes: Célula gigante Célula clara	Carcinoma de célula grande (Grado IV) (sin diferenciación escamosa, glandular o neuroendocrina) Variantes: Célula gigante Célula clara Pleomórfico fusocelular Linfo-epitelial
Carcinoma adenoescamoso	Carcinoma adenoescamoso
Carcinoma de glándulas bronquiales Carcinoma adenoide quístico Carcinoma mucoepidermoide	Carcinoma de glándulas bronquiales Carcinoma adenoide quístico Carcinoma mucoepidermoide
Tumor carcinoide	Otros
Otros	

Por uniformidad, conformidad y consistencia en los informes, se recomienda la clasificación histológica para carcinoma del pulmón, publicada por la OMS (WHO 1981). Sin embargo se sabe que se usan otras clasificaciones y la que proponemos se utiliza en el Instituto Nacional de Cancerología.

En esta clasificación se define el **tipo histológico** por el componente celular y el **grado** por el factor de diferenciación:

Grado X, tumor sin asignación de grado.

Grado I, bien diferenciado. Grado II, moderadamente diferenciado.

Grado III, mal o pobremente diferenciado. Grado IV, indiferenciado.

Por definición, los carcinomas de células en avena y los de célula grande son Grado IV.

1. Carcinoma de células no pequeñas

Son morfológicamente diversos y se subdividen en carcinomas de células escamosas, adenocarcinomas y de células grandes (incluye algunos tumores neuroendocrinos de célula grande).

El carcinoma escamocelular es el más frecuente de los cánceres pulmonares, aunque su incidencia está disminuyendo en relación con los demás tipos histológicos, especialmente en las dos últimas décadas del siglo XX. Es de localización central y es el que aparece mayormente relacionado con el tabaquismo.

Típicamente es de crecimiento lento y produce síntomas relacionados con efecto de masa, tiene tendencia a la necrosis y a la cavitación y es el que más fácilmente se detecta en la citología de esputo. Microscópicamente, el diagnóstico está basado en la identificación de queratina en células aisladas o en perlas y puentes intercelulares. La ausencia de este cuadro, clasifica el tumor como carcinoma de célula grande indiferenciado.

Estos carcinomas se clasifican según su diferenciación en: bien, moderadamente y mal diferenciados. Ocasionalmente, puede encontrarse una pequeña población de células con mucina o de células pequeñas.

El adenocarcinoma es el tipo más común de cáncer pulmonar en Japón y Hong Kong y, recientemente, el de mayor prevalencia en Norte América y Europa. Se puede originar como lesión central o periférica. El subtipo de adenocarcinoma periférico más común, frecuentemente exhibe un patrón bronquiolo-alveolar: mucinoso o no mucinoso. Se ha reconocido la relación entre la fibrosis intersticial difusa, las cicatrices pulmonares y el adenocarcinoma.

Microscópicamente presenta un amplio rango de diferenciación, pero se identifican dos tipos morfológicos principales: formación de túbulos o papilas y producción de mucina. Se subdividen en acinares, papilares y sólidos con producción de moco. El esputo es frecuentemente negativo para malignidad en los nódulos tumorales únicos y periféricos, pero positivo en los nódulos múltiples o en las formas neumónicas del tumor. Es manifiesta la tendencia a producir metástasis al cerebro, hígado y huesos.

Los carcinomas indiferenciados de célula grande son pleomórficos, sin evidencia de diferenciación escamosa, glandular o neuroendocrina. Los estudios de microscopía electrónica han demostrado una frecuencia mayor de diferenciación glandular.

En los tumores adeno-escamosos la cantidad de células tumorales de ambos tipos es similar. De lo contrario, se consideran como tumores mixtos con diferenciación específica (escamosa o glandular, definiendo los porcentajes).

2. Carcinoma de células pequeñas

Es considerado como un tipo de neoplasia neuroendocrina. En el pulmón y el árbol bronquial, el espectro de estos tumores puede incluir neoplasias bien diferenciadas y asintomáticas, hasta las muy indiferenciadas y agresivas.

Frecuentemente expresa algunas hormonas que pueden actuar local o sistémicamente con manifestaciones clínicas paraneoplásicas. Los de célula pequeña tipo avena corresponden a las agresivas y representan el 20% de los tumores pulmonares y usualmente son centrales. Histológicamente son muy celulares, con poco citoplasma, escaso estroma y actividad mitótica variable, la cual es muy importante para definir el pronóstico. De acuerdo con estas características, se clasifican en bien diferenciados (incluye el carcinoide típico), moderadamente diferenciados (incluye el carcinoide atípico) y pobremente diferenciados.

CUADRO CLÍNICO

La presencia de síntomas en el momento del diagnóstico varía desde el 40% hasta el 98%. Los síntomas pueden ser causados por extensión local, metástasis o manifestaciones paraneoplásicas.

Síntomas	Frecuencia (%)
Tos	45 - 75
Pérdida de peso	8 - 68
Disnea	37 - 58
Hemoptisis	27 - 57
Dolor torácico	27 - 49
Disfonía	2 - 18

Cuadros clínicos asociados

Derrame pleural: puede ser debido a la invasión pleural del carcinoma o a otras causas, como obstrucción linfática, atelectasia, neumonitis obstructiva y aun a condiciones no relacionadas con el tumor (falla cardíaca y otras).

Tumor de Pancoast: Es el tumor del estrecho torácico superior. Frecuentemente compromete el plexo braquial, los nervios torácicos, la cadena simpática, las costillas y las vértebras superiores.

El síndrome de Pancoast es una tríada de síntomas que incluye dolor del hombro o brazo ipsilateral, síndrome de Horner y atrofia de los músculos intrínsecos de la mano.

Síndrome de vena cava superior: La obstrucción del flujo sanguíneo en la vena cava superior puede causar un síndrome dramático. Está frecuentemente secundario a la compresión extrínseca de la vena cava superior, con o sin trombosis intraluminal secundaria.

La causa más común en los adultos es el carcinoma broncogénico. Los síntomas más frecuentes son plétora de la cabeza y el cuello, y disnea. La tos, el dolor y la disfagia son menos frecuentes. Otros signos son la dilatación de las venas del cuello, edema facial y de los miembros superiores, apariencia pletórica, papiledema, cianosis facial y, ocasionalmente, derrame pleural.

Enfermedad metastásica: Las manifestaciones clínicas del cáncer pulmonar pueden ser el resultado de extensión local-regional, diseminación hematógena, linfática o intraalveolar. Las de diseminación hematógena se presentan más frecuentemente en el hígado, sistema nervioso central, huesos y glándulas suprarrenales.

INVESTIGACIÓN DIAGNÓSTICA

La investigación diagnóstica tiene como propósito definir el tipo histológico, estadificar la enfermedad y determinar el riesgo operatorio, principalmente con base en el estado de la función pulmonar.

La radiografía de tórax es el estudio imagenológico inicial que se realiza a un paciente con sospecha de enfermedad pulmonar o alto riesgo de desarrollar cáncer pulmonar. Es económica, ampliamente disponible y reproducible; debe realizarse en las proyecciones postero anterior y lateral, utilizando técnica de alto kilovoltaje y bajo miliamperaje.

La citología de esputo se utiliza para la evaluación inicial del paciente que presenta una masa en la radiografía del tórax, pero su utilidad disminuye notablemente en los casos de tumores periféricos. Un examen negativo no descarta un cáncer pulmonar.

La tomografía axial computadorizada (TAC) de tórax, utilizando medio de contraste yodado para realzar las estructuras vasculares y facilitar la visualización de los ganglios, es un examen indispensable en la evaluación del tumor primario en cuanto a tamaño, forma, bordes, extensión local así como su diseminación linfática y a distancia. El estudio se realiza desde los ápices pulmonares hasta el abdomen superior, para evaluar hígado y glándulas suprarrenales. La técnica espiral con medio de contraste intravenoso, ofrece mayor sensibilidad para detección de nódulos pulmonares y metástasis hepáticas.

En pacientes asintomáticos con el diagnóstico de adenocarcinoma y carcinoma de células pequeñas y aquellos con signos o síntomas neurológicos y/o esqueléticos, independientemente de la histología, se recomienda TAC cerebral simple y con contraste, y gammagrafía ósea.

La resonancia magnética del tórax suministra excelente detalle anatómico en áreas de difícil evaluación por TAC o radiografía convencional, particularmente los ápices pulmonares, la ventana aortopulmonar, las regiones supradiafragmáticas, vasos hiliares y mediastinales.

La broncoscopia rígida o de fibra óptica, con lavados bronquiales, broncoalveolares, cepillados, biopsias bronquiales, transbronquiales y aspiración transbronquial con aguja, es un procedimiento importante de diagnóstico. Su rendimiento depende del tamaño del tumor y su localización, incrementándose cuando se combinan múltiples técnicas de recolección de las muestras.

Las biopsias guiadas por TAC son útiles para el diagnóstico de masas pulmonares sospechosas de cáncer, accesibles por vía percutánea, con las ventajas de ser un procedimiento ambulatorio, de baja incidencia de complicaciones y aplicable a lesiones posiblemente metastásicas. Es recomendable que el patólogo verifique inmediatamente la calidad de la muestra obtenida.

Frecuentemente con los anteriores métodos diagnósticos descritos, no se completa el proceso diagnóstico y de estadificación, lo cual hace necesario la realización de procedimientos invasores como la mediastinoscopia, mediastinotomía, videotoracoscopia y aun toracotomía. La mediastinoscopia, también denominada exploración mediastinal transcervical, tiene indicaciones absolutas y relativas como se describen en el cuadro 1.

Cuadro 1

Indicaciones Absolutas:	Ganglios mediastinales aumentados (mayor de 1,5 cm) en la TAC.
Indicaciones Relativas:	Tumores T2 o T3 resecables. Lesión localizada en el tercio interno del campo pulmonar. Adenocarcinoma o carcinoma indiferenciado de célula grande. Citología de célula pequeña con lesión en estado I, aparentemente resecable. Sospecha de lesiones primarias múltiples o tumores pulmonares sincrónicos. Parálisis de cuerda vocal con lesión primaria en el lóbulo superior. Intención de utilizar quimioterapia neoadyuvante. La mediastinotomía anterior, o procedimiento de Chamberlain, con resección de cartílagos por vía extrapleural, se realiza para evaluar los ganglios de la ventana aorto-pulmonar (estación 5) y de la región paraaórtica (estación 6).

La videotoroscopia, a través de pequeñas incisiones en los espacios intercostales ofrece una vista panorámica del hemitórax ipsilateral del tumor en evaluación, permitiendo estadificación del hilio y los ganglios paratraqueales. En el lado izquierdo ofrece la ventaja de exponer los ganglios del mediastino posterior cerca al bronquio fuente izquierdo, así como los ganglios del ligamento pulmonar inferior. Igualmente, identifica nódulos pleurales y aun derrames que no son identificados mediante imágenes. En tumores de menos de 3 cm se puede realizar la biopsia excisional.

Todo paciente candidato a resección pulmonar debe ser sometido a una evaluación clínica meticulosa, con énfasis en las pruebas de función cardiaca y respiratoria.

Los siguientes son parámetros indicativos de alto riesgo anestésico: $\text{PaO}_2 < 50$ mm Hg, $\text{PaCO}_2 > 45$ mm Hg, consumo de oxígeno en ejercicio (MVO_2) < 10 ml/kg/min, capacidad de difusión de CO < 60 %, $\text{VVM} < 50$ % o $\text{VR} / \text{CPT} > 50\%$.

El VEF_1 debe ser de un litro luego de la resección, lo cual puede ser determinado preoperatoriamente mediante una prueba de ventilación o perfusión pulmonar isotópica que predice el porcentaje de tejido pulmonar que quedará luego de la resección, al multiplicar tal porcentaje por el VEF. Valores predichos postoperatorios cercanos a 800 ml, usualmente requieren de otros estudios para estimar el riesgo real, como consumo de oxígeno en ejercicio.

Debe tenerse en cuenta la valoración cardiológica completa, por cuanto muchos de los factores etiológicos del cáncer pulmonar también causan enfermedades cardiovasculares importantes que comprometen la tolerancia al tratamiento quirúrgico. Según los factores de riesgo puede ser necesario practicar prueba de esfuerzo convencional, estudio isotópico de perfusión miocárdica, coronariografía y aun procedimientos de revascularización.

La hipertensión pulmonar de moderada a severa, el infarto miocárdico reciente o una severa enfermedad coronaria son contraindicaciones para la resección pulmonar.

ESTADIFICACIÓN

La estadificación TNM de la Unión Internacional Contra el Cáncer es utilizada universalmente (UICC 1998), para los tumores de célula no pequeña.

Los ganglios linfáticos regionales son intratorácicos, escalénicos y supraclaviculares.

Los ganglios intratorácicos son clasificados en dos grandes grupos:

A) **Mediastinales**, con diez estaciones:

1. Mediastinal alta (superior).
2. Paratraqueal (paratraqueal superior).
3. Pretraqueal.
 - a) mediastinal anterior.
 - b) retrotraqueal (mediastinal posterior).
4. Traqueobronquial paratraqueal inferior e incluye los ganglios ázigos.
5. Subaórtica (ventana aórtica).
6. Para-aórtica (aorta ascendente o frénica).
7. Subcarinal.
8. Paraesofágica (inferior a la carina).

9. Ligamento pulmonar interior.

10. Traqueobronquiales.

B) **Peribronquiales**, con cuatro estaciones:

1. Interlobar

2. Lobar

3. Segmentaria

4. Subsegmentaria

Clasificación TNM

T tumor primario

TX El tumor primario no puede ser evaluado, o el tumor diagnosticado por citología de esputo o bronquial no es visible en imágenes ni en broncoscopia.

T0 No hay evidencia de tumor primario.

Tis Carcinoma *in situ*.

T1 Tumor <3 cm. de diámetro mayor, rodeado de tejido pulmonar o de pleura visceral, sin evidencia broncoscópica de invasión proximal al bronquio lobar (o sea, no ubicado en el bronquio principal).

T2 Tumor con alguna de las siguientes características:

- >3 cm. de diámetro mayor.

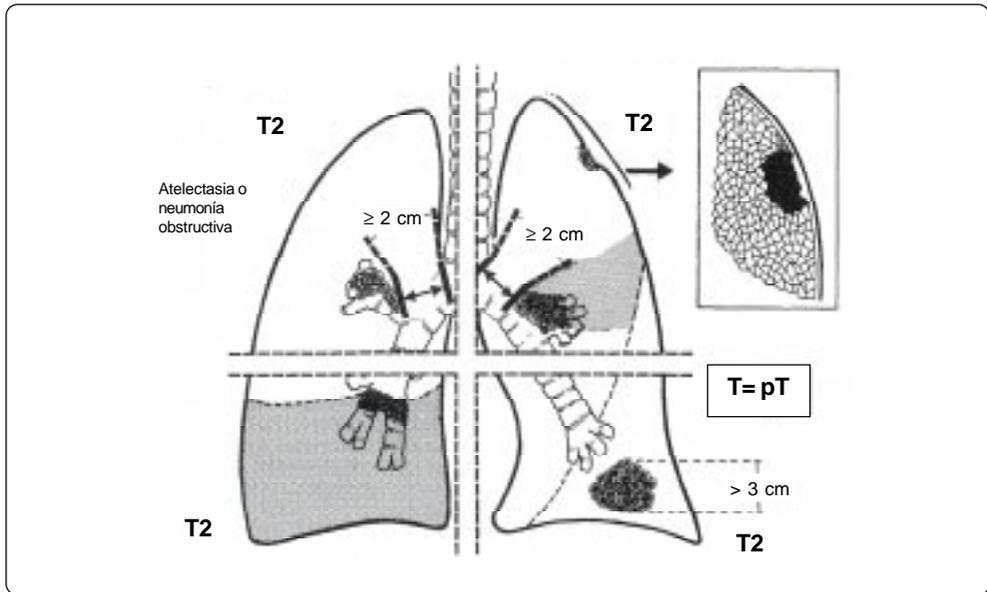
- Invasión del bronquio principal a más de 2 cm. distales a la carina.

- Invasión de la pleura visceral.

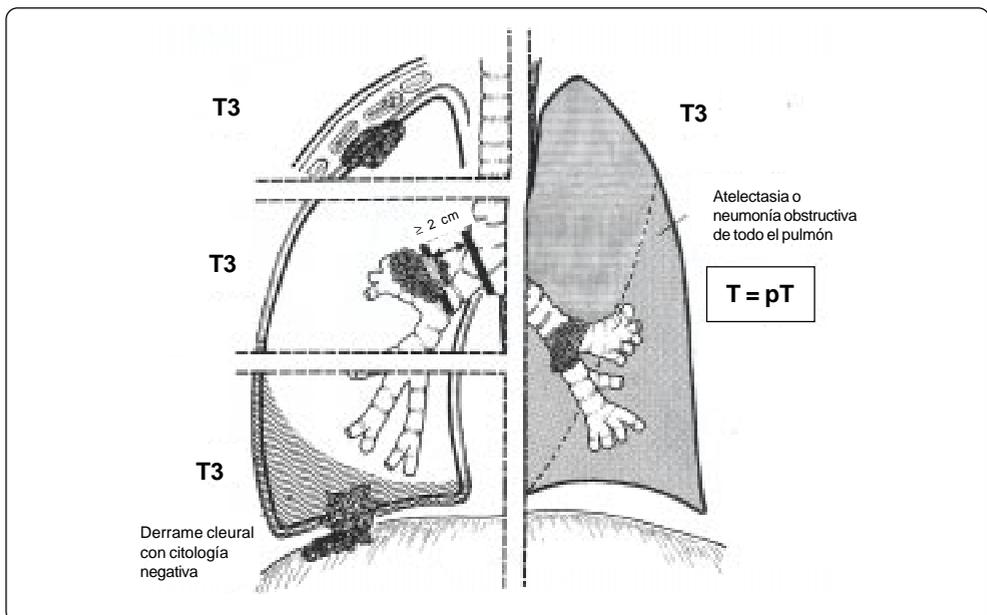
- Atelectasia o neumonitis obstructiva de la región hilar pero no de la totalidad del pulmón.

T3 Tumor de cualquier tamaño, que invada directamente cualquiera de las siguientes estructuras: pared torácica (incluso los tumores del surco superior), diafragma, pleura mediastinal o pericardio parietal; o el bronquio principal a menos de 2 cm. distales a la carina, pero sin invadirla; o asociado a atelectasia o neumonitis de la totalidad del pulmón.

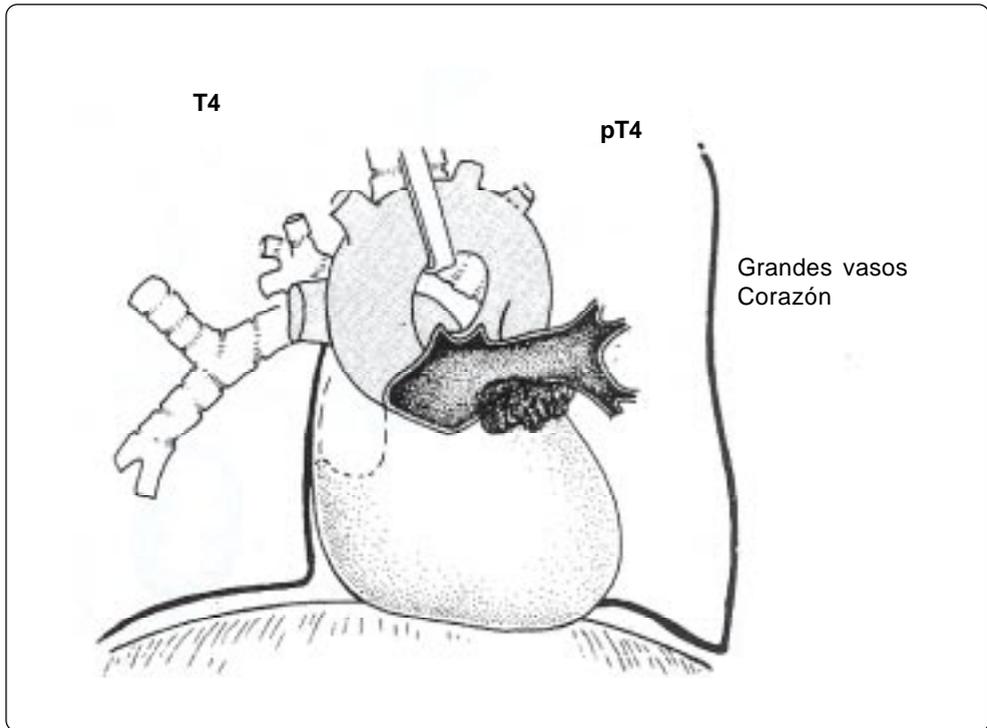
T4 Tumor de cualquier tamaño que invada cualquiera de las siguientes estructuras: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, esófago, vértebras o carina; o con derrame pleural o pericárdico malignos o nódulos tumorales separados en el mismo lóbulo pulmonar del tumor primario.



Fuente: Atlas TNM 1998, UICC Springer – Verlag Ibérica.



Fuente: Atlas TNM 1998, UICC Springer – Verlag Ibérica.



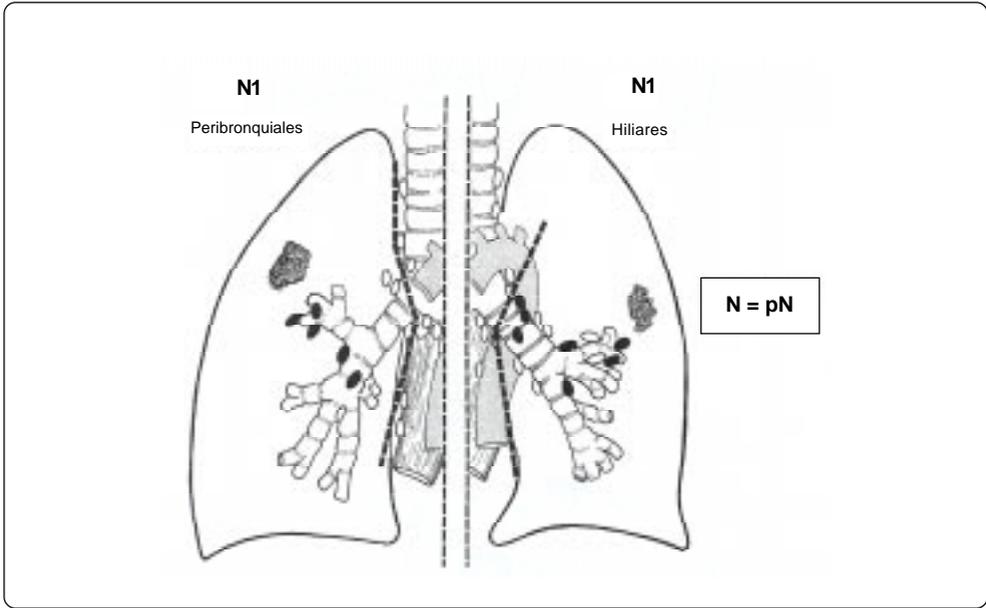
Fuente: Atlas TNM 1998, UICC Springer – Verlag Ibérica.

N - Ganglios regionales

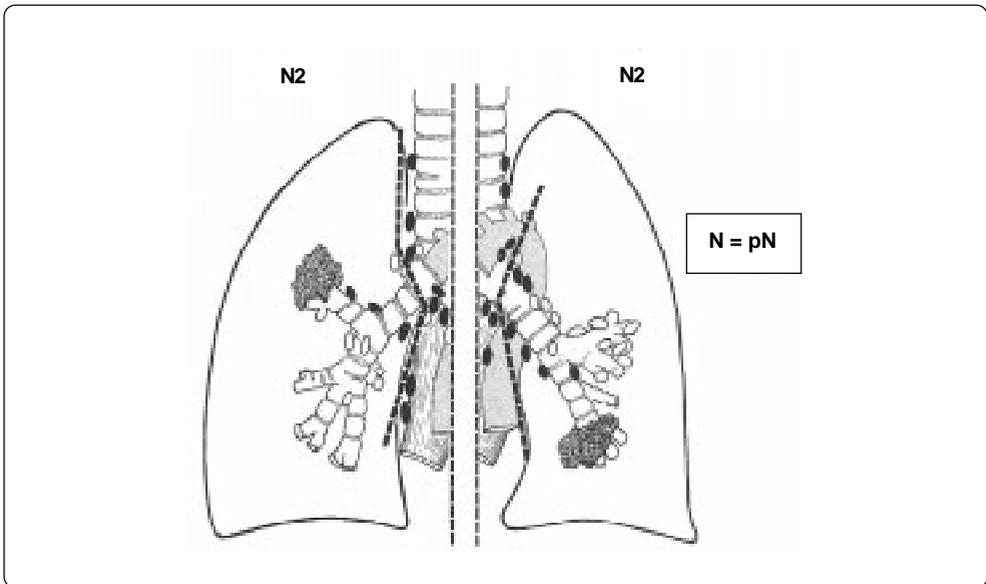
- NX** Los ganglios regionales no pueden ser evaluados
- N0** No hay metástasis ganglionares regionales
- N1** Metástasis en ganglios peribronquiales ipsilaterales y/o hiliares ipsilaterales y/o ganglios intrapulmonares incluso compromiso por invasión directa.
- N2** Metástasis a ganglios mediastinales ipsilaterales y/o subcarinales.
- N3** Metástasis a ganglios mediastinales, hiliares contralaterales, escalénicos ipsilaterales o contralaterales o supra-claviculares.

M- Metástasis distantes

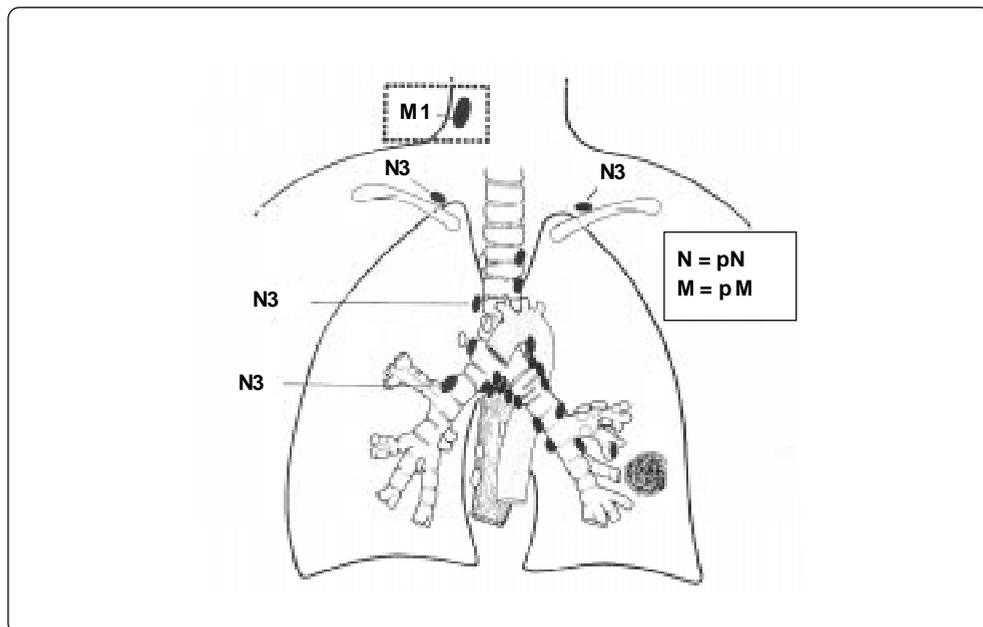
- MX** No es posible determinar la presencia de metástasis distantes
- M0** No hay metástasis distantes
- M1** Hay metástasis distantes, incluyendo nódulos tumorales en un lóbulo diferente (ipsilateral o contralateral).



Fuente: Atlas TNM 1998, UICC Springer – Verlag Ibérica.



Fuente: Atlas TNM 1998, UICC Springer – Verlag Ibérica.



Fuente: Atlas TNM 1998, UICC Springer – Verlag Ibérica.

ESTADOS CLÍNICOS SEGÚN LA CLASIFICACIÓN TNM

Estado 0	Tis	N0	M0
Estado IA	T1	N0	M0
Estado IB	T2	N0	M0
Estado IIA	T1	N1	M0
Estado IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estado IIIA	T3	N1	M0
	T(1-3)	N2	M0
Estado IIIB	T4	cualquier N	M0
	cualquier T	N3	M0
Estado IV	cualquier T	cualquier N	M1

CÁNCER BRONCOGÉNICO DE CÉLULA PEQUEÑA

El grupo de estudio del cáncer pulmonar de la Administración de Veteranos de los Estados Unidos (Mountain 1997), desarrolló un sistema simple de dos estados. Este clasifica los pacientes con **enfermedad limitada**, cuando el tumor está confinado a un hemitórax y sus ganglios regionales, incluyendo los mediastinales ipsilaterales, supraclaviculares ipsilaterales y ganglios contralaterales. En esencia esta enfermedad puede definirse simplemente como un tumor localizado que puede fácilmente ser comprendido dentro de un campo aceptable de radioterapia, y son aceptados aun con presen-

cia de derrame pleural ipsilateral, compromiso del nervio laríngeo recurrente izquierdo o síndrome de vena cava superior.

Se clasifica como **enfermedad extendida** la presencia de derrame pericárdico y el compromiso parenquimatoso pulmonar bilateral, así como la evidencia de enfermedad fuera del tórax.

TRATAMIENTO

Tratamiento quirúrgico

El único tratamiento capaz de curar el carcinoma broncogénico de células no pequeñas es la resección quirúrgica completa. Desafortunadamente, sólo una pequeña proporción, menos del 10% de los casos, es operable y resecable, puesto que generalmente el diagnóstico se establece cuando el tumor ya se encuentra en estado avanzado.

El tratamiento se planea según la estadificación, tomando decisiones por consenso de neumología, oncología clínica, cirugía de tórax, radioterapia y el especialista en cuidados paliativos. Se deben tener en cuenta los criterios de operabilidad y la calificación de las contraindicaciones absolutas o relativas, las cuales dependen de las condiciones generales del paciente, de la experiencia del cirujano y de la capacidad técnica del centro hospitalario. Algunas contraindicaciones relativas en un hospital altamente sofisticado, se convierten en absolutas en un hospital de menor capacidad técnica.

El muy sombrío pronóstico del carcinoma anaplásico de células en avena hizo que muchos consideraran inútil la resección quirúrgica, a menos que fuera un tumor incipiente y muy localizado. Igualmente, ciertos tumores con manifestaciones muy graves que en primera instancia los calificarían como inoperables, pueden ser candidatos a resección después de radioterapia y/o quimioterapia de inducción. Tal es el caso de los tumores de Pancoast del surco superior.

Se ha logrado mejorar la supervivencia mediante irradiación seguida tres semanas más tarde de resección en bloque de las costillas superiores, partes de las vértebras, las raíces nerviosas intercostales, la porción inferior del plejo braquial y la cadena simpática dorsal, en conjunto con el lóbulo superior y una disección ganglionar radical hiliar y mediastinal, procedimiento que deja secuelas neurológicas.

El procedimiento quirúrgico consiste en la resección de la porción afectada del pulmón mediante lobectomía o bilobectomía, junto con márgenes adecuados de pulmón y de bronquio normales, en continuidad con los ganglios linfáticos, reservando la neumonectomía para las lesiones más extensas. La segmentectomía y las resecciones en cuña no son procedimientos aconsejados, por la alta tasa de recaída local (25-30%) y sólo pueden ser recomendadas en pacientes con tumores periféricos y reserva funcional pulmonar limitada.

En general, los factores determinantes del pronóstico son la extensión de la lesión y la estadificación TNM. También el tipo histológico juega papel importante en cuanto a supervivencia, y en general los carcinomas epidermoides exhiben supervivencias globales del orden de 35% a 5 años, contra <10% para los adenocarcinomas, y todavía menos para los carcinomas indiferenciados de células gigantes. En los carcinomas de células pequeñas el pronóstico es muy malo, aun en estados tempranos.

En el caso de los tumores de Pancoast sin invasión ganglionar del mediastino, con la resección en bloque del tumor y de áreas localizadas de invasión en la pared torácica se logran supervivencias a 5 años hasta del 30%, y una satisfactoria paliación del dolor.

La lobectomía con resección bronquial (broncoplastia) en manguito constituye una alternativa real a la neumonectomía en el caso de tumores centrales. La broncoplastia es una modalidad terapéutica establecida para pacientes debidamente seleccionados.

PLAN DE TRATAMIENTO SEGÚN ESTADIFICACIÓN ESTADO IA - IB - IIA - IIB

Estado IA

El tratamiento de elección es la resección quirúrgica con linfadenectomía mediastinal y periesofágica, del ligamento pulmonar inferior y de la ventana aortopulmonar en el lado izquierdo. En los pacientes con restricción pulmonar severa que no puedan tolerar una lobectomía, se practica resección segmentaria o una resección en cuña, amplia.

En los pacientes con tumores completamente estirpados no está indicada la radioterapia postoperatoria y tampoco ofrece beneficio la quimioterapia adyuvante. En los estados I y II que no sean candidatos a cirugía, la radioterapia puede ser considerada como el tratamiento opcional más adecuado.

Estado IIIA

En los pacientes con tumores clasificados como T3, con mediastinoscopia negativa, se recomienda la resección quirúrgica completa de primera intención. La cirugía también es el tratamiento definitivo si el estudio patológico del espécimen resecado demuestra compromiso tumoral de los ganglios N1. Si por el contrario, se encuentra compromiso de los ganglios N2, se indican radioterapia postoperatoria y quimioterapia adyuvante o postoperatoria a fin de disminuir la posibilidad de recurrencia local y sistémica.

En este grupo se incluyen también los pacientes con N2, cuyo tratamiento se presta a controversia porque no se consideran quirúrgicos en primera instancia. En la actualidad se ha identificado un grupo de estos enfermos que pueden ser considerados para resección, luego de haber recibido quimioterapia preoperatoria (neoadyuvante o de inducción) y habiendo obtenido una respuesta parcial (>50%), se continúa con la resección quirúrgica y la disección mediastinal, seguida de quimioterapia y radioterapia adyuvantes. Cuando las malas condiciones del paciente impidan realizar la operación, están indicadas la radioterapia y la quimioterapia como tratamiento paliativo.

Un tipo particular de cáncer pulmonar es el **tumor del surco pulmonar superior** o **tumor de Pancoast**, para el cual está indicado un tratamiento combinado: radioterapia preoperatoria con resección en bloque, método que ha logrado supervivencias a 5 años de cerca del 30%, con buen control de los síntomas, siempre y cuando no exista compromiso de los ganglios del mediastino, caso en el cual la supervivencia global no es mayor de 1 año.

Tumores próximos a la carina. Algunos de estos tumores y otros que comprometen el orificio lobar llevan a que la lobectomía estándar deje márgenes positivas del tumor y tienen como alternativa a la neumonectomía, la realización de broncoplastia o resección en manguito, preservando tejido pulmonar funcional sin comprometer la reseabilidad.

Estado IIIB

En casos especiales de T4 y con un buen estado funcional cardio-pulmonar, algunos cirujanos realizan la neumonectomía intrapericárdica con resección de pericardio y aun

de segmentos de la aurícula izquierda comprometida o traqueobroncoplastia en caso de compromiso de la carina o de porciones de la vena cava superior, con buenos resultados.

Para los pacientes no candidatos a cirugía, se utiliza la quimioterapia y la radioterapia en combinación. Antes de 1990 la radioterapia fue la modalidad terapéutica principal en estos pacientes, pero posteriormente se ha demostrado la superioridad de la combinación de quimioterapia y radioterapia con drogas más activas y menos tóxicas.

El **derrame pleural maligno**, por invasión tumoral de la pleura, se presenta hasta en 50% de los enfermos con carcinoma broncogénico. El manejo incluye drenaje del líquido y pleurodesis, una vez lograda la expansión pulmonar completa. La sustancia esclerosante más efectiva es el talco libre de asbesto y de fibra, en dosis de 2 gramos; en casos especiales de derrame recidivante se realiza decorticación pleural.

Estado IV

Es el estado de enfermedad diseminada y el tratamiento es paliativo, pero no se limita al manejo del dolor y de los síntomas que producen las metástasis a distancia; pueden considerarse esquemas de quimioterapia con nuevos agentes que han mostrado beneficio en cuanto a supervivencia, calidad de vida y costo-efectividad, cuando se comparan con el tratamiento de apoyo óptimo.

Radioterapia

La radioterapia se aplica preoperatoriamente, asociada con quimioterapia, a pacientes con carcinoma pulmonar de células no pequeñas, inicialmente no resecable y localmente avanzado.

También se utiliza en forma postoperatoria cuando existen márgenes quirúrgicos positivos, compromiso de ganglios hiliares o mediastinales o invasión a la pared, para reducir la tasa de recurrencia local.

La dosis postoperatoria es de 50 a 60 Gy en dosis de 1,8 a 2 Gy por día. Cuando hay márgenes positivos, la dosis requerida es de 66 a 70 Gy. La radioterapia radical está indicada como alternativa única de tratamiento cuando existe contraindicación para cirugía y quimioterapia, en el mismo fraccionamiento de dosis, hasta completar 70 Gy.

La braquiterapia endobronquial se puede utilizar con intención curativa en tumores con carcinoma *in situ* endobronquial o paliativa en tumores con compromiso endoluminal que produzcan síntomas como disnea, tos, hemoptisis, atelectasia y neumonía obstructiva. Puede utilizarse sola o como refuerzo de la radioterapia externa. También es útil en el tratamiento de las recidivas tumorales y de segundos tumores primarios pulmonares y metastásicos con localización endobronquial.

La radioterapia es útil en el tratamiento de metástasis óseas y del SNC. La técnica de la radioterapia debe contar siempre con la disponibilidad de equipos para simulación de tratamientos, dirigidos por un radioterapeuta oncólogo, con la ayuda de un físico médico.

Quimioterapia

La quimioterapia para el Estado IIIB utiliza las mismas combinaciones que en el Estado IV, con lo cual se logra 40% de respuestas y una supervivencia media de 8 a 10 meses.

Apenas 20% de los pacientes viven 2 años y sólo el 3% viven 5 años. En protocolos de estudio se puede utilizar el tratamiento combinado de radioterapia y quimioterapia.

- **Estado I** Cirugía
- **Estado II** Cirugía
Radioterapia en casos de alto riesgo, por problemas médicos.
- **Estado IIIA** Quimioterapia neoadyuvante con Ifosfamida 1.6 mg/m²/ día x 3 días, más Vinorelbina 30 mg/m², día x 2 días, por 3 ciclos, seguida de cirugía y/o radioterapia.
- **Estado IIIB** Quimioterapia, radioterapia, cirugía según respuesta.
Cisplatino 80 mg/m² día 1
Vinorelbina 30 mg/m², día 1, por 3 ciclos
- **Estado IV:** Sin compromiso de SNC
Cisplatino 100 mg/m²/día, día 1
Etopósido 80 mg/m²/día, x 3 días, por 6 ciclos
Con compromiso de SNC: Radioterapia
Tratamiento sintomático

Protocolos a evaluar

1. Carboplatino, AUC 7,5 día 1
Paclitaxel 135 mg/m²
2. Gemcitabina 1000 mg/m², días 1,8 y 15
Cisplatino 75 mg/m², día 2

CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULA PEQUEÑA

Quimioterapia

Etopósido 120 mg/m² x 3
Carboplatino 300 mg/m², día 1

En personas seniles o médicamente comprometidas por enfermedad extensa, con compromiso importante de su escala funcional (IK<70%):

Etopósido oral 50 mg/m² x 21 días, reiniciando después de una semana de descanso.

Radioterapia en enfermedad localizada, profilaxis del sistema nervioso central y para metástasis óseas y cerebrales.

SEGUIMIENTO

La resección quirúrgica es el tratamiento para el cáncer pulmonar de célula no pequeña, enfermedad localizada. Sin embargo, después de una aparente resección completa, los tumores recurren en una tasa estimada de 20% a 30% para el estado I, 50% para el estado II y 70% para el estado III a cinco años. Las recurrencias pueden ser locales, regionales o a distancia. Una vez el cáncer recurre, el pronóstico es pobre, con una tasa de supervivencia de dos años de 37%, 20% y 14% para los estados I, II, III respectivamente. El cáncer de célula pequeña es generalmente incurable.

Los pacientes con recurrencia local o a distancia pueden ser tratados en algunas ocasiones con resección quirúrgica o con modalidades paliativas, como radioterapia externa o braquiterapia. Por tanto, luego de la resección quirúrgica para el cáncer pulmonar, debe continuarse una supervisión del paciente para identificar y tratar las recurrencias o una nueva enfermedad primaria tan rápido como sea posible. Se recomienda controles clínicos y con radiografía de tórax cada tres meses durante el primer año post-operatorio, cada 6 meses durante el segundo y anualmente a partir del tercer año.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. AYGUN C, BLUM JE. Treatment of unresectable lung cancer with brachytherapy. *World J Surg* 19:823,1995.
2. BEZJAK A, PAYNE DAVID. Radiotherapy in the management of non-small-cell lung cancer. *World J Surg* 17:741,1993.
3. BROWN JS, ERAUT D, TRASK C, DAVIDSON AG. Age and the treatment of lung cancer. *Thorax* 51:564,1996.
4. BROWNSON RC, LOY TS, INGRAM E, ET AL. Lung cancer in nonsmoking women: Histology and survival patterns. *Cancer* 75:29,1995.
5. CAMACHO F, RUSSI H, SCHRADER C, ET AL. Broncoplastia: su utilidad en el tratamiento de las lesiones benignas y malignas. *Rev Col Cir* 3:77, 1988.
6. COLICE, GL. Chest CT for known or suspected lung cancer. *Chest* 106:1538, 1994.
7. COTE RJ, BEATTIE EJ, CHAIWUN B, SHI SHR. Detection of occult bone marrow micrometastases in patients with operable lung carcinoma. *Ann Surg* 222:415, 1995.
8. CRINO L, SCAGLIOTTI G, MARANGOLO M, ET AL. Cisplatin-gemcitabine combination in advanced non-small-cell lung cancer: A Phase II study. *J Clin Oncol* 15:297, 1997.
9. DE GIACOMO T, RENDIN EA, VENUTA F, ET AL. Thoracoscopic staging of IIIB non-small cell lung cancer before neoadjuvant therapy. *Ann Thorac Surg* 64:1409, 1997.
10. EINHORN LH. Neoadjuvant and adjuvant trials in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 65:208,1998.
11. FUNATSU T, MATSUBARA Y, IKEDA S, ET AL. Preoperative mediastinoscopic asesment of N factors and the need for mediastinal lymph node dissection in T1 lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 108:321, 1994.
12. GOLDBERG-KAHN B, HEADY JC, BISHOP JW. The cost of diagnosis: a comparison on four different strategies in the workup of solitary radiographic lung lesions. *Chest* 111:870, 1997.
13. IANNETTINI MD, LYNCH WR. Lung cancer. *Sem Resp Crit Care Med* 20: 405, 1999.
14. IZBICKI JR, PASSLUCK B, KARG O, ET AL. Impact of radical systematic mediastinal lymphadenectomy on tumor staging in lung cancer. *Ann Thorac Surg* 59:209, 1995.
15. LÓPEZ HG, SCHRADER C, BUITRAGO R Y POSSO H, Síndrome de vena cava superior. *Rev Inst Nal Cancerol* 2:39, 1993.
16. MARTINI N, KRIS MG, FLEHINGER BJ, ET AL. Preoperative Chemotherapy for Stage IIIa (N2) Lung Cancer: The Sloan-Kettering Experience with 136 patients. *Ann Thorac Surg* 55:1365,1993.
17. MARTINI N. Mediastinal lymph node dissection for lung cancer: The Memorial experience. *Chest Surg Clin N Am* 5:189, 1995.
18. MENTZER SJ, SWANSON SJ, DeCAMP MM, ET AL. Mediastinoscopy thoracoscopy, and video-assisted thoracic surgery in the diagnosis and staging of lung cancer. *Chest* 112:239s,1997.
19. MOUNTAIN CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 111:1710,1997.

20. NARUKE T, TSUCHIYA R, KONDO H, ET AL. Implications of staging in lung cancer *Chest* 112:242s, 1997.
21. PASSLICK B, IZBICKI JR, KUBUSCHOK B, THETTER O, ET AL. Detection of Disseminated Lung Cancer Cells in Lymph Nodes: Impact on Staging and Prognosis. *Ann Thorac Surg* 61:177, 1996.
22. PATIÑO JF. Carcinoma pulmonar. En: JF Patiño. Lecciones de Cirugía. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires, Bogotá, p 774-785.
23. REED MF, SUGARBAKER DJ. Mediastinal Staging En: Lung Cancer. Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT (eds). Philadelphia. Lipincott-Raven Publishers, 1996.
24. ROSAI J. Ackerman's Surgical Pathology 8th edition. Lungand pleura. St Louis MO. Mosby, 1996, p 338-434.
25. RUCKDESCHEL JC. Combined modality therapy of non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 24:429, 1997.
26. SALDANA MJ, MONES JM, GARCÍA-MOLIWER M, FRABLE WJ. Localized Diseases of the Bronchi and Lung. In: Principles and practice Surgical Pathology and Cytopathology, Third Edition, Vol 2. Silverberg SG, Delellis RA; Frable, WI (eds). New York, Churchill Livinestone, 1997 p. 1189.
27. SCHAFFER K. Radiologic evaluation in lung cancer: Diagnosis and staging. *Chest* 112:235s.1997.
28. SHEPHERD FA. Induction chemotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 55:1585, 1993.
29. SWEENEY C, SANDLER A. Treatment of advanced (Stages III and IV) non-small cell lung cancer. *Curr Probl Surg* 22:85,1998.
30. SWYER TE, BONNER JA, GOULD PM, ET AL. Effectiveness of postoperative Irradiation in Stage IIIA non-small cell lung cancer according to regression tree analyses of recurrence risks. *Ann Thorac Surg* 64:1402,1997.
31. TAPIAS L, BUITRAGO R. Tumores del pulmón. En: Neumología. Roa J, Bermúdez M, Acero R. (Editorial. Mc Graw Hill Interamericana) Bogotá, 2000. p383-401.
32. TRAVIS WD, LINDER J, MACKAY B. Classification, histology, cytology, and electron microscopy. En: Lung Cancer. Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT (eds). Philadelphia. Lippincott. Raven Publishers, 1996. UICC. Como ref. 25, pag. 190.
33. TRAVIS WD, TRAVIS LB, DEVESA SS. Lung cancer. *Cancer* 75:191,1995.
34. UICC. Atlas TNM. Guía ilustrada para la clasificación TNM/pTNM de los tumores malignos. 4^a edición. Editada por P Hermanek, RVP Hutter, LH Sobin, G Wagner, Ch Writtekind. Springer-Verlag Ibérica SA, 1998.
35. VANSTEENKISTE JF, STROOBANTS SG, DE LEYN PR, DUPONT PJ. Mediastinal lymph node staging with FDG-PET scan in patients with potentially operable non-small cell lung cancer: A prospective analysis of 50 cases. *Chest* 112:1480, 1997.
36. VISBAL A, SCHRADER C, REY M Y BUITRAGO R. Cáncer d epulmón de células no pequeñas. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, 1998 (Inédito).
37. WARREN WH, FABER LP. Extended resections for locally advanced pulmonary carcinomas En: Lung Cancer. Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT (eds). Philadelphia. Lippincott-Raven Publishers, 1996.
38. WHO. Histologic Typing of Lung Cancer, 2nded. World Health Organization. Geneva, 1981.
39. WOLPAW DR. Early detection in lung cancer. *Med Clin North Am* 80:63, 1996.
40. YANO M, ARAI T, INAGAKI K, MORITA T, ET AL. Intrapulmonary satellite nodule of lung cancer as a T factor. *Chest* 114:1305, 1998.
41. YOKOI K, KAMIYA N, MATSUGAMA H, MACHIDA S, ET AL. Detection of Brain Metastasis in Potentially Operable Non-small Cell Lung Cancer: A Comparison of CT and MRI. *Chest* 115:714,1999.

CÁNCER DE LARINGE

Por muchos años el cáncer laríngeo fue reconocido solamente en los estados clínicos muy avanzados. El diagnóstico temprano y el reconocimiento de las fases iniciales del desarrollo del carcinoma de laringe sólo fue posible con el advenimiento de la laringoscopia indirecta, la cual permitió el estudio y el diagnóstico tanto de las enfermedades infecciosas como de los tumores de la laringe.

Poco se progresó hasta principios del siglo XX, cuando se introdujo la radioterapia. Sin embargo, debido al daño a la piel y a los tejidos blandos del cuello y a la poca penetración de la irradiación con rayos X, la morbilidad fue muy elevada.

Durante la Segunda Guerra Mundial, con la introducción de la anestesia endotraqueal, el uso de los tubos de traqueostomía, antibióticos y técnicas de transfusión de sangre, se mejoraron notablemente los resultados del tratamiento.

En este mismo período, las técnicas y los equipos de radioterapia también mejoraron sustancialmente, gracias a la utilización de energías más altas y al desarrollo de los equipos de cobalto, generadores de Van de Graaf, aceleradores, etc. El daño a la piel se redujo notablemente y la destrucción del tejido tumoral aumentó en forma selectiva. Las nuevas técnicas de irradiación, que aún se utilizan, fueron desarrolladas inicialmente por el grupo del Hospital M.D. Anderson de Houston, Texas.

Simultáneamente, nuevas técnicas quirúrgicas, como la laringectomía parcial, fueron desarrolladas en Sur América y en los Estados Unidos. Las técnicas basadas en trabajos experimentales demostraron la existencia de los compartimentos anatómicos laríngeos, que determinan la distribución linfática del carcinoma. De esta manera, la laringectomía supraglótica permite la preservación de la voz en pacientes con tumores supraglóticos.

A partir de 1960 se inició la radioterapia preoperatoria en combinación con cirugía, y se desarrolló la radioterapia postoperatoria para carcinomas avanzados de laringe y faringe. Hoy día se está utilizando la quimioterapia en nuevos protocolos, especialmente en casos avanzados y como terapia neoadyuvante.

Con adecuada selección del tratamiento se puede obtener una alta tasa de supervivencia con preservación de la voz, un factor de gran importancia en lo relativo a calidad de la vida. A pesar de estos avances, todavía muchos pacientes llegan con tumores extensos, que requieren laringectomía total. Se han desarrollado diferentes métodos de rehabilitación en el postoperatorio, incluyendo voz erigimofónica, fistulas faringotraqueales, válvulas y amplificadores de sonido.

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de laringe representa alrededor del 2,3% de todas las neoplasias en el hombre y del 0,4 % en la mujer, excluyendo los tumores de la piel. La localización más frecuente es a nivel glótico, seguido por el supraglótico y por el subglótico.

En la mayoría de los países su alta incidencia se correlaciona también con una elevada incidencia de cáncer de pulmón. El cáncer laríngeo es básicamente una enfermedad de personas ancianas, con una mayor incidencia entre la 6ª y la 7ª décadas de la vida.

La relación entre el cáncer de laringe y el cigarrillo se conoce desde hace muchos años. Igualmente la combinación de cigarrillo y alcohol, especialmente en la región supraglótica.

PATOLOGIA

Aproximadamente entre el 85% y el 90% de las neoplasias malignas de la laringe corresponden a carcinomas escamocelulares, los cuales pueden ser bien diferenciados o mal diferenciados.

Las diferentes lesiones que pueden afectar al epitelio del tracto aerodigestivo superior pueden ser benignas, premalignas o claramente neoplásicas; por eso es importante definir las.

Leucoplasia. Significa placa blanca, termino clínico que representa una lesión blanca sobre la membrana mucosa. Su diagnóstico es clínico y no puede hacerse por estudio de histopatología; es considerada una lesión premaligna.

Eritroplasia. Describe una lesión de tipo parche de color rojo sobre la membrana mucosa.

Leucoeritroplasia. Es una lesión que presenta coloración blanca y roja sobre la membrana mucosa.

Paquidermia. Término clínico para denotar grandes áreas con compromiso de leucoplasia.

Hiperplasia. Se refiere al engrosamiento del epitelio y se considera benigna; es secundaria a trauma y es reversible.

Metaplasia escamosa. Se presenta cuando hay cambio del epitelio respiratorio por epitelio escamoso estratificado, secundario a trauma o irritación crónica. No se considera lesión precursora de malignidad.

Hiperplasia pseudoepiteliomatosa. Es un crecimiento exuberante e irregular del epitelio escamoso con extensión epitelial en el estroma. Estos cambios pueden simular un carcinoma escamocelular bien diferenciado.

Queratosis. Es un cambio patológico resultante de proliferación de queratina sobre el epitelio. La biopsia escisional es tratamiento suficiente para esta lesión.

Eoplasia intraepitelial laríngea. También anteriormente denominada displasia, se caracteriza por cambios celulares hacia la malignidad; se pueden considerar varios grados de la misma:

- LIN I: Cambios mínimos.
- LIN II: Cambios moderados.
- LIN III: Cambios severos, carcinoma *in situ*.

Carcinoma escamocelular invasor. Es la neoplasia maligna de la laringe más común; invade a través de la membrana basal e infiltra la lámina propia y los tejidos profundos. Existen otros tipos de neoplasias malignas de la laringe, como los carcinomas verrucosos (2%-3%) y los adenocarcinomas (3%).

Procesamiento pieza quirúrgica. Inicialmente se practica la medida de la pieza quirúrgica y se verifica si la lesión ha traspasado el cartílago y la glándula tiroides. Se procede a realizar la fijación de la pieza y a la fijación en formol. En el estudio histopatológico es importante determinar las características nucleares, conteo mitótico, invasión vascular, linfática y compromiso perineural. Igualmente se debe definir si existe compromiso de los márgenes de sección.

La diferenciación en grados se hace de acuerdo con el grado de queratinización, con la formación de perlas de queratina y de puentes intercelulares.

FACTORES DE RIESGO

- Consumo de tabaco
- Consumo excesivo de alcohol
- Combinación del consumo de tabaco y alcohol
- Exposición a asbesto
- Exposición crónica al polvo de madera
- Exposición a químicos industriales (manejo del cuero, madera, pinturas, níquel, mostaza).
- Queratosis laringe
- Papiloma laríngeo (virus)
- Deficiencias en la dieta

ESTADIFICACIÓN

Los siguientes procedimientos se utilizan para la estadificación:

TNM: T: Examen físico, laringoscopia e imágenes

N: Examen físico

M: Examen físico e imágenes

Sitio Anatómico

Supraglotis

- a) Epiglotis suprahiodea
- b) Repliegue ariepiglótico
- c) Cartílagos aritenoides

- d) Epiglotis infrahiodea
- e) Banda ventricular (cuerda falsa)

Glottis

- a) Cuerdas vocales
- b) Comisura anterior
- c) Comisura posterior

Subglottis

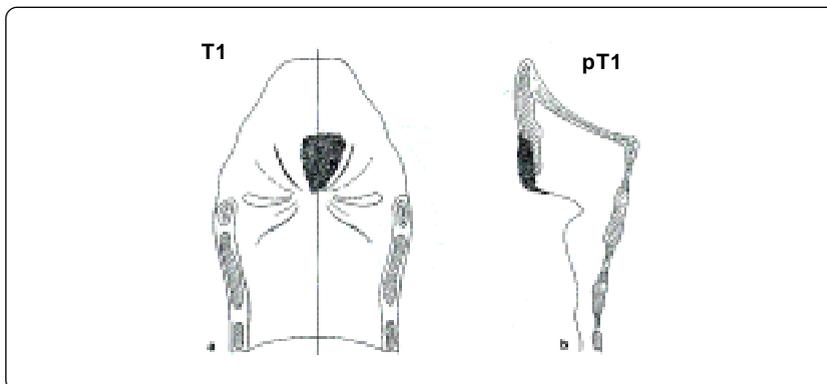
T-Tumor primario

- Tx** El tumor primario no puede ser evaluado
- T0** No hay evidencia de tumor primario
- Tis** *Ca in situ*

Supraglottis

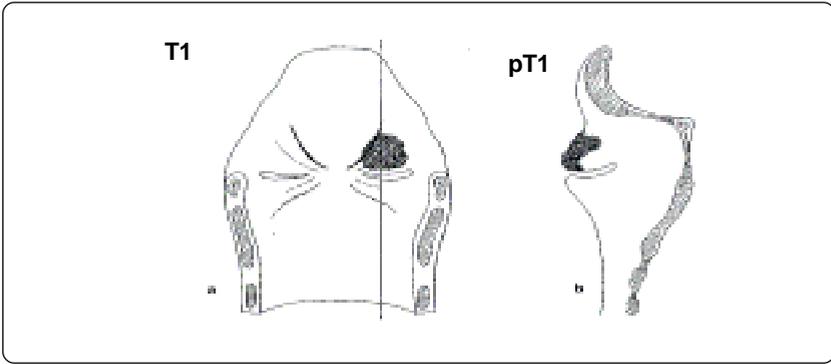
- T1** Tumor limitado a un solo sitio de la supraglottis, con cuerdas móviles
- T2** Tumor que invade la mucosa de más de un sitio de la supraglottis o la glottis o la región por fuera de la supraglottis, sin fijación de la laringe.
- T3** Tumor limitado a la laringe, con fijación de las cuerdas y/o invasión de la región postcricoidea, tejido pre-epiglótico, pared medial del seno piriforme.
- T4** Tumor que invade el cartílago tiroideo y/o se extiende a tejidos blandos del cuello, tiroides y/o esófago.

Nota. Algunos carcinomas supraglóticos que se extienden en sentido inferior y cruzan el ventrículo laríngeo, por la mucosa o por invasión al espacio paraglótico, son denominados transglóticos y usualmente tienen un comportamiento muy agresivo.

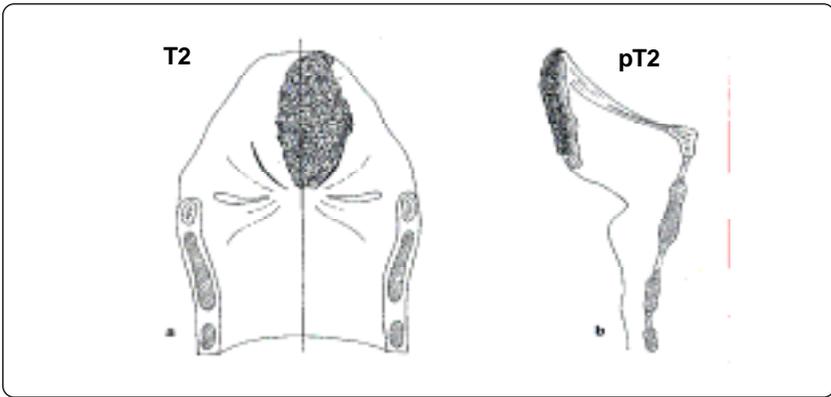


T1 Invasión de la epiglotis

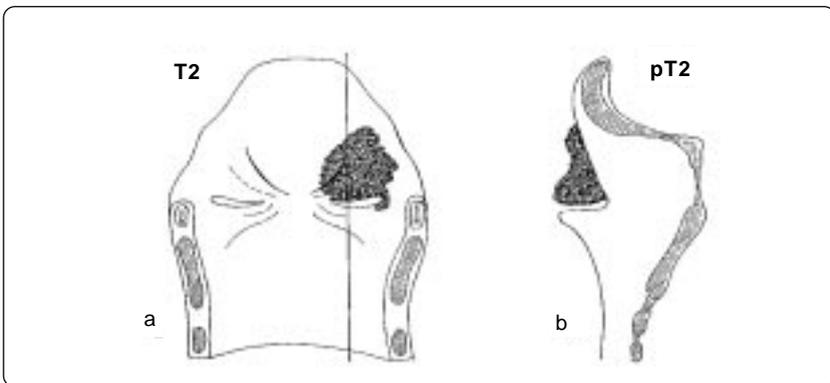
Fuente: Atlas TNM UICC, 1998 Springer Verlag Ibérica.



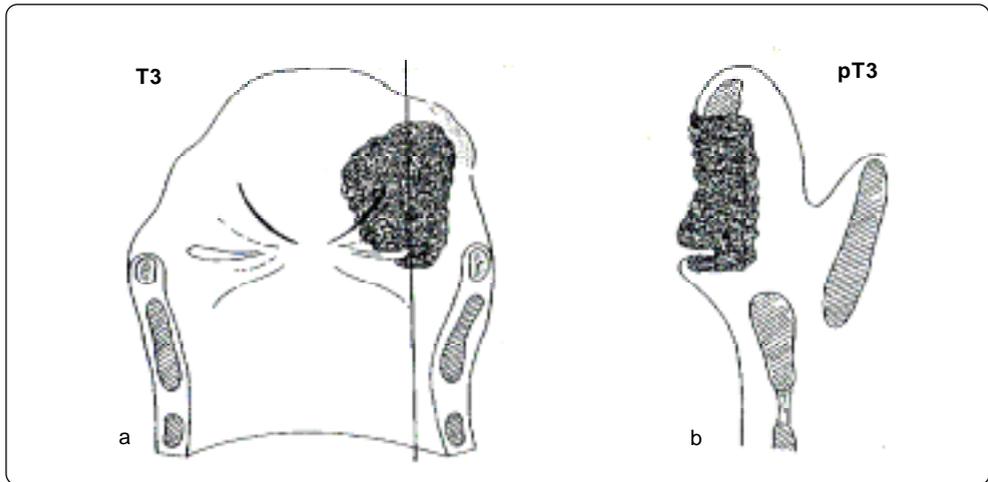
T1 Invasión de una cuerda vocal falsa
Fuente: Atlas TNM UICC, 1998 Springer Verlag Ibérica.



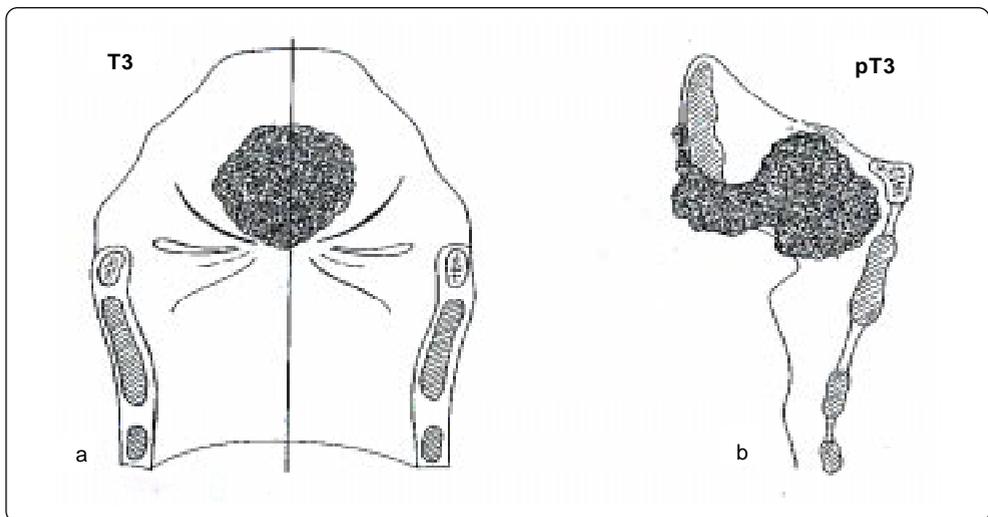
T2 Invasión de la epiglotis suprahiodea y de la mucosa de la epiglotis infrahiodea
Fuente: Atlas TNM UICC, 1998 Springer Verlag Ibérica.



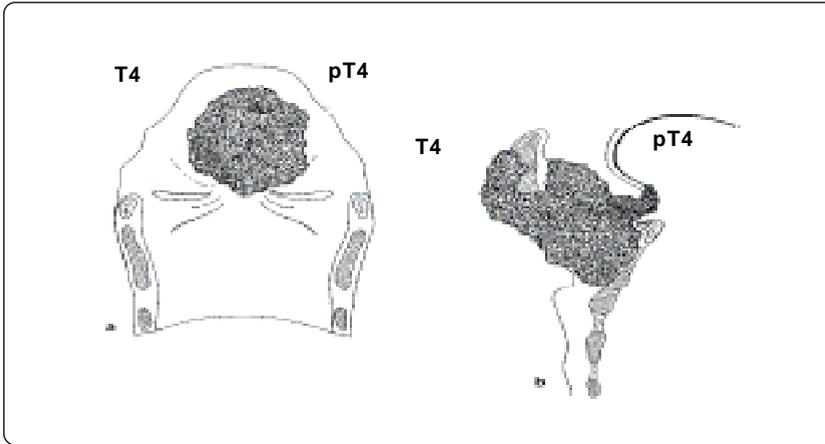
T2 Invasión de una cuerda vocal falsa y la epiglotis
Fuente: Atlas TNM UICC, 1998 Springer Verlag Ibérica.



T3 Invasión de la supraglotis y una cuerda vocal falsa, con fijación de ésta
Fuente: Atlas TNM UICC, 1998 Springer Verlag Ibérica.



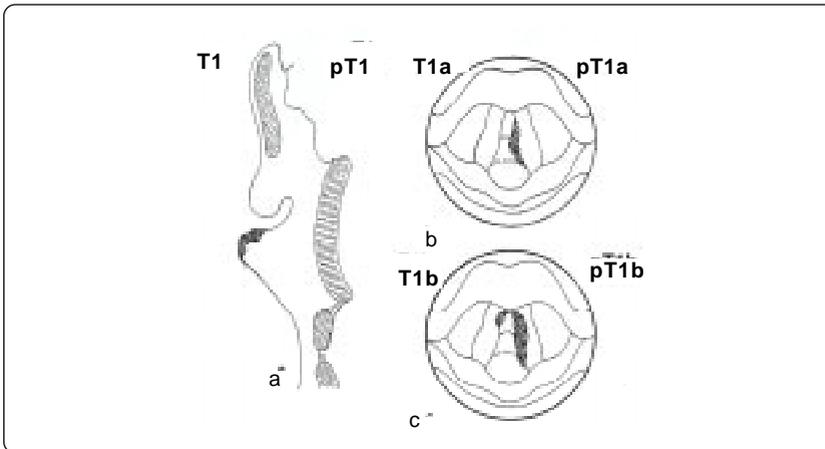
T3 Invasión de los tejidos prepiglóticos con fijación de la cuerda vocal
Fuente: Atlas TNM UICC, 1998 Springer Verlag Ibérica.



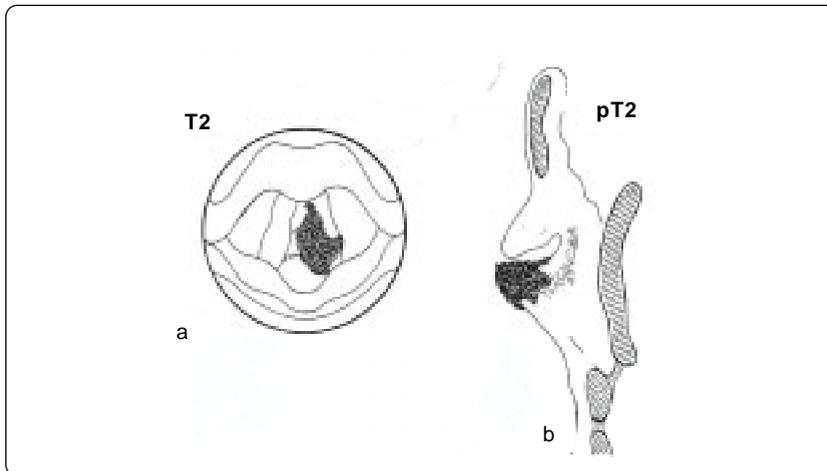
T4 Invasión que sobrepasa la laringe: orofaringe (fosilla glosopiglótica y base de la lengua) y tejidos blandos del cuello (anteriores a la laringe)
 Fuente: Atlas TNM UICC, 1998 Springer Verlag Ibérica.

Glottis

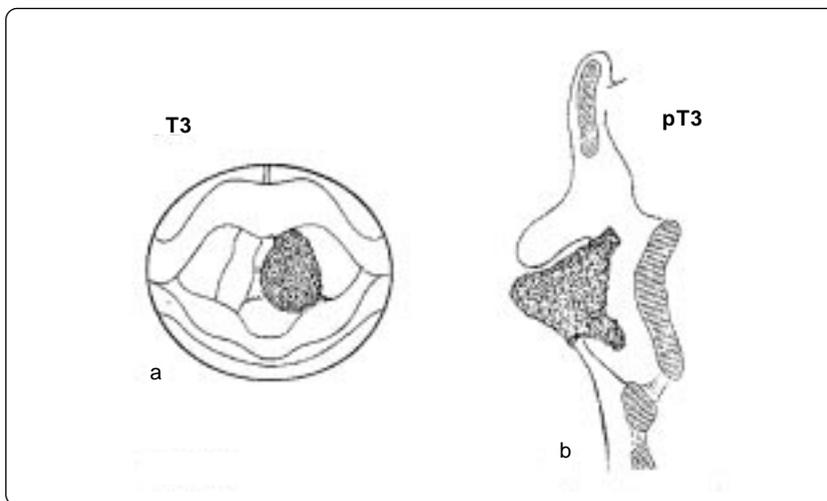
- T1** Tumor limitado a las cuerdas vocales con movilidad normal
 - t1a** Tumor limitado a una cuerda
 - t1b** Tumor que comprende ambas cuerdas
- T2** El tumor se extiende a la supraglotis y/o subglotis, con o sin parestia de las cuerdas.
- T3** Tumor limitado a la laringe con fijación de la cuerda, homolateral
- T4** El tumor invade a través del cartílago tiroides y/o se extiende a otros tejidos por fuera de la laringe (por ejemplo, tráquea, tejidos blandos de cuello, tiroides y faringe).



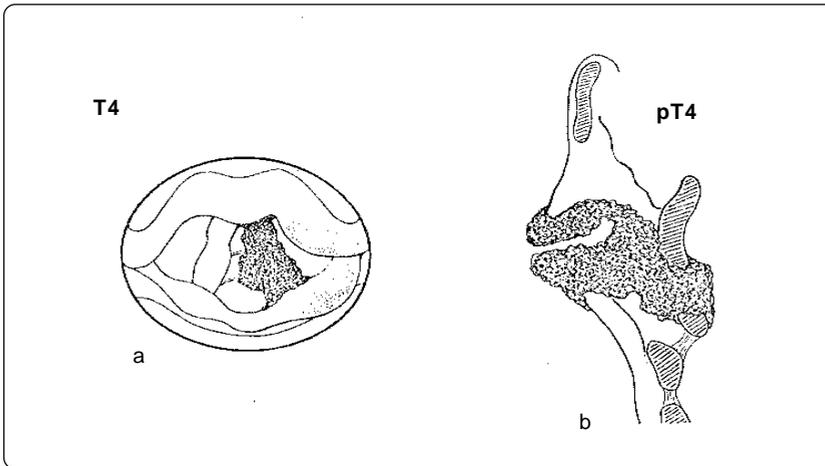
T1 pT1 , T1a pT1a, T1b pT1b, tumor limitado a una cuerda vocal.
c Tumor limitado a las cuerda vocales con invasión de la comisura anterior
 Fuente: Atlas TNM UICC, 1998 Springer Verlag Ibérica.



T2 pT2, Tumor que se extiende a la supraglotis con disminución de la movilidad de la cuerda vocal por invasión de m. vocal superficial
Fuente: Atlas TNM UICC, 1998 Springer Verlag Ibérica.



T3 pT3, Tumor con fijación de la cuerda vocal
Fuente: Atlas TNM UICC, 1998 Springer Verlag Ibérica.



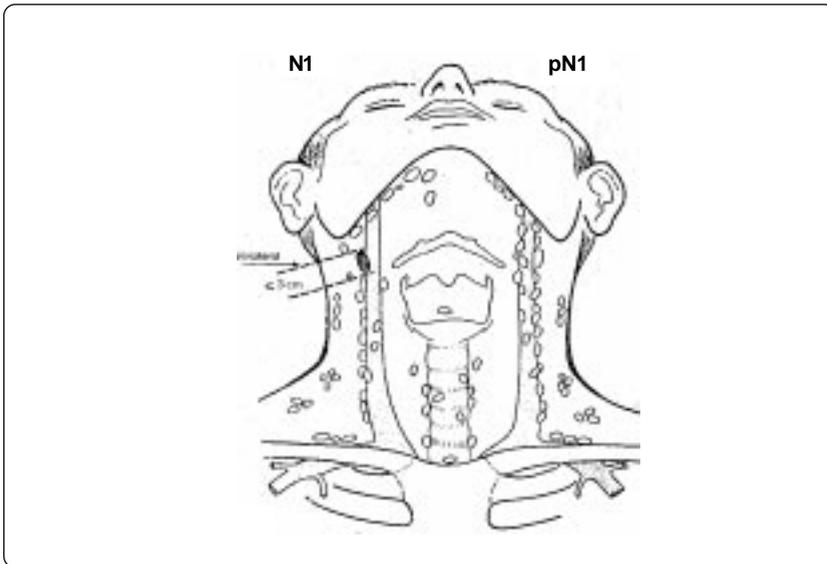
**T4 pT4, Tumor que invade el cartílago tiroides
y/o se extiende a otros tejidos que sbrepasa la laringe**
Fuente: Atlas TNM UICC, 1998 Springer Verlag Ibérica.

Subglotis

- T1** Tumor limitado a la subglotis
- T2** El tumor se extiende a las cuerdas vocales, con movilidad conservada o ligeramente alterada
- T3** Tumor limitado a la laringe, con fijación de las cuerdas
- T4** Tumor que invade a través del cartílago cricoides o tiroides y/o se extiende a tejidos por fuera de la laringe (tráquea, etc.)

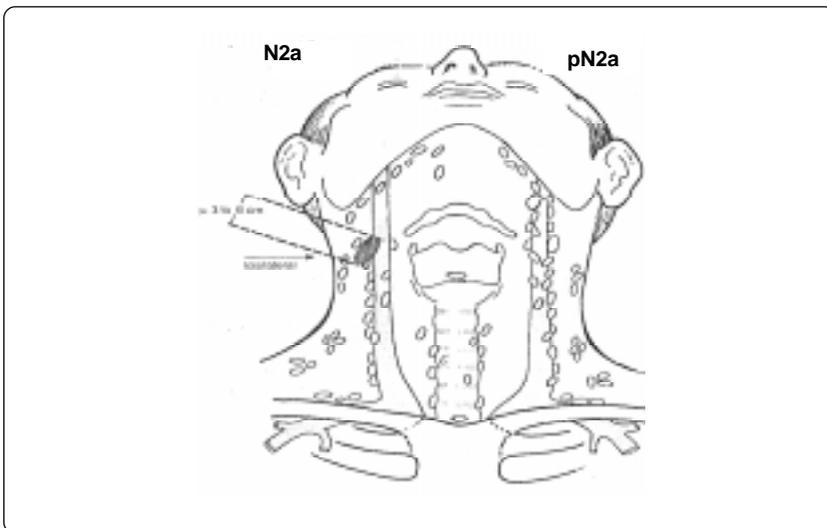
N Ganglios linfáticos regionales

- Nx** Los ganglios no pueden ser evaluados
- N0** No hay compromiso ganglionar
- N1** Hay compromiso metastásico y un ganglio único ipsilateral de 3 cm o menos en su diámetro mayor.
- N2** Hay compromiso de un solo ganglio (ipsilateral) el cual tiene un tamaño mayor de 3 cm pero no mayor de 6 cm en su diámetro mayor, o hay múltiples ganglios ipsilaterales comprometidos, pero ninguno mayor de 6 cm, o hay ganglios bilaterales o contralaterales comprometidos, pero ninguno con un diámetro mayor de 6 cm.
 - N2a** Metástasis a un solo ganglio linfático mayor de 3 cm pero no mayor de 6 cm
 - N2b** Metástasis a varios ganglios ipsilaterales ninguno mayor de 6 cm
 - N2c** Metástasis bilaterales o contralaterales, no mayores de 6 cm
- N3** Compromiso ganglionar con un diámetro mayor de 6 cm



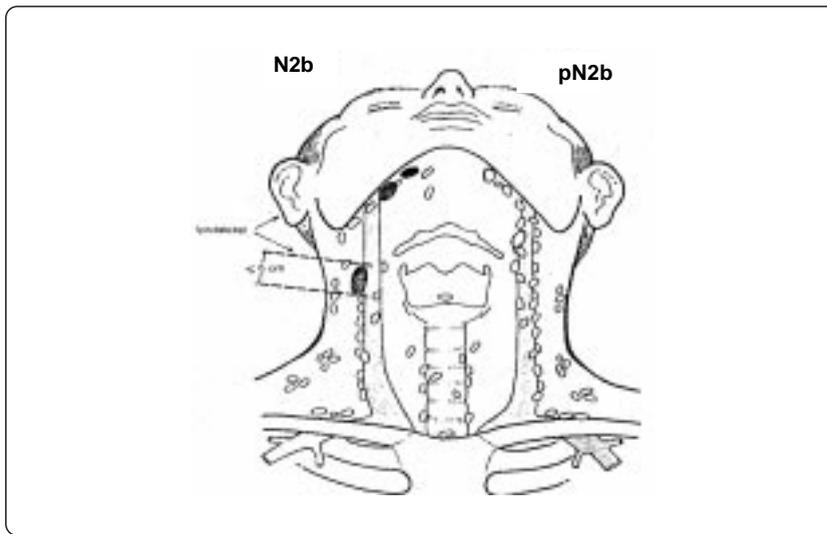
N1 pN1

Fuente Atlas TNM UICC, 1998 Springer Verlag Ibérica.



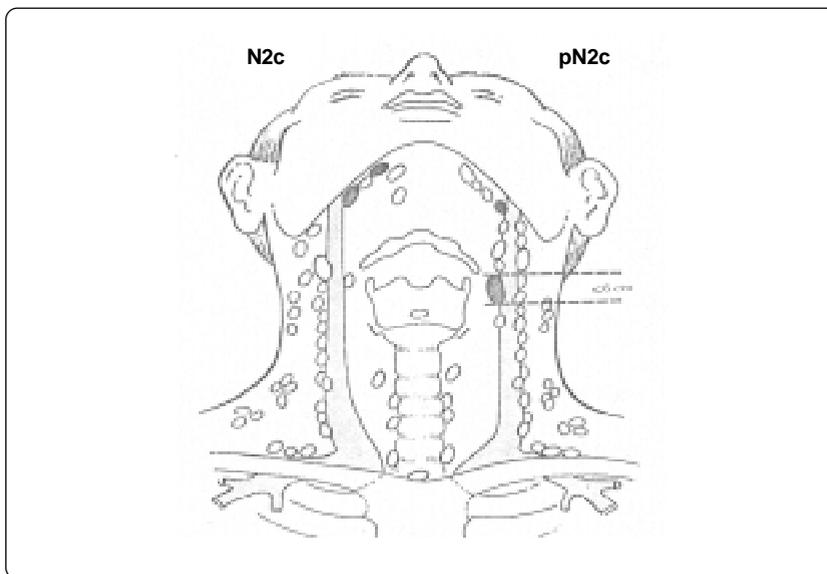
N2a pN2a

Fuente Atlas TNM UICC, 1998 Springer Verlag Ibérica.



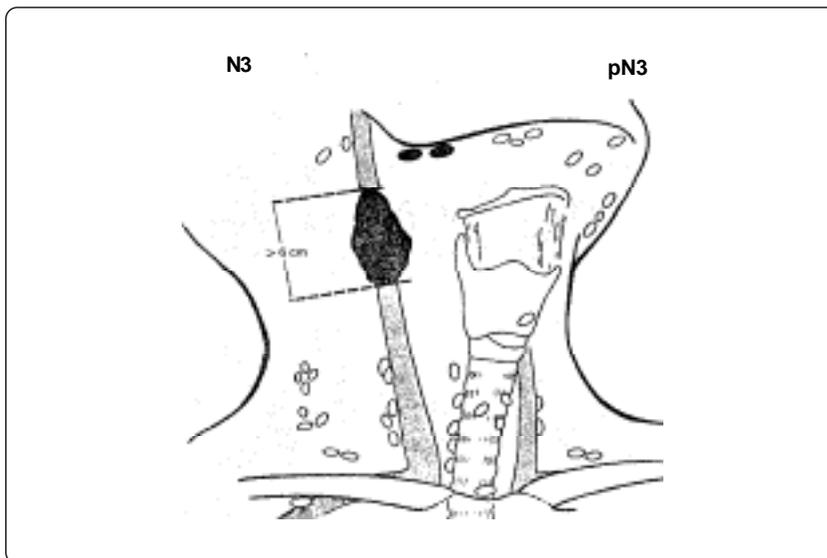
N2b pN2b

Fuente Atlas TNM UICC, 1998 Springer Verlag Ibérica.



N2c pN2c

Fuente Atlas TNM UICC, 1998 Springer Verlag Ibérica.



N3c pN3c

Fuente Atlas TNM UICC, 1998 Springer Verlag Ibérica.

M Metástasis a distancia

Mx Las metástasis no pueden ser evaluadas

M0 No hay metástasis a distancia

M1 Presencia de metástasis a distancia

CLASIFICACIÓN Y ESTADO CLÍNICO

ESTADO 0	Tis	N0	M0
ESTADO I	T1	N0	M0
ESTADO II	T2	N0	M0
ESTADO III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
ESTADO IV A	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	CUALQUIER T	N2	M0
ESTADO IVB	CUALQUIER T	N3	M0
ESTADO IVC	CUALQUIER T	CUALQUIER N	M1

DIAGNÓSTICO

El síntoma más temprano de los tumores glóticos es la disfonía. Esta puede ocurrir también cuando las lesiones de la supraglotis o la subglotis invaden o se extienden a las cuerdas vocales. Cuando el tumor invade y obstruye las vías aéreas, se produce el estridor laríngeo; cuando se extiende a la faringe, el paciente se queja de ardor de garganta y de disfonía. Algunas veces, especialmente en los casos más avanzados, puede haber dolor en el oído y en todo el lado afectado.

La observación y palpación del cuello es muy importante, puesto que en algunos casos el tumor se manifiesta como una masa producida por ganglios linfáticos agrandados.

También puede observarse asimetría y anomalías de la piel, resultantes de la expansión del tumor o por compromiso del cartílago tiroideos.

La palpación del cuello puede revelar la expansión del tumor. La pérdida de la crepitación normal en la laringe puede indicar infiltración del tumor a la fascia posterior de la laringe. Siendo frecuente el compromiso ganglionar, es indispensable una cuidadosa y ordenada palpación del cuello.

La laringoscopia indirecta es esencial para determinar la extensión del tumor. Al mismo tiempo, deben explorarse cuidadosamente la orofaringe y la hipofaringe. El uso de anestesia local facilita la observación.

La laringoscopia directa bajo anestesia es necesaria en los casos en que no es posible realizar nasofibrosocopia.

Exámenes Radiológicos

Todos los pacientes deben tener una radiografía de tórax para excluir metástasis o la presencia de un segundo primario, lo cual ocurre en el 5%-10% de los casos. También es necesaria una TAC de laringe y, en casos seleccionados, se debe solicitar resonancia magnética nuclear para determinar invasión del espacio pre-epiglótico.

La nasofibrolaringoscopia (de preferencia registrada en videocinta) ofrece la posibilidad de visualizar las estructuras laríngeas, con lo que se puede clasificar más precisamente el paciente y es posible tomar biopsias a través del fibroscopio para evitar la laringoscopia directa.

Exámenes de laboratorio

Los pacientes son evaluados con hemograma, pruebas de coagulación, uroanálisis, nitrógeno ureico sanguíneo (BUN), creatinina sérica, glicemia, proteinemia.

Valoración nutricional

En aquellos pacientes en que se sospecha o se encuentran parámetros bioquímicos de desnutrición, se realiza valoración nutricional según el protocolo del grupo de soporte nutricional.

TRATAMIENTO

Antes de decidir el tratamiento, y con base en un diagnóstico definitivo de cáncer laríngeo, el paciente debe ser presentado a la junta interdisciplinaria, donde se define la conducta, según la localización anatómica, clasificación clínica y estado general. Se requiere previo consentimiento escrito del paciente y la familia.

SUPRAGLOTIS

Estado I

T1 N0 M0: Estos pacientes pueden ser tratados primariamente con radioterapia o cirugía conservadora dependiendo de la experiencia del grupo. Se ha demostrado iguales supervivencias y recurrencia con ambos métodos.

Estado II

T2 N0 M0: El tratamiento de primera instancia debe ser con cirugía conservadora, la cual está sujeta a la experiencia del grupo quirúrgico. Como tratamiento alternativo está la radioterapia, cubriendo los sitios de drenaje linfático. La cirugía de rescate, en los casos en que se escoge la radioterapia como tratamiento inicial, será discutida en junta multidisciplinaria, siendo posible que se practique cirugía conservadora. Sin embargo, la mayoría de los casos termina con laringectomía total, debido a la dificultad en el diagnóstico precoz de la persistencia o recurrencia, por el marcado edema que se presenta después de la radioterapia externa.

Estado III

T3 N0 M0: Los casos que no presenten compromiso ganglionar deben ser llevados a cirugía radical: laringectomía total acompañada de disección radical modificada electiva del cuello, homolateral a la lesión. Dicha disección debe incluir los grupos I a VI, preservando el músculo esternocleidomastoideo, nervio accesorio del espinal y vena yugular. Casos muy seleccionados son candidatos para cirugía conservadora (laringectomía casi total).

T1-3 N1 M0: Manejo del tumor primario de acuerdo a lo enunciado anteriormente. En los casos en que se presente compromiso de los ganglios del cuello, es necesario realizar disección radical ipsilateral del cuello y disección radical modificada del lado contralateral.

Estado IV

T4 N0 M0: La cirugía de elección es la laringectomía total, más disección modificada bilateral de cuello.

T1-4 N1-3 M0: Manejo del tumor primario de acuerdo a lo enunciado. En estos casos se debe practicar cirugía radical con disección radical modificada del cuello, bilateral.

GLOTIS

Estado I

T1 N0 M0: El tratamiento en primera instancia es la radioterapia, pero existe la alternativa de cirugía conservadora. En el paciente que presente recaída o persistencia tumoral, se recomienda cirugía de rescate que podría ser conservadora. La decisión debe ser tomada en junta multidisciplinaria.

Estado II

T2 N0 M0: En los casos T2 la primera línea de tratamiento es la cirugía conservadora; la radioterapia es la segunda elección, sobre todo en los pacientes con contraindicación médica para la cirugía.

Estado III

T3 N0 M0: Los pacientes con lesiones que comprometen la motilidad del pliegue vocal pueden ser candidatos a resección quirúrgica conservadora, pero muy seleccionados. Lo usual es tratamiento con cirugía radical acompañada de disección modificada de cuello ipsilateral.

T1-3 N1 M0: El tratamiento quirúrgico depende del tamaño del tumor. El manejo del cuello con ganglios positivos es con disección radical de cuello, incluyendo los niveles I al V. El grupo ganglionar VI se extirpa junto con la laringe.

Estado IV

T4 N0 M0: Laringectomía total, acompañada de disección radical modificada ipsilateral de cuello y disección selectiva contralateral.

T1-4 N1-3 M0: La extensión de la cirugía depende del T, pero en los casos en que se presente compromiso ganglionar, debe ser practicada la disección radical del cuello del lado comprometido y disección selectiva contralateral.

T1-4 N1-3 M1: El manejo es paliativo y se recomienda discutirlo en conjunto con el cirujano de tórax, para realizar metastasectomía en lesión única con primario resecao o resecao. En caso contrario, el manejo es con radioterapia, de tipo paliativo.

Los pacientes operados que continúen con disfonía después de radioterapia, requieren biopsia. Si es positiva, se puede intentar cirugía de rescate y si es negativa son remitidos a foniatría para manejo de voz y deglución.

La decisión definitiva de la modalidad terapéutica se toma en junta multidisciplinaria.

SUBGLOTIS

Estado I

T1 N0 M0: El tratamiento de elección es la radioterapia. En la cirugía de rescate, se debe practicar laringectomía total.

Estado II

T2 N0 M0: Radioterapia inicialmente, dejando la cirugía radical como rescate. Es muy poco frecuente que se presenten tumores de esta área con diagnóstico precoz, por lo cual es mandatoria la cirugía radical en casi todos los casos.

Estado III

T3 N0 M0: El tratamiento es quirúrgico, con cirugía radical, laringectomía total más disección radical modificada de cuello ipsilateral.

T1-3 N1 M0: Laringectomía total acompañada de disección radical de cuello del lado de la lesión.

Estado IV

T4 N0 M0: Laringectomía total más disección modificada ipsilateral de cuello. En estos casos se considera necesario complementar la cirugía con radioterapia.

Aunque no se practica en el Instituto Nacional de Cancerología, en algunos centros el uso de quimioterapia en laringe es de tipo neoadyuvante y se realiza bajo protocolo de investigación. La radioterapia se emplea en los pacientes considerados como inoperables. La decisión de cirugía conservadora o radioterapia se toma en la junta multidisciplinaria.

TIPOS DE CIRUGÍA

Laringectomía supraglótica

Comprende la resección del pliegue aritenopiglótico, epiglotis, ventrículo laríngeo, mitad superior del cartílago tiroideos, membrana tirohioidea, cuerpo del hueso hioides y espacio pre-epiglótico. En ciertos casos se puede resecar el aritenoides homolateral (laringectomía supraglótica extendida).

Laringectomía supracricoidea con cricohioidopigloticopexia

Este tipo de resección incluye músculos pretiroideos, articulación cricoidea, istmo tiroideo, espacio pre-epiglótico, base de la epiglotis, pliegue aritenopiglótico homolateral y cartílago tiroideos. Se puede resecar un aritenoides, si se considera necesario.

Laringectomía supracricoidea con cricohiodopexia (CHEP)

Es una resección segmentaria de la laringe desde el cartílago cricoides hasta el hueso hioides.

Laringectomías verticales

a) Laringofisura vía tirotomía (cordectomía)

Resección del pliegue vocal por compromiso de un T1 en la parte membranosa, que no comprometa comisuras y sin extensión al proceso vocal de cartílago aritenoides. Este

procedimiento ha entrado en desuso, por las tasas altas de curación con radioterapia que son cercanas al 85%.

Si se requiere resección del aritenoides homolateral, se realiza una laringectomía frontolateral extendida.

b) Laringectomía frontal anterior

Incluye la porción membranosa de ambas cuerdas vocales, con los tejidos subyacentes y los segmentos del cartílago tiroides, desde el tercio anterior del lado contralateral al tumor, hasta la unión de los dos tercios anteriores con el tercio posterior del lado homolateral.

c) Laringectomía frontolateral

Comprende la resección de una banda vertical mediana del cartílago tiroides, incluyendo el ángulo diedro interno, comisura anterior, tercio anterior del pliegue vocal contralateral y pliegue vocal completo del lado de la lesión, respetando el aritenoides y el ventrículo.

d) Hemilaringectomía

Requiere la resección de los dos tercios anteriores del cartílago tiroides homolateral, cuerda vocal homolateral, ventrículo de Morgagni homolateral y cartílago aritenoides homolateral, mucosa del pliegue aritenoepiglótico hasta el borde superior del cartílago cricoides y los músculos subyacentes desde la línea media posterior hasta unos milímetros mas allá de la línea media anterior.

Los anteriores procedimientos requieren traqueostomía transitoria y nutrición enteral.

Laringectomía casi total

Incluye la resección de la línea media posterior, cartílago cricoides ipsilateral al tumor, lóbulo tiroideo homolateral, porciones de anillos traqueales si es necesario; todo el espacio pre-epiglótico, la epiglotis, el hueso hioides y la vallécula pueden ser parte de la resección quirúrgica.

Estos procedimientos conservadores deben realizarse con cortes histológicos por congelación.

Laringectomía total

Resección del hueso hioides, epiglotis, cartílago tiroides, cartílago cricoides, con sus respectivas membranas, ambos aritenoides, primeros anillos traqueales, más hemitiroidectomía homolateral a la lesión.

Si hay traqueostomía previa, ésta deber ser incluida en la resección.

Disecciones de cuello

Selectiva: Incluye los niveles que epidemiológicamente se consideren los más comúnmente afectados por el carcinoma inicial. En el caso del cáncer de laringe, éstos son los niveles II, III, IV, VI (submaxilar, yugulares altos yugulares, medios, centrales hasta el mediastino superior).

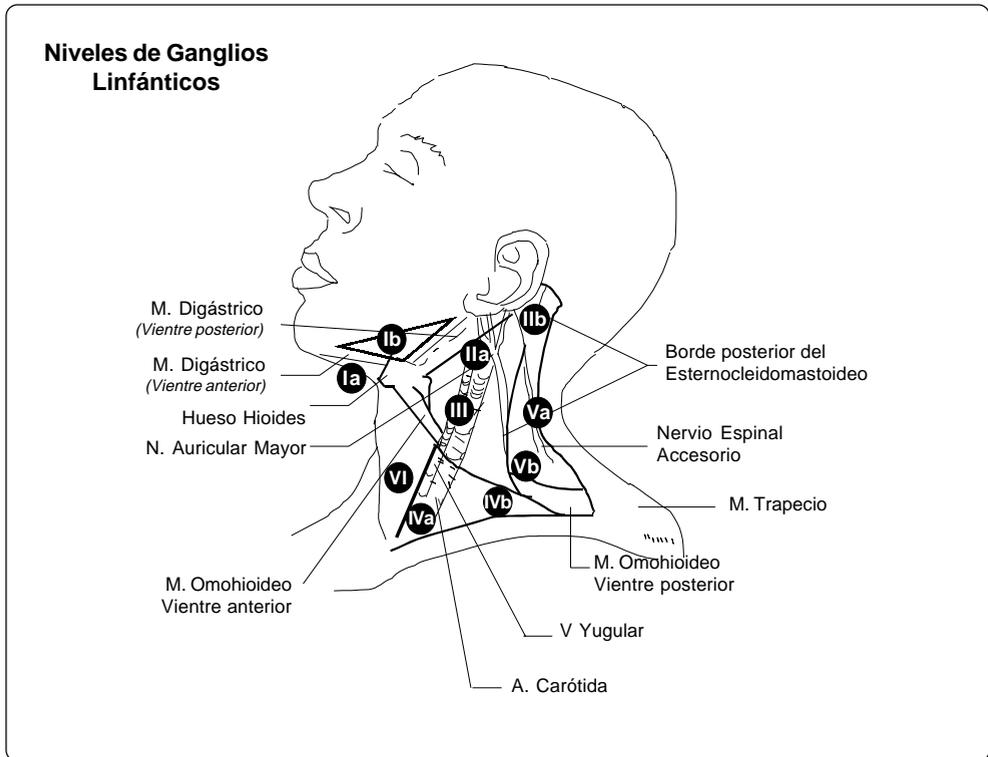
Radical modificada. Resección de los niveles I, II, III, IV, V, (submentoniano, submaxilar, yugulo-digástrico o yugulares altos, yugulares medios, yugulares bajos, espinales y supraclaviculares). Se respetan el músculo esternocleidomastoideo, nervio accesorio y la vena yugular interna. Son de tres tipos:

Tipo I: Se preserva el nervio espinal

Tipo II: Se preservan el nervio espinal y la vena yugular interna

Tipo III: Se preservan nervio espinal, vena yugular y músculo Esternocleidomastoideo.

Radical clásica. Incluye la resección de los niveles I a V además del músculo esternocleidomastoideo, la vena yugular interna y el nervio espinal.



RADIOTERAPIA

La radioterapia como tratamiento de primera línea está indicada en las siguientes situaciones:

1. Tumor confinado a la glotis (T1), sin compromiso ganglionar.
2. Tumores supraglóticos (T1), sin compromiso ganglionar.
3. Tumores de la subglotis (T1), sin compromiso ganglionar.
4. Cuando la cirugía está contraindicada por problemas médicos o porque el paciente la rehusa.
5. Como tratamiento paliativo

Técnicas de tratamiento

El uso del megavoltaje ha mejorado notablemente la supervivencia. Los beneficios reales incluyen la protección de la piel, la disminución de "la penumbra", mejor colimación y falta de absorción preferencial de la irradiación por el cartílago. También ha mejorado la homogeneidad de la distribución de la dosis en el volumen tratado.

1- Inmovilización

El paciente debe estar en posición supina, con el cuello extendido y colocado en esta posición en un aditamento especial. La buena posición del cuello es crucial durante el tratamiento y por ello debe utilizarse un inmovilizador especialmente diseñado para este efecto.

2- Campos de irradiación

La dirección del haz es muy importante. Debe tener una angulación de cerca de 90° con el fin de lograr una dosis homogénea en el volumen tratado. En caso de tumores glóticos (T1), los dos campos anteriores oblicuos deben utilizarse con filtros de cuña incorporados. El campo debe incluir la comisura anterior.

Cuando se requiera tratamiento para tumores glóticos T2 y T3, e igualmente para tumores subglóticos, y supraglóticos, ambos lados del cuello deben irradiarse, de manera que se incluya el drenaje linfático. Esto se obtiene mediante el uso de dos campos paralelos opuestos, utilizando compensadores o filtros apropiados, a fin de corregir la superficie irregular del área tratada.

Para determinar el tamaño del campo es importante la localización adecuada de la lesión y las radiografías localizadoras son indispensables.

INDICACIONES PARA RADIOTERAPIA POSTOPERATORIA

- Márgenes quirúrgicos positivos o cercanos al borde de resección
- Lesión primaria con extensión a tejidos blandos del cuello
- Invasión del cartílago tiroideo
- Invasión perineural
- Más de un ganglio comprometido por tumor o extensión extracapsular
- Extensión subglótica mayor de 1 cm
- Margen traqueal positivo

TÉCNICAS DE RADIOTERAPIA

Energía

Se utilizan energías de Co⁶⁰ y acelerador lineal de 4 y 6 MeV.

Volumen blanco

Volumen blanco inicial

- T1 N0: Laringe, ganglios linfáticos subdigástricos, yugulares medios
- T2-3 N0: Laringe ganglios linfáticos subdigástricos, yugulares medios e inferiores

- T3-4: Con ganglios linfáticos positivos (tumores avanzados), laringe y todos los ganglios linfáticos cervicales.
- Dosis adicional al tumor primario y a los ganglios linfáticos comprometidos.

Diseño de campos

- Posición supina e inmovilización del paciente
- Campos paralelos opuestos para la lesión primaria y ganglios linfáticos del cuello superior.
- Límite superior: 2 cm por encima del ángulo de la mandíbula si el cuello es N0, y 1 cm por encima de la mastoides si el cuello es positivo.
- Límite inferior: borde inferior de C5, o cartílago cricoides o 2 cm por debajo de la extensión del tumor.
- Límite anterior: desbordando piel.
- Límite posterior: detrás del proceso espinoso.

Se usa campo anterior para tratar la región inferior del cuello.

Dosis adicional: campos paralelos reducidos, a la lesión primaria y ganglios linfáticos comprometidos, con exclusión de la medula espinal.

Se usan electrones para los ganglios linfáticos cervicales posteriores que estén sobre la medula espinal.

Volumen blanco

- Volumen blanco inicial: lecho quirúrgico, ganglios linfáticos cervicales, traqueostoma.
- Dosis adicional: áreas de enfermedad conocidas
- Diseño de campos: es igual que en los tumores supraglóticos T4, cubriendo adecuadamente el lecho quirúrgico y traqueostoma

Dosis

66-70 Gy al tumor primario y ganglios linfáticos comprometidos, en fraccionamientos de 1,8 Gy/día, cinco veces a la semana.

45 a 50 Gy a áreas con riesgo enfermedad microscópica, en fraccionamientos de 1,8 Gy/día, cinco veces a la semana.

Dosis preoperatoria: 50 a 54 Gy en fraccionamientos de 1,8 Gy/día, cinco veces a la semana.

Dosis postoperatoria: 60 Gy cuando hay márgenes negativos, en fraccionamientos de 1,8 Gy/día, cinco veces a la semana; 64 a 66 Gy cuando hay márgenes microscópicamente comprometidos, en fraccionamientos de 1,8 Gy/día, cinco veces a la semana; 70 Gy para márgenes macroscópicamente comprometidos, en fraccionamientos, de 1,8 Gy/día, cinco veces a la semana.

TÉCNICAS DE RADIOTERAPIA

Energías

Cobalto 60, acelerador lineal de 4 a 6 MeV

Volumen blanco

Tumores T1, T2

El tamaño del campo varía de acuerdo con la extensión anatómica del tumor.

Diseño de campos

- El tamaño del campo varía entre 4 x 4 cm hasta 7 x 7 cm
- Límite superior: el borde superior cartílago tiroides
- Límite inferior: el borde inferior del cartílago cricoides
- Límite anterior: desbordando piel
- Límite posterior: margen anterior de los cuerpos vertebrales
- Posición supina
- Campos paralelos opuestos, hasta 50 Gy
- Dosis adicional: si no hay compromiso del tercio posterior de las cuerdas vocales, se reduce el margen posterior 1 cm después de los 50 Gy

Dosis

Para tratamiento radical con intención curativa:

T1 Dosis de 64 a 66 Gy, en fraccionamientos de 1,8-2 Gy/día, cinco veces a la semana

T2 Dosis de 68 a 70 Gy, en fraccionamientos de 1,8-2 Gy/día, cinco veces a la semana

Volumen blanco

Tumores T3, T4 los campos, consideraciones técnicas, dosis y fraccionamiento son iguales que para los tumores supraglóticos avanzados.

Dosis

Para tratamiento radical con intención curativa: 70-72 Gy, en fraccionamientos de 1,8-2 Gy/ día, cinco veces a la semana.

45 a 50 Gy a áreas con riesgo de enfermedad microscópica, en fraccionamientos de 1,8 Gy/día, cinco veces a la semana.

Dosis postoperatoria: 60 Gy cuando hay márgenes negativos, en fraccionamientos de 1,8-Gy/día, cinco veces a la semana; 64 a 66 Gy cuando hay márgenes microscópicamente comprometidos, en fraccionamientos de 1,8 Gy/día, cinco veces a la semana; 70 Gy para márgenes macroscópicamente comprometidos, en fraccionamiento de 1,8 Gy/día, cinco veces a la semana.

En pacientes que rechacen la cirugía o tengan contraindicación a ésta, una opción terapéutica es la radioterapia externa a dosis curativas. Las dosis, así como la técnica de tratamiento y el fraccionamiento, son iguales que para el tumor supraglótico.

Para tratamiento radical con intención curativa 70-72 Gy en fraccionamientos de 1,8-2 Gy/día, cinco veces a la semana; 45 a 50 Gy a áreas con riesgo de enfermedad macroscópica en fraccionamiento de 1,8 Gy/ día, cinco veces a la semana.

Dosis postoperatoria: 60 Gy cuando hay márgenes negativos, en fraccionamientos de 1,8 Gy/día, cinco veces a la semana; 64 a 66 Gy cuando hay márgenes microscópicamente comprometidos, en fraccionamientos de 1,8 Gy/día, cinco veces a la semana; 70 Gy para márgenes macroscópicamente comprometidos, en fraccionamientos de 1,8 Gy/día, cinco veces a la semana.

SEGUIMIENTO

El seguimiento debe hacerse preferiblemente por cirujanos y radioterapeutas en una clínica conjunta. Esto es muy importante, con el fin de detectar recurrencias tempranas o tumor residual, puesto que en caso de recurrencia o persistencia tumoral la cirugía puede salvar la vida del paciente.

- a) Durante los dos primeros años, los pacientes deben ser vistos cada tres meses para examen físico y laringoscopia indirecta. Además, nasofibroscopia cada 6 meses y radiografía de tórax anual.
- b) Del año 2 al año 5, los controles son cada 6 meses, con nasofibroscopia.
- c) Del año 5 en adelante, los controles son anuales.

La inspección cuidadosa del cuello es fundamental. En caso de la aparición de un ganglio, éste debe estudiarse cuidadosamente, para diferenciar si es inflamatorio o tumoral. Si persiste a pesar de tratamiento médico, debe pensarse en un ganglio metastásico y proceder al diagnóstico mediante aspiración con aguja fina y cirugía radical.

Si durante el examen de control se sospecha recidiva, se realiza nasofibroscopia y biopsia y/o laringoscopia directa con biopsia y TAC de laringe, con el fin de confirmar la lesión y su reseccabilidad. La TAC de tórax se solicita si las radiografías de tórax hacen sospechar metástasis a distancia

LECTURAS RECOMENDADAS

1. ARRIAGADA R, ESCHWEGE F, CACHIN Y, RICHARD JM. The value of combining radiotherapy with surgery in the treatment of hypopharyngeal and laryngeal cancers. *Cancer* 51:1819, 1983.
2. BREAU RL, SUEN JY. Management of the N(0) neck. *Otolaryngol Clin North Am* 31:657, 1998.
3. CAREW JF, SHAH JP. Advances in multimodality therapy for laryngeal cancer. *Cancer J Clin* 48:211, 1998.
4. DINARDO L, KAYLIE DM, ISAACSON J. Current treatment practices for early laryngeal carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 120: 30, 1999.
5. FERLITO A, SILVER CE. Neck dissection. En: *Surgery for cáncer of the larynx and related structures*. Silver CE, Ferlito A (eds). WB Saunders Company, Philadelphia, 1996.

6. FERLITO A, SILVER CE. Squamous cell carcinoma and its precursors. In: Surgery for Cáncer of the larynx and related structures. Silver CE, Ferlito A (eds). WB Saunders Company, Philadelphia. 1996.
7. FERLITO A. Unusual malignant neoplasms. In: Surgery for Cáncer of the larynx and related structures. Silver CE, Ferlito A (eds). WB Saunders Company, Philadelphia. 1996.
8. GALLO O, BODDI V, BOTTAI GV, ET AL. Treatment of clinically negative neck in laryngeal cancer patients. *Head & Neck* 18:566, 1996.
9. GAY J. Standardization of neck dissection nomenclature. *Head and neck Surg.* November:75, 1987.
10. GEHANNO P, BARRY B, GUEDON C, DEPONT J. Lateral supraglottic pharyngolaryngectomy with arytenoidectomy. *Head & Neck* 18:494, 1996.
11. HALL SF, GROOME PA, ROTHWELL D, DIXON PE. Using TNM staging to predict survival in patients with squamous cell carcinoma of head and neck. *Head Neck* 21:30, 1999.
12. HARRISON DFN, THAWLEY SE. Surgical Therapy of the larynx. In: Comprehensive management of head and neck tumors. Thawley SE, Panje WR (eds) W.B. Saunders Company. Philadelphia, 1987
13. HICKS WL, KOLLMORGEN DR, KURIAKOSE M, ET AL. Patterns of nodal metastases and surgical treatment of the neck in supraglottic laryngeal carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 121:57, 1999.
14. Ho CM, LAM KH, WEI WI, ET AL. Recurrence of laryngeal or hypopharyngeal primary tumor after radical neck dissection for postradiotherapy neck nodal metastases. *Head and Neck* 16:555, 1994.
15. HOFFMAN HT, McCULLOCH T, GUSTIN D, KARNELL H. Organ preservation therapy for advanced-stage laryngeal carcinoma. *Otol Clin North Am* 30:113, 1997.
16. HOLT GR. Surgical therapy of oral cavity tumors. En: Comprehensive Management of Head and Neck Tumors. SE Thawley, Panje WR (eds). WB Saunders Company. Philadelphia, 1987.
17. HOUCK JR, MEDINA JE. Management of cervical lymph nodes in squamous carcinomas of head and neck. *Sem Surg Oncol* 1:228, 1995.
18. JESSE RH, BALLANTYNE AJ, LARSON D. Radical or modified neck dissection: A therapeutic dilemma. *Am J Surg* 136:516,1978.
19. KLIGERMAN J, OLIVATTO LO, LIMA RA, ET AL. Elective neck dissection in the treatment of T3/T4 N0 squamous cell carcinoma of the larynx. *Am J Surg* 170:436,1995.
20. LEFEBVRE J-L. Larynx preservation: The discussion is not closed. *Otolaryngol Head Neck Surgery* 118:389, 1998.
21. MEDINI E, MEDINI I, LEE CK, ET AL. Curative radiotherapy for stage II-III squamous cell carcinoma of the glottic larynx. *Am J Clin Oncol* 21:302, 1998.
22. MILLION RR, CASSISI NJ, MANCUSO AA. Larynx. In: Management of head and neck cancer - A multidisciplinary approach. Million RR, Cassisi NJ (eds). J:B: Lippincott Company. Philadelphia, 1994
23. NOMENCLATURE. *Head & Neck Surg* Nov-Dec: 75, 1987.
24. PILLSBURY HC III, CLARK M. A rationale for therapy of the N0 neck. *Laryngoscope* 107:1294, 1997.
25. PINSOLLE J, PINSOLLE V, MAJOUFRE C, ET AL. Prognostic value of histologic findings in neck dissections for squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 123:145, 1997.
26. POSSO H, PARDO C. Registro Institucional de Cáncer 1998. Instituto Nacional de Cancerología, ESE. Ministerio de Salud, Colombia. 1999.
27. ROBBINS KT. Classification of neck dissection. *Otol Clin North Am* 31:639, 1998
28. SILVER CE, FERLITO A. Total laryngectomy. In: Surgery for Cáncer of the larynx and related structures. Silver CE, Ferlito A (eds). WB Saunders Company, Philadelphia. 1996.

29. SILVER CE, Historical aspect. In: Surgery for cáncer of the larynx and related structures. Silver CE, Ferlito A (eds). WB Saunders Company Philadelphia, 1996.
30. SILVER CE. Conservation surgery for supraglottic cancer. In Surgery for cáncer of the larynx and related structures. Silver CE, Ferlito A (eds). WB Saunders Company, Philadelphia, 1996.
31. SILVER CE. Conservation surgery for glottic cancer. En: Surgery for cancer of the larynx and related structures. Silver CE, Ferlito A (eds). WB Saunders Company, Philadelphia, 1996.
32. SPAULDING MB, FISHER SG, WOLF GT, AND THE DEPT. OF VETERANS AFFAIRS COOPERATIVE LARYNGEAL CANCER STUDY GROUP. Tumor response, toxicity and survival after neoadjuvant-organ preserving chemotherapy for advanced laryngeal carcinoma. J Clin Oncol 12:1592, 1994.
33. TEMPLER J. Clinical evaluation of the larynx in: Comprehensive management of head and neck tumors. Thawley SE, Panje WR (eds). WB Saunders Company. Philadelphia, 1987.
34. VAN NOSTRAND PAW. Pathology of laryngeal tumors. in: Comprehensive management of head and neck tumors. Thawley SE, Panje WR (eds). WB Saunders Company. Philadelphia, 1987.
35. WANG CC. Radiation Therapy of laryngeal tumors. In: Comprehensive management of head and neck tumors. Thawley SE, Panje WR (eds). WB Saunders Company. Philadelphia, 1987.
36. YUEN APW, WEI WI, HO WK, HUI Y. Risk factors of tracheostomal recurrence after laryngectomy for laryngeal carcinoma. Am J Surg 172: 263, 1996.

OFTALMOLOGIA

- Retinoblastoma

RETINOBLASTOMA

Es el tumor maligno intraocular más frecuente en niños y constituye el 3% de todos los cánceres en pediatría. Su incidencia varía entre 1/14.000 y 1/35.000 de nacidos vivos.

El retinoblastoma fue descrito por primera vez en 1597. No tiene predilección por sexo o raza y ocurre bilateralmente en 30% de los casos.

CUADRO CLÍNICO

En los casos unilaterales, la edad promedio en el momento del diagnóstico es 24 meses, mientras los casos bilaterales son diagnosticados en edades más tempranas, a los 12 meses, en promedio.

En forma característica, el ojo del niño con retinoblastoma es de tamaño normal, con cristalino transparente. La manifestación clínica varía de acuerdo al estado; en la mayoría de los casos se presenta leucocoria (pupila con reflejo blanco). Las lesiones pequeñas sólo pueden diagnosticarse por oftalmoscopia y pueden ser únicas o múltiples. Los tumores grandes (mayores de 4 diámetros papilares) son, en general, menos transparentes, blancos, sólidos. Cuando se inician en el área macular, suelen desarrollar exotropía o endotropía, por inhabilidad para fijar o desviar el ojo involucrado.

El examen del fondo de ojo debe realizarse en todo niño recién nacido. Cuando hay historia familiar de retinoblastoma, debe continuarse trimestralmente.

En la oftalmoscopia se aprecia como una masa blanca, con dilatación de arterias y venas, que al crecer adquieren un patrón endofítico; generalmente invade la cavidad vítrea y puede invadir la cámara anterior, produciendo múltiples nódulos en el margen pupilar. La presencia de células tumorales en la cámara anterior es signo de mal pronóstico y usualmente demanda enucleación o tratamiento radical.

El patrón exofítico se extiende al espacio subretinal y los vasos retinales aparecen sobre la superficie del tumor, produciendo un progresivo desprendimiento de la retina. En la mayoría de los casos el tumor puede verse en forma de masas blancas multilobuladas, por detrás de la retina desprendida. Una forma poco frecuente de presentación es la del tipo infiltrativo difuso, que se caracteriza por infiltración plana de la retina; estos tumores generalmente se presentan en niños entre 5 a 12 años y son de tipo unilateral, con historia familiar negativa. Aproximadamente en 17% de los casos suele ocurrir rubeosis, la cual es secundaria a isquemia posterior y puede producir glaucoma, dolor y edema corneal. En algunos tumores con necrosis, puede presentarse inflamación periocular, la cual se manifiesta clínicamente como celulitis preseptal o endoftalmitis.

La vía más frecuente de diseminación del tumor es la extensión extraocular a lo largo del nervio óptico, desde donde el tumor puede invadir el espacio subaracnoideo y la cavidad intracraneana. La invasión de la coroides da acceso a los vasos sanguíneos, que es una vía potencial de metástasis a distancia. En los casos avanzados, la lesión penetra a la órbita a través de la esclera.

GENÉTICA DEL RETINOBLASTOMA

El retinoblastoma es un tumor secundario a la mutación de un gen localizado en el cromosoma 13q14, denominado Rb. En las células tumorales los dos alelos del Rb han

perdido su funcionalidad, es decir existe una doble mutación. Esta mutación no aparece simultáneamente, y se llama primera y segunda mutación.

En el caso del retinoblastoma hereditario, la primera mutación es heredada de uno de los padres, por lo cual se encuentra presente en todas las células del cuerpo, incluyendo los retinoblastos. La segunda mutación se produce exclusivamente en el retinoblasto.

En el caso del retinoblastoma no hereditario o esporádico, las dos mutaciones ocurren sólo a nivel somático en los retinoblastos, así las células germinales estén libres del defecto.

Cuando el tumor es unilateral, el riesgo de desarrollar retinoblastoma en el ojo contralateral es del 10%; cuando es unilateral multifocal se debe considerar como de origen hereditario.

Un porcentaje muy bajo (1-5%) de los pacientes exhibe alteraciones en el cariotipo, y cuando el retinoblastoma está acompañado de otras anomalías como coloboma del iris o retardo mental, el análisis cromosómico puede demostrar alteraciones 13q14. Recientemente, se están utilizando análisis moleculares en la consejería genética, y con la definición de la primera mutación en la célula del tumor, es posible establecer si el paciente es portador de la mutación o si la heredó de alguno de sus padres. Sin embargo, aproximadamente 10% de los casos son debidos al mosaicismo celular, un estado que no siempre es fácil de determinar y que debe considerarse en el momento de la consejería genética.

En el consejo genético sin el beneficio del análisis cromosómico se debe considerar que el riesgo de aparición de retinoblastoma en la descendencia de un sobreviviente de la forma hereditaria es del 45%, mientras que en la descendencia de sobrevivientes de la forma unilateral no hereditaria es de 2,5%.

PATOLOGÍA DEL RETINOBLASTOMA

Es muy importante la evaluación por patología, porque permite establecer y definir lo siguiente:

1. Diagnóstico.
2. Definición de la extensión de la enfermedad.
3. Proponer pautas para manejo terapéutico posterior.
4. Identificar metástasis o segundos tumores primarios.

El estudio por patología incluye, luego de la clínica previa, la evaluación macroscópica y la descripción microscópica.

Procedimientos macroscópicos

1. Fijación del ojo intacto en formol al 10% o mezcla de glutaraldehído-formol, por 24 horas.
2. Medición en mm del globo ocular: anteroposterior, horizontal y vertical
3. Medición de la longitud y el diámetro del nervio óptico.
4. Medición de la córnea, horizontal y verticalmente.
5. Corte del globo con cuchilla, de atrás hacia delante, en cercanía del nervio óptico, hasta la periferia de la córnea (depende de la localización del tumor).

6. Corte horizontal entre la inserción de los músculos oblicuos superiores e inferiores y la vena pos-ciliar.
7. Examen de tejidos blandos perioculares.
8. Descripción del segmento anterior, opacidad y grosor de la córnea, anomalía del iris y del cuerpo ciliar, localización y anomalías del cristalino.
9. Examen de cámara anterior y ángulo, coroides, retina, cuerpo vítreo y disco óptico.
10. Localización del tumor, tipo de crecimiento (endofítico, exofítico, mixto, difuso y regresión espontánea), tamaño, color, consistencia, zonas de hemorragia, necrosis, estructuras oculares comprometidas, extensión al nervio óptico y compromiso del borde de sección.

Procedimiento microscópico

Por tipo celular

1. Diferenciado: evidencia de formación de rosetas de tipo Flexner-Wintersteiner, menos frecuentes rosetas de tipo Home-Wright, ocasionales «fleuretes», raro encontrar elementos celulares bipolares retinales, ocasional diferenciación glial y pocas mitosis (Retinocitoma)
2. Indiferenciado: densas masas de células pequeñas, redondas u ovals, de núcleo hiper cromático y escaso citoplasma, dispuestas en nidos o en trabéculas predominantemente perivasculares, frecuentes mitosis, depósitos hematoxínicos y cálcicos distróficos; en la pared de vasos venosos vecinos a zonas de necrosis e isquemia tumoral, pueden verse agregados esferoidales tumorales libres en el vítreo o en el espacio subretiniano (Retinoblastoma).

Por grado de diferenciación

Porcentaje de células diferenciadas (Rosetas de Flexner-Wintersteiner) sobre el total de células tumorales.

1. Bien diferenciado: rosetas en el 80% o más.
2. Intermedio: menos de 80% de rosetas.
3. Pobremente diferenciado: no se observan rosetas.

Compromiso del nervio óptico

1. Sin compromiso.
2. Compromiso prelaminar (anterior a la lámina cribosa).
3. Compromiso poslaminar (dentro o atravesando la lámina cribosa), sin invasión de la línea de sección del nervio o del espacio subaracnoideo.
4. Invasión del borde de sección o del espacio subaracnoideo.

Compromiso de coroides y esclera

1. Sin invasión de coroides.
2. Mínimo compromiso (las células tumorales han destruido la membrana de Bruch, sin invadir profundamente coroides, máximo tres focos microscópicos (invasión focal).
3. Invasión masiva de la coroides (cualquiera que no encaje en el grupo anterior).

4. Compromiso intraescleral.
5. Compromiso extraescleral.

Inmunohistoquímica

Es inespecífica, evidencia fotodiferenciación y confirma la naturaleza pluripotencial neuroectodérmica, glial y neuronal de las células tumorales. Puede dar reactividad positiva con Leu 7, antígeno retiniano S, synaptafisina, proteína de unión retiniana, proteína S-100, proteínas interfotoreceptoras, proteína ácida glial fibrilar, proteína básica de la mielina y enolasa neuronal específica.

CLASIFICACIÓN CLÍNICA

Cada ojo deber ser evaluado por separado. La clasificación en la enfermedad bilateral se hace con base en el ojo más severamente afectado.

Debido a que cada país o grupo adopta diferentes sistemas de clasificación, y hasta que exista un sistema estándar, se acepta, con el propósito de evaluar los programas terapéuticos, la clasificación de Reese-Ellsworth para tumores intraoculares y la clasificación del Children Cancer Group (CCG), para los tumores extraoculares.

Clasificación de Reese- Ellsworth (Reese-Ellsworth, 1963)

- Grupo I Muy favorable para la conservación de la visión.
- a. Tumor solitario, menor de 4 diámetros de disco (DD), localizado en o detrás del ecuador.
 - b. Tumores múltiples, ninguno mayor de 4 DD, localizados en o detrás del ecuador.
- Grupo II Favorable para la conservación de la visión.
- a. Tumor solitario, de 4 a 10 DD, localizado en o detrás del ecuador
 - Tumores múltiples de 4 a 10 DD, todos en o detrás del ecuador.
- GRUPO III Posible conservación de la visión.
- a. Cualquier lesión anterior al ecuador.
 - b. Tumor solitario mayor de 10 DD detrás del ecuador.
- Grupo IV Desfavorable para la conservación de la visión.
- a. Tumores múltiples, algunos mayores de 10 DD.
 - b. Cualquier lesión que se extiende anteriormente a la ora serrata.
- Grupo V Muy desfavorable para la conservación de la visión.
- a. Tumores masivos que afectan más de la mitad de la retina.
 - b. Siembras vítreas.

Clasificación del CCG (Children Cancer Group)

- Estado I: Compromiso microscópico por células tumorales en los canales emisarios esclerales o células tumorales dispersas en los tejidos epiesclerales en el momento de enucleación.

Estado II: Evidencia microscópica de tumor en el borde de sección del nervio óptico, en el momento de enucleación.

Estado III: Enfermedad orbitaria, diagnosticada por biopsia.

Estado IV: Masa tumoral presente en el sistema nervioso central o células tumorales presentes en el líquido cefalorraquídeo.

Estado V: Metástasis hematógenas a médula ósea, hueso u otras localizaciones, o diseminación a ganglios linfáticos.

DIAGNÓSTICO

La mayoría de los niños con retinoblastoma son menores de seis años y presentan un examen físico normal. Para el diagnóstico, debe realizarse una historia clínica completa, iniciando con el tiempo de evolución de signos tales como leucocoria, estrabismo, disminución o pérdida de la agudeza visual, dolor, proptosis.

Al examen externo del globo ocular, usualmente el segmento anterior se encuentra normal.

A la biomicroscopia se puede ocasionalmente presentar pseudohipopión y el cristalino usualmente es transparente. Puede observarse el tumor invadiendo el vítreo, como una masa endofítica o exofítica, con o sin siembras vítreas.

La oftalmoscopia indirecta debe realizarse bajo anestesia general, con pupila dilatada. Se debe explicar la importancia de este examen a los padres y se debe realizar cada tres meses, hasta los seis años de edad.

La angiografía fluoresceínica puede ser un examen de ayuda para el diagnóstico y para evaluar la respuesta al tratamiento en casos seleccionados de niños con retinoblastoma localizado, variando el patrón con el tamaño y espesor del tumor.

Los tumores pequeños intraretinales muestran solamente mínimas dilataciones vasculares en la fase arterial, mediana hipervascularidad en la fase venosa y mediana tinción de la masa. En cambio, los tumores grandes muestran hipervascularidad y tinción más intensa.

La ecografía es un examen de mucha importancia para el diagnóstico del retinoblastoma, especialmente para descartar los pseudoretinoblastomas. En el modo A se observan en una forma muy típica cuando hay calcificación, ecos de alta reflectividad. El modo B ayuda localizando el sector de la retina comprometido. Su forma, redonda o irregular, puede ser usada para determinar la regresión del tumor como respuesta al tratamiento.

La TAC determina las zonas calcificadas del tumor, así como la extensión intra y extraocular.

La RM puede ser usada en el diagnóstico de retinoblastoma. En T1 es moderadamente hiperintenso e hipointenso en T2.

En todos los pacientes sometidos a anestesia general debe realizarse una punción lumbar, para estudio de citología del líquido cefalorraquídeo.

En los pacientes con enfermedad extraocular se debe solicitar gammagrafía ósea, y en aquellos en quienes se sospeche compromiso de médula ósea por alteraciones, del cuadro hemático, se realizará aspirado y biopsia de médula ósea.

TRATAMIENTO

El manejo del retinoblastoma es extremadamente complejo y deber ser interdisciplinario. Cada caso puede ser individualizado de acuerdo a la situación clínica, tamaño y localización del tumor, si es unilateral o bilateral y si existe enfermedad extraocular.

Las modalidades de tratamientos utilizadas son: enucleación, radioterapia externa, placas esclerales de irradiación (braquiterapia), fotocoagulación, crioterapia, quimioterapia y termofotocoagulación transpupilar. En algunos casos es necesario combinar los tratamientos para tratar de controlar la enfermedad.

Enucleación

Cada día se trata de realizar menos enucleaciones, pero está indicada en aquellos casos en los cuales no existe posibilidades de preservación de la visión.

Indicaciones de la enucleación:

- Retinoblastoma unilateral con ojo ciego.
- Retinoblastoma bilateral con ambos ojos ciegos.
- Retinoblastoma uni o bilateral, con glaucoma secundario o rubeosis del iris.
- Recurrencia local, no controlada con otras terapias conservadoras.

Exenteración

Cada vez es menos frecuente la realización de esta cirugía. Consiste en la remoción del globo ocular, músculos extraoculares, párpado, nervios y grasa orbitaria. Está indicada cuando hay extensión del tumor hacia la órbita a través del globo ocular y en caso de recurrencia orbitaria post-enucleación.

Crioterapia

Es un método efectivo en el manejo de casos muy seleccionados de pequeños retinoblastomas. Está indicada en tumores localizados cerca de la ora serrata, menores de 3,5 mm de diámetro y de 2 mm de espesor. Se aplica bajo anestesia, general con pupila dilatada y se controla con oftalmoscopia indirecta. Se aplica por tres ocasiones y se puede repetir a la tercera o cuarta semana.

Fotocoagulación

También está indicada en casos de tumores pequeños, y puede realizarse como tratamiento primario o complementario de la radioterapia o crioterapia. Se realiza bajo anestesia general y con pupila dilatada, utilizando láser argón; se rodea el tumor con dos hileras, para ocluir los vasos nutricios. Puede ser necesario repetirla a las 4 o 6 semanas, completando dos o tres sesiones. Se sugiere utilizar láser cuando el tumor es menor de 4 diámetros papilares (6 mm) y con 2 mm de espesor. No se puede aplicar en los tumores

que estén cerca de la ora serrata o cuando estén en el área foveolar, porque producen marcada disminución de visión.

Terapia subconjuntival

Se han llevado a cabo estudios fase I/II para evaluar la eficacia y la toxicidad de derivados de platino usados en inyección subconjuntival, para tratamiento de retinoblastoma intraocular. Sin embargo, se necesitan estudios adicionales y un período de seguimiento más largo, especialmente para determinar el riesgo de atrofia óptica.

RADIOTERAPIA

Placa Radioactiva (Co⁶⁰, Ir¹⁹², Ru¹⁰⁹, I¹²⁵)

Está indicada en:

Tumores solitarios de 6 a 15 mm de diámetro, con menos de 10 mm de espesor, ubicados a más de 3 mm del disco óptico o la fovea.

En dos lesiones pequeñas cubiertas por una placa.

Recaída local después de otra terapia conservadora.

Siembras vítreas pequeñas sobre el ápex.

Técnicas

Las placas de Co⁶⁰ son de tamaños estándar y su relativa vida media de 5 años permite su utilización por varios años. La alta energía y la amplitud de su curva de isodosis garantiza que todo el espesor del tumor infiltrante pueda ser tratado. Sin embargo, la protección de los tejidos normales adyacentes es imposible.

Las placas de I¹²⁵ pueden ser elaboradas para cada caso, con efectiva protección de las estructuras normales y mínima exposición del personal.

Dosis 40 50 Gas base.

100 120 Gas ápex.

Nota: El INC no cuenta con estas placas y, por lo tanto, carece de experiencia con su uso.

Radioterapia externa

Objetivo	Tratar toda la retina Evitar el ojo contralateral Limitar la dosis a tejido normal Dosis homogéneas y tumoricidas a retina y vítreo Células retinianas con potencial neoplásico Siembras vítreas
Indicaciones	Retinoblastoma multifocal Compromiso de mácula o nervio óptico Tumores grandes Compromiso vítreo

Técnica	Campo lateral directo Campo anterior directo Hemibloqueo lateral Campo anterior y lateral
Dosis	1,8 – 2,0 Gy, 5 días por semana, dosis total 45 Gy. En tumores grandes con compromiso vítreo, la dosis se aumenta a 50 Gy.

Radioterapia postoperatoria

Compromiso del nervio óptico.
Extensión estraescleral.
Procedimiento quirúrgico intraocular.
Dosis 45 – 60 Gy.

QUIMIOTERAPIA

La quimioterapia, que incluye ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, derivados del platino y epipodofilotoxinas, ha demostrado su utilidad en la enfermedad extraocular. Sin embargo, se está utilizando cada vez más en niños con retinoblastomas intraoculares, en un intento por preservar la visión y eliminar el uso de la radioterapia externa.

La quimioterapia está indicada en los siguientes casos:

1. Como tratamiento citorreductor, en tumores intraoculares con visión potencial.
2. En enfermedad extraocular.
3. En recurrencia local.
4. En enfermedad metastásica.

Tratamiento de enfermedad Intraocular sin visión potencial

Los pacientes con enfermedad intraocular sometidos a enucleación que tengan tumor más allá de la lámina cribosa o una longitud del nervio óptico menor o igual a 5 mm, podrán dejarse en vigilancia postenucleación sin recibir quimioterapia o recibir 10 ciclos de quimioterapia con intervalos de 21 días, según la recuperación hematológica así:

Ciclofosfamida: 1 g/m²/día o 30 mg/kg en menores de 10 kg de peso, el día uno de tratamiento, IV

Mesna: 1 g/m² después de aplicada la ciclofosfamida

VCR: 0,05 mg/kg/día 1 de tratamiento, IV

Administrar líquidos IV con DAD 5% 2:1 con solución salina normal 10 ml/kg hora dos una hora antes de la quimioterapia y cinco horas después.

Tratamiento de enfermedad intraocular con visión potencial

Bajo riesgo

Tumores unilaterales Resse-Ellsworth V, recibirán 2 ciclos de quimioterapia con intervalos de 21 días o según recuperación hematológica, con carboplatino 540 mg/m² (en menores de 10 Kg de peso, 18 mg/kg) el día uno de tratamiento. Posteriormente, se

realiza examen oftalmológico bajo anestesia general, para evaluar respuesta a quimioterapia. En caso de respuesta parcial (más de 50% de reducción tumoral) que permita tratamiento local (crioterapia o fotocoagulación), se aplica de inmediato, continuando con la quimioterapia hasta completar 6 ciclos.

Si la respuesta parcial no es satisfactoria para iniciar tratamiento local (menos del 50% de reducción tumoral), se continúa con el esquema de alto riesgo con carboplatino 540 mg/m² (en menores de 10 kg de peso, 18 mg/kg.) el día uno de tratamiento y Etopósido 100 mg/m² los días 1, 2 y 3 de tratamiento (en menores de 10 kg de peso 3.3 mg/kg día) hasta un máximo de 6 ciclos, con valoración oftalmológica bajo anestesia general cada 2 ciclos, para definir la administración de tratamiento local en el momento que, a criterio del oftalmólogo, sea conveniente.

La enfermedad progresiva

Se maneja como en recaída.

En caso de llegar a enucleación, se congelará material para estudio de biología molecular y genética.

Alto riesgo

Tumores intraoculares bilaterales Resse-Ellesworth IV, V o tumores en pacientes con ojo único, deben recibir 2 ciclos de quimioterapia con intervalo de 21 días o según recuperación hematológica así:

Carboplatino: 540 mg/m², día 1 (en menores de 10 kg de peso, 18 mg/kg)
Etoposido: 100 mg/m², días 1, 2 y 3 (en menores de 10 kg de peso, 3,3 mg/kg día)

El etopósido debe ser diluido en solución salina normal, a razón de 0.5 mg/ml y administrado en infusión de una a dos horas.

Posteriormente, valoración oftalmológica para determinar aplicación de tratamiento local.

En caso de respuesta parcial que permita tratamiento local (crioterapia o fotocoagulación), aplicar de inmediato, continuando con la quimioterapia hasta completar 6 ciclos.

En casos de respuesta parcial, pero insuficiente para iniciar tratamiento local se continúa la misma quimioterapia hasta completar 6 ciclos, máximo, con valoración oftalmológica bajo anestesia general cada 2 ciclos para definir la administración de tratamiento local, en el momento que, a criterio del oftalmólogo, sea conveniente.

La enfermedad progresiva se trata como recaída.

Tratamiento de tumores extraoculares

Se clasifican de acuerdo a estadificación de CCG.

Enfermedad en Estado I: Se aplican 6 ciclos de quimioterapia con intervalos de 21 días o según recuperación hematológica, sin radioterapia.

Carboplatino 540 mg/m² día1 (en menores de 10 kg de peso, 18 mg/kg)
Etoposido 100 mg/m² días 1, 2 y 3 (en menores de 10 kg de peso, 3,3 mg/kg día)

Enfermedad estado II y III: Deben recibir 6 ciclos de quimioterapia con carboplatino y etopósido, en las mismas dosis que para el Estado I, con intervalos de 21 días o según recuperación hematológica, con radioterapia externa a órbita y trayecto del nervio, incluyendo el quiasma óptico, 4500 cGy inmediatamente después de la enucleación.

Enfermedad estado IV y V: Los tumores metastásicos deben recibir después de la enucleación carbopaltino más etopósido, alternando cada 21 días con vincristina, ciclofosfamida y doxorubicina.

Carboplatino	540 mg/m ² , día1 (en menores de 10 kg de peso, 18 mg/kg) IV
Etopósido	100 mg/m ² , días 1, 2 y 3 (en menores de 10 kg de peso 3,3 mg/kg día) IV
Vincristina	0.05 mg/kg, día 1, IV de tratamiento
Ciclofosfamida	40 mg x kg día, 1, IV de tratamiento
Doxoubicina	0,67 mg x kg, días 1, 2 y 3, IV de tratamiento.

Si después del cuarto ciclo se encuentra respuesta parcial o completa, los pacientes son candidatos a trasplante de médula ósea.

Los pacientes en Estado IV deben recibir radioterapia craneoespinal.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. ABRAMSON DH, FRANK CM, DANKER IJ. A phase I/II study of subconjunctival carboplatin for intraocular retinoblastoma. *Ophthalmology* 106:1947-9, 1999.
2. BERNAL JF, ZAPATA J, LÓPEZ VILLEGAS A, GARCÍA C. Retinoblastoma. Estudio epidemiológico y clínicopatológico de 40 casos (1956-1970) *Acta Med Valle* 2:148, 1972.
3. BISHOP JO, MADSON EC. Retinoblastoma. Review of the current status. *Surv Ophthalmol* 19:342, 1975.
4. BLANQUET V, TURLEAU C, GROSS-MORAND MS, ET AL. Spectrum of germline mutations in de RB1 gene: a study of 232 patients with hereditary and non hereditary retinoblastoma. *Human Molec Genet* 4:383,1995.
5. DONOSO LA, SHIELDS JA: Intracranial malignancy in patients with bilateral retinoblastoma. *Retina* 1:67-74, 1981.
6. DONALDSON SS, EGBERT PR, Newshan I and Cavenee WK. Retinoblastomy. In: Pizzo PA and Poplack DG (eds) *Principles and practice of pediatric oncology*. Philadelphia, JB Lippincott company 6999-715, 1997.
7. FOLBERG R, CLEASBY G, FLANAGAN JA, ET AL. Orbital leiomyosarcoma after radiation therapy for bilateral retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 101:1562, 1083.
8. GALLIE LB. Predictive testing for retinoblastoma comes of age. *Am J Human Genet* 61:279, 1997.
9. JAKOBIEC FA, TSO MOM, ZIMMERMAN LE, DANIS P. Retinoblastoma and intracranial malignancy. *Cancer* 39:2048, 1997.
10. LOHMAN DR, GENECK M, BRANDT B, ET AL. Constitutional RB1-gene mutation in patients with isolated unilateral retinoblastoma. *Am J Human Genet* 61:282, 1997.
11. SHIELDS CL, SHIELDS JA, NEEDLE M, ET AL. Combined chemoreduction and adjuvant treatment for intraocular retinoblastoma. *Ophthalmology* 104:2101, 1997.
12. SHIELDS CL; SHIELDS JA. Recent developments in the management of retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 36:8, 1999.
13. SIPPET KC, FRAIOLI RE, SMITH GD, ET AL. Frequency of somatic and germ-line mosaicism in retinoblastoma: implications for genetic counseling. *Am J Hum Genet* 62:610, 1998.

14. VOGEL F. Genetics of retinoblastoma *Human Genet.* 52:1, 1979.
15. YUNIS JJ, RAMSAY N. Retinoblastoma and subband deletion of chromosome 13. *Am J Dis Child* 132:161, 1978.
16. ZIMMERMAN LE, BURNS RP, WANKUM G, ET AL. Trilateral retinoblastoma: ectopic intracranial retinoblastoma associated with bilateral retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 19:310, 1982.

PEDIATRIA

- Enfermedad de Hodgkin en la infancia y adolescencia
- Leucemia linfoblástica aguda en niños
- Tumor de Wilms

ENFERMEDAD DE HODGKIN EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA

INCIDENCIA Y ETIOLOGÍA

Las características de la enfermedad de Hodgkin en la infancia son similares a las del adulto, excepto que en los niños tiene un mejor pronóstico, con supervivencia más larga, posiblemente relacionado con la menor incidencia de formas histológicas de mal pronóstico, como la depleción linfocitaria. Tiene una presentación bimodal, con una mayor incidencia en la adolescencia y otra, en la edad adulta. Existe creciente evidencia sobre el papel que desempeña el virus de Epstein-Barr (EBV) en la patogénesis de la enfermedad de Hodgkin, especialmente en niños menores de 10 años. El EBV puede encontrarse tanto en las células típicas como atípicas de Reed-Sternberg, especialmente en aquellos pacientes portadores del subtipo "celularidad mixta".

La incidencia de enfermedad de Hodgkin varía entre 0,7 a 3,2 casos nuevos por año por cada 100.000 niños menores de 15 años. En los países en vía de desarrollo se presenta con mayor frecuencia en niños menores de 5 años. En Colombia, según el último informe del registro poblacional de Cali, la incidencia de Hodgkin es de aproximadamente 20x1.000.000 de habitantes menores de 15 años, ocupando el tercer lugar en frecuencia después de la leucemia aguda y los linfomas no Hodgkin. En el Instituto Nacional de Cancerología ocupa el cuarto lugar, después de leucemias, linfomas no-Hodgkin y osteosarcoma, encontrándose en promedio 20 casos nuevos por año. En la experiencia del servicio de Oncología Pediátrica del INC, en una revisión que se realizó entre enero 1988 y diciembre 1996, se analizaron 115 casos nuevos en niños con edades entre 2 a 16 años con una media de 9 años. La relación de hombre a mujeres fue 2,3: 1,0.

CLASIFICACIÓN CLÍNICA

Clasificación de Ann Arbor

ESTADO	DESCRIPCIÓN
I	Compromiso de una región ganglionar (I) o de un órgano o sitio extra-linfático (IE)
II	Compromiso de dos o más regiones ganglionares, en el mismo lado del diafragma (II) o compromiso localizado de un órgano o sitio extra-linfático con una o más regiones ganglionares del mismo lado del diafragma (IIE)
III	Compromiso de regiones ganglionares en ambos lados del diafragma (III), las cuales pueden estar acompañadas de compromiso de bazo (IIIS) o por compromiso localizado de un órgano o sitio extra-linfático (IIIE) o de ambos (IIISE)
IV	Diseminación o compromiso difuso de uno o más órganos o tejidos extra-linfáticos, con o sin compromiso de ganglios linfáticos

La presencia de fiebre de 38°C o más en tres días consecutivos, sudoración profusa en la noche o pérdida de peso corporal inexplicable de 10% o más, en los últimos 6 meses antes del ingreso, se indica con el sufijo B (sintomático) y su ausencia con el sufijo A (asintomático).

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA

De acuerdo con la lista de neoplasias linfoides reconocida por el grupo de estudio internacional de linfomas, se clasifica en:

1. Predominio linfocítico.
2. Esclerosis nodular.
3. Celularidad mixta.
4. Depleción linfocitaria
5. Entidad provisional: enfermedad de Hodgkin rica en linfocitos.

INC	N°	%
Celularidad mixta	25	21,7
Depleción linfocitaria	1	0,9
Esclerosis nodular	76	66,1
Predominio linfocítico	8	7,0
No clasificados	5	4,3
TOTAL	115	100

DIAGNÓSTICO

1. **Examen físico** que incluya medición cuidadosa de los ganglios aumentados de tamaño.
2. **Exámenes de laboratorio:**
 - Cuadro hemático, con velocidad de sedimentación y recuento de plaquetas.
 - Prueba de Coombs directo, si se sospecha anemia hemolítica.
 - Transaminasas, bilirrubinas, fosfatasa alcalina, electrolitos séricos, nitrógeno uréico y creatinina.
 - Examen de orina.
 - Serología para hepatitis B y C.
 - Pruebas de función tiroidea, para aquellos pacientes que deban ser sometidos a radioterapia sobre la región cervical (T4, TSH, LH, FSH).
 - Serología para EBV (opcional, si hay recurso disponible).
3. **Imágenes diagnósticas**

Aún existe controversia sobre cual debe ser la elección del mejor método imagenológico para definir la extensión de la enfermedad más allá del primario. Los siguientes estudios son recomendados en la mayoría de los pacientes.

- Ecografía abdomino – pélvica
- Radiografía simple de tórax PA y lateral.
- TAC toracoabdominal y de pelvis.
- Gamagrafía con galio (de utilidad en el seguimiento posterior del paciente con diagnóstico confirmado, donde su positividad eleva el índice de sospecha de persistencia de enfermedad residual).
- La resonancia magnética es una herramienta efectiva para evaluar las estructuras intratorácicas, siendo de utilidad en la planeación del tratamiento de radioterapia y la delimitación de su extensión. Es menos útil para evaluar el parénquima pulmonar que el TAC de tórax con diagnóstico confirmado, donde su positividad eleva el índice de sospecha de persistencia de enfermedad residual. Su utilidad en abdomen está por definirse.
- La linfangiografía ha caído en desuso por lo dispendioso del procedimiento y por la necesidad de sedación prolongada y aun de anestesia general en los niños de menor edad. Por lo demás, mediante la linfangiografía no se visualizan todos los ganglios linfáticos intraabdominales abdominales, especialmente aquellos del hilio esplénico, de la porta-hepatitis y del mesenterio.

Biopsia ganglionar (escisional)

Debe realizarse como un procedimiento programado y bajo anestesia general. **La incisión quirúrgica debe ser lo suficientemente amplia para permitir la escisión cuidadosa de la totalidad del ganglio, conservando su arquitectura.** Una vez obtenida la muestra, se cortará en dos mitades y una de ellas a su vez en otras dos y luego se toman de improntas en láminas portaobjeto. Un fragmento se envía en solución salina para estudio anatomopatológico, avisando previamente a dicho departamento sobre el procedimiento a realizar; otro fragmento se coloca en caja de Petri para ser enviado al laboratorio de inmunología y finalmente el último se guarda en solución, para estudio molecular y remisión al laboratorio de genética.

Biopsia de médula ósea bilateral

Está indicada en estados III y IV y para aquellos pacientes con síntomas B en el momento del diagnóstico. El procedimiento se recomienda realizarlo simultáneamente con la biopsia ganglionar. Dada la baja frecuencia de hallazgos anormales en pacientes con estados I y IIA, no es indispensable la práctica de este procedimiento. El aspirado de médula ósea no es adecuado para el estudio de enfermedad de Hodgkin.

Laparomotía exploradora

En los años 1970 fue recomendada como parte de la estadificación de todo paciente diagnosticado con enfermedad de Hodgkin, para definir con exactitud los campos a tratar con radioterapia. Desde 1980, debido a los avances en la tecnología de las imágenes diagnósticas y al incremento en la utilización de tratamiento sistémico para la mayoría de los niños, la confirmación microscópica en la enfermedad infradiafragmática es menos importante. Además, con el reconocimiento de las complicaciones secundarias a la cirugía y a la esplenectomía, la laparotomía exploradora hoy es frecuentemente sustituida por

la estadificación clínica, quedando indicada exclusivamente en niños en quienes los resultados pudieran alterar significativamente el plan de tratamiento.

En nuestra institución no realizamos laparotomía exploradora para diagnóstico, puesto que la modalidad de tratamiento incluye siempre quimioterapia sistémica y radioterapia a campos comprometidos.

TRATAMIENTO

El tratamiento para la enfermedad de Hodgkin en niños puede incluir radioterapia, quimioterapia o modalidad de terapia combinada. En la actualidad, el uso combinado de dosis bajas de radioterapia y quimioterapia de múltiples agentes ha sido extremadamente efectivo, con tasas de curación a largo término que llegan hasta un 90%. Esta modalidad se ha convertido en el estándar actual de manejo para la enfermedad de Hodgkin en niños, con miras a reducir las secuelas para pacientes que están en crecimiento y desarrollo activos.

Desde hace 2 décadas, según la literatura internacional, ha habido numerosas alternativas terapéuticas con relación a la quimioterapia. En el Instituto Nacional de Cancerología empleamos desde hace cerca de 10 años el esquema OPPA.

OPPA

- Vincristina: 1,5 mg/m² IV, días 1, 8 y 15 de tratamiento (máximo 2 mg).
- Prednisona: 40 mg/m² VO, días 1 a 14 de tratamiento.
- Procarbazina: 100 mg/m² VO, días 1 a 14 de tratamiento (máximo 150 mg).
- Doxorubicina: 40 mg/m² IV, días 1 y 15 de tratamiento.

COPP

- Ciclofosfamida: 750 mg/m² IV, días 1 y 8 de tratamiento.
- Vincristina: 1,5 mg/m² IV, días 1, 8 y 15 de tratamiento.
- Prednisona: 40 mg/m² VO, días 1 a 14 de tratamiento.
- Procarbazina: 100 mg/m² VO, días 1 a 14 de tratamiento (máximo 150 mg).

Estado I - IIB

Cuatro ciclos de OPPA o dos ciclos OPPA y dos ciclos COPP. Todos con radioterapia sobre campos comprometidos. (2000-2500 cGy).

En menores de 6 años: dos ciclos OPPA y dos ciclos COPP, sin radioterapia.

Estados IIIA - IVB

Tres ciclos de OPPA y tres ciclos de COPP. Todos con radioterapia sobre campos comprometidos (2000-2500 cGy).

En menores de 6 años se dan tres ciclos de OPPA y tres ciclos de COPP, sin radioterapia.

Radioterapia en campos comprometidos

El conocimiento de un patrón de diseminación a ganglios por vecindad fue la base para el desarrollo del tratamiento con radioterapia a campos extendidos, con dosis que oscilan entre 3500 a 4500 cGy, dadas en un período de 3½ a 4 semanas. Estas dosis son recomendadas en pacientes adolescentes que tengan desarrollo completo, o sea niños mayores de 15 años.

Los efectos secundarios a la radioterapia como atrofia de tejidos blandos, detención del crecimiento óseo en niños que no han completado su desarrollo, cardiotoxicidad y segundas neoplasias, han conducido al diseño de estrategias con modalidades combinadas que permiten reducir la dosis y los tamaños de los campos de radioterapia.

Nuestra estrategia de tratamiento incluye la aplicación de radioterapia de consolidación en campos comprometidos, con una dosis entre 2000 y 2400 cGy, en fraccionamientos de 180 a 200 cGy diarios durante 5 días a la semana, al finalizar la quimioterapia.

En pacientes con compromiso de mediastino, por considerarlos de alto riesgo de cardiotoxicidad por quimioterapia y radioterapia, se sugiere:

- Administración de cardioprotección (dexrazoxane, ICRF-187) a una dosis de 10 veces la dosis de antraciclina aplicada. La Sociedad Americana de Oncología clínica no incluyó, dentro las guías para el uso de agentes citoprotectores, la recomendación de dexrazoxane en el tratamiento de las neoplasias pediátricas, ya que no se encontró suficiente evidencia de su eficacia.

PRONÓSTICO

Los esquemas contemporáneos de tratamiento producen una supervivencia entre 70 y 90% en pacientes con estados avanzados y entre 85 y 100% en pacientes con enfermedad localizada.

La supervivencia libre de enfermedad en pacientes con enfermedad extraganglionar también es buena, siendo reportada del orden de 60 a 80%.

En el Servicio de Oncología Pediátrica del Instituto Nacional de Cancerología, desde 1987 se viene utilizando la modalidad combinada de tratamiento, obteniendo una supervivencia global del 90%, en estados tempranos de pronóstico favorable.

SEGUIMIENTO

Dado que los tratamientos empleados se asocian con secuelas a largo plazo, es preciso realizar controles estrictos, teniendo esto en cuenta.

Las secuelas tardías del tratamiento de la enfermedad de Hodgkin en niños se registran con mayor frecuencia, a medida que aumenta la proporción de sobrevivientes. Las segundas neoplasias, particularmente la leucemia mieloide aguda, son complicaciones bien documentadas en la literatura para quienes fueron tratados por enfermedad de Hodgkin en la niñez, y existe un riesgo para esta neoplasia que puede llegar al 1% por año durante los primeros 10 años de haber finalizado tratamiento.

También hay un riesgo incrementado para desarrollar otros tumores sólidos. Los linfomas no Hodgkin han sido reportados hasta en un 4% de pacientes luego de finalizar

tratamiento; estos no siempre aparecen con relación al área irradiada y su riesgo aumenta con la edad y pueden aparecer tan tardíos como hasta 10 años después de finalizar tratamiento.

Otros efectos tardíos incluyen: retardo pondoestatural secundario a radioterapia, azoospermia o amenorrea después de quimioterapia y falla ovárica en aquellas niñas que recibieron irradiación a los ovarios. La radioterapia también ha contribuido al desarrollo de alteraciones cardíacas, particularmente enfermedad coronaria y enfermedad pulmonar de tipo restrictivo. Adicionalmente, la utilización de bleomicina y antraciclinas pueden causar fibrosis pulmonar y daño cardíaco respectivamente.

Al final del tratamiento se solicitan:

- Radiografía del tórax (PA y lateral), ecografía abdominopélvica.
- En los pacientes con enfermedad mediastinal o infradiafragmática se solicita TAC toraco-abdominal al finalizar el tratamiento.
- Si la gamagrafía con galio fue positiva en el momento del diagnóstico, se solicita al final del tratamiento.
- T4 y TSH en todos los pacientes que hayan recibido radioterapia en cuello. En adolescentes se solicita además LH, FSH.
- Perfil serológico de hepatitis B y C.
- Valoración cardiológica con ecocardiografía o fracción de eyección ventricular izquierda por medicina nuclear.

En controles posteriores:

- Radiografía del tórax (PA y lateral) cada 3 meses durante el primer año, en aquellos con compromiso mediastinal en el momento del diagnóstico.
- Ecografía abdomino-pélvica cada 3 meses durante el primer año, en los pacientes con compromiso infradiafragmático al diagnóstico.
- TAC tóraco-abdominal en caso de sospecha de recaída.
- T4, TSH y ecografía de tiroides cada año, en los pacientes que recibieron radioterapia en cuello.
- Valoración endocrinológica dos veces al año.
- Espermograma en los adolescentes, que se repetirá al año de acuerdo a los resultados.
- Valoración cardiológica cada año.

El seguimiento post-tratamiento es de suma importancia en estos niños. Es de consideración cuidadosa en la elección del tratamiento definitivo hacer un balance entre la eficacia y los riesgos asociados. El objetivo primordial en estos niños debe ser la mayor tasa de curación con mínima morbilidad y la más alta calidad de vida.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. BHATIA S, ROBINSON L, OBERLIN O, ET AL. Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *New Eng J Med* 334:745, 1996.
2. CARBONE PP, KAPLAN HS, HUSSKOFF K, ET AL. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 31:1860, 1971.

3. CORREA P, O'CONNOR GT. Epidemiologic patterns of Hodgkin's disease. *Int J Cancer* 8:192, 1971.
4. HEIKENS J, BEHRENDT H, ADRIAANSE R, AND BERGHOUT A. Irreversible gonadal damage in male survivors of pediatric Hodgkin's disease. *Cancer* 78:2020, 1996.
5. HUDSON MM AND DONALSON S. Treatment of pediatric Hodgkin's lymphoma. *Sem Hematol* 36:313, 1999.
6. HUDSON MM, GREENWOLD C, THOMPSON E, ET AL. Efficacy and toxicity of multiagent chemotherapy and low-dose involved field radiotherapy in children and adolescents with Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 11:100, 1993.
7. KHAN G AND COATES PJ. The role of Epstein-Baar virus in the pathogenesis of Hodgkin's disease. *J Pathol* 174:149, 1994.
8. LEVENTHAL BG AND DONALDSON SS. Hodgkin's disease. In: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Pizzo PA and Poplack DG (eds). JB Lippincott Company. Philadelphia 577, 1993.
9. LEVITT SH, LEE CK, AEPPLI D, ET AL: The role of radiation therapy in Hodgkin's Disease. *Cancer* 70:693, 1992.
10. LUKES RJ, AND BUFIER JJ. The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 26:1063, 1996.
11. OBERLIN O, LEVERGER G, PACQUEMENT H, ET AL. Low-dose radiation therapy and reduced chemotherapy in childhood Hodgkin's disease: the experience of the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 10:1602, 1992.
12. RANEY RB. Hodgkin's disease in childhood: A review. *J Pediatr Hematol Oncol* 19:502, 1997.
13. ROSENBERG SA. Classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 84:1359, 1994.
14. SCHELLONG G, BRÄMSWIG JH, HÖRNIG-FRANZ I, ET AL. Hodgkin's disease in children: combined modality treatment for stages IA, IB, and IIA. Results in 356 patients of the German Austrian Pediatric Study Group. *Ann Oncol* 5 (Suppl. 2):113, 1994.
15. SCHELLONG G, BRÄMSWIG JH, HÖRNIG-FRANZ I, ET AL. Treatment of children with Hodgkin's disease. Results of the German Pediatric Oncology Group. *Ann Oncol* 3 (Suppl. 4):73, 1992.
16. SCHELLONG G, POTTER R, BRÄMSWIG J, ET AL. High cure rates and reduced long term toxicity in pediatric Hodgkin's disease. The German-Austrian multicenter trial DAL-HD 90. *J Clin Oncol* 17:3736, 1999.
17. TERSELICH G. Enfermedad de Hodgkin en la infancia. Resultados con tratamiento combinado de OPPA con radioterapia. *Rev Col Cancerol* 3:7, 1999.
18. HESLEY ML, SCHUCHTER CL, MEROPOL NJ, ET AL. American Society of Clinical Oncology, clinical practice guidelines for the use of chemotherapy an radiotherapy protectants. *J Clin Oncol* 17; 3333. 2000.

LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA EN NIÑOS

ASPECTOS GENERALES

Es un grupo de enfermedades heterogéneas que alteran la médula ósea y se caracterizan por proliferación desordenada y rápida de células linfoides inmaduras que invaden diferentes órganos y tejidos.

Hace tan sólo 20 años, en más del 80% de los niños, la enfermedad tenía un resultado fatal dentro de los seis meses siguientes al diagnóstico. Sin embargo, hoy en día, con los modernos conceptos de quimioterapia intensiva y medidas de soporte, 50 a 75% de los pacientes logran una supervivencia superior a 5 años. En contraste, solamente 30-40% de los adultos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) son curados. Esta discrepancia puede ser atribuida, en parte, a la alta frecuencia de anomalías genéticas adversas en la LLA del adulto.

Incidencia

Es la enfermedad maligna más frecuente en niños, correspondiendo al 25 a 30% de todos los tipos de cáncer pediátrico.

De acuerdo a los registros internacionales, se presenta con una incidencia anual de 3.5 casos nuevos por cada 100.000 niños menores de 15 años, con su más alta frecuencia en varones entre los 2 y 5 años. La LLA constituye el 75% de todas las leucemias agudas en los niños.

ETIOLOGIA Y FACTORES EN LA PATOGENESIS

La última causa que desencadena la LLA es aún desconocida. La LLA puede ser el resultado de un proceso de múltiples pasos, que lleva finalmente a la transformación maligna de la célula linfóide. Se consideran factores probablemente relacionados a su patogénesis, los siguientes:

- **Radiación ionizante**, observada en los sobrevivientes a explosiones atómicas durante la segunda guerra mundial o en personas expuestas a radiación ionizante con finalidad terapéutica.
- **Exposición a agentes químicos**, evidenciada en personas expuestas a terapia con agentes alquilantes o en contacto cercano con herbicidas y pesticidas o padres expuestos a contaminantes químicos y metales pesados.
- **Anormalidades cromosómicas estructurales** como trisomía 21 (síndrome de Down), síndrome de Bloom, anemia de Fanconi y ataxia-telangiectasia. Otras condiciones genéticamente determinadas, asociadas con la LLA son: agamaglobulinemia, síndrome de Shwachmann, síndrome de Blackfan-Diamond, síndrome familiar de monosomía 7, síndrome de Li Fraumeni y neurofibromatosis.
- **Gemelos idénticos**. Se ha estimado que un gemelo tiene 20% de riesgo de contraer leucemia si el otro gemelo desarrolla la enfermedad durante los primeros 5 años de vida.

- **Infecciones virales.** No ha sido documentada la asociación entre infecciones virales de la infancia y la ocurrencia del LLA. El virus de Epstein-Barr está asociado con el desarrollo de linfoma de Burkitt y de LLA subtipo L3, que se caracteriza por las translocaciones citogenéticas t (8,14) t (2,8) y t (8,22).
- **El virus del síndrome leucemia-linfoma de células T** en humanos (HTLV-I y HTLV II) es un retrovirus identificado en casos de LLA en adultos, pero su búsqueda ha sido infructuosa en niños.
- **La incidencia de leucemia en hermanos** de pacientes con esta enfermedad puede ser entre dos a cuatro veces mayor que la de la población general, según algunos registros epidemiológicos.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Su presentación clínica está determinada por los efectos hematológicos originados por el compromiso de las células blásticas que reemplazan la proliferación de las líneas celulares normales en la médula ósea, llegando a ser del orden de 2×10^{11} a 2×10^{12} células malignas al momento del diagnóstico. Las manifestaciones clínicas más sobresalientes son: anemia, leucopenia o leucocitosis, neutropenia y trombocitopenia, que se manifiestan con palidez, taquicardia, disnea, falla cardiaca congestiva, fiebre, ulceración de mucosa oral, infección, petequias, equimosis, sangrado en mucosas, piel u órganos internos.

En ocasiones se observan otros signos o síntomas generales tales como fiebre, que puede ocurrir en un 60% de los niños, cansancio y fatiga fácil en aproximadamente la mitad de los pacientes y palidez en cerca de 40%. En la mayoría, la historia clínica es de corta duración, algunos días o semanas, y solamente en una minoría es de meses.

Existen otras manifestaciones originadas por el compromiso tumoral del sistema linfoide, como la invasión de los ganglios linfáticos, expresada por linfadenopatías y el compromiso visceral que se evidencia por hepato y esplenomegalia. El compromiso ganglionar a nivel mediastinal ocasiona compresión del sistema cardiovascular, originando lo que conocemos como **síndrome compresivo de vena cava superior**, un cuadro de emergencia clínica que requiere atención inmediata con medidas de soporte, trabajo diagnóstico inmediato e inicio precoz del tratamiento. Esta presentación clínica es más frecuente en pacientes adolescentes y en niños con leucemia linfoblástica aguda de células T. Es conocido como el **síndrome leucemia- linfoma**.

Otras manifestaciones de compromiso extra-medular son la invasión del sistema nervioso central, como expresión del compromiso meníngeo por células blásticas de leucemia, que ocurre en menos del 5% de los niños en el momento del diagnóstico y se manifiesta por compromiso de pares craneales. El compromiso testicular se observa en el 2% de los niños varones en la consulta de primera vez y se evidencia por aumento del volumen testicular, usualmente sin dolor. El priapismo que es raro, parece ser causado por compromiso de raíces nerviosas sacras u obstrucción mecánica del cuerpo cavernoso y las venas dorsales del pene, por infiltración leucémica o por leucoestasis sanguínea.

El compromiso de los ovarios ocurre con menor frecuencia como manifestación inicial y puede ser identificado mediante estudios de imágenes diagnósticas, tales como la ecografía abdominal y pélvica.

El compromiso renal se manifiesta a veces por hematuria, hipertensión y falla renal, siendo más frecuente en los niños con síndrome leucemia-linfoma o con compromiso ganglionar retroperitoneal extenso.

El dolor óseo está presente en más de un 25% de los pacientes y es el resultado de la infiltración directa del periostio, de infartos óseos o de la expansión de la cavidad medular por las células leucémicas.

El compromiso de piel es más común en la leucemia neonatal.

La causa de muerte antes o al momento del diagnóstico es usualmente debida a hemorragia intracerebral, septicemia o paro cardiorespiratorio, por obstrucción de la cava superior.

Dentro de los hallazgos de autopsia, más de la mitad de los pacientes han demostrado compromiso cardíaco, pero menos de 5% de los casos presentan síntomas dados por infiltración o hemorragia del miocardio o del pericardio. También los pulmones pueden estar involucrados, debido al infiltrado leucémico o presencia de hemorragia.

CLASIFICACIÓN Y PATOLOGÍA

La leucemia aguda debe clasificarse sobre una base morfológica, hallazgos citoquímicos, inmunológicos, citogenéticos y moleculares. Es lo que internacionalmente se conoce como la clasificación MIC.

Morfología

El diagnóstico de LLA, debe ser establecido más allá de cualquier duda, a causa de las implicaciones terapéuticas, que en algunas ocasiones pueden poner en peligro la vida.

En el 90% de los casos el diagnóstico de LLA es fácil y es realizado sobre láminas de aspirado de médula ósea o improntas de biopsia de médula ósea.

Hallazgo Citológico	L1	L2	L3
Tamaño celular	Pequeño	Grande, heterogéneo	Grande, heterogéneo
Cromatina nuclear	Homogénea	Variable	Fina y homogénea
Tamaño nuclear	Regular, intervención ocasional	Irregular, indentado	Regular, redondo u oval
Núcleo	No visible o pequeño	Uno o más presentes	Prominente, 1 o más vesiculares
Cantidad de citoplasma	Escasa	Variable	Moderadamente abundante
Basofilia citoplasmática	Leve a moderada	Variable	Muy profunda
Vacuolas citoplasmáticas	Variable	Variable	Prominente

Citoquímica

Las siguientes coloraciones se consideran positivas, cuando se presentan en un porcentaje mayor al 3%:

Reacción de coloraciones no enzimáticas

PAS, presente como gránulos gruesos o en bloque.
Negro Sudán, negativo

Reacción de coloraciones enzimáticas

Mielo-peroxidasa, negativa
Fosfatasa alcalina, normal

Estearasas, Naftol D cloroacetato, negativa.
Alfa Naftil acetato, variable negativa o débilmente positiva.

Fosfatasa ácida Positiva en leucemia linfoide aguda de linaje T, en patrón leucocitaria granular fino paranuclear.

Pruebas básicas de laboratorio para el trabajo de diagnóstico de leucemias agudas en niños

- Evaluación morfológica del aspirado de médula ósea, frotis de sangre periférica e improntas de biopsia de médula ósea, además del estudio histopatológico de la biopsia de médula ósea.
- Reactividad citoquímica en láminas de aspirado de médula ósea o improntas de biopsia de médula ósea, siendo rutinaria en el INC la realización de las coloraciones de:
 - Fosfatasa ácida leucocitaria
 - PAS Acido periódico de Shiff
 - MPO Mielo - peroxidasa
 - CAE Cloroacetato - estearasa.
 - ANAE Alfa naftil - acetato estearasa
 - ANBE Alfa naftil butirato estearasa
 - Oil red O Rojo de aceite O.
- Inmuntipificación. Se recomienda por citometría de flujo, teniendo en cuenta que la muestra de médula ósea debe ir preservada con anticoagulante tipo EDTA, en proporción de $\pm 0,5$ ml x 3-5 ml de muestra de médula ósea y con un lapso entre la toma de la muestra y la realización del análisis no mayor a 24 horas, para lograr la preservación del mayor número de células.
- Análisis de citogenética y estudio de biología molecular. Se realiza el primero rutinariamente en todos los aspirados de médula ósea, teniendo en cuenta que la muestra de médula ósea debe ir preservada con anticoagulante tipo heparina. Se emplea en la identificación del cariotipo normal o hiperdiploide o de anomalías estructurales, de claro impacto pronóstico, como son las translocaciones 9/22, 4/11 y 1/19 en la LLA y la 8/21 y 15/17 en la leucemia mieloide aguda (LMA).

La leucemia promielocítica aguda es el objeto fundamental de los estudios que se adelantan en biología molecular, por su alta frecuencia en nuestros pacientes y por su pobre respuesta a la inducción con ácido transretinoico total (ATRA).

Utilidad de la inmunotipificación por citometría de flujo, en el diagnóstico de leucemia aguda en niños

Con los estudios de morfología y citoquímica, la inmunotipificación por citometría de flujo contribuye a definir:

- Linaje de las células malignas
- Estado de diferenciación
- Algunas veces, clonalidad

Además, es un método que ofrece mayor seguridad en los resultados, porque permite el análisis de un mayor número de células tumorales, en menor tiempo, con una disponibilidad de resultados para el oncólogo pediatra en 24 a 48 horas.

Con su reciente introducción, el uso de anticuerpos monoclonales que permiten la identificación de **antígenos intracitoplasmáticos**, mediante las técnicas de permeabilización de la membrana de la célula blástica, se logra una certeza en la asignación de linaje, mayor al 98% en leucemias agudas.

Bases de la inmunotipificación por citometría de flujo

Su principio fundamental reside en la identificación de antígenos de membrana o intracelulares, únicos o múltiples, y su expresión de características de fluorescencia y absorción de la luz, en una suspensión monodispersa de células.

Pasos para el análisis del inmunofenotipo por citometría

1. Identificación de la población de células anormales por dispersión de la luz y características de fluorescencia.
2. Aislamiento de la población de interés mediante una ventana electrónica.
3. Análisis cualitativo y cuantitativo de la expresión de antígenos

Antígenos frecuentemente analizados en la inmunotipificación de leucemias agudas en niños

- Antígenos de amplia expresión:
 - Pan - Mieloides: Mieloperoxidasa de citoplasma (MPO (cy)), CD13 y CD33.
 - Pan - "B": CD 79a de citoplasma {CD79a (cy)}, o CD 22 de citoplasma {CD 22(cy)} y
 - CD 19
 - Pan - "T": CD3 de citoplasma {CD 3 (cy)}. CD7 y CD5

- Antígenos asociados con inmadurez o activación TDT (desoxinucleotidil – transferasa - terminal) CD 34 y HLA- DR.
- Antígenos con especificidad de linaje y expresión de maduración:
 - Mieloide: CD 14, CD15
 - Eritroide: Glicoforina – A
 - Plaquetario: CD41A, CD 61
 - Células “B”: CD 10, CD 20, IgM de citoplasma [IgM(cy)], IgM de superficie (IgM(s)) Kappa o lambda
 - Células “T”: CD2, CD3, CD4, CD8, CD1 (a)
 - Células “NK”: CD 16 , CD 56.

Su determinación de gran utilidad, para el diagnóstico diferencial entre neoplasias primarias de médula ósea, como LLA o los linfomas, que son CD 45(+), CD 56 (-) y neoplasias metastásicas a médula ósea, como el neuroblastoma, que son CD 45 (-), CD 56(+).

Asignación de linaje

La asignación de linaje es un paso fundamental, pues el tratamiento para las leucemias agudas está basado en el linaje de la célula tumoral, bien sea linfoide o mieloide, y por ello debe ser adoptado un criterio uniforme y estricto, para establecer las siguientes definiciones:

- LMA anti- MPO (cy) (+) más CD13(+) y/o CD 33(+)
- LLA linaje “B” CD79 a(cy) (+) y/o CD 22 (cy) 8+9 (+) más CD19 (+)
- L.L.A linaje “T” CD3 (cy) (+) más CD7 (+)

Nota: La expresión de un marcador se considera positiva cuando es mayor *del 20%*.

CLASIFICACION DE LA LLA POR INMUNOFENOTIPO

ANTIGENO	PRE-PRE B 10 – 15%	COMUN 55%	PRE – B 25%	B(Madura) 2 – 5%	T 15% (*)
Cd79A (Cy) CD22 (cy)	+	+	+	+	-
TDT	+	+	+	-	+
HLA-DR	+	+	+	+	-
CD19	+	+	+	+	-
CD10	-	+	+	+/-	+/-
CD20	-	+/-	+	+	-
Ig (cy) <i>u</i>	-	-	+	-	-
Ig(s)	-	-	-	+	-
CD3 (CY)	-	-	-	-	+
CD7	-	-	-	-	+
CD 5	-	-	-	-	+
CD4 Y CD8	-	-	-	-	+/-
CD1	-	-	-	-	+/-

* Porcentaje frecuentemente referidos en la literatura

Citogenética y biología molecular

La introducción de la clasificación MIC ha permitido, un enfoque multidisciplinario de las LLA que lleva a una mayor precisión diagnóstica y permite orientar la estrategia terapéutica, de acuerdo a diferentes subgrupos de riesgos para recaída.

Aproximadamente el 75% de las LLA de los niños muestra evidencia de alteraciones citogenéticas o moleculares. La identificación de estas anomalías cromosómicas es un proceso difícil y dispendioso que depende de varios factores como la calidad de la muestra enviada, su recolección en condiciones de máxima esterilidad, el porcentaje de blastos, el índice mitótico, la condensación cromosómica, la experiencia del evaluador, la calidad del microscopio y de las fotografías obtenidas.

El porcentaje de éxito en el análisis citogenético en el INC es de un 68% en los casos de LLA en niños, de primera vez, donde se obtuvieron metafases evaluables en un número significativo (más de 10). Hubo un 32% de resultados negativos, cifra comparable con un 29% de estudios negativos, por técnicas de citogenética convencional, en el St. Jude Children's Research Hospital, informada en 1992 y con el 25% reportado por el Pediatric Oncology Group de los Estados Unidos en 1990.

Aproximadamente 50% de nuestros casos de LLA son cromosómicamente normales. Un 17% de nuestras LLA en niños presentan cariotipo hiperdiploide (> 50 cromosomas), porcentaje significativamente menor al 25 a 30% reportado en la literatura. La supervivencia libre de enfermedad a cinco años de nuestros niños con cariotipo normal e hiperdiploide es de 64%.

La traslocación **t (9,22)** o cromosoma Philadelphia, la hemos encontrado en un 5% de los niños con LLA, cifra similar a los reportes internacionales. Corresponde al gen de fusión BCR- ABL que codifica una sobreexpresión de tirosina quinasa. Se asocia con un pronóstico sombrío de supervivencia libre de enfermedad a largo plazo, siendo entre nosotros de 0% a 5 años. Estos niños con frecuencia son mayores de 10 años, tienen recuentos leucocitarios altos al momento del diagnóstico y compromiso del SNC por leucemia meníngea. Hoy en día, se consideran candidatos para terapia intensiva y trasplante alogénico de médula ósea.

La **t (4,11)** se presenta en 60% de los casos de LLA en niños menores de un año y en 3% de los casos de LLA en niños mayores. En el INC, su frecuencia es menos del 1% y su presencia es de muy mal pronóstico. Se asocia con rearrreglos en el gen de leucemia de linaje mixto (MLL), localizado en la banda 11q 23 y solo se identifica con certeza mediante estudios de biología molecular.

La **t (1,19)** se ha observado en el 5% de las LLA en niños y la literatura la reporta con una frecuencia entre un 3 a 6%. Es más frecuente hallarla en casos de inmunofenotipo pre-B (Ig de citoplasma positiva), correspondiendo a un 25 a 40% de positividad en este grupo de niños. Se identifica con el gen de fusión E2A – PBX1. Con quimioterapia intensiva la supervivencia libre de enfermedad a largo plazo es de un comportamiento intermedio. En el INC ha sido 44% a 5 años.

Es importante resaltar que actualmente **la lesión genética más común en pacientes pediátricos con LLA es la t (12,21)**, que es detectada por técnicas de genética convencional en menos de uno en mil casos. Por análisis de biología molecular se detecta el gen de fusión TEL- AML1 en el 25% de los casos pediátricos de LLA, lo cual ha probado ser de gran utilidad clínica, pues estos niños que no pueden ser identificados por sus hallazgos

clínicos tienen una excelente probabilidad de supervivencia, a largo plazo con tratamientos de quimioterapia intensiva para riesgo estándar.

Translocaciones **al azar**. Hemos encontrado asociadas a la LLA con hallazgos clínicos de linaje "T" o monocítico las siguientes translocaciones: t (1,14), t (14,19), t (14,14), t (9,11), t (9,14), que han tenido una corta supervivencia, similar a la encontrada para la t (9,22).

Las alteraciones citogenéticas menores, como deleciones, cariotipo hipodiploide y tetraploidias, tienen una supervivencia libre de enfermedad a 5 años de un 62%.

Debido a las dificultades antes mencionadas en la genética convencional, es que los avances tecnológicos han permitido la precisión y certeza de la biología molecular, mediante técnicas como:

- Hibridización por fluorescencia in situ (FISH),
- Análisis por Southern Blot
- Transcriptasa reversa. Reacción en cadena de polimerasa.

Con ellas se ha logrado la identificación de rearrreglos citogenéticos en muestras que no fueron seguras para el análisis convencional y la identificación de cambios submicroscópicos no visibles, en los análisis por bandejo convencional. Este análisis molecular ofrece la sensibilidad necesaria para el estudio de la enfermedad residual mínima.

DIAGNÓSTICO

Exámenes de laboratorio

- Cuadro hemático, recuento de plaquetas, frotis de sangre periférica.
- Medula ósea, indispensable para confirmar el diagnóstico. Se deben realizar estudios de morfología, citoquímica, marcación inmunológica y citogenética para clasificación detallada del tipo celular, así como el estudio histopatológico de la biopsia de médula ósea.
- Líquido cefalorraquídeo: citología y citoquímica.
- Química sanguínea que incluye: deshidrogenasa láctica (DHL), electrolitos séricos, ácido úrico, BUN, creatinina, bilirrubinas, transaminasas, fosfatasa alcalina, inmunoglobulinas, perfil de coagulación.
- Serología para hepatitis B y C.

Estudios imagenológicos

- Radiografía de tórax
- Ecografía abdominal

Estudios de función cardíaca

- Electrocardiograma
- Ecocardiograma
- Fracción de eyección ventricular izquierda, por medicina nuclear.

TRATAMIENTO

Medidas de soporte

Dado que los éxitos terapéuticos están claramente cimentados sobre unas eficientes medidas de apoyo, se hace énfasis en las que se consideran fundamentales:

- Soporte psicosocial al niño y su familia, con explicación clara y detallada que facilite entender el diagnóstico y hacer las adaptaciones familiares al tratamiento, facilitándole la asistencia puntual a este último.
- Soporte para acceso venoso mediante el uso de catéteres centrales implantables o catéteres centrales externos bi o trilumen.
- Soporte médico, incluyendo tratamiento de las infecciones ya existentes, tratamiento de la anemia y/o sangrado, tratamiento de síndrome agudo de lisis tumoral, en especial en aquellos niños con recuento leucocitario mayor a 100.000 y/o evidencia de masa mediastinal, en quienes es necesario manejar la hiperuricemia, hipercalemia e hiperfosfatemia con hidratación, alcalinización de la orina y uso de alopurinol en forma terapéutica.
- Un tercio de los niños con diagnóstico de LLA tienen fiebre que puede ser debida a infección. Por lo tanto, se debe iniciar prontamente una terapia empírica con antibióticos de amplio espectro, cefalosporina de primera o segunda generación y aminoglicósidos, en especial si existe fiebre y neutropenia, hasta que el diagnóstico de enfermedad infecciosa haya sido excluido o confirmado.
- Además, todos nuestros niños reciben tratamiento antiparasitario para helmintos y protozoarios.
- El soporte médico incluye también la administración a todos los pacientes de *medidas profilácticas* para reducir riesgo de infección por *Pneumocystis carinii* y de infección respiratoria alta con el uso de trimetoprim sulfa profiláctico, administrado tres días a la semana (5 mg/kg/día) y el uso de *medidas profilácticas para síndrome agudo de lisis tumoral*, como hidratación para forzar diuresis osmótica y alcalización de la orina, buscando preservar una excelente función renal en todos los pacientes, para el inicio de la poliquimioterapia.

Protocolo intensivo basado en el estudio cooperativo alemán: Berlín – Frankfurt- Munster: BFM – 90 - modificado en Cartagena 1997

Se clasifican los niños con LLA en tres grupos de riesgo para recaída, de acuerdo a factores de pronóstico biológicos y clínicos evaluados antes del tratamiento, después de la primera semana y al final de la quimioterapia de inducción a la remisión, según los siguientes parámetros:

PARAMETROS	RIESGO ESTANDAR	RIESGO INTERMEDIO	RIESGO ALTO
Edad	2-10 años	2-10 años	Mayor de 10 años y menor de 16 años
Leucocitos	Menos de 20.000	Entre 20.000 y 100.000	Más de 100.000
Masa mediastinal	No	No	Sí
Inmunfenotipo	No "T", No "B"	No "T", No "B"	Linaje "T"
Compromiso de SNC	Negativo	Negativo	Positivo para infiltración meníngea
Citología LCR			Mayor de cinco células
Respuesta a esteroides al día 8 de tratamiento	Buena respuesta (menos de 1.000 blastos absolutos)	Buena respuesta (menos de 1.000 blatos absolutos)	Pobre respuesta (Mas de 1.000 blastos absolutos)
Frotis de sangre periférica			
Análisis de citogenética (cariotipo)	Normal o hiperdiploide	Sin metafases evaluables al diagnóstico, o cariotipo hipodiploide, o t1/(1,19) o deleciones cromosómicas	t9/t(9,22) ó t4/(4,11) al diagnóstico
Médula ósea al final de la inducción	Remisión completa	Remisión completa	Remisión parcial o no respuesta

El tratamiento para la LLA en niños ha progresado, desde las estrategias uniformes diseñadas para un gran número de pacientes, hasta protocolos más refinados que establecen el riesgo de recaída para pequeños subgrupos.

Hallazgos rutinariamente registrados como la edad, el recuento de glóbulos blancos en el momento del diagnóstico y el inmunofenotipo, están siendo rápidamente asociados a criterios de citogenética y biología molecular que vienen demostrando una mayor sensibilidad para la identificación del potencial de agresividad de la célula leucémica y se convierten así en las mejores guías para el tratamiento.

Una medida muy útil para la evaluación del riesgo para recaída, es la medición de la tasa de depuración de las células leucémicas, ya sea en la sangre periférica, o en la médula ósea, durante la fase inicial del tratamiento. En niños con LLA una depuración lenta de células blásticas en sangre periférica evaluada al día ocho de tratamiento con esteroides, ha demostrado ser un factor independiente y de pobre pronóstico en la supervivencia a largo plazo.

Riesgo estándar e intermedio

Protocolo I

Fase I (Inducción)

Dexametasona 6 mg/m², VO, días 1 al 28 dividida en tres dosis diarias; luego disminuir gradualmente y suspender.

Vincristina	1,5 mg/m ² , IV, días 8, 15, 22 y 29 (dosis diaria máxima, 2 mg).
Daunorrubicina	30 mg/m ² , IV, infusión de 2h, días 8 y 22 (sólo 2 dosis en niños de riesgo estándar y de riesgo intermedio).
L - asparaginasa	6000 U/m ² , IM, previa prueba de sensibilidad, por 6 dosis, tres veces por persona, (lunes, miércoles y viernes) iniciando al momento de la reducción de la dexametasona.

La respuesta a esteroides el día 8 de tratamiento se evalúa mediante conteo absoluto de blastos en frotis de sangre periférica. Se consideran buenos respondedores, los niños con < 1.000 blastos absolutos y pobres respondedores, los niños con una cifra > 1.000.

Médula ósea al final de la inducción: se tomará control de aspirado de médula ósea al día 42 de tratamiento. Se consideran en remisión completa los niños con una médula ósea hipoplásica y con un recuento de blastos menor al 5%. En remisión parcial, cuando hay una cifra de blastos entre el 5 al 25% y como no-respuesta o falla a la quimioterapia de inducción, una médula ósea con más de 25% de blastos el día 42.

Profilaxis del Sistema Nervioso Central (SNC)

	< 1año	1-2 años	2-3 años	>3 años
	↓	↓	↓	↓
Metotrexato	6 mg	8 mg	10 mg	15 mg
Arabinosido Citosina	15 mg	20 mg	25 mg	30 mg
Dexametasona	4 mg	4 mg	8 mg	8 mg

La quimioterapia intratecal triple se aplica por 5 dosis, una cada 15 días, durante la inducción, comenzando al día 8 de tratamiento. Previamente, en el momento del diagnóstico, se debe haber tomado citología de LCR para evaluar compromiso meníngeo.

Una vez aplicada la medicación intratecal, el **niño debe permanecer en posición decúbito horizontal** o en posición de Trendelenburg **durante 45 minutos**, para facilitar la penetración meníngea de las drogas.

Fase 2 (Intensificación)

Ciclofosfamida	1 gr/m ² , IV, infusión de 30 minutos, junto con líquidos endovenosos para hidratación y medicación antiemética, días 47 y 70 (sólo se administra en niños de riesgo intermedio).
Arabinósido citosina	60 mg/m ² , subcutáneo, en la cara anterior de los muslos o en la región deltoidea, los días 48, 49, 50 y 51; luego los días 56, 57, 58, y 59; luego descansa 7 a 10 días y se reinicia a los días 71, 72, 73 y 74 y finalmente los días 78, 79, 80 y 81. Se puede adicionar medicación antiemética oral previa a la administración del ara-c, si el niño así lo requiere.
6- Mercaptopurina	60 mg/m ² , VO, días 47 al 61 y del 70 al 84, en dos ciclos de 14 días cada uno. La medicación deberá administrarse por vía oral, en horas de la noche, lejos de la última comida y no debe darse con jugos ácidos ni leche.

Durante este período se continúa la quimioterapia intratecal triple iniciada durante la inducción, hasta completar las cinco dosis programadas.

Médula ósea: es opcional la realización de un nuevo aspirado de médula ósea de control al día 89, en caso de no presentar remisión completa o remisión parcial al final de la inducción.

Protocolo M (dosis intermedias de MTX)

Metotrexate 2 gr/m², por infusión endovenosa continua de 25 horas, con el paciente hospitalizado, previa hidratación y alcalinización de la orina, vigilando que el pH sea igual o mayor a 7,0 y que no haya disminución de la filtración glomerular, por presencia de emesis.

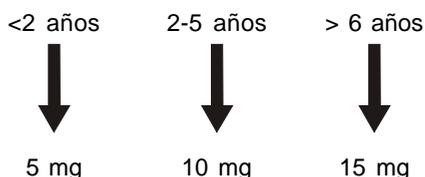
Se administra así: 20% en infusión de 1 hora: 400 mg/m²

80% restante en infusión de 24 h: 400 mg/m² en infusión cada 6 horas, por 4 dosis, para un total de 1,6 gr/m² en 24 horas.

Durante la infusión del MTX continúan la hidratación y la alcalinización antes mencionadas.

Días 97, 112, 127 y 142, cada uno de los cuatro ciclos, incluyendo 7 a 9 días de descanso intermedio.

Acido fólnico: se administra como rescate en las dosis intermedias del MTX, iniciándolo a la hora 36 después de comenzada la infusión del MTX. La dosis va de acuerdo a la edad así:



VO o IV, cada 6 horas x 5 dosis, iniciando a la hora 36 y continuando en las horas 42, 48, 54 y 60, para un total de cinco dosis. Se recomienda su administración vía endovenosa, para evitar metabolismo errático en el tracto gastrointestinal, que puede asociarse a efectos secundarios de toxicidad.

6- Mercaptopurina 60 mg/m², VO, día 90 hasta el día 149 de tratamiento. Igual recomendación para su administración oral a la anotada en la intensificación.

Quimioterapia intratecal Triple, con cada ciclo metotrexato a dosis intermedia, administrándola inmediatamente después de la primera hora de la infusión continua del MTX, con las mismas recomendaciones antes anotadas para facilitar su penetración meníngea.

El protocolo M se emplea en forma idéntica, en los niños de riesgo estándar e intermedio.

Protocolo II

Fase 1 (Reinducción)

Dexametasona 6 mg/m², VO, del día 154 al 175, dividida en 3 dosis diarias, luego disminución gradual y suspender.

Vincristina	1,5 mg/m ² , IV, los días 161, 168 y 175
Doxorrubicina	30 mg/m ² , IV, infusión de 2 horas los días 161, 168 y 175 (sólo se administrará a los niños de riesgo intermedio).
L- asparaginasa	6000 U/m ² , IM, previa prueba de sensibilidad, por 4 dosis, iniciando al comenzar la reducción de la dexametasona, los días 176, 179, 182 y 185.

Fase 2 (Reintensificación)

Ciclofosfamida	1g/m ² , IV, infusión de 30 minutos, junto con líquidos endovenosos y antieméticos, el día 191 de tratamiento (sólo se administra en niños de riesgo intermedio).
Arabinósido de citosina	60 mg/m ² , subcutáneo, los días 194, 195, 196 y 197 y luego los días 201, 202, 203 y 204 de tratamiento, con las mismas recomendaciones antes anotadas en la intensificación.
6 – Tioguanina	60 mg/m ² , VO, los días 192 al 206 inclusive. Debe administrarse, en horas de la noche, lejos de la última comida.
Quimioterapia intratecal triple	Dosificación y recomendaciones antes anotadas, en los días 194 y 201 de tratamiento.

Mantenimiento para riesgo estándar

6 mercaptopurina	60 mg/m ² , VO diario, en horas de la noche, lejos de la última comida, se inicia el día 220, durante 72 semanas.
Metotrexato	20 mg/m ² , VO, una dosis semanal en una sola toma, iniciando el día 220, durante 72 semanas.
Quimioterapia IT triple	Dosificación y recomendaciones antes anotadas, cada 8 semanas por 9 dosis para un total de 20 dosis de quimioterapia intratecal.

Se hacen controles médicos, con cuadro hemático completo cada 8 semanas, vigilando que el recuento leucocitario no sea inferior de 1500 ni mayor de 4500 y que los neutrófilos en conteo absoluto estén entre 500 a 1000, para que la terapia de mantenimiento sea exitosa.

No se debe incluir radioterapia holoencefálica profiláctica para niños de riesgos estándar, de riesgo intermedio.

Finalizadas las 72 semanas iniciales, se continúa 24 semanas más, con 6- mercaptopurina y metotrexato, vía oral, en las dosis antes anotadas y las mismas recomendaciones, para completar un total de 96 semanas de mantenimiento.

Mantenimiento para riesgo intermedio

Además del tratamiento por vía oral con 6 mercaptopurina y metotrexato en la misma forma indicada para los niños de riesgo estándar, se incluyen refuerzos de quimioterapia endovenosa, intratecal y oral cada 8 semanas por nueve ciclos, en la siguiente forma:

- Vincristina 1,5 mg/m², IV, día 1, cada 8 semanas, por 9 dosis.
- Dexametasona 6 mg/m², VO, dividido en 3 dosis diarias, por 7 días, cada 8 semanas, por 9 ciclos.
- Quimioterapia intratecal Se administra en las mismas dosis recomendaciones antes anotadas, cada 8 semanas por 9 ciclos.

Finalizadas las 72 semanas iniciales, se continúa 24 semanas más, solamente con 6 mercaptopurina y metotrexato, vía oral, en las dosis antes anotadas y las mismas recomendaciones para un total de 96 semanas de mantenimiento.

Riesgo Alto

Protocolo I

Fases 1 y 2 (inducción e intensificación).

Se administran los mismos medicamentos y en las mismas dosis a las indicadas para los niños de riesgo intermedio, excepto que la daunorrubicina durante la inducción se aplica semanal, por cuatro semanas.

Hacemos énfasis en la **importancia en la prefase con esteroides vía oral en los primeros 8 días** de tratamiento, que ha permitido no solamente evaluar un factor pronóstico de significancia estadística independiente, sino también mejorar las condiciones clínicas de los pacientes. Con medidas de soporte, tales como uso de transfusiones sanguíneas, tratamiento antiparasitario o uso de antibióticos para los focos sépticos existentes, además de la profilaxis del síndrome agudo de lisis tumoral, se ha mejorado en forma significativa la tolerancia a la quimioterapia intensiva.

En los niños con presencia de infiltración meníngea por leucemia en el momento del diagnóstico, hacemos la quimioterapia intratecal anotada para los pacientes de riesgo estándar e intermedio, pero con intervalo de 7 días y en un número de dosis que incluya las dos últimas citologías negativas para células tumorales.

Protocolo M

Incluye dosis intermedias de metotrexato para administración intrahospitalaria, quimioterapia intratecal triple y rescate con ácido fólico, en igual forma a la indicada para los niños de riesgo estándar e intermedio. Se adiciona:

Arabinósido 750mg/m², infusión de 12 horas por 2 dosis, con intervalo de 12 de citosina horas de descanso, duración total de 48 horas.
Se inicia al terminar el rescate con ácido fólico.

Se repite el ciclo completo cada 21 días, hasta completar un total de 4 ciclos. En caso de mielodepresión con recuento de neutrófilos absolutos menor de 500, se pueden adicionar factores estimulantes de colonias tipo G-CSF, para permitir la aplicación de los ciclos en su tiempo programado.

Protocolo II

Fases 1 y 2 (reinducción y reintensificación):

Se administran en forma igual a lo indicado para los niños de riesgo intermedio, es decir, con la inclusión de antraciclina y agentes alquilantes.

Al finalizar la reintensificación se incluye un período de descanso de 10 a 14 días y luego se inicia un mantenimiento intermedio con 6 mercaptopurina y metotrexato, más un refuerzo de dexametasona y vincristina, más una dosis triple de quimioterapia intratecal, con una duración de 8 semanas, con las mismas dosis y recomendaciones anotadas para el mantenimiento de los niños de riesgo estándar.

Doble intensificación tardía

Posterior a estas 8 semanas se continúa con lo que hemos definido como doble intensificación tardía, o sea que se repite el protocolo II completo, con dosis y esquemas iguales a lo indicado anteriormente.

Esta parte es fundamental para mejorar resultados terapéuticos en los niños definidos como de riesgo alto.

Se podrán adicionar factores estimulantes de colonias tipo G-CSF, si los recuentos de neutrófilos absolutos son inferiores a 500, para evitar retrasos en la administración de la quimioterapia.

Mantenimiento

Se realiza con refuerzos de vincristina y dexametasona cada 8 semanas, durante 9 ciclos, incluyendo administración continua de 6 mercaptopurina y metotrexato por vía oral, en igual forma a la indicada para los niños de riesgo intermedio, además de refuerzos de quimioterapia intratecal triple cada 8 semanas, por 9 dosis más.

Esta etapa tendrá una duración total de 72 semanas e inmediatamente después se pasa a radioterapia holoencefálica, ya sea profiláctica o terapéutica. Una vez finalizada la radioterapia, se continúa 24 semanas más de mantenimiento, incluyendo solamente 6-mercaptopurina y metotrexato por vía oral, en igual forma a la indicada para los niños de riesgo estándar e intermedio, completando un total de 96 semanas de tratamiento de mantenimiento.

Radioterapia holoencefálica

Todos los niños del grupo de pronóstico de riesgo alto, ya sea por cualquiera de los factores mencionados en la tabla de riesgo, excepto compromiso meníngeo en el momento del diagnóstico, recibirán radioterapia holoencefálica profiláctica, para una dosis total de 1800 cGy, en fracciones de 200 cGy y teniendo especial cuidado en mantener y reproducir la misma posición del niño en cada día del tratamiento. Se emplean placas secuenciales de verificación, además de técnicas de simulación y/o tomografía computarizada, para lograr con ello una buena protección de los recesos meníngeos, de gran variabilidad anatómica en la edad pediátrica.

En los pacientes con compromiso del sistema nervioso central en el momento del diagnóstico, se programa la radioterapia holoencefálica con finalidad terapéutica para una dosis total de 2400 cGy, y la radioterapia espinal, incluido todo el neuroeje, para una dosis total de 1800 cGy.

La radioterapia se programa al final de todas las 20 dosis de quimioterapia intratecal triple, buscando con ello evitar las secuelas neurológicas (tipo leucoencefalopatía) asociadas al tratamiento combinado.

EVALUACIÓN DE FINAL DE TRATAMIENTO Y CONTROLES DE SEGUIMIENTO

Al finalizar los protocolos I, M, II, de quimioterapia intensiva y el de mantenimiento, se procede a hacer la evaluación de final de tratamiento, que incluye de nuevo todos los exámenes indicados en el momento del diagnóstico. Si no hay evidencia de enfermedad clínica ni paraclínica, se pasa a controles de seguimiento que se realizan cada tres meses durante el primer año, cada 6 meses durante el segundo año, luego, anualmente.

Se vigila especialmente la presencia de signos y síntomas de necrosis avascular de la cabeza femoral y osteoporosis, además de talla baja y disfunción neuro-endocrina, asociadas a uso de glucocorticoides y quimioterapia intensiva.

Además, se pondrá especial cuidado a la aparición de segundas neoplasias tipo leucemia mieloide aguda y cardiomiopatías, asociadas al uso de agentes alquilantes y antraciclinas.

También es de importancia vigilar en los pacientes adolescentes, la fertilidad y la descendencia.

De otra parte, los niños quienes han recibido radioterapia a SNC profiláctica o terapéutica, deben tener un control neurológico más cuidadoso por su mayor riesgo para segundas neoplasias, como tumores cerebrales, encefalopatía, déficits motores de memoria, coordinación o aprendizaje y las secuelas endocrinas ya mencionadas como talla baja, obesidad y disfunción tiroidea.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. BEHM FG. Malignancies of the bone marrow. In: David M. Parham (ed.) Pediatric neoplasia, morphology and biology. Philadelphia, Lippincott Raven Publishers, 449-504, 1996.
2. BUENDIA MT, TERSELICH G, LOZANO IM, AND VIZCAINO MP. Acute lymphoblastic leukemia in children: Nonrandomized comparison of conventional vs intensive chemotherapy at the National Cancer Institute of Colombia. *Med Ped Oncol* 28:108, 1997.
3. BUENDIA MT, TERSELICH G, SUAREZ A, ET AL. Meningeal leukemia: Success and Difficulties in the 2nd ALL-BFM Based Study at the National Cancer Institute – Bogotá. *Rev Inst Nal Cancerol*, año V, Edición Extraordinaria 21-22, 1997.
4. CARDEN PA, MITCHEL SL, WATERS KD, ET AL. Prevention of cyclophosphamide cytarabine induced emesis with ondansetron in children with leukemia. *J Clin Oncol* 15:31, 1990.
5. CONTER V, ARICO M, VALSECHI MG, ET AL. Extended Intrathecal methotrexate may replace cranial irradiation for prevention of CNS relapse in children with intermediate risk acute lymphoblastic leukemia, treated with BFM- based intensive chemotherapy. *J Clin Oncol* 13:2497, 1995.
6. EVANS WE, CROM WR, ABROMOWITCH M, ET AL. Clinical pharmacodynamics of high dose methotrexate in acute lymphocytic leukemia. Identification of a relation between concentration and effect. *N Eng J Med* 314:471, 1986.
7. GAJJAR A, RIBEIRO R, HANCOCK ML, ET AL. Persistence of circulating blasts after one week of multiagent chemotherapy. Confers a poor prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 86:1292, 1995.
8. GAYNON PS, DESAI AA, BOSTROM BE, ET AL. Early response to therapy. An outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 80:1717, 1997.

9. GUEVARA G, MEDINA V, FLOREZ AL, ET AL. Valor diagnóstico y pronóstico de las alteraciones cromosómicas en leucemias. Análisis de 479 casos. *Rev Col Cancerol* 1:22,1998.
10. HENZE G, FENGLER R, REITER A, ET AL. Impact of early intensive reinduction therapy on event-free survival in children with low risk acute lymphoblastic leukemia. In: Büchner T, Schellong G, Hiddemann W, Ritter J (Eds). *Acute Leukemias II*. New York, Springer Verlag, 1990, pp 483–488.
11. JONES B, FREEMAN AL, SHUSTER JI, ET AL. Lower incidence of meningeal leukemia when prednisone is replaced by dexamethasone in the treatment of acute lymphocytic leukemia. *Med Ped Oncol* 269, 1991.
12. NACHMAN JB, SATHER HN, SENSEL MG, ET AL. Augmented Post-induction therapy for children with high risk acute lymphoblastic leukemia and a slow response to initial therapy. *N Engl J Med* 338:1663, 1998.
13. POPLACK DG. Acute Lymphoblastic Leukemia, In: Pizzo PA and Poplack DG. (Eds). *Principles and practice of pediatric oncology*. Philadelphia, JB Lippincott Company, 431-481, 1993.
14. PUI CH, EVANS WE. Acute lymphoblastic leukemia. Review article. *N Engl J Med* 339:605, 1998.
15. PUI CH. Childhood leukemias. Review article. *N Engl J Med* 332:1618, 1995.
16. RIEHM H, EBELL W, FEICKERT HJ, AND REITER A. Acute lymphoblastic leukemia. In: Voute PA, Barrett A, Lemerle J (Eds) *Cancer in children*. Berlin, Springer-Verlag, pp 85-86, 1992.
17. RUBNITZ JE, AND LOOK AT. Molecular genetics of childhood leukemias. *Ped Hematol Oncol* 20:1, 1998.
18. STEINHERZ PG. CNS Leukemia: Problem of diagnosis, treatment and outcome. Editorial, *J Clin Oncol*.13:310, 1995.
19. TUBERGEN DG, GILCHRIST GS, O'BRIEN RT, ET AL. Prevention of CNS disease in intermediate risk acute lymphoblastic leukemia: Comparison of cranial radiation and intrathecal methotrexate and the importance of systemic therapy: A children's cancer group report. *J Clin Oncol* 11:520, 1993.
20. TUBERGEN DG, GILCHRIST GS, O'BRIEN RT, ET AL. Improved outcome with delayed intensification for children with acute lymphoblastic leukemia and intermediate presenting features: A children's cancer group phase III trial. *J Clin Oncol* 11:527, 1993.
21. VEERMAN AJP, KAMPS WA, ET AL. High cure rate with a moderately intensive treatment regimen in non high risk childhood acute lymphoblastic leukemia: Results of protocolo, VI from the dutch childhood leukemia study group. *J Clin Oncol* 14:911, 1996.

TUMOR DE WILMS

EPIDEMIOLOGÍA

El tumor de Wilms es la neoplasia maligna renal más frecuente en niños. Su incidencia es de 8,1/1.000.000 en menores de 15 años. Representa del 5% al 6% de los tumores malignos en oncología pediátrica. El tumor se presenta a una edad más temprana en varones, con una edad media al diagnóstico, en tumores unilaterales, de 41 meses, comparado con 47 meses en las niñas. El promedio de edad de tumores bilaterales es de 20 meses para los niños y 33 meses para las niñas.

Las anomalías congénitas asociadas ocurren en el 12% al 15% de los casos, incluyendo aniridia, hemihipertrofia, criptorquidia e hipospadias. Los niños con pseudohermafroditismo o con enfermedad renal (glomerulonefritis, síndrome nefrótico), que desarrollan tumor de Wilms pueden presentar el síndrome de Denys-Drash: tumor de Wilms, aniridia, malformación genitourinaria y retardo mental. La hemihipertrofia puede ocurrir como anomalía aislada o puede ser parte del síndrome de Beckwith - Wiedemann, que incluye: macroglosia, onfalocelo y visceromegalia.

ETIOPATOGENIA

Estudios realizados en pacientes con tumor de Wilms han encontrado, en algunos casos, delección en el brazo corto del cromosoma 11 en la banda p13. Existe además un segundo locus en el cromosoma 11 p15 designado como WT2, que puede explicar la asociación de este tumor con el síndrome de Beckwith-Wiedemann.

CUADRO CLÍNICO

La mayoría de los niños con tumor de Wilms son traídos a consulta médica por aumento en el perímetro abdominal o por tumoración abdominal palpable. Generalmente, esto es detectado por un familiar mientras bañan o visten al niño. El dolor abdominal, la hematuria macroscópica y la fiebre son otros de los síntomas frecuentes al diagnóstico. La hipertensión arterial se presenta en cerca del 25% de los casos y ha sido atribuida a un aumento en la actividad de la renina.

Durante el examen físico, el médico deberá anotar la localización y el tamaño de la tumoración abdominal. También es importante la búsqueda de signos, que forman parte de los síndromes asociados con este tumor, tales como aniridia, hemihipertrofia parcial o completa y anomalías genito-urinarias como hipospadias y criptorquidia, las cuales deben ser consignadas en la historia clínica. El varicocele secundario a la obstrucción de la vena espermatocava, puede estar asociado con la presencia de un trombo tumoral en la vena renal o en la cava inferior.

CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA

La histología del tumor de Wilms tiene un impacto importante en el pronóstico y el tratamiento. Se divide en tumores con histología favorable y con histología desfavorable. En este último grupo están los niños con anaplasia difusa o con anaplasia focal.

La anaplasia está presente en 4,5% de los casos y ha sido relacionada con la edad del paciente. Es rara en los primeros 2 años y aumenta hasta el 13% en pacientes de 5 años o mayores.

Mientras que el sarcoma de células claras del riñón y el tumor rabdoide maligno del riñón fueron inicialmente agrupados dentro de los tumores de Wilms, actualmente son considerados y entidades distintas.

Criterios histopatológicos para el diagnóstico de anaplasia

Macroscópicamente se evalúan:

- Peso y tamaño del riñón y del tumor.
- Invasión capsular o pseudo-capsular.
- Invasión del seno renal.
- Ruptura quirúrgica.
- Compromiso tumoral de la vena renal.
- Implantes tumorales extra-renales.
- Compromiso ganglionar metastásico.
- Metástasis a distancia.
- Compromiso tumoral renal bilateral.
- Distancia de los bordes de sección quirúrgico.

Microscópicamente, se debe hacer al menos un corte por cada centímetro de diámetro mayor tumoral, en el que se represente ampliamente la periferia capsular tumoral y la interfase tumor-riñón. Los tumores de Wilms o nefroblastomas se subdividen en: tumores de histología favorable o desfavorable, evaluando principalmente anaplasia nuclear, en cualquiera de los componentes celulares blastomatosos, mesenquimales o epiteliales.

Definición y criterios de anaplasia:

Anaplasia: puede distribuirse en forma focal o difusa en el tumor primario o en las metástasis; se observa más frecuentemente en niños mayores de 5 años (hasta en 13%) y de raza negra; es rara en niños menores de dos años, encontrándose en el 4,5% de los casos. Usualmente el compromiso difuso confiere un peor pronóstico. Aparentemente, la histología desfavorable en tumores estado I, no tiene esta implicación pronóstica.

La histología desfavorable se define bajo estos criterios:

1. Agrandamiento nuclear marcado, mayor de 3 veces el tamaño de los núcleos vecinos, en cualquiera de los tipos celulares, excepto en las células de tipo muscular estriado.
2. Hiper cromasia de los núcleos grandes.
3. Mitosis atípicas, multipolares.

Otros parámetros microscópicos a tener en cuenta incluyen: invasión linfática tumoral intra y extra-renal y compromiso tumoral de bordes de sección.

La anaplasia, aunque sea solamente en uno o pequeños focos de tumor, es suficiente para que tenga un marcado impacto en un peor pronóstico. El centro de patólogos del Wilms Tumor Study National (NWTs) recomienda un mínimo de secciones generosas

obtenidas por cada centímetro de diámetro de tumor, con atención meticulosa a los detalles de preservación de tejido y preparación de láminas. Pequeñas fallas en el procesamiento del tejido causan falsas interpretaciones.

RESTOS NEFROGENICOS - NEFROBLASTOMATOSIS

La presencia de restos nefrogénicos (tejido metanéfrico persistente en el riñón después de la semana 36 de gestación), ha sido asociada con la ocurrencia del tumor de Wilms. Estas lesiones son consideradas premalignas, pueden ocurrir en la localización perilobular o intralobular y pueden ser simples o múltiples. En niños con aniridia o síndrome de Denny-Drash, las lesiones son primordialmente intralobulares, mientras que en los niños con hemihipertrofia o síndrome de Beckwith-Wiedemann estas lesiones son predominantemente perilobulares. La presencia de restos nefrogénicos difusos o múltiples se denomina nefroblastomatosis.

DIAGNÓSTICO

Laboratorio

Deberá siempre incluir:

- Cuadro hemático, con plaquetas y recuento diferencial.
- Función hepática: bilirrubinas, transaminasas, fosfatasa alcalina.
- Función renal: nitrógeno ureico, creatinina, uroanálisis.
- Electrolitos: sodio, potasio y calcio sérico.
- Deshidrogenasa láctica.
- Estudios de coagulación (TP, TPT).

Imágenes Diagnósticas

Al ingreso del niño al hospital se deberán solicitar los siguientes estudios: ecografía abdominal total y exploración ecográfica de la vena cava inferior y de la aurícula derecha.

Radiografía de tórax (postero-anterior y lateral).

TAC torácica y abdominal con contraste, con el fin de valorar el riñón contralateral y el compromiso metastásico.

Gamagrafía ósea en caso de sarcoma de células claras.

Deberá además utilizarse la resonancia magnética cerebral o TAC cerebral en casos de tumor rabdoide o sarcoma de células claras.

Valoración Cardiológica

Esta valoración es necesaria en pacientes que van a recibir antraciclina. Se deben obtener los siguientes estudios:

Electrocardiograma, ecocardiograma y fracción de eyección ventricular por Medicina Nuclear.

FACTORES PREDICTORES DE PRONÓSTICO

Los factores más directamente relacionados en el pronóstico de este tumor son: tamaño tumoral, edad del paciente, tipo histológico, metástasis a ganglios linfáticos e invasión vascular o capsular.

Con protocolos de tratamiento más efectivos, el significado pronóstico de los factores identificados inicialmente puede cambiar, como se ha observado en los estudios del NWTS. La supervivencia es mejor en niños menores de 2 años y varía de acuerdo con el estado clínico de la enfermedad así:

- Estado I** histología favorable 95% de supervivencia.
- Estado II** histología favorable >90% de supervivencia.
- Estado III** aproximadamente 90% de supervivencia con histología favorable.
- Estado IV** histología favorable, 80% de supervivencia.

La anaplasia es el más importante cambio citológico indicador de pobre pronóstico. Recaídas y muerte debidas a tumor en los estados I,II y III de niños con tumor anaplásico fueron de 47% en el NWTS 2, en contraste con solo 5% de los niños que no tuvieron anaplasia.

Los tumores bilaterales sincrónicos tiene mejor pronósticos que los tumores bilaterales metacrónicos.

ESTADIFICACIÓN

Estado I

Tumor limitado al riñón y completamente resecado, cápsula renal intacta en la superficie externa el tumor. No se rompió si se tomó biopsia antes de extirparlo y no hay evidencia de tumor más allá de los márgenes de resección. Los vasos del seno renal están libres de tumor.

Estado II

El tumor se extiende más allá del riñón, pero fue completamente resecado. Hay extensión del tumor, con penetración a la cápsula renal, o invasión extensa del seno renal. Los vasos sanguíneos fuera del parénquima, incluyendo aquellos del seno renal, contienen tumor. Se tomó biopsia antes de la resección (excepto aspiración por aguja fina), o hay derrame de este antes o durante la cirugía, confinada al flanco y sin involucrar la superficie peritoneal. No hay evidencia de tumor más allá de los márgenes de resección.

Estado III

Tumor residual no hematógeno y confinado al abdomen, con alguno de los siguientes hallazgos:

- Presencia de ganglios linfáticos dentro del abdomen o de la pelvis, con compromiso tumoral del hilio renal, paraaórtico o más allá.
- Invasión tumoral a la superficie peritoneal, remanente tumoral, micro o macroscópico después de la cirugía.
- Tumor incompletamente resecado.

Estado IV

Extensión del tumor por metástasis hematogena (pulmón, hígado, hueso, cerebro, etc.) o metástasis a ganglios linfáticos fuera de la región abdominopélvica. En caso de detectar nódulos metastásicos solamente en la tomografía pulmonar, pero no en la radiografía simple de tórax, se sugiere confirmar por biopsia escisional.

Estado V

Compromiso renal bilateral al diagnóstico. En estos casos se debe intentar estadificar cada lado de acuerdo a los criterios establecidos, con base en la extensión de la enfermedad antes de la biopsia.

TRATAMIENTO

CIRUGÍA

El tratamiento inicial en todos los estados es la nefrectomía.

Procedimiento quirúrgico

Se recomienda utilizar una incisión grande transabdominal, transperitoneal, para una exposición adecuada. Se debe realizar una exploración completa del abdomen.

El riñón contralateral debe ser palpado y visualizado para descartar compromiso bilateral y se debe tomar biopsia a cualquier área sospechosa de compromiso bilateral.

Si el diagnóstico es todavía incierto en el momento de la laparotomía, la biopsia o punción del tumor debe ser evitada por el riesgo de siembras tumorales en el peritoneo.

Asignación del estado quirúrgico

El cirujano debe marcar el lecho tumoral (estado local-regional del tumor) de acuerdo con los hallazgos quirúrgicos. El uso de "clips" de titanio es recomendado para identificar tumor residual, margen de disección y áreas sospechosas. Los "clips" ferromagnéticos pueden interferir con la tomografía computarizada y no deben utilizarse.

Documentación de ganglios linfáticos

La presencia o ausencia de metástasis ganglionares en el hilio o metástasis regionales es muy importante para una adecuada estadificación y una terapia adecuada. Rutinariamente deben tomarse muestras de ganglios linfáticos de las áreas ilíacas, paraaórticas y celíacas, para una correcta estadificación. Los ganglios linfáticos sospechosos o comprometidos deben researse y marcarse cuidadosamente para examen microscópico.

Consideraciones intraoperatorias

Antes de movilizar el tumor primario, se debe intentar disecar, exponer y ligar los vasos renales, para disminuir el riesgo de diseminar las células tumorales cuando se retira el tumor. La ligadura preliminar no se debe realizar si es técnicamente difícil o peligrosa.

Vena renal/vena cava inferior

La ecografía prequirúrgica es recomendable para identificar la extensión intravascular del tumor. La vena renal y la vena cava inferior deben palparse cuidadosamente para descartar posible extensión tumoral a la luz de la vena. Si la extensión tumoral está presente, deberá removerse el tumor en “bloque” con el riñón, si es posible, antes de la ligadura de la vena.

Los pacientes con extensión del trombo tumoral por encima del nivel de las venas hepáticas deben recibir quimioterapia preoperatoria. Este manejo puede disminuir el trombo intravascular y facilitar el subsecuente procedimiento quirúrgico.

En tumores que comprometen las estructuras contiguas se deben tomar biopsias y definir el estado quirúrgico. La mayoría de estos tumores comprimen y adhieren el órgano adyacente, sin invadirlo. Estos pacientes pueden ser tratados con quimioterapia citoreductora y así permitir la nefrectomía con conservación de los órganos contiguos. Si se deja tumor residual, se debe identificar el sitio con “clips”.

La nefrectomía parcial no está indicada como procedimiento de rutina en el tumor de Wilms. Las excepciones incluyen pacientes con riñón solitario, niños con enfermedad bilateral sincrónica o metacrónica y otros pacientes con riesgo aumentado de neoplasias múltiples, como el síndrome de Beckwith- Wiedemann.

Derrame tumoral

El peritoneo debe considerarse contaminado si se ha realizado biopsia, si el tumor se ha derramado o si se ha roto.

Es importante para la adecuada estadificación, determinar la contaminación peritoneal por el tumor, pues es indispensable para la planeación de la radioterapia.

El derrame se refiere a la transgresión de la cápsula tumoral o sus extensiones durante la resección quirúrgica ya sea accidental, inevitable o espontánea.

Si el tejido tumoral fue cortado durante la resección de las estructuras adyacentes o durante la resección de los ganglios linfáticos, el cirujano debe indicar si la cavidad peritoneal fue sembrada por células tumorales local o difusamente.

Cuando el tumor se extiende dentro de la vena renal o de la vena cava inferior, debe hacerse una mención precisa de la técnica de resección y debe anotarse si el trombo tumoral fue resecado completamente y si hay evidencia de adherencia o invasión a la pared de la vena.

La ruptura se refiere a la ruptura espontánea o traumática del tumor, con diseminación de células tumorales a la cavidad peritoneal. El líquido peritoneal sanguinolento debe ser considerado un signo de derrame, ya sea que se encuentren o no en el examen microscópico células tumorales.

Tumores inoperables

Los tumores pueden ser inoperables a causa del tamaño, extensión dentro de la porción suprahepática de la vena cava inferior o por otras razones. La quimioterapia preoperatoria puede estar indicada para reducir el tamaño tumoral y facilitar la resección.

En estos casos se debe evaluar nuevamente a la 5ª semana la posibilidad de resección quirúrgica.

TUMOR DE WILMS BILATERAL

Antes de proceder a cualquier tipo de tratamiento deben tomarse biopsias bilaterales para confirmar la presencia de tumor en ambos riñones y definir su tipo histológico.

La nefrectomía parcial o la resección amplia pueden ser empleadas en la operación inicial, solamente si el tumor puede ser resecado con preservación de la mayoría del parénquima renal en ambos lados. Se deben tomar muestras de ganglios linfáticos sospechosos durante la cirugía.

La quimioterapia se administra de acuerdo al estado y la histología. La respuesta debe ser evaluada a la 5ª semana. Realizar la segunda cirugía con un control de tomografía computarizada antes de esta, para valorar la disminución del volumen tumoral y la posibilidad de resección parcial. Al tiempo de la segunda cirugía, deben realizarse nefrectomías parciales o resección amplia de los tumores, si es posible. Si durante la segunda cirugía no hay evidencia macro o microscópica de persistencia del tumor, el paciente debe continuar con quimioterapia. Los pacientes con persistencia de tumor intraabdominal deben ser valorados para cambios de la quimioterapia. La doxorubicina esta indicada en caso de persistencia tumoral en la semana 6.

Debe valorarse nuevamente el paciente en la 12ª semana para posible resección quirúrgica. Si la exploración confirma persistencia tumoral el paciente debe ser valorado en junta interdisciplinario para posible tratamiento con radioterapia postoperatoria.

QUIMIOTERAPIA

La quimioterapia debe iniciarse en el post-operatorio inmediato y no más allá del quinto día, en promedio en las primeras 72 horas del post-operatorio. Antes de iniciar cualquier esquema de quimioterapia deber hacerse un control hematológico completo.

La dosis se calcula por superficie corporal y debe disminuirse en un 50% en niños menores de 12 meses.

De acuerdo a los hallazgos histológicos se planea la quimioterapia así:

Estado I (histología favorable)

Edad menor de 24 meses y tumor que pesa menos de 550 g.

Nefrectomía. No requiere quimioterapia de acuerdo a las recomendaciones del NWTs.

Evaluación clínica mensual con radiografía de tórax, ultrasonido abdominal cada 3 meses, durante los primeros 2 años, después del diagnóstico.

Estado I (histología desfavorable)

Edad mayor de 24 meses, peso tumoral de 550 gramos y anaplasia focal o difusa:

Nefrectomía

Quimioterapia así :

Actinomicina D: 0,045 mg/kg/dosis IV. Se debe empezar dentro de los primeros 5 días post-nefrectomía y continuar en las semanas 3, 6, 9, 12, 15 y 18. La dosis de Actinomicina D, será de 1,35 mg/m² para los pacientes que tengan un peso mayor de 30 kg y la dosis total no debe nunca exceder 2,3 mg.

Vincristina: 0,05 mg/kg IV, (dosis máxima 2 mg), comenzando el día 7 post-nefrectomía, si la peristalsis se ha reestablecido. Se continúa semanalmente.

El tratamiento inicial de vincristina será de 10 dosis y luego se continuará con Vincristina: 0,067 mg/kg, IV, (dosis máxima 2,0 mg) con actinomicina en las semanas 12, 15, 18.

Estado II (histología favorable)

Nefrectomía

Quimioterapia así:

Actinomicina D: 0,045 mg/kg/dosis IV, (máxima dosis 2,3 mg), se debe empezar dentro de los primeros 5 días post-nefrectomía, es decir durante la semana 0, y continuar en las semanas 3, 6, 9, 12, 15 y 18.

La dosis de Actinomicina D se debe aumentar a 1,35 mg/m² para los pacientes que tengan un peso mayor de 30 kg, pero esta dosis no debe exceder de 2,3 mg.

Vincristina: 0,05 mg/kg/dosis. Se debe empezar el día 7 post-nefrectomía (semana 1), si la peristalsis se ha reestablecido y continuarla semanalmente por un total de 10 dosis. Para los pacientes que pesen mas de 30 kg, la dosis de vincristina será de 1,5 mg/m², sin exceder 2,0 mg. Luego se reajustará así la vincristina: 0,067 mg/kg, IV (dosis máxima 2,0 mg.) con actinomicina en las semanas 12, 15, 18, 21 y 24.

Estado III con histología favorable y estados II o III con anaplasia focal

Nefrectomía.

Radioterapia abdominal.

Quimioterapia así:

Actinomicina D: 0,045 mg/kg (dosis máxima 2,3 mg), comenzar en los primero 5 días post-nefrectomía y repetir durante las semanas 6, 12, 18 y 24. La dosis de Actinomicina D, deberá disminuirse en un 50% a partir de la sexta semana (0,0225 mg/kg/dosis), si el paciente va a recibir radioterapia abdominal total. Para pacientes con peso mayor de 30 kg, 1,35 mg/m² (dosis máxima = 2,3 mg). Disminuir 50%, si recibe radioterapia concomitante.

Vincristina: 0,05 mg/kg, IV (máxima dosis 2 mg), comenzando en el día 7 post-nefrectomía, si la peristalsis se ha establecido y continuar semanalmente por un total de 10 dosis. Luego se continúa con: Vincristina: 0,067 mg/kg, IV, (dosis máxima 2 mg) con actinomicina en las semanas 12, 15, 18, 21, 24.

Para pacientes que pesen mas de 30 Kg, la dosis de vincristina será de 1,5 mg/m² IV, pero no debe exceder 2,0 mg. Luego se continúa con dosis de 2 mg semanales

Doxorrubicina: 1,5 mg/kg, IV, administrada en las semanas 3 y 9. Posteriormente se continuará con doxorrubicina 1,0 mg/kg IV, en las semanas 15 y 21. La dosis de doxorrubicina se disminuirá en un 50% (0,75 mg/kg), si se administrado radioterapia abdominal.

Estado IV histología favorable o anaplasia focal

Nefrectomía, seguida de radioterapia abdominal y de acuerdo al estado local del tumor renal, se dará también radiación pulmonar bilateral, siguiendo los siguientes parámetros:

Los nódulos pulmonares no detectados en radiografía de tórax, pero visibles en tomografía computada del tórax, no requieren radioterapia pulmonar total. La decisión de administrar radioterapia pulmonar total deberá ser analizada por el grupo tratante. Se recomienda, biopsia escisional para confirmar estas metástasis.

La quimioterapia es igual a la utilizada en el estado III.

Estado V

Inicialmente se debe tomar biopsia del tumor bilateral. El tratamiento será de acuerdo a lo mencionado anteriormente en los otros estados. Una reevaluación 5 semanas después del diagnóstico es necesaria con el fin de considerar la posibilidad de segunda exploración. Posteriormente se hará una nueva reevaluación en la semana 27 después del diagnóstico.

Anaplasia difusa de estado II a IV

Nefrectomía, seguida de irradiación abdominal y radioterapia pulmonar total para pacientes con metástasis pulmonares. La quimioterapia se hace con vincristina, doxorubicina, etopósido, ciclofosfamida y mesna, Además se utiliza profilaxis con trimetoprim sulfametoxazol 2,5 mg/kg dividido en dos dosis en 3 días consecutivos por semana, desde el comienzo del tratamiento y administrado por 6 meses después de terminada la quimioterapia.

Otros tumores renales:

Sarcoma renal de células claras estado I al IV

El tratamiento inicial será nefrectomía, seguida de radioterapia abdominal. Radioterapia pulmonar total para los pacientes con metástasis pulmonares y quimioterapia así:

Vincristina: 0,05 mg/kg, IV, comenzando 7 días posnefrectomía si la peristalsis está presente. Se continúa las semanas 2, 4, 5, 6, 7, 8, 10 y 11. Esta dosis nunca será mayor de 2 mg. Se debe agregar doxorubicina en las semanas 0,6, 12, 18 y 24. Para pacientes que pesen más de 30 kg, la dosis de vincristina será de 2 mg/m². Luego se continuará Vincristina: 0.067 mg/kg IV, (dosis máxima 2 mg) en la semana 13 y vincristina 0,067 mg/kg, IV, con doxorubicina en las semanas 12, 18 y 24.

La dosis de doxorubicina es de 1,5 mg/kg, IV. Sin embargo, debe disminuirse en la semana 6, en un 50%, si se ha administrado radioterapia abdominal o pulmonar total.

Ciclofosfamida: 14,7 mg/kg/día, por 5 días, en la semana 3, 9, 15 y 21. Esta dosis se modificara a 440 mg/m²/día, por 3 días para los pacientes que pesen más de 30 kg.

Mesna, 3 mg/kg/dosis, por 4 dosis, en 10 ml. en infusión de 15 minutos, por 5 días, después de ciclofosfamida en la semana 6, 12, 18 y 24. Esta dosis será de 90 mg/m²/dosis, por 4 dosis, por 3 días, para los pacientes que pesen más de 30 kg.

Ciclofosfamida: 14,7 mg/kg/día, por 5 días, en las semanas 3, 9, 15 y 21, con Mesna por 5 días.

La ciclofosfamida se administrará primero que la doxorubicina y que el etopósido.

Etopósido (VP-16) 3,3 mg/kg./día por 5 días, en las semanas 3, 9, 15 y 21. Para los pacientes cuyo peso sea de 30 kg o más, esta dosis será de 100 mg/m²/día, por 5 días.

Tratamiento de estados I a IV del tumor rabdoide renal

Nefrectomía, radioterapia y quimioterapia con ciclofosfamida, Mesna, etopósido y carboplatino.

Carboplatino: 16,7 mg/kg /día, por 2 días, durante las semanas 0, 3, 9, 12, 18, y 21 post-nefrectomía. La dosis de carboplatino se aumentara a 500 mg/m²/día, por 2 días, durante el mismo número de semanas, para los pacientes que pesen más de 30 kg.

Etopósido (VP-16) 3,3 mg/kg/día, por 3 días, en las semanas 0, 3, 9, 12, 18 y 21 después de la infusión de carboplatino. La dosis de etopósido será de 100 mg/m², por 3 días, para los pacientes que pesen mas de 30 kg.

Ciclofosfamida 14,7 mg/kg/día, por 5 días, semanas 6,15 y 24. Para los pacientes que pesen más de 30 kg la dosis de ciclofosfamida será de 440 mg/m²/día, por 5 días.

Mesna 3 mg/kg/dosis, dosis por 4 dosis, en infusión de 15 minutos, por 5 días, será administrada después de la ciclofosfamida en las semanas 6, 15 y 24.

RADIOTERAPIA

El día de la nefrectomía será considerado el día 0. Según las recomendaciones recientes del NWTs, se debe empezar en los primeros 10 días después de cirugía.

Estado I, II de histología favorable, no necesita radioterapia postoperatoria.

Estado III de histología favorable, debe usarse radioterapia a dosis baja (1000 a 2000 cGy).

Recomendaciones

La radioterapia al flanco: Debe cruzar la línea media para incluir ganglios bilaterales paraaórticos en:

Compromiso ganglios linfáticos del hilio renal.

Enfermedad residual micro o macroscópica, confinada al flanco.

Compromiso de ganglios, linfáticos para-aórticos.

Dosis por fracción 1,5 - 1,8 GS, 5 días a la semana.

Dosis al lecho tumoral de 10,5 - 10,8 Gy.

Cuando el tumor es mayor de 3 cm de diámetro y hay enfermedad residual, se puede dar un refuerzo de 10,8 Gy, para una dosis total acumulada de 21,6 Gy.

Radioterapia abdominal total

En los casos de siembras peritoneales, enfermedad residual macroscópica, ruptura intraperitoneal preoperatoria, derrame operatorio difuso.

Dosis por fracción 1,5 - 1,8 Gy, 5 días a la semana.

Dosis 10,5 – 10,8 Gy, a todo el abdomen.

Cuando el tumor es mayor de 3 cm de diámetro y hay enfermedad residual, se puede dar una sobredosis adicional de 10,8 Gy para una dosis total acumulada de 21,6 Gy.

Estado IV de histología favorable

Tumor de Wilms estado IV con estado clínico I – II del riñón comprometido, solo radioterapia al lecho tumoral.

Dosis por fracción de 1,5 - 1,8 Gy, 5 días a la semana.

Dosis total 10,5 – 10,8 Gy al lecho tumoral.

Posteriormente se dará una sobredosis de 10,8 Gy para tumores mayores de 3 cm de diámetro, para una dosis total acumulada de 21,6 Gy.

Tumor de Wilms estado IV con estado clínico III del riñón comprometido:

Se da radioterapia abdominal total.

Dosis por fracción 1,5 – 1,8 Gy, 5 días a la semana.

Dosis 10,5 – 10,8 Gy, a todo el abdomen.

Dosis adicional al lecho tumoral, para tumor residual mayor de 3 cm de diámetro: 10,5 – 10,8 Gy.

Estado IV con metástasis pulmonares

Campo pulmonar, técnica AP-PA. Dosis de 1,2 a 1,5 Gy por fracción, 5 días a la semana y un refuerzo al sitio local de enfermedad residual pulmonar hasta completar una dosis total acumulada de 30 Gy, si el volumen pulmonar lo permite.

La radioterapia también se utiliza para paliación de dolor, sangrado o procesos obstructivos secundarios a compromiso metastásico de otros órganos.

Pacientes con tumor anaplásico

Estado I no radioterapia postoperatoria.

Estado II, III igual que histología favorable estado III.

Estado IV igual que histología favorable estado IV.

Tumor de Wilms bilateral (Estado V)

Indicaciones para Radioterapia. Depende de los hallazgos quirúrgicos y se procederá de acuerdo con el estado, así:

Estado III histología favorable.

Estado II – III de tumor anaplásico.

Estado I – III de sarcoma de células claras y tumor rabdoide.

Cuando no se ha logrado la resección completa del tumor, aún con quimioterapia preoperatoria y una o dos cirugías: la radioterapia a dosis bajas 1,2 – 1,6 Gy puede producir citorreducción.

Sarcoma de Células Claras: Para menores de 6 meses de edad

Es necesario solicitar segunda opinión (Centros de referencia)

Estado I – III Igual que histología favorable estado III.

Estado IV Igual que histología favorable estado IV.

Tumor rabdoide renal

Estado I – II. No radioterapia abdominal

Estado III. Si al tiempo de la evaluación, en la semana 6 después del diagnóstico, en niños mayores de 6 meses de edad, hay evidencia radiológica de enfermedad residual, se dará radioterapia al lecho tumoral y otros sitios infradiafragmáticos necesarios. Todos los pacientes recibirán 10,8 Gy.

Estado IV. Aquellos con estado III del riñón comprometido, recibirán radioterapia si al tiempo de la evaluación de la enfermedad en la semana 6 hay evidencia radiológica de enfermedad residual.

SEGUIMIENTO

Estado I, II, III

Los pacientes deben ser examinados cada 3 meses por 5 veces, luego cada 6 meses por 2 veces y después anualmente.

Exámenes después de completar el tratamiento:

Examen físico con determinación de tensión arterial, cuadro hemático, TGP, fosfatasa alcalina, bilirrubina, creatinina, parcial de orina en cada control.

Evaluación por imágenes

Radiografía de tórax cada 3 meses por cinco veces; cada 6 meses por 3 veces, anualmente por 2 veces.

Ecografía abdominal:

Estado I (menor de 24 meses, tumor menor de 550 gr), cada 3 meses por 8 veces, cada 6 meses por 2 veces, para evaluar el riñón contralateral el lecho tumoral, el hígado y otros sitios intraabdominales.

Estado I (niño mayor de 24 meses o tumor mayor de 550 gr), ecografía abdominal por tres años, para evaluar el riñón contralateral, el lecho quirúrgico e hígado y otros sitios intraabdominales.

Estado II Ecografía abdominal anualmente, durante los primeros 3 años.

Estado III Ecografía abdominal cada 3 meses, por 5 veces; luego cada 6 meses por 3 veces, y después cada año por 2 veces.

Estado IV: (Metástasis pulmonares)

Radiografía de tórax cada 3 meses por 5 veces, luego cada 6 meses por 3 veces y después anualmente por 2 veces.

Ecografía abdominal cada 3 meses por 10 veces, luego cada 6 meses por 5 veces.

Estado V bajar Radiografía de tórax cada 3 meses por 5 veces, luego cada 6 meses por 2 veces y después anualmente por 2 veces.

Ultrasonido abdominal cada 3 meses por 10 veces, luego cada 6 meses por 5 veces y después cada año por 5 veces.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. FARIA P, BECKWITH JB, MISHRA K, ET AL. Focal versus diffuse anaplasia in Wilms tumor-new definitions with prognostic significance. A report from the National Wilms Tumor Study Group. *Am J Surg Pathol* 20:909, 1996.
2. GREEN DM, COPPES MJ, BRESLOW NE ET AL. Wilms' Tumor. In: Pizzo PA, Poplack DG. (eds.) *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Philadelphia, Lippincott Raven, 1997.
3. GREEN DM, FERNBACH DJ, NORKOOL P, ET AL. The treatment of Wilms tumor patients with pulmonary metastases detected only with computed tomography: A report from the national Wilms' tumor study. *J Clin Oncol* 9:1776, 1991.
4. HALPERIN EC, CONSTINE LS, TARBEL NJ, ET AL. In: *Pediatric Radiation Oncology*. Philadelphia, Lippincott-Raven, Williams & Wilkins, 343, 1999.

SISTEMA NERVIOSO

- Meduloblastoma
- Metástasis cerebrales
- Tumores del sistema nervioso central

MEDULOBLASTOMA

EPIDEMIOLOGÍA

El meduloblastoma es un tumor maligno, de localización predominante en el cerebelo, más frecuente en niños y en adultos jóvenes. El 70% de los casos se presenta en personas menores de 20 años y son raros en los mayores de 40 años.

Corresponde al 25 a 30% de los tumores malignos del sistema nervioso central en personas menores de 20 años y su mayor incidencia está entre los 5 y 9 años de edad.

ETIOPATOGENIA

Tienen origen embrionario, en las células de la capa granulosa del cerebelo. Poseen marcadores inmunohistoquímicos de células primitivas neuroepiteliales común con los demás tumores neurectodérmicos primitivos del sistema nervioso central, como son el ependimoblastoma, el neuroblastoma y el pinealo-blastoma. Entre 90 y 95% de los casos tienen presentación esporádica, y un 5% se asocia con desórdenes hereditarios y mutaciones de genes específicos, como pueden ser los casos asociados al síndrome de Gorling (tumores de células basales en piel y meduloblastoma), en el cual se evidencia una mutación del gen PTCH (gen supresor).

El otro desorden hereditario es el síndrome de Turcot (gliomas, meduloblastoma y dos formas de poliposis colónica) donde las alteraciones se expresan en el cromosoma 5.

CUADRO CLÍNICO

El meduloblastoma es un tumor básicamente de fosa posterior, predominante en el vermis cerebeloso en los niños y en los hemisferios cerebeloso en los adultos.

La presentación clínica más frecuente es un síndrome de hipertensión endocraneana, caracterizado por cefalea global matinal que se aumenta con el esfuerzo, visión borrosa, náusea y vómito que no mejoran con medicamentos corrientes, y compromiso del estado mental con confusión y desorientación. También se acompaña de síndrome cerebeloso, con ataxia, dismetría, reflejos pendulares y compromiso de pares craneanos por infiltración directa del tumor a nivel del tallo y/o a la base del cráneo o por la misma hipertensión endocraneana, en especial paresia del sexto par y/o del segundo par, con diplopia y alteración de la agudeza visual por atrofia óptica.

DIAGNÓSTICO

La escanografía cerebral (TAC) con contraste es de utilidad, pero el estudio más sensible y específico es la resonancia magnética con gadolinio, que debe incluir la médula espinal para estadificación.

Las imágenes revelan una masa medial o paramedial que realza el contraste y que frecuentemente comprime el cuarto ventrículo, con regiones de necrosis, hemorrágicas o con cambios quísticos, nódulos o patrón linear de realce del contraste en los ventrículos, en la superficie del cerebro o en el canal espinal.

La citología del líquido cefalorraquídeo es un examen mandatorio que debe hacerse preferiblemente durante el acto quirúrgico. Se deben tomar muestras de la región ventricular, por razón de los riesgos con la toma preoperatoria antes de liberar el flujo del líquido cefalorraquídeo. Debe repetirse 10 días luego de la cirugía.

Más o menos un 30% de los meduloblastoma exhiben compromiso metastásico o diseminación subaracnoidea.

Otros estudios adicionales, si bien no se realizan para el diagnóstico, se requieren para la estadificación del tumor y para la evaluación previa al inicio del tratamiento.

Gamagrafía ósea.
Mielograma y biopsia de la medula ósea.
Radiografía de tórax
TAC cerebral.

ESTADIFICACIÓN

Se utiliza la clasificación de Chang (Pomeroy 1999)

- T1** Tumor menor de 3 cm.
- T2** Tumor mayor de 3 cm.
- T3A** Tumor mayor de 3 cm, con extensión al acueducto de Silvio y/o a los agujeros de Luschka.
- T3B** Tumor mayor de 3 cm, con extensión al tallo cerebral.
- T4** Tumor mayor de 3 cm, con extensión al acueducto de Silvio sobrepasándolo y/o sobrepasando el agujero magno.

Nota: No se considera el número de estructuras invadidas ni la presencia de hidrocefalia.

El T3B que no se haya demostrado por imágenes puede ser definido intraoperatoriamente.

- M0** No existe evidencia de metástasis a nivel subaracnoideo o metástasis hematógenas.
- M1** Citología de líquido cefalorraquídeo positiva.
- M2** Siembras nodulares en el espacio subaracnoideo del cerebelo, cerebro, el tercer ventrículo ventrículos laterales.
- M3** Siembras nodulares en el espacio subaracnoideo espinal.
- M4** Metástasis fuera del eje cerebro-espinal.

CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA

- 1) Clásico (indiferenciado).
- 2) Meduloblastoma desmoplásico.
- 3) Meduloblastoma de célula grande.
- 4) Meduloblastoma con diferenciación divergente:
 - a) Medulomioblastoma.
 - b) Meduloblastoma melanótico.
 - c) Meduloblastoma lipomatoso.
- 5) Meduloblastoma con diferenciación glial y/o neuronal-neuroblástica.

FACTORES PRONÓSTICOS

Alto riesgo

1. Resección de menos del 75% o tumor residual mayor de 1,5 cm.
2. Invasión del tallo o de la medula.
3. Metástasis subaracnoidea.
4. Citología positiva después de 10 días de cirugía.
5. Enfermedad mayor o igual a M1.
6. Enfermedad mayor o igual a T3B.
7. Edad menor de 3 años, por la restricción en el uso de la radioterapia.

Bajo riesgo

1. Sin residuo tumoral o residuo menor de 1,5 cm post cirugía.
2. Tumores clasificados T1, T2, T3a y M0.
3. LCR negativo a los 10 días postcirugía.

La tasa de supervivencia a 5 años es de 25 a 30 % en los grupos de alto riesgo y del 70 a 80% en los de buen pronóstico o bajo riesgo.

TRATAMIENTO

Cirugía

El objetivo de la cirugía es diagnóstico. En primer lugar, lograr la resección completa, la citorreducción o la reopermeabilización de las vías de drenaje del líquido cefalorraquídeo, sin incrementar el déficit neurológico.

La mayoría de los meduloblastomas presenta hidrocefalia en el momento del diagnóstico. Se prefiere no hacer derivación ventriculo-peritoneal o ventriculo-atrial por el riesgo de diseminación extracraneal del tumor. Se realiza ventriculostomía transoperatoria para disminuir la presión intracraneana y para facilitar la resección quirúrgica, además del estudio citológico del líquido cefalorraquídeo.

Se practica un craneotomía suboccipital central o paramediana, según la localización del tumor, mediante técnica microquirúrgica; lo ideal es la resección macroscópicamente completa de la lesión, ya que es un factor pronóstico importante para la supervivencia. Especial importancia debe tener la resección de la infiltración del tumor a través de los recessos laterales del cuarto ventrículo o del tallo cerebral, para no lesionar los pares craneales.

Se informa mortalidad quirúrgica entre 0 y 8%.

Quimioterapia adyuvante

La quimioterapia es similar en niños y adultos, y se estratifica de acuerdo a los factores pronósticos, en grupos de alto y bajo riesgo.

Todos los pacientes deben ser evaluados previamente a iniciar quimioterapia y antes de cada ciclo de tratamiento mediante hemograma, pruebas de función renal incluyendo

depuración de creatinina en orina de 24 horas, pruebas de función hepática, uroanálisis y audiometría, exámenes que se deben repetir al completar 400 mg/m² del cisplatino.

Quimioterapia adyuvante en meduloblastoma de bajo riesgo

Esquema de Tratamiento

Durante la radioterapia cráneoespinal:

Vincristina semanal 1,5 mg/m²

A las tres semanas después de la radioterapia se inicia la segunda fase de quimioterapia con cinco ciclos, de siete semanas cada uno, así:

Cisplatino 75 mg/m², IV, día 1

Vincristina 1,5 mg/m², IV, días 1, 8, 22 y 29

Ciclofosfamida 1g/m², IV, días 22 y 23

Quimioterapia adyuvante en meduloblastoma de alto riesgo

Esquema de Tratamiento

Durante la radioterapia, etopósido 35 mg/m²/día, vía oral, días 1 a 21, y días 29 a 49.

La respuesta debe ser evaluada en la décima semana, mediante examen clínico y de imágenes (resonancia magnética con gadolinio del cerebro y medula espinal), 3 semanas post radioterapia.

La quimioterapia se debe continuar con tres ciclos, con intervalo de tres semanas cada uno así:

Cisplatino: 90 mg/m², IV, día 1.

Etopósido: (VP-16) 150 mg/m², IV, días 1-2-3 en infusión por dos horas, controlando la tensión arterial.

Opcional: etopósido (VP-16) 35 mg/m², VO, días 1 a 21.

Opcional: factor estimulante de granulocitos G-CSF, 5 mcg/kg/día, por cinco días, iniciando 24 horas después de finalizada la quimioterapia y si los neutrofilos absolutos descienden a menos de 500 en el primer ciclo.

Se continúa con siete ciclos, con intervalo de 4 semanas cada uno así:

Vincristina 1,5 mg/m², IV, día 1.

Ciclofosfamida 1 g/m²/día, IV, días 1 y 2 por infusión de 30 minutos, previa hidratación y continuándose líquidos endovenosos.

Mesna: 360 mg/m², IV, (en infusión de 30 minutos, horas cero, tres y seis de cada día de ciclofosfamida).

RADIOTERAPIA

Teniendo en cuenta la diseminación subaracnoidea de este tipo de tumor, la radiación debe incluir el cráneo y el canal raquídeo. Las fallas pueden presentarse por dosis inadecuada en el sitio del tumor primario (fosa posterior).

En los pacientes de alto y bajo riesgo se recomienda fraccionamiento diario de 150 a 180 cGy para una dosis total craneoespinal de 3600 cGy y una dosis de refuerzo al lecho tumoral de 1800 cGy, para un total acumulado de 5400 cGy en el lecho tumoral.

En los niños menores de tres años se utiliza el mismo esquema, pero la dosis se reduce en 20 a 25%, tanto la craneoespinal como la del lecho tumoral, aplicando previamente la quimioterapia durante un año o año y medio para diferir al máximo el uso de la radioterapia.

Técnica de radioterapia

Se utilizan campos laterales opuestos, holoencefálicos (cráneo) cuyo límite inferior es C2-C3; se utilizan campos espinales directos posteriores para incluir todo el canal raquídeo; si el paciente es un niño mayor o un adulto, los campos espinales se deben separar por la ley de separación de campos. Todos los pacientes deben tener un inmovilizador personalizado para garantizar la exactitud del tratamiento.

La separación de campos holoencefálicos y espinal superior debe realizarse con la angulación del colimador. El ancho de los campos espinales debe garantizar la dosimetría adecuada al canal espinal, la separación de campos holoencefálicos y al espinal superior

Todos los pacientes deben ser simulados, tener placa verificadora semanal para garantizar la calidad del tratamiento y cuadro hemático semanal para vigilar la reserva de médula ósea.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. CHANG CH, HOUSEPAIN EM, HERBERT C. An operative staging system and megavoltage. Radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastomas. *Radiology* 1969;93:1351
2. GAJJAR A. Recent Advances in Therapy for Medulloblastoma. En: American Society of Clinical Oncology 1999 Educational Book, MC Perry (Editor). American Society of Clinical Oncology. Alexandria, VA, 1999; p 579-586.
3. LEIBEL S. Neoplasms of the central nervous system En: Principles and Practice of Oncology. DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds). Lippincott-Raven 5th edition. Philadelphia, 1997; p 2022-2082.
4. PECH IV, PETERSON K, CAIMEROSS JG. Chemotherapy for brain tumors. *Oncology* 1998; 12:537-43.
5. POMEROY SL. Pathogenesis and clinical features of medulloblastoma. *Up to Date*, 1999; 8(1):1-3.
6. FRIEDMAN H, OAKES WJ. New therapeutic options in the management of childhood brain tumors. *Oncology* 1992; 6:27-36.

METÁSTASIS CEREBRALES

EPIDEMIOLOGÍA

Son la causa principal de tumores intracraneales. 20 a 40% ocurren en adultos y 5 a 10% en niños con cáncer. Con el advenimiento de nuevas técnicas de diagnóstico, como la resonancia nuclear magnética, se prevé un incremento en la incidencia, con la mejoría en la supervivencia global y aumento en el número de casos diagnosticados.

ETIOPATOGENIA

Los tumores malignos que más frecuentemente producen metástasis cerebrales en los adultos son los cánceres de pulmón 50%, seno 20%, melanomas 10%, neoplasmas de origen primario desconocido 10%, colon y recto 5%. En los niños, son los sarcomas y los tumores germinales.

La vía de diseminación más común es la hematógica, por la circulación arterial. El 60% de los pacientes exhibe tumor primario en el pulmón o metástasis al pulmón originadas en un primario en otro sitio. Las metástasis intratentoriales pueden llegar por el plejo venoso paravertebral de Batlan y generalmente se originan en tumores pélvicos o gastrointestinales.

La localización primordial es en la unión de la sustancia blanca con la sustancia gris, donde los vasos sanguíneos disminuyen de diámetro, y en los sitios de mayor flujo sanguíneo.

Con relación a su distribución, un 80% se localiza en los hemisferios cerebrales, 15% en el cerebelo y 5% en el tallo cerebral.

HISTOPATOLOGÍA

Los hallazgos histológicos, ultraestructurales e inmunohistoquímicos de las metástasis al sistema nervioso central son similares a las del tumor primario extracerebral. Se puede observar proliferación vasculoendotelial dentro y adyacente al tumor. La necrosis tumoral suele ser extensa y frecuente, quedando el tumor viable sólo hacia la periferia. Excepto en algunos melanomas y tumores anaplásicos de células pequeñas, las metástasis cerebrales tienen bordes histológicos bien definidos en cuanto al parénquima adyacente, desplazando, más que infiltrando el tejido circundante.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Las metástasis se pueden detectar antes que el tumor primario (precoz), al mismo tiempo que el primario (sincrónico) o, más frecuentemente, después del diagnóstico del tumor primario (metacrónico).

Metástasis solitarias: cuando no existe tumor metastásico en otro sitio diferente al cerebro y aquí es una lesión única.

Metástasis única: cuando hay una lesión única del cerebro y se acompaña de lesiones metastásicas en otros sitios.

La presentación clínica es extremadamente variada, similar a la de otras masas cerebrales y puede ser de evolución aguda o insidiosa (la mayoría de las veces). El 70% de los pacientes con metástasis cerebrales experimenta síntomas durante el curso de su enfermedad y 30% son asintomáticos. Los síntomas y signos más frecuentes son: cefalea, disfunción neurológica focal, cognoscitiva y convulsiones.

El comienzo agudo se asocia con convulsiones, hemorragia tumoral, accidente cerebrovascular por invasión del tumor a los vasos sanguíneos o embolia tumoral.

Las metástasis que sangran con mayor frecuencia son las del coriocarcinoma, del carcinoma renal, del melanoma y del cáncer de tiroides.

La cefalea se presenta en 40 a 50% de los casos, siendo más frecuente cuando hay metástasis múltiples y en las lesiones de la fosa posterior. Se caracteriza por ser matinal y sorda, puede ser localizada o difusa, aumenta con el esfuerzo y se asocia con náusea y vómito.

La disfunción neurológica focal es el síntoma de presentación en 20 a 40% de los pacientes; predomina la hemiparesia.

La disfunción cognoscitiva se presenta en 30 a 35% de los pacientes, con alteración de la memoria, pensamiento, juicio, raciocinio y cambios de la personalidad.

Las convulsiones son el síntoma inicial en 20% de los pacientes y en el curso de la enfermedad en otro 20%, indican la presencia de lesión supratentorial y pueden ser focales o generalizadas.

DIAGNÓSTICO

Se debe hacer el diagnóstico diferencial con otras lesiones del cerebro como tumores primarios, abscesos, eventos cerebrovasculares. Se debe establecer si se trata de una lesión única o si son lesiones múltiples. En algunos casos se requiere tomar biopsia.

La escanografía cerebral con contraste (TAC) es el examen primordial y debe preceder a la resonancia magnética con medio de contraste, que es el examen de mayor sensibilidad y especificidad que permite establecer el diagnóstico diferencial y precisar el número y las características de las metástasis.

Las características radiológicas que ayudan a diferenciar metástasis de otras lesiones son la presencia de múltiples lesiones, su localización en la unión de las sustancias gris y blanca, los márgenes bien circunscritos y gran edema.

Cuando las imágenes no son concluyentes, se debe realizar biopsia de la lesión, especialmente cuando se trata de lesiones únicas. En tal situación, la biopsia cambia el diagnóstico hasta en 11% de los casos.

Dadas las implicaciones terapéuticas, es importante diferenciar si las metástasis son únicas o múltiples. En un 50% de los pacientes se observan metástasis únicas con la TAC, pero al realizar la resonancia magnética este porcentaje se reduce a 25%.

Las metástasis de seno, colon y riñón tienden a ser únicas, mientras las de pulmón y melanoma generalmente son múltiples.

En los pacientes con metástasis de primario desconocido, el sitio más probable de origen es el pulmón y el estudio inicial debe ser una radiografía de tórax. Si es normal, se

hace una TAC de tórax, por cuanto en el 40% de las radiografías aparentemente normales se puede detectar tumor. Otros probables orígenes de las metástasis son melanoma y cáncer del colon, pero en 30% de los casos no se logra establecer el cáncer primario.

FACTORES PRONÓSTICOS

Los factores que determinan la expectativa de supervivencia incluyen el estado de la enfermedad sistémica, la edad, el estado funcional, el tiempo entre el diagnóstico del primario y la aparición de las metástasis, la extensión del daño neurológico, el tipo histológico, la localización del tumor y su tamaño, el número de lesiones y el tipo de tratamiento.

TRATAMIENTO

El manejo de los pacientes debe dividirse en tratamiento sintomático (convulsiones y edema cerebral) y definitivo específico (erradicación del tumor mediante cirugía, radioterapia y quimioterapia).

Sintomático

La supervivencia media de los pacientes con metástasis cerebrales es un mes. Los esteroides la aumentan a dos meses.

Para el manejo del edema cerebral, la droga de elección es la dexametasona y las dosis son 10 mg bolo inicial, seguido de dosis orales de 16 mg/día (4 mg cada 6 horas); al completar la segunda semana se reduce la dosis diaria de 16 a 8 mg. Si no hay mejoría con 16 mg al día, se aumenta la dosis a 100 mg/día. La respuesta en la disminución del edema, por imágenes, se evidencia después de la primera semana. La respuesta clínica es más evidente para la cefalea que para el déficit focal.

El manejo anticonvulsivante es con difenilhidantoina a dosis convencional de 5 mg/kg diarios. La profilaxis está indicada en casos de metástasis corticales, principalmente por melanomas, que tienen alto potencial epileptógeno.

Cirugía

Los avances en la neurocirugía y en neuroanestesia han permitido mejorar la seguridad y los resultados de la resección de metástasis cerebrales.

La cirugía es aceptada como parte importante del manejo de un selecto grupo de pacientes con metástasis únicas o solitarias, con enfermedad sistémica controlada y quirúrgicamente accesibles. Informes recientes de un grupo heterogéneo de pacientes muestran supervivencias de 10 a 14 meses. La cirugía permite eliminar en forma inmediata los efectos de la hipertensión endocraneana, obtener muestras histológicas y en casos de lesiones únicas o solitarias, la remoción completa, con posibilidades de supervivencia prolongada.

La cirugía en metástasis múltiples es controversial y solo está indicada en lesiones grandes sintomáticas, o que atenten contra la vida del paciente, para obtener tejido para diagnóstico en caso de primario desconocido, para diagnóstico diferencial con otras lesiones y si las lesiones son técnicamente accesibles, para una resección completa.

La cirugía en las recurrencias está indicada en lesiones únicas, con intervalo de tiempo con la cirugía previa al menos de 4 meses, estado funcional superior a 70% y que la enfermedad sistémica esté controlada.

Radioterapia

La radioterapia ha sido la principal modalidad de tratamiento de los pacientes con metástasis cerebrales y mejora la supervivencia del tratamiento sintomático de 1-2 meses hasta 3-6 meses.

Mejora los síntomas neurológicos, reduce la probabilidad de muerte debido a causas neurológicas, y disminuye las recurrencias.

Las dosis recomendadas son 3000 cGy en 2 semanas, con fraccionamiento diario de 300 cGy. En los pacientes de buen pronóstico y probabilidad de supervivencia esperada mayor de 1 año, se recomienda una dosis de 4000 a 4500 cGy, en fraccionamientos de 180 a 200 cGy, con la finalidad de disminuir la toxicidad por radioterapia.

En los pacientes que reciben tratamiento adyuvante de radioterapia después de resección de una metástasis única, se disminuyen tanto el riesgo de muerte por complicaciones neurológicas como la posibilidad de recurrencias y se mejora la calidad de vida, aunque la supervivencia y la duración de la autonomía funcional parecen no modificarse. Aun así, la tendencia es usar radioterapia posterior a la cirugía.

Cuando se compara la radioterapia sola con la radioterapia más cirugía, la evidencia favorece a la terapia combinada.

Técnica de radioterapia

Se utilizan campos paralelos opuestos, holoencefálicos, con protección ocular y con inclusión de la lámina cribosa (cuando hay compromiso leptomeníngeo), en dosis de 3000 cGy en 10 fracciones de 300 cGy o 4000-4500 cGy con fraccionamientos de 180 a 200 cGy.

La radiocirugía esterotóxica es una técnica que puede utilizarse en el tratamiento de lesiones focalizadas profundas, subcorticales y aquellas localizadas en áreas de importante función neurológica sensorio-motora, de lenguaje y corteza visual, hipotálamo, tálamo y cápsula interna. Se usan rayos X de alta energía, mediante un acelerador lineal, rayos gama y, menos frecuentemente partículas cargadas como protones producidos por un ciclotrón, que permiten liberar alta energía sobre la lesión sin afectar significativamente el tejido vecino.

Las indicaciones son lesiones únicas de 3 cm o menos, circunscritas, no invasoras; si son múltiples, que no sean más de 3 lesiones.

En cuanto a comparar la cirugía con la radiocirugía en el tratamiento de lesiones únicas, no existe un estudio prospectivo que permita establecer la eficacia de cada una de las modalidades. Por consiguiente, la decisión depende de la localización de las lesiones, de la disponibilidad logística y de las preferencias del paciente y del médico.

En conclusión, la radiocirugía estaría indicada en lesiones únicas pequeñas (3 cm o menos) donde los resultados son similares a los de la cirugía, en pacientes que no son candidatos a cirugía, en casos de recurrencia posterior a radioterapia o de metástasis múltiples que no excedan tres lesiones.

La braquiterapia intersticial es de poca utilidad, debido a que ha sido reemplazada por la radiocirugía.

Quimioterapia

El papel de la quimioterapia no ha sido claramente definido. Afirmar que la barrera hematoencefálica es un impedimento para el uso de quimioterapia no es del todo cierto, por cuanto probablemente la barrera hematoencefálica es alterada parcialmente por las metástasis y permite la acción de los fármacos en el tratamiento de las lesiones metastásicas.

En la literatura hay tres grandes revisiones sobre el uso de quimioterapia en metástasis cerebrales. En la primera, se usó cisplatino más etopósido en cáncer de pulmón de células no pequeñas (43 pacientes) y cáncer de seno (56 pacientes), el cual mostró respuestas objetivas de 30 y 40%, respectivamente, y mejoría en la supervivencia comparada con radiocirugía (Rosner D. et al, 1986). En la segunda serie, se trataron 100 pacientes con metástasis cerebrales y cáncer primario de seno empleando ciclofosfamida, metotrexate, adriamicina, 5-fluouracilo, vincristina y prednisona y se obtuvo respuesta en 50% (parcial en 40% y completa en 10%) con duración de las respuestas de 7 y 10 meses respectivamente (Kristensen CA. et al, 1992). En la tercera serie, se trataron 116 pacientes con metástasis cerebrales por cáncer de pulmón de células pequeñas, usando quimioterapia con base en etopósido, cisplatino o carboplatino; se obtuvo respuesta global en 76%, lo que infiere que responden en forma similar a las metástasis en otros sitios (Ushio Y et al, 1991).

Los pacientes que se pueden beneficiar con el uso de la quimioterapia son aquellos con cáncer de seno, de pulmón, de ovario, con coriocarcinoma y con tumores germinales, que son neoplasias de reconocida quimiosensibilidad.

En resumen, se considera que las respuestas a la quimioterapia de las metástasis cerebrales pueden ser similares a las que se logran en enfermedad metastásica de otros sitios, y dependen de la sensibilidad a la quimioterapia del tumor más que de la localización.

TRATAMIENTO ESPECÍFICO

Metástasis de cancer de seno

Cirugía

Para las metástasis únicas y las múltiples que cumplan criterios de resección, de acuerdo al criterio de neurocirugía.

Radioterapia

Dosis de 3000 cGy, repartidos en fraccionamientos de 300 diarios, pero si tienen factores favorables y supervivencia esperada mayor de 1 año, se emplean dosis 4000 a 4500 cGy, con fraccionamientos de 180 a 200 cGy diarios.

Quimioterapia

AC

Ciclofosfamida 600 mg/m²

Adriamicina 60 mg/m²

Cada 3 semanas, para un total de 4 a 6 ciclos.

Otra opción es:

CMF

Ciclofosfamida 600 mg/m²

Metotrexate 40 mg/m²

5-Fluouracilo 600 mm/m²

Cada 4 semanas, para un total de 4 a 6 ciclos .

Los pacientes que hayan recibido estos esquemas de quimioterapia como parte de su tratamiento sistémico deben ser discutidos en junta interdisciplinaria para acordar terapias de 2^a y 3^a líneas.

Metástasis de coriocarcinoma**Cirugía**

Dada la extremada sensibilidad de estos tumores a la quimioterapia y a la radioterapia y el alto riesgo de sangrado, no está indicada la cirugía, excepto para biopsia, en los casos que se exista duda diagnóstica en las imágenes.

Radioterapia

Dosis de 3000 cGy repartidos en fraccionamientos de 300 cGy diarios, pero si tienen factores favorables y supervivencia esperada mayor a 1 año, se usan dosis 4000 a 4500 cGy, con fraccionamientos de 180 a 200 cGy diarios.

Quimioterapia

Se usan los mismos regímenes empleados para enfermedad sistémica de alto riesgo (ver parámetros de cáncer germinal de ovario, testículo y enfermedad trofoblástica).

Metástasis de tumores germinales de testículo y ovario**Cirugía**

Dada la sensibilidad de estos tumores a la quimioterapia y radioterapia y el alto riesgo de sangrado, no está indicada la cirugía, excepto para biopsia en los casos en que exista duda diagnóstica en las imágenes.

Radioterapia

Dosis de 3000 cGy repartidas en fraccionamientos de 300 cGy diarios, pero si tienen factores favorables y supervivencia esperada mayor de 1 año, se usan dosis 4000 a 4500 cGy, con fraccionamiento de 180 a 200 cGy diarios.

Quimioterapia

Se usan los mismos esquemas que se emplean para tumores germinales con enfermedad metastásica en otras localizaciones.

PEB

Cisplatino 20 mg/m², IV, días 1 a 5

Etoposido 100 mg/m², IV, día 1 a 5

Bleomicina 30 mg, IV días 2, 8 y 15

Ciclos cada 3 semanas, 4 a 6 ciclos.

Otra opción es:

PVB

Cisplatino 20 mg/m², IV, días 1 a 5
Vinblastina 6 mg/m², IV, días 1 y 2
Bleomicina 30 mg, IV, días 2, 8 y 15
Ciclos cada 3 semanas, 4 a 6

Quimioterapia de rescate**VIP**

Cisplatino 20 mg/m², IV días 1 a 5
Ifosfamida 1.2 g/m², IV días 1 a 5
Etoposido 100 g/m², IV, días 1 a 5.
Cada 3 semanas 4 a 6 ciclos

Metástasis de cáncer de células pequeñas del pulmón**Cirugía**

Dada la sensibilidad de estos tumores a la quimioterapia y radioterapia, no está indicada la cirugía, excepto para biopsia en los casos en que exista duda diagnóstica en las imágenes.

Radioterapia

Dosis de 3000 cGy repartidas en fraccionamientos de 300 cGy diarios, pero si tienen factores favorables y supervivencia esperada mayor de 1 año, se usan dosis 4000 a 4500 cGy con fraccionamientos de 180 a 200 cGy diarios.

Quimioterapia

Cisplatino 100 mg/m², IV, día 1
Etopósido 120 mg/m², IV, días 1 a 3.

Metástasis de cáncer de células no pequeñas del pulmón**Cirugía**

Para las metástasis únicas y las múltiples que cumplan criterios de resección, según criterio de neurocirujano.

Radioterapia

Dosis de 3000 cGy, en fraccionamientos de 300 cGy diarios, pero si tienen factores favorables y supervivencia esperada mayor de 1 año, se usan dosis 4000 a 4500 cGy con fraccionamientos de 180 a 200 cGy diarios.

Quimioterapia

Cisplatino 100 mg/m², IV, día 1
Etopósido 120 mg/m², IV, días 1 a 3

Metástasis de melanoma**Cirugía**

Para las metástasis únicas y las múltiples que cumplan criterios de resección, según criterio de neurocirujano.

Radioterapia

Dosis de 3000 cGy, en fraccionamientos de 300 cGy diarios.

Quimioterapia

No tiene indicación, dada las pocas respuestas y pésimo pronóstico,

Metástasis de otros tumores

La decisión se toma en junta multidisciplinaria, dada la amplia variedad histológica y las posibilidades terapéuticas.

Recurrencias

Dadas las amplias posibilidades, se usan la cirugía, la radioterapia externa, la radiocirugía y la quimioterapia, en decisión tomada en junta multidisciplinaria.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. KRISTENSEN CA, KRISTJANSEN PEG, Hansen HH Systemic chemotherapy of brain metastases from small cell lung cancer: a review. J Clin Oncol 1992;10:1498.
2. LOEFLER J, ROY A, PATCHEL R. Metastatic brain cancer en: Cancer, Principles and Practice of Oncology, 5th ed. DeVita VT. Jr, Hellman S and Rosenberg SA (eds). Lippincott-Raven, Philadelphia, 2523, 1997.
3. PATCHELL RA (GUEST ED.). Brain metastases:In: Neurologic Clinics 1991; 9(4):817-824.
4. ROSNER D, NEMOTO T, LANE WW. Chemotherapy Induces regression of brain metástasis in breast carcinoma. Cancer 1986; 58:832-9.
5. USHIO Y, ARITA N, HAYAKAWA T, ET AL. Chemotherapy of brain metastases from lung carcinoma: a controlled randomized study. Neurosurgery 1991; 28:201-5.

TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

EPIDEMIOLOGIA

Su incidencia está entre 2 y 19 casos por 100.000 habitantes por año, con tres épocas de mayor incidencia: 0-4 años, 15- 24 años y 65-79 años.

Los tumores más frecuentes son los derivados de precursores gliales: astrocitos (astrocitomas), ependimocitos (ependimomas), oligodendrocitos (oligodendrogliomas). Estos tumores corresponden aproximadamente al 1% de los tumores malignos en los adultos y es la tercera causa de muerte con relación a cáncer en adolescentes y en adultos entre los 15 y 34 años de edad.

ETIOPATOGENIA

Se ha descrito una asociación cercana entre estos tumores y la exposición a carcinógenos químicos como pesticidas, herbicidas, fertilizantes, cloruro de vinilo.

En cuanto a los virus, se han implicado directamente en el desarrollo de gliomas en animales, pero no se ha establecido esta asociación en humanos. Algunos informes los han asociado con la infección por VIH. Tampoco se ha asociado su etiología con trauma, como se ha tratado de sugerir en los meningiomas, hipótesis que no ha sido confirmada en estudios prospectivos.

En pacientes que han recibido trasplantes se ha informado la aparición de linfomas en el SNC, pero esta asociación no parece incluir a los gliomas.

De los factores ambientales, con el único que se ha demostrado una clara asociación es con la radiación ionizante. De los factores genéticos, se ha encontrado asociación con una serie de patologías como la neurofibromatosis tipo I y II, esclerosis tuberosa, síndrome de Li-Fraumeni, poliposis familiar (síndrome de Turcot's) y el síndrome de Osler-Weber-Rendu.

En la tumorigénesis de los gliomas, se han involucrado la mutación del gen P53 así como la sobreexpresión de factores de crecimiento y sus receptores; el factor de crecimiento derivado de plaquetas, el factor de crecimiento de fibroblastos y el factor de crecimiento vascular endotelial. Todas estas anomalías confluyen en alteraciones de la regulación del ciclo celular y en la apoptosis.

CUADRO CLINICO

Usualmente, la presentación clínica se debe a dos fenómenos derivados de la presencia y el tamaño del tumor: efecto de masa (por el tumor mismo o el edema circundante) e infiltración y/o destrucción del tejido normal.

Sintomatología

La sintomatología dominante es:

- Cefalea matinal o al despertar, de localización frontal, temporal, retro-orbitaria u occipital y retroauricular, en tumores occipitales e infratentoriales.

- Náusea y vómito, más frecuentes en los niños y en tumores infratentoriales; el vómito en proyectil se ve más en los niños que en los adultos. Sin embargo, con el diagnóstico actual más temprano y el uso de esteroides, cada día se observa con menos frecuencia.
- Convulsiones, se presentan en 20% de los casos y pueden ser generalizadas o focales.

Síndromes focales

Dado que la distribución está en relación directa con la masa de tejido del lóbulo o región afectada, los síndromes más frecuentes son los de los lóbulos frontal, parietal y temporal.

Síndrome frontal. Se presentan cambios de personalidad, emocionales, alteración en el humor, pérdida de la iniciativa, dificultad de adaptarse a nuevas situaciones, reflejos primitivos de aprensión y succión.

Si la lesión es en el hemisferio dominante, hay disfasia motora y, ocasionalmente apraxia de labios, lengua y manos, así como compromiso motor del lado contrario de la lesión.

Síndrome parietal. Se puede presentar también compromiso de las funciones sensorial y de percepción, así como alteraciones visuales, inatención y hemianopsia homónima. Las lesiones en el hemisferio dominante pueden producir alexia, apraxia y agrafia. Ocasionalmente se presentan anomalías motoras, especialmente en las lesiones extensas.

Síndrome temporal. Disturbios de la memoria, alucinaciones auditivas, comportamiento agresivo y cuadrantonopsia son características de este síndrome. También se puede presentar afasia sensorial, cuando el tumor está localizado en el hemisferio dominante.

Síndrome occipital. Hemianopsia homónima y aberración visual.

Tumores de la silla turca y adedanos. Los tumores en estas localizaciones suelen producir defectos de campo visual, atrofia óptica y ceguera, así como hipertensión endocraneana, hidrocefalea obstructiva o síndromes endocrinos.

CLASIFICACION HISTOPATOLOGICA

Tumores gliales

1 ASTROCITARIOS

- a) Grado I: astrocitoma pilocítico
- b) Grado II: astrocitoma difuso de bajo grado.
- c) Grado III: astrocitoma anaplásico.
- d) Grado IV: glioblastoma multiforme (variantes)
- e) Otros: a- xantastrocitoma pleomórfico
b- astrocitoma subependimario de células gigantes
c- astrocitoma desmoplásico infantil

2 OLIGODENDROGLIALES

- a) Oligodendroglioma (O.M. S. grado II)
- b) Oligodendroglioma anaplásico (O. M. S. grado III)

3 MIXTOS

- a) Oligoastrocitoma (O. M. S. grado II)
- b) Oligoastrocitoma anaplásico (O. M. S. grado III)
- c) Otros

4 EPENDIMARIOS

- a) Ependimoma (O. M. S. grado II)
- b) Ependimoma anaplásico (O. M. S. grado III)
- c) Ependimoma mixopapilar (O. M. S. grado I)
- d) Ependimoblastoma (grado IV)
- e) Subependimoma (O. M. S. grado I)

Tumores no gliales (Organización Mundial de la Salud)**MENÍNGEOS**

- a) Meningioma (O. M. S. grado I)
- b) Meningioma atípico (grado II)
- c) Meningioma anaplásico (grado III)
- d) Mesenquimales:
 - benignos
 - sarcomas
 - hemangiopericitoma (grado II o III).

PINEALES

- a) Pineocitoma (grado II)
- b) Pinealoblastoma (grado IV)
- c) Mixtos

TUMORES GERMINALES

- a) Germinoma
- b) Carcinoma embrionario
- c) Tumor seno endodérmico
- d) Coriocarcinoma
- e) Teratomas
- f) Mixtos

CRANEOFARINGIOMA**OTROS**

- a) Neurocitoma
- b) Ganglioglioma y gangliocitoma
- c) Astroblastoma y espongioblastoma polar
- d) Hemangioblastoma
- e) Papiloma y carcinoma de plexos coroideos

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico requiere confirmación radiológica por TAC y/o resonancia magnética. Debido a que la resonancia puede generar imágenes en cualquier plano y con mayor resolución, este método es superior a la TAC para detectar y localizar tumores cerebrales, evaluar el edema, la hidrocefalia y la hemorragia.

El edema es característico de los tumores de rápido crecimiento, con la excepción del meningioma benigno, que produce gran edema.

La hidrocefalia y sus causas son más fáciles de evaluar con resonancia magnética que con TAC; la hemorragia aguda se puede ver con la TAC, pero la sub-aguda es difícil de evaluar por este medio y es preferible utilizar la resonancia magnética.

El uso de medio de contraste ayuda a diferenciar tumores de otras patologías y, además, a distinguir entre tumores de alto y bajo grado. En la mitad de los casos, los gliomas de bajo grado no presentan realce con el medio de contraste en la escanografía y como no se pueden detectar por ser isodensos con el tejido cerebral, requieren resonancia magnética para su diagnóstico. Un caso típico se observa en pacientes con convulsiones de larga evolución. Debido a la posibilidad de tener imágenes de alta calidad y libres de artificios, la resonancia es también útil en la evaluación de la base del cráneo y de la fosa posterior.

La angiografía cerebral está indicada en el estudio y tratamiento de los pacientes con grandes meningiomas, donde es útil conocer la vasculatura, con el fin de embolizar y/u ocler los vasos durante la cirugía.

Otros estudios complementarios son la campimetria, para evaluar los defectos visuales, y la audiometria para evaluar los defectos auditivos.

En algunos tipos de tumores como meduloblastomas, neuroectodérmicos primitivos, ependinomas, carcinomas de plexos coroideos y carcinomas de células germinales, en los cuales hay una alta probabilidad de diseminación por el líquido cefaloraquídeo, debe hacerse un estudio completo que incluya citología, citoquímica y marcadores tumorales específicos, como gonodotropina coriónica y alfa-fetoproteína.

FACTORES PREDICTORES DE PRONÓSTICO

Los factores que influyen en el pronóstico son la edad, el estado funcional, según el índice de Karnofsky, el tiempo de evolución de los síntomas, la presencia de convulsiones, la dependencia del uso de esteroides, el tipo histológico, la enfermedad residual post-cirugía -definida como mínima si la resección es mayor del 90% y abultada ("bulky") si es menor del 90%- , los cambios mentales, el estado clínico y el realce del medio de contraste en la TAC.

ESTADIFICACIÓN

Se utiliza el sistema TNM.

Tumor Primario (T)

- Tx Tumor primario no puede ser evaluado.
- T0 No hay evidencia de tumor primario.

Tumores Supratentoriales

- T1 Tumor de 5 cm o menos.
- T2 Tumor mayor de 5 cm, en un hemisferio.
- T3 Tumor invade los ventrículos.
- T4 Tumor cruza la línea media, invade hemisferio, es infratentorial.

Tumores Infratentoriales

- T1 Tumor de 3 cm o menos.
 T2 Tumor de más de 3 cm, del mismo lado.
 T3 Tumor invade los ventrículos.
 T4 Tumor cruza la línea media, invade hemisferio o supratentorial.
- N (no se aplica)
 M (Metástasis)
- Mx Metástasis no son evaluables.
 M0 Sin metástasis.
 M1 Metástasis a distancia.

Grado histológico

- G1 Bien diferenciado.
 G2 Moderadamente diferenciado.
 G3 Pobremente diferenciado.
 G4 Indiferenciado.

Estados

IA	G1	T1	MO
IB	G1	T2	MO
	G1	T3	MO
IIA	G2	T1	MO
	IIB	G2	T2
		G2	T3
IIIA	G3	T1	MO
IIIB	G3	T2	MO
	G3	T3	MO
IV	Cualquier grado T4, cualquier T grado IV Cualquier T o grado, con M1		

TRATAMIENTO***Cirugía***

Los objetivos de la cirugía son:

- 1- diagnóstico
- 2- citoreducción
- 3- disminuir síntomas de hipertensión endocraneana

En los pacientes con gliomas profundos innacesibles quirúrgicamente o en áreas elocuentes, como ganglio basal, tálamo, tallo cerebral e hipotálamo, está indicada la biopsia estereotáxica.

En tumores corticales o de los lóbulos se realiza resección microquirúrgica, preservando arterias y venas, así como áreas elocuentes y tejido cerebral sano peritumoral; se debe resecar la mayor cantidad de tumor (citorreducción) e incluso lobectomía, en los casos en que sea posible.

En tumores de la línea media en alas de mariposa, sólo se puede realizar biopsia o resección parcial.

Se debe extirpar completamente el tumor y si no es posible, buscar la mayor citorreducción, sin empeorar el estado funcional del paciente. Hay relación directa entre el porcentaje de tumor resecao, la supervivencia y el pronóstico del paciente.

En los gliomas recidivantes, si la escala funcional es mayor de 60 %, se puede realizar reintervención en los casos debidamente seleccionados.

Radioterapia

La radioterapia juega un papel importante en el tratamiento de los tumores del sistema nervioso central (SNC), porque aumenta la supervivencia global y mejora el periodo libre de enfermedad.

Los tumores del SNC pueden ser tratados con radioterapia externa, con radiocirugía o con braquiterapia intersticial.

La mayoría de las neoplasias son unifocales y por lo tanto son tratables con la combinación de terapias locales. Sin embargo, la mayoría de estas lesiones infiltran el tejido nervioso sano.

El volumen tumoral debe ser definido por las imágenes pre y postoperatorias en reconstrucción tridimensional, con márgenes adecuados, incluyendo el edema asociado al tumor, para definir los campos de tratamiento.

Los tumores pueden ser irradiados con campos pequeños, cuando el riesgo de diseminación es bajo o cuando el propósito es dar dosis de refuerzo. Los astrocitomas de alto grado son tratados por campos limitados, teniendo en cuenta los patrones de recurrencia en el lecho y hasta 2 a 3 cm por fuera de éste.

Ciertas neoplasias, como el meduloblastoma y otros tumores neuroectodérmicos primitivos, como también algunos ependimomas y tumores germinales, requieren tratamiento cráneo-espinal.

La teleterapia debe ser iniciada de 2 a 4 semanas después de la cirugía, con el fin de no afectar la supervivencia y ni el pronóstico.

Quimioterapia

El uso de agentes anticancerosos en el tratamiento de tumores intracerebrales está establecido para muchos tipos histológicos, siendo los más quimiosensibles los meduloblastomas, oligodendrogliomas y tumores de células germinales; son menos quimiosensibles el glioblastoma y el astrocitoma anaplásico.

Los agentes con mayor actividad son las nitrosoureas, lomustine (CCNU), carmustine (BCNU). Otras drogas útiles son la procarbazona, los derivados del platino, la vincristina, bleomicina, etopósido, taxanos y temozolamida.

La quimioterapia adyuvante después de cirugía y radioterapia para glioblastoma y astrocitoma anaplásicos prolongan el período libre de enfermedad y la supervivencia, mucho más en el astrocitoma que en el glioblastoma.

La quimioterapia está indicada en los gliomas de alto grado y los estudios muestran que usar carmustine o PCV (procarbazina, lomustine y vincristina) en el glioblastoma es de igual eficacia, pero en el astrocitoma anaplásico se evidencia un beneficio mayor con el esquema PCV. Revisiones recientes indican que es igual usar cualquiera de los dos esquemas en estas dos patologías.

TRATAMIENTO ESPECIFICO

Astrocitoma grado I

Cirugía

Resección, lo más completa posible, sin deteriorar el estado funcional del paciente.

Radioterapia

Si el tumor fue completamente resecado con buenos márgenes, y no hay evidencia de enfermedad por la clínica ni por imágenes, no hay razón para tratamiento complementario.

La radioterapia como terapia complementaria está indicada para enfermedad residual confirmada y debe administrarse en las primeras 4 semanas, según la evolución y curso clínico.

Técnica de radioterapia

- Volumen: la integración de la TAC y la RNM definen el volumen tumoral a tratar, incluyendo el edema perilesional, con margen de 2-3 cm.
- Energía: megavoltaje (cobalto o acelerador).
- Dosis: fraccionamientos de 180–200 cGy, 5 veces por semana, hasta completar 5000-5500 cGy.
- Dosis de refuerzo de 600–1000 cGy, a campos reducidos.

Quimioterapia

No está indicada

Recaídas

Su manejo se decide en junta interdisciplinaria.

Astrocitoma grado II

Cirugía

Resección, lo más completa posible, sin deteriorar el estado funcional del paciente.

Radioterapia

La radioterapia está indicada como complemento de la cirugía.

Técnica de radioterapia

- Volumen: la integración de la TAC y/o la RNM definen el volumen tumoral a tratar, incluyendo el edema perilesional, con margen de 2-3 cm.
- Energía: megavoltaje (cobalto y acelerador).
- Dosis: fraccionamientos 180–200 cGy, 5 veces por semana, hasta completar 5000-5500 cGy .
- Dosis de refuerzo de 600-1000 cGy, a campos reducidos.

Quimioterapia:

No está indicada, excepto en los casos que tengan componentes gemistocíticos. En estos casos deben discutirse en junta interdisciplinaria.

Astrocitoma anaplásico

Cirugía

Resección, lo más completa posible, sin deteriorar el estado funcional del paciente.

Radioterapia

Complementaria en todos los casos, aun cuando se ha logrado resección completa.

Técnica de radioterapia

- Volumen: la integración de la TAC y/o la RNM definen el volumen tumoral a tratar, incluyendo el edema perilesional, con margen de 2-3 cm.
- Energía: megavoltaje (cobalto y acelerador).
- Dosis: fraccionamientos 180-200 cGy, 5 veces por semana, hasta 5000-5500 cGy .
- Dosis de refuerzo de 1600 cGy, a campos reducidos.

Quimioterapia

PCV:

Lomustine (CCNU): 110 mg/m², día 1.

Procarbazina : 60 mg/m², vía oral, días 8 a 21.

Vincristina : 1,4 mg/m², días 8 y 29.

Ciclos cada seis a ocho semanas, por un año.

Se puede ofrecer como alternativa:

Carmustine (BCNU): 80 mg/m², días 1 a 3, cada 6 a 8 semanas, por un año.

Recaídas

Se discuten en junta interdisciplinaria.

Glioblastoma multiforme***Cirugía***

Resección, lo más completa posible, sin deteriorar el estado funcional del paciente.

Radioterapia

Complementaria en todos los casos, aun cuando se haya logrado resección completa.

Técnica de radioterapia

- Volumen: la integración de la TAC y/o la RNM definen el volumen tumoral a tratar, incluyendo el edema perilesional, con margen de 2-3 cm.
- Energía: megavoltaje (cobalto y acelerador).
- Dosis: fraccionamientos 180-200 cGy, 5 veces por semana, hasta completar 5000-5500 cGy .
- Dosis de refuerzo de 600-1000 cGy, a campos reducidos.

Quimioterapia

Carmustine (BCNU): 80 mg/m², días 1 a 3.cada 6 a 8 semanas, por 1 año.

Se puede ofrecer como alternativa:

PCV:

Lomustine (CCNU): 110 mg/m², día 1.

Procarbazina : 60 mg/m², vía oral, días 8 a 21.

Vincristina : 1,4 mg/m², días 8 y 29.

Ciclos cada seis a ocho semanas, por 1 año.

Recaídas

Se discutirán en junta interdisciplinaria

Oligodendroglioma grado II***Cirugía***

Resección, lo más completa posible.

Radioterapia

Complementaria de la resección quirúrgica.

- Volumen: la integración de la TAC y/o la RNM definen el volumen tumoral a tratar, incluyendo el edema perilesional, con margen de 2-3 cm.
- Energía: megavoltaje (cobalto y acelerador).
- Dosis: fraccionamientos 180-200 cGy, 5 veces por semana, hasta completar 5000-5500 cGy .
- Dosis de refuerzo de 600-1000 cGy, a campos reducidos.

Quimioterapia

No está indicada.

Recaídas

Su manejo se decide en junta interdisciplinaria.

Oligodendroglioma anaplásico

Cirugía

Resección, lo más completa posible.

Radioterapia

Complementaria, en todos los casos, aun cuando se haya logrado resección completa.

- Volumen: la integración de la TAC y/o la RNM definen el volumen tumoral a tratar, incluyendo el edema perilesional, con margen de 2-3cm.
- Energía: megavoltaje (cobalto y acelerador).
- Dosis: fraccionamientos 180-200 cGy, 5 veces a la semana, hasta completar 5000-5500 cGy .
- Dosis de refuerzo de 1600 cGy, a campos reducidos.

Quimioterapia

PCV

Lomustine (CCNU): 110 mg/m², día 1.

Procarbazina : 60 mg/m², vía oral, días 8 a 21.

Vincristina : 1,4 mg/m², días 8 y 29.

Ciclos cada seis a ocho semanas, por un año

La otra alternativa es:

Carmustine (BCNU): 80 mg/m², días 1 a 3, cada 6 a 8 semanas, por un año.

Recaídas

Se discuten en junta interdisciplinaria.

Glioma de tallo cerebral

Los gliomas del tallo cerebral constituyen el 10%-20% de todos los tumores de SNC en los niños. La edad media de presentación es 5-9 años. En 50% de los pacientes están afectados los nervios craneales y existen signos de compromiso de tracto largo.

Los pacientes con tumores de bajo grado (I-II) tienen una supervivencia de 60% a dos años, y los de alto grado (III-IV) de 5-14% de supervivencia a 2 años.

Cirugía

La resección quirúrgica generalmente resulta imposible por compromiso de estructuras vitales. La biopsia a cielo abierto o, idealmente, estereotáxica, puede realizarse y se debe intentar citorreducción en los pacientes con lesiones exofíticas.

Radioterapia

Está indicada en todos los casos. El 70% de los niños con infiltración difusa del puente responde a la radioterapia,

- Volumen: la integración de la TAC y/o la RNM definen el volumen tumoral a tratar, incluyendo el edema perilesional, con margen de 2-3 cm.
- Energía: megavoltaje (cobalto y acelerador).
- Dosis: fraccionamientos 180-200 cGy, 5 veces por semana, hasta completar 5000-5500 cGy .

La radiocirugía es una alternativa que se debe considerar.

Quimioterapia

Se utilizan los mismos esquemas que en los gliomas de alto grado (III y IV) en otras localizaciones, según el grado histológico; no está indicada en los tumores de bajo grado (I y II).

Ependimoma

El 50% de los ependimomas ocurre en menores de 21 años, constituyendo el 5–10% de los tumores primarios del SNC. Pueden ser de localización supratentorial o infratentorial. La localización más frecuente es el cuarto ventrículo. Los ependimomas también pueden ocurrir en la medula espinal y representan el 25% de los tumores en esa localización. La hidrocefalia obstructiva es el signo de presentación más frecuente. Puede haber diseminación subaracnoidea, especialmente en los tumores de alto grado y de localización infratentorial.

Cirugía

Es raro lograr la resección total, especialmente en los tumores del cuarto ventrículo, pero debe intentarse, sin deteriorar el estado funcional del paciente. Tiene una alta morbimortalidad, del orden de 20%-30%.

Radioterapia

La radioterapia postoperatoria aumenta la supervivencia.

En tumores de alto grado (anaplásico y ependimoblastoma), se trata la fosa posterior y se administra radioterapia craneoespinal.

En los de bajo grado, se irradian la fosa posterior, el cráneo, y la medula cervical superior.

Radioterapia: técnica cráneo-espal

- Volumen: la totalidad del encéfalo y el raquis, con inclusión de todos los repliegues meníngeos.
- Energía: megavoltaje (cobalto y acelerador).
- Dosis en raquis: fraccionamientos de 160-180 cGy hasta una dosis de 3600 cGy.
- Dosis en encéfalo: fraccionamientos de 180-200 cGy hasta una dosis de 3600 cGy.
- Dosis de refuerzo al lecho tumoral de 1800-2000 cGy con fraccionamientos de 180-200 cGy, a campos limitados.

Quimioterapia

Está indicada en los tumores de alto grado.

PCV:

Lomustine (CCNU): 110 mg/m², día 1.

Procarbazina : 60 mg/m², vía oral, días 8 a 21.

Vincristina: 1,4 mg/m², días 8 y 29.

Ciclos cada seis a ocho, semanas por un año.

Una alternativa es:

Carmustine (BCNU): 80 mg/m², días 1 a 3, cada 6 a 8 semanas, por 1 año.

Otra opción de tratamiento es el manejo como en los meduloblastomas.

Recaídas

Se discuten en junta interdisciplinaria.

Tumores mixtos

Los pacientes con componentes mixtos de oligodendroglioma y astrocitoma se tratan de acuerdo al grado histológico, como los astrocitomas.

Tumores neuroectodérmicos primitivos: Ependimoblastoma, Pinealoblastoma.***Cirugía***

Se practica resección, sólo si es posible sin generar disfunción o deterioro del estado funcional. Dada la quimiosensibilidad y radiosensibilidad de estos tumores, la sola biopsia es un procedimiento aceptable.

Radioterapia

Está indicada en todos los casos.

Técnica cráneo-espinal:

- Volumen: la totalidad del encéfalo y el raquis, con inclusión de todos los repliegues meníngeos.
- Energía: megavoltaje (cobalto y acelerador).
- Dosis en raquis: fraccionamientos de 160-180 cGy, hasta una dosis de 3600 cGy.
- Dosis en encéfalo: fraccionamientos de 180-200 cGy, hasta una dosis de 3600 cGy.
- Dosis de refuerzo a la fosa posterior de 1800-2000 cGy, con fraccionamientos de 180-200 cGy, por campos limitados.

Quimioterapia

Vincristina: 1,5 mg/m², intravenosa, días 1, 8, 15, 21, 29 y 36, concomitante con radioterapia.

Después de radioterapia:

Lomustine (CCNU): 75 mg/m², día 1.

Cisplatino: 65 mg/m², día 1.

Vincristina: 1,5 mg/m², días 1, 8 y 15.

Cada 6 semanas, por 6 a 8 ciclos.

Opción: tratar como los meduloblastomas.

Recidivas: se discuten en junta interdisciplinaria, haciendo énfasis en la cirugía y la quimioterapia.

Tumores de células germinales, tipo germinoma

Cirugía

Generalmente la biopsia es lo más aceptado, porque debido a su localización en el área pineal, en la mayoría de los casos no es posible la extirpación sin generar disfunción severa. En los casos donde la cirugía pueda realizarse, se debe intentar la mayor citorreducción posible.

Radioterapia

A nivel cráneoespinal y con refuerzo al lecho tumoral. Siendo tumores extremadamente radiosensibles, es una modalidad de gran importancia en el tratamiento.

Técnica cráneo-espinal:

- Volumen: la totalidad del encéfalo y el raquis, con inclusión de todos los repliegues meníngeos.
- Energía: megavoltaje (cobalto y acelerador).
- Dosis en raquis: fraccionamientos de 160-180 cGy hasta una dosis de 3600 cGy.
- Dosis en encéfalo: fraccionamiento de 180-200 cGy hasta una dosis de 3600 cGy.
- Dosis de refuerzo a la fosa posterior de 1800-2000cGy con fraccionamientos de 180-200 cGy, a campos limitados.

Quimioterapia

Se debe realizar en todos los casos, dada su reconocida quimiosensibilidad.

Carboplatino: 600 mg/m², IV, día 1.

Etopósido: 150 mg/m², IV, días 1 a 3.

Bleomicina: 30 mg, IV, semanal.

Se aplica cada 3 semanas, por 4 ciclos.

Otra opción es:

Cisplatino: 100 mg/m², IV, día 1.

Etopósido: 150 mg/m², IV, días 1 a 3.

Bleomicina: 30 mg, IV, semanal.

Se aplica cada 3 semanas, por 4 ciclos.

Si no hay respuesta completa después de 4 ciclos, se adiciona ciclofosfamida, 65 mg/kg, IV, día 1, cada 3 semanas, o ifosfamida 12 mg/m², día 1, cada 3 semanas, por 4 ciclos

Dada la poca frecuencia de estos tumores, se discuten en junta interdisciplinaria, para establecer el tratamiento definitivo después de la cirugía.

Tumores de células germinales tipo no-germinoma y mixtos

Cirugía

La biopsia es lo generalmente aceptado, porque debido a su localización en el área pineal, en la mayoría de los casos no es posible la extirpación sin generar disfunción severa. En los casos donde la cirugía pueda realizarse, se debe intentar resección completa o lograr la mayor citorreducción posible.

Quimioterapia

Carboplatino: 600 mg/m², IV, día 1.

Etopósido: 150 mg/m², IV, días 1 a 3

Bleomicina: 15 mg, IV, semanal.

Se aplica cada 3 semanas, por 4 a 6 ciclos.

Otra opción es:

Cisplatino: 100 mg/m², IV, día 1.

Etopósido: 150 mg/m², IV, días 1 a 3.

Bleomicina: 15 mg, IV, semanal.

Se aplica cada 3 semanas, por 4 a 6 ciclos.

Si no hay respuesta completa después de 4 ciclos, se adiciona ciclofosfamida 65 mg/kg, IV, día 1, cada 3 semanas, o ifosfamida 12 gm/m², día 1, cada 3 semanas, por 4 ciclos.

Radioterapia

A diferencia de los germinomas, estos tumores no son muy radiosensibles, así que el papel es complementario de la quimioterapia.

Técnica cráneo-espinal

- Volumen: la totalidad del encéfalo y el raquis con inclusión de todos los repliegues meníngeos.
- Energía: megavoltaje (cobalto o acelerador).
- Dosis en raquis: fraccionamientos de 160-180 cGy, hasta una dosis de 3600 cGy.
- Dosis en encéfalo: fraccionamientos de 180-200 cGy, hasta una dosis de 3600 cGy.
- Dosis de refuerzo a la fosa posterior de 1800-2000 cGy, con un fraccionamientos de 180-200 cGy, por campos limitados.

Dada la poca frecuencia de estos tumores, se discuten en junta interdisciplinaria para establecer el tratamiento definitivo.

Meningioma

Cirugía

Extirpación, lo más completa posible.

Radioterapia

Está indicada en los casos de resección incompleta, histología maligna o recurrencias no resecables.

- Volumen: tumor definido por imagen, incluyendo el edema perilesional, con margen de 2-3 cm.
- Energía: fraccionamientos 180-200 cGy, 5 veces por semana, hasta completar 5000-5400 cGy para tumores benignos y 5940-6000 cGy para tumores malignos.
- Dosis de refuerzo de 600 cGy, a campos limitados al volumen tumoral.

Quimioterapia

La terapia hormonal con tamoxifeno o la quimioterapia están indicadas en los casos de histología maligna o de recurrencias el manejo se decide en junta interdisciplinaria

Craneofaringioma

Cirugía

Representa el mayor reto neuroquirúrgico. El objetivo primordial es la resección completa de la lesión, puesto que el tratamiento complementario es de poca utilidad. Se deben realizar abordajes transcraneales amplios y drenar inicialmente los componentes quísticos, para facilitar la disección y la resección completa de la cápsula y las porciones

sólidas, identificando, antes de la extirpación, los nervios ópticos, las arterias carotídas y el nervio motor ocular común, para evitar lesionarlos. La ventriculostomía transoperatoria es útil si existe hidrocefalia.

No se debe intentar la resección de estos tumores si no existe soporte de cuidado intensivo y de endocrinología especializada para el manejo postoperatorio de la diabetes insípida. Todo paciente debe llegar a cirugía con suplencia de hidrocortisona y ,en lo posible, eutiroides.

Radioterapia

Está indicada para la enfermedad residual en los casos de resecciones incompletas.

Dosis 5500 cGy en fraccionamientos es de 180 cGy sobre el lecho tumoral.

Quimioterapia

No tiene indicación.

Tumores del plexo coroideo

Cirugía

Resección completa, en lo posible.

Radioterapia

Complementaria, en los casos de enfermedad residual y en todos los casos de tumores anaplásicos y carcinomas.

Quimioterapia

Para los anaplásicos y carcinomas, decidiendo su manejo en junta interdisciplinaria, dado lo extremadamente raro de estos tumores.

SEGUIMIENTO

En todo paciente se debe realizar un estudio de neuroimagen con TAC cerebral y/o resonancia magnética simple y contrastada, entre el tercero y quinto día postoperatorio, cuando la precisión en la medición de enfermedad residual es mayor. Sí por alguna razón no se puede hacer entre estos días, debe posponerse hasta un mes después de la cirugía, a fin de evitar artificios por la cirugía; cuando finalice, la quimioterapia, y después cada seis meses o cuando haya evidencia clínica de progresión. Idealmente, debe hacerse siempre la misma imagen que se hizo en el momento del diagnóstico preoperatorio. En los pacientes que han recibido radioterapia y que por neuroimagen no se pueda establecer si hay radionecrosis o recaída tumoral, se realiza tomografía por emisión de fotones (SPECT), por el servicio de medicina nuclear, y biopsia diagnóstica. En los pacientes con tumores conocidos por su alto riesgo de diseminación meníngea, se practica

estudio del líquido cefalorraquídeo en la evaluación de su respuesta al tratamiento y al final del tratamiento, incluyendo marcadores tumorales para los casos de tumores germinales, cuadro hemático, perfil hepático y renal, electrolitos y perfil metabólico para evaluar toxicidad y tolerancia a la quimioterapia. Se debe tomar radiografía de tórax para la evaluación de toxicidad pulmonar, y en los casos de tumores neuroectodérmicos primitivos y meduloblastomas se debe hacer gammagrafía ósea y biopsia de medula ósea.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. BALMACEDA C, HELLER G, ROSEMBLUM M, ET AL. Chemotherapy without irradiation a novel approach for newly diagnosed CNS germ cell tumors: results of an international cooperative trial. The First International Nervous System Germ Cell Tumor Study. *J Clin Oncol* 14:2908,1996.
2. PECH IV, PETERSON K, CAIRNCROSS JG. Chemotherapy for brain tumors. *Oncology* 12:537,1998.
3. HOCHBERG FH, PRUITT A. Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma. *Neurology* 30:907-908,1980.
4. LOTE KL, EGELAND T, HAGER B, ET AL. Survival, prognostic factors, and therapeutic efficacy in low-grade glioma: a retrospective study in 379 patients. *J Clin Oncol* 15:3129,1997.
5. LEVIN VA, GUTIN PH, LEIBEL S. Neoplasms of the central nervous system. En: *Principles and Practice of Oncology*. DeVita VT. Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds). JB Lippincott Co. Philadelphia, 1993.
6. *PATHOLOGY AND GENETICS OF TUMOURS OF THE NERVOUS SYSTEM*. Kleihaus P, Cavence WK (eds). International Agency for research on cancer, Lyon, 1997.
7. SHAW EG, DAUMAS-DUPOINT C, SCHEITHAUER BW, ET AL. Radiation therapy in the management of low-grade supratentorial astrocytomas. *J Neurosurg* 70:853,1989.
8. WALLNER KE, GONZALES MF, EDWARDS MS, ET AL: Treatment results of juvenile pilocytic astrocytoma. *J Neurosurg* 69:171,1988.
9. WARA W, BAUMAN GS, SNEED PK, ET AL. Brain, brain stem, and cerebellum. In: *Principles and Practice of Radiation Oncology*. Perez CA, Brady LW (eds). Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers,1997: p 777-818.

TEJIDOS BLANDOS

- Sarcomas de tejidos blandos

SARCOMAS DE TEJIDOS BLANDOS

EPIDEMIOLOGÍA

Los sarcomas de tejidos blandos son tumores raros, con una incidencia promedio ajustada para la edad de 2 casos/100.000 habitantes, correspondiendo al 1% de las neoplasias en adultos y al 15% en niños.

Se definen como tejidos blandos todos aquellos tejidos profundos con respecto a la piel, incluyendo los músculos voluntarios, los tejidos graso, fibroso y vascular derivados del mesodermo, y el tejido neural periférico que se deriva del neuroectodermo. El 50% de estos sarcomas aparece en tejido conectivo de las extremidades, un 40% en tronco y retroperitoneo y un 10% en cabeza y cuello. El número pequeño de casos, su gran diversidad de presentación histopatológica y de ubicación anatómica y el comportamiento biológico, exigen manejo por un equipo interdisciplinario.

ETIOPATOGENIA

Los sarcomas de tejidos blandos, en su gran mayoría, no tienen una etiología definida. Desde el punto de vista genético, ocurren como consecuencia de la mutación de una célula pluripotencial mesenquimal que se transforma en una población de clones malignos que siguen su diferenciación por vías que semejan la histogénesis normal. Alteraciones en los genes supresores, como el RB, p53 y NF-1, así como sobre expresión de receptores de factores de crecimiento y de factores como el PDGF-B, EGF-R y mutaciones de los oncogenes *myc* y *ras*. Se observa que hasta la mitad de los schwannomas malignos se correlacionan con la neorfibromatosis, estimándose que hasta un 10% de los pacientes con neurofibromatosis podrían llegar a desarrollar estas neoplasias, de las cuales hasta un 47% se encuentran en el sistema nervioso central.

Otros síndromes asociados a sarcomas son el de Mafucci (encondromatosis múltiple, hemangiomas y angiosarcomas), el síndrome de Gardner (poliposis familiar adenomatosa), la esclerosis tuberosa, síndrome Werner y Li-Fraumeni (mutaciones del p53), entre otros.

Como otros factores predisponentes se han citado la exposición a radiación, especialmente en pacientes con diagnóstico de linfomas, cáncer de seno y del cuello uterino, en donde las histologías más frecuentes fueron sarcomas osteogénicos, seguidos del histiocitoma fibroso maligno, angiosarcoma y liposarcoma. De igual forma el linfedema crónico (Síndrome de Stewart-Treves) ha sido descrito como factor predisponente para linfangiosarcoma. El antecedente de trauma como factor predisponente no es muy claro, y agentes químicos como el thorotrast, el arsénico y algunos herbicidas también se han implicado en el desarrollo de esta patología, pero la asociación con estos últimos factores podría verse alterado por el sesgo de memoria de los pacientes.

CUADRO CLÍNICO

El cuadro clínico de estos tumores va de la mano con el grado histológico de los mismos. Los sarcomas de bajo grado tienden a crecer lentamente por varios años y a

pasar desapercibidos para el paciente, especialmente cuando se desarrollan en muslos y nalgas. Los tumores de alto grado, típicamente aumentan su tamaño al doble cada mes o cada dos meses. Usualmente, el paciente toma más de 6-8 meses en consultar, siendo la excepción a esta regla el sarcoma sinovial. Estos tumores de alto grado tienen mayor tendencia a presentarse con dolor, debido al sangrado intratumoral o al atrapamiento de estructuras neurovasculares, así como a una mayor capacidad de producir metástasis. Algunas veces es importante tener en cuenta que si el paciente asocia la masa de crecimiento rápido a trauma y si han pasado ya más de dos meses, este «hematoma» debe ser estudiado. De igual forma, cabe recordar la importancia semiológica en el diagnóstico diferencial la trombosis venosa profunda de miembros inferiores. A diferencia del cuadro vascular típico, los sarcomas proximales se caracterizan por mayor edema proximal que distal, en la extremidad comprometida. Algunos diagnósticos que pueden enmascarar la sospecha clínica de estas lesiones cuando comprometen la cadera, son la compresión del nervio ciático, la diverticulitis y la endometriosis, entre otros.

Los principales sitios de compromiso metastásico dependen del tumor primario. Los tumores primarios en las extremidades tienden a producir metástasis a pulmón en un 88% de los casos. En tumores primarios viscerales o retroperitoneales, el hígado es el principal órgano comprometido.

CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA

Tumores del tejido fibroso

- Fibrosarcoma (adulto, congénito o inflamatorio).
- Tumor desmoide.

Tumores fibrohistiocíticos

- Histiocitoma fibroso maligno (pleomórfico, fibroso-mixoide, fibroso de células gigantes y xantomatoso).

Tumores lipomatosos

- Liposarcoma (bien diferenciado, mixoide, de células redondas, pleomórfico y no diferenciado).

Tumores del músculo liso

- Leiomioma.
- Leiomioma epiteliomioide.

Tumores del músculo esqueléticos

- Rhabdomioma (embrionario, botroide de células fusiformes, alveolar y pleomórfico).
- Ectomesenquimoma o rhabdomioma, con diferenciación mesenquimoide.

Tumores de vasos sanguíneos y linfáticos

- Linfangiosarcoma o angiosarcoma.
- Sarcoma de Kaposi.

Tumores perivasculares

- Glomus maligno.
- Hemangiopericitoma maligno.

Tumores sinoviales

- Sarcoma sinovial (bifásico o monofásico).
- Tumor de células gigantes de la vaina tendinosa.

Tumores de origen neural

- Tumores malignos de la vaina nerviosa periférica (schwanoma maligno y neurofibrosarcoma).
- Tumor de células granulares.
- Sarcoma de células claras.
- Schwanoma melanocítico.
- Plexosarcoma.
- Tumor neuroectodérmico primitivo (neuroblastoma, ganglioneuroblas toma, neuroepitelioma y sarcoma de Ewing extraesquelético).

Tumores paragangliónicos

- Paraganglioma maligno.

Tumores extraesqueléticos cartilaginosos y óseos

- Condrosarcoma extraesquelético.
- Osteosarcoma extraesquelético.

Tumores mesenquimales pluripotenciales

- Mesenquimoma maligno.

Misceláneos

- Sarcoma alveolar.
- Sarcoma epiteliode.
- Tumor desmoplásico de célula pequeña.
- Tumor rabdoide extrarenal.

En cuanto a la clasificación por grado histológico, ésta se basa en el grado de celularidad, pleomorfismo o anaplasia celular, actividad mitótica, crecimiento expansivo o infiltrativo, necrosis y vascularización. Siguiendo estos parámetros se clasifica en:

- G1: bien diferenciado
- G2: moderadamente diferenciado
- G3: pobremente diferenciado
- G4: indiferenciado

DIAGNÓSTICO

Para lograr un buen diagnóstico histopatológico y de estadificación, el primer paso es establecer una comunicación entre cirujano, radiólogo, patólogo, radioterapeuta y oncólogo clínico, en una reunión multidisciplinaria, puesto que la planeación del procedimiento diagnóstico depende de esta interacción. Las masas que se consideren clínicamente como de alta sospecha de malignidad podrían tener alguna de las siguientes características:

- a. Masa mayor de 5 cm, para la cual se recomienda remisión para manejo especializado multidisciplinario.
- b. Masa de cualquier tamaño con crecimiento progresivo, de localización profunda y consistencia dura y/o elástica, debe considerarse como maligna para su enfoque diagnóstico.
- c. Masa menor de 5 cm, superficial, de crecimiento progresivo, puede ser estudiada para descartar malignidad con biopsia incisional o escisional, siguiendo las técnicas apropiadas.
- d. Toda masa retroperitoneal no se debe *manipular*. Debe remitirse a una institución especializada para su manejo multidisciplinario.

Antes de la realización de cualquier biopsia, debe obtenerse idealmente un estudio imagenológico de la lesión, bien sea TAC o resonancia magnética.

Las técnicas de biopsia son:

Biopsia con aguja fina (BACAF): no se recomienda.

Biopsia por con aguja Tru-cut tiene limitaciones en estos tumores, por la poca representatividad de la muestra con relación a la totalidad de la masa; por consiguiente, su uso se reserva a servicios con alta experiencia.

Biopsia incisional es el procedimiento más apropiado en nuestro medio porque provee suficiente material para estudio patológico, que permite determinar clasificación histológica y realizar estudios de inmunohistoquímica y citogenética. La incisión debe realizarse pensando siempre en el tratamiento quirúrgico definitivo.

Biopsia escisional rara vez debe ser realizada cuando se sospecha malignidad. Puede realizarse en tumores menores de 5 cm y en localización que permita su fácil resección; consiste en la extirpación total de la lesión.

Biopsia por congelación no debe ser tomada con el propósito de diagnóstico histopatológico definitivo.

En cuanto a los estudios imagenológicos, para masas ubicadas en tronco y extremidades se recomienda la resonancia magnética con contraste o TAC con contraste, complementada con radiografía de tórax PA y lateral y TAC de tórax. Ecografía hepática y pruebas de laboratorio, una vez se obtenga el diagnóstico histológico. En cuanto a los sarcomas de presentación visceral y retroperitoneal, la escanografía abdomino-pélvica con contraste es la modalidad diagnóstica más apropiada, combinada con los exámenes ya mencionados anteriormente para la adecuada estadificación.

El diagnóstico diferencial de una masa de tejidos blandos puede ser un reto y debe distinguirse de un linfoma, carcinoma primario o metastásico o melanoma. Por esto se requiere el apoyo de la inmunohistoquímica con marcadores como la vimentina, desmina, actina, leu 7, antígeno de membrana epitelial, keratina, S100, antígeno de Factor VIII o mioglobina, los cuales facilitan más el diagnóstico.

FACTORES PRONÓSTICOS

El pronóstico de los pacientes con sarcomas de tejidos blandos depende de varios factores, incluyendo la edad del paciente, el estado funcional, el tamaño del tumor, el grado histológico, profundidad, recurrencia, subtipo histológico y márgenes quirúrgicos. Es por ello que pacientes mayores de 50 años con tumores mayores de 5 cm, alto grado histológico y profundos tienen un pronóstico pobre. Los sarcomas retroperitoneales son de pronóstico desfavorables debido a la dificultad de su resección quirúrgica así como a la dificultad en el manejo complementario con altas dosis de radioterapia.

ESTADIFICACIÓN

La clasificación de los sarcomas de tejidos blandos fue revisada (AJCC 1998). Aplica para todos los sarcomas, excepto para el sarcoma de Kaposi, dermatofibrosarcoma y el tipo desmoide del fibrosarcoma grado 1. También se excluyen todos aquellos que son primarios de duramadre, cerebro y vísceras huecas. Para unificar criterios, se toma como adulto la edad por encima de 16 años.

Tamaño del tumor

Se determina el que sea mayor o menor de 5 cm de diámetro. Sin embargo, en sitios diferentes a las extremidades o el tronco, se sugiere, en lo posible, medir volúmenes tumorales. De igual forma, en esta clasificación se intenta asociar tanto el tamaño como la profundidad del tumor, ya que en clasificaciones previas una lesión menor de 5 cm de alto grado se consideraba un EIII. La definición de superficial se aplica si no existe compromiso de las fascias. Lesiones profundas son las que comprometen las fascias, así como todos los sarcomas retroperitoneales y abdominales.

Compromiso nodal: es un hallazgo de mal pronóstico, el paciente N1 se considera igual a M1.

Grado histológico: existen varios sistemas. Sin embargo, el de cuatro categorías parece más apropiado. En las instituciones donde solo se maneja bajo y alto grado, el primero correspondería a grados 1 y 2, mientras que el segundo corresponde a grados 3 y 4.

En resumen, los cambios de la clasificación previa básicamente son: la inclusión del criterio de profundidad, el compromiso nodal constituye E IV y la clasificación patológica incluyen pT y cN0.

CLASIFICACION TNM**T**

- Tx primario no evaluable
 T0 no evidencia de tumor
 T1 tumor menor de 5 cm en su diámetro mayor
 T1a superficial
 T1b profundo
 T2 tumor mayor de 5 cm en su diámetro mayor
 T2a superficial
 T2b profundo

N

- NX compromiso nodal no evaluable
 N0 sin compromiso ganglionar regional
 N1 con compromiso ganglionar regional

M

- MX metástasis no evaluables
 M0 sin metástasis
 M1 con metástasis

GRADO HISTOPATOLÓGICO

- GX no evaluable
 G1 bien diferenciado
 G2 moderadamente diferenciado
 G3 pobremente diferenciado
 G4 indiferenciado

Estados**Estado I**

A	G1-2	T1a- T1b	N0	M0
B	G1-2	T2a	N0	M0

Estado II

A	G1-2	T2b	N0	M0
B	G3-4	T1a- T1b	N0	M0
C	G3-4	T2a	N0	M0

Estado III

	G3-4	T2b	N0	M0
--	------	-----	----	----

Estado IV

Cualquier	G o T		N1	M0
Cualquier	G o T		N0	M1

ESTADO	LIBRE DE RECAÍDA LOCAL	SUPERVIVENCIA LIBRE ENFERMEDAD(5 años)	SUPERVIVENCIA GLOBAL(5 años)
I	79,09%	77,91%	98,79%
II	75,16%	63,63%	81,80%
III	74,46	36,27%	51,65%

TRATAMIENTO

Los sarcomas de tejidos blandos constituyen una familia heterogénea, con características histológicas propias que indican su patogénesis de origen mesenquimal. El tratamiento ideal de pacientes con esta enfermedad implica un manejo multidisciplinario que incluye al cirujano oncólogo, al radioterapeuta y al oncólogo clínico, haciendo énfasis en la terapia inicial local agresiva, procurando la preservación de los órganos o de las extremidades.

Cirugía

Los procedimientos quirúrgicos son la piedra angular en el enfoque diagnóstico y terapéutico de esta patología. Daremos las diferentes definiciones y pautas para la realización de biopsias y resección de estos tumores.

Antes de la realización de cualquier biopsia, debe obtenerse idealmente un estudio imagenológico de la lesión, bien sea por TAC o por resonancia magnética (con contraste).

Técnica de las biopsias

Biopsia Incisional

La incisión debe realizarse pensando siempre en el tratamiento quirúrgico definitivo. Por consiguiente:

- Elija el lugar más cercano del tumor a la piel, o en su defecto la porción media del tumor.
- Realice la incisión siguiendo el eje longitudinal del cuerpo
- Diríjase directamente al tumor, tratando de no contaminar los planos adyacentes, minimizando así la diseminación.
- Una vez localizado el tumor, obtenga un espécimen suficientemente grande para todos los estudios (tamaño ideal de 2x1x1 cm).
- Realice una cuidadosa hemostasia y cierre reconstruyendo por planos.

Biopsia Escisional

Consiste en la extirpación de la lesión en su totalidad y puede realizarse cuando son tumores menores de 5 cm y en una localización que permita su fácil resección.

Tipos de resección

Radical: cuando se requiere realizar amputación, para lograr remoción completa con márgenes histológicamente negativos.

Compartimental: se extrae la totalidad de un compartimento muscular.

Local amplia: cuando se reseca completamente el tumor, obteniendo márgenes negativos macroscópicos y microscópicos (ideal, 2-3 cm en todas las direcciones).

Marginal: cuando persiste tumor microscópico en alguno de los bordes o los bordes son menores a 2 cm.

Incompleta o contaminada: cuando se observa tumor macroscópico.

Es importante recordar que el cirujano debe marcar con ganchos metálicos el lecho profundo y la periferia del tumor, para la planeación de tratamientos complementarios, si estos son necesarios.

QUIMIOTERAPIA

Enfermedad metastásica

En los pacientes con enfermedad metastásica o irreseccable el pronóstico es pobre. En los estudios cuando se combinan quimioterapia con los agentes más activos (doxorrubicina más ifosfamida) a altas dosis, se han reportado respuestas objetivas globales de 40-50%, con respuestas completas de 10-15% y de estos, un (5%) pueden alcanzar supervivencias prolongadas.

Además otro subgrupo de pacientes con metástasis pulmonares que puedan ser reseccadas completamente puede alcanzar supervivencias libres de enfermedad a 5 años del orden de 15-30%. Por lo tanto, se justifica en los pacientes con buen estado funcional un corto ensayo con dos ciclos de quimioterapia a dosis intensas para distinguir los pacientes quimiosensibles (respuestas mayores del 50%) de los no respondedores.

Los pacientes asintomáticos se pueden dejar en observación. En los ancianos y los pacientes con pobre estado funcional se usa monoquimioterapia con doxorrubicina o manejo paliativo sintomático y en los quimioresistentes solamente tratamiento paliativo sintomático.

Los sarcomas más sensibles a la quimioterapia son los de células redondas, como el de Ewing y rhabdomyosarcoma, que son de predominio en niños. Entre los fusocelulares, el histiocitoma fibroso, sarcoma sinovial y liposarcoma.

Las dosis altas de quimioterapia seguidas de trasplante de médula ósea han producido mejores respuestas, pero aparentemente no hay cambios en cuanto a la supervivencia global. Por lo pronto, se debe considerar como una modalidad de investigación.

Quimioterapia neoadyuvante

Esta modalidad se usa antes de la cirugía y produce respuestas objetivas hasta en un 50% de los casos. Permite operaciones menos radicales, con preservación de la extremidad en un 90% de los pacientes y en los que responden, mejora la supervivencia.

La Universidad de California en Los Angeles, realizó 5 estudios entre el 1974 y 1992; se valoró control local, necesidad de amputación, complicaciones y necrosis del tumor. Se usaron doxorrubicina, cisplatino, radioterapia y en el último estudio ifosfamida, que mostró los resultados más favorables.

Quimioterapia adyuvante

Se usa en el postoperatorio inmediato. Los primeros estudios realizados presentan algunas dificultades de interpretación, por el número pequeño de pacientes, la falta de estratificación de los grupos, diferentes esquemas de tratamiento, demoras en el inicio del tratamiento después de la cirugía, inclusión de tumores pequeños y de bajo grado, pero algunos muestran supervivencia promedio un 15% mayor que los grupos control.

Al revisar dos meta-análisis, se encuentra que en el primero, con 1400 pacientes, se evidencia una supervivencia de 9% superior en el grupo tratado; en el segundo, con 900 pacientes, se muestra una supervivencia global de 81% (tratados) versus 71% (control) y supervivencia libre de enfermedad del 68 versus 53%.

En conclusión, se recomienda el uso de quimioterapia adyuvante en pacientes con tumores de alto grado, mayor de 5 cm. Debe iniciarse en el primer mes post-cirugía, idealmente entre el día 14 y el 21, con los agentes más activos conocido: doxorubicina e ifosfamida, y la duración del tratamiento recomendada son 6 ciclos.

SEGUIMIENTO

El seguimiento de los pacientes, una vez culminado su tratamiento primario, consiste en:

- a. Examen médico cada 3 meses por los dos primeros años, con seguimiento clínico de los sarcomas primarios en extremidades y resonancia magnética o TAC anual.
- b. Radiografía de tórax cada 6 meses para sarcomas de extremidades y viscerales.
- c. TAC abdomino-pélvico para los primarios retroperitoneales, cada 6 meses.

TRATAMIENTO ESPECÍFICO

Estados IA, IB, IIA

Los sarcomas de bajo grado (grado 1 o 2) tienen baja probabilidad de producir metástasis. El manejo inicial es la extirpación local amplia, con márgenes negativos mínimos de 2 cm en todas las direcciones. No requiere terapia complementaria.

Resección local amplia con márgenes inadecuados, menores de 2 cm o enfermedad microscópica: se deben ampliar los márgenes y si no es posible, se debe administrar radioterapia complementaria. Si la resección es incompleta, se dará radioterapia.

En los tumores irresecables, está indicada radioterapia pre y postquirúrgica. Estos casos deben ser evaluados en junta multidisciplinaria, para decidir si la cirugía debe ser considerada.

Los pacientes sin opción quirúrgica se evaluarán conjuntamente con el radioterapeuta, para manejo paliativo.

Los tumores retroperitoneales se manejarán con resección quirúrgica.

Estados IIB, IIC y III (alto grado, sin compromiso nodal o metastásico)

Los sarcomas de alto grado, tienen un mayor potencial metastásico. En los sarcomas de extremidades, el control local y la supervivencia que se logran con la amputación de la

extremidad son iguales a las que se alcanzan con quimioterapia neoadyuvante y la cirugía conservadora (preservando la extremidad) más radioterapia.

Resección local amplia en tumores menores de 5 cm, con márgenes mayores de 2 cm, en todas las direcciones, no requieren más tratamiento.

Si el tumor es mayor de 5 cm, resección local amplia con márgenes >2 cm teniendo en cuenta que si es de la extremidad, se debe evitar la amputación y realizar cirugía conservadora. De no ser posible inicialmente debe recibir tratamiento neoadyuvante previo con quimioterapia más radioterapia y después de la cirugía se hace radioterapia complementaria (braquiterapia + teleterapia) o teleterapia exclusiva y quimioterapia adyuvante.

Si la resección es incompleta con bordes positivos, deberá ampliarse la resección, si ello es técnicamente posible, y administrar radioterapia complementaria más quimioterapia.

Si persiste tumor residual macroscópico posterior a la resección, se deben asociar quimioterapia y radioterapia.

Si el tumor es irresecable, quimioterapia más radioterapia; Se valora en junta interdisciplinaria para discutir posibilidad de cirugía, de acuerdo a la respuesta y después quimioterapia y radioterapia postquirúrgica.

En tumores cuya resección local amplia con márgenes adecuados no parece posible en la evaluación inicial, se dará tratamiento con quimioterapia y radioterapia preoperatoria. Se hace cirugía y si se logran márgenes negativos de 2 cm, se dará tratamiento adyuvante con radioterapia y quimioterapia. Si los márgenes son positivos, se continúa con radioterapia y quimioterapia postoperatorias.

En los tumores retroperitoneales de alto grado con resección local amplia, radioterapia complementaria (braquiterapia + teleterapia) o teleterapia exclusiva.

Estado IV

Los tumores de mayor compromiso nodal incluyen el sarcoma sinovial, sarcoma epiteloide y los rhabdiosarcomas.

A. Compromiso nodal

- Resección quirúrgica y linfadenectomía. Si los ganglios son positivos, radioterapia complementaria en el sitio primario y en las cadenas ganglionares. Si los ganglios son negativos, radioterapia en el lecho tumoral.
- Considerar quimioterapia adyuvante de acuerdo a decisión de junta multidisciplinaria.

B. Compromiso visceral

Los pacientes con compromiso visceral no se tratan con intención curativa, excepto aquellos con metástasis pulmonares resecables si van a ser llevados a resección completa de su primario.

- Resección quirúrgica con radioterapia del primario. Extirpación de metástasis que sean resecables, luego del control del tumor primario y considerar quimioterapia adyuvante.
- Si en la resección de la metástasis se observan márgenes positivos, deben recibir radioterapia.

- Si la metástasis es irresecable, considerar radioterapia y quimioterapia paliativas, según decisión en junta multidisciplinaria

C. Tumores retroperitoneales metastásicos

Resección quirúrgica y quimioterapia

Tratamiento para recaídas tumorales

En el paciente que recae localmente, luego de tratamiento quirúrgico, se intentará la resección quirúrgica complementada con radioterapia. Si el paciente ya ha recibido radioterapia, se ofrece cirugía y quimioterapia como opciones de tratamiento.

Si la recaída es sistémica, considerar metastasectomía, dentro de los parámetros para realizarla y quimioterapia.

QUIMIOTERAPIA

Antes del inicio de cada ciclo de quimioterapia, los pacientes son evaluados con los siguientes estudios: hemograma, pruebas de función renal y hepática, uroanálisis, electrolitos en plasma.

Deben tener eyección ventricular izquierda normal y electrocardiograma basal, antes del primer ciclo. Al completar 300 mg/m² de doxorubicina, se debe evaluar la situación: si hay disminución 10% en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo o síntomas de disfunción cardíaca, se suspende la doxorubicina. La dosis máxima es de 450 mg/m².

Neoadyuvancia

Está indicada en pacientes con sarcomas de extremidades que sean candidatos para cirugía conservadora con intención de preservación del miembro, o irresecables en quienes se intenta hacerlos candidatos a cirugía.

Esquema de Quimioterapia

- Doxorubicina 75 mg/m², días 1 a 3, en infusión de 6 horas.
- Ifosfamida 10 g/m², días 1 a 5, en infusión de 2 horas.
- Mesna 60% la dosis de Ifosfamida: 20% a las 0 horas, 20% a las 4 horas, 20% a las 8 horas.
- Antiemético (protocolo del servicio). Esquema altamente emetizante.
- Hidratación (protocolo del servicio).
- Cada 3 semanas, total 3 a 4 ciclos.

Adyuvancia

En pacientes con tumores de alto grado (3,4) y tumores mayores de 5 cm con cirugías adecuadas, se debe iniciar durante el primer mes de haber recibido su tratamiento quirúrgico,

Esquema de quimioterapia

- Adriamicina 70 mg/m², días 1 a 3 de tratamiento, en infusión de 6 horas.
- Ifosfamida 6 a 10 g/m², días 1 a 5 de tratamiento, en infusión de 2 horas.

- Mesna 60% la dosis de Ifosfamida: 20% a las 0 horas 20%, a las 4 horas; 20% a las 8 horas.
- Antiemético (protocolo del servicio).
- Hidratación (protocolo del servicio).
- Cada 3 semanas, para un total de 6 ciclos.

Enfermedad metastásica o avanzada irresecable

Su manejo se discute en junta multidisciplinaria. Las propuestas de quimioterapia son:

- Ifosfamida 6-10 gr/m², días 1 a 5.
- Mesna 60% la dosis de Ifosfamida: 20% a las 0 horas 30%, a las 4 horas; 20% a las 8 horas.
- Adriamicina 70 mg/m², días 1 a 3.
- Antiemético (protocolo del servicio).
- Hidratación (protocolo del servicio).

Se administran 2 ciclos y se evalúa. Si se obtiene respuesta, se continúa hasta completar 6 ciclos.

ANEXO 1

SARCOMAS RETROPERITONEALES

La incidencia de estos tumores es de 1-2 casos por millón de habitantes por año. La edad de presentación más frecuente está entre los 40 y 60 años.

El tipo histológico más frecuente es el liposarcoma y de éstos, 40% son bien diferenciados. En el INC, de 1964 hasta 1983, constituyeron el 47,5% de los sarcomas, seguidos del leiomiosarcoma y del fibrosarcoma.

Generalmente alcanzan tamaños muy grandes, especialmente en nuestro medio, por la tardanza en consultar. Los síntomas más frecuentes son sensación de peso, llenura, dolor abdominal. Al examen físico se palpa masa abdominal. El diagnóstico diferencial se debe hacer con linfomas, tumores germinales, cáncer de ovario y tumores gastro-intestinales.

DIAGNÓSTICO

El estudio diagnóstico más importante es la tomografía axial computarizada (TAC) del abdomen, la cual permite evaluar el hígado, el sitio más frecuente de metástasis.

Se recomienda la biopsia con aguja Trucut dirigida por TAC, para establecer el diagnóstico histológico.

Además, estudios de función renal y angiografía en los casos en que exista compromisos vasculares que requiera cirugía vascular.

TRATAMIENTO

Cirugía

La cirugía es el pilar en el tratamiento de esta patología; con ella se logra el control local y regional. En los casos en que se logran resecciones completas, se alcanzan supervivencias a 5 años de 50 a 70%. En muchas ocasiones es preciso reseccionar otras estructuras, como venas y arterias mayores y órganos de otros sistemas como gastrointestinal, urinario y ginecológico, por lo cual se debe disponer de injertos vasculares y se debe efectuar preparación de colon. Se requiere la participación de un equipo quirúrgico multidisciplinario.

El compromiso de la vena mesentérica superior contraindica la cirugía, al igual que el compromiso vascular extenso.

Cuando no se logra resección completa, la supervivencia disminuye al 15% a 5 años.

RADIOTERAPIA

La presencia de órganos como el riñón, hígado e intestinos dentro del área a irradiarse hace difícil o imposible el uso de dosis terapéuticas de radioterapia.

Las recurrencias en sarcomas, aun después de resecciones completas, son del orden del 40 al 50 % por lo cual se hace necesaria la terapia adyuvante.

La dosis y los campos de radioterapia son determinados por el sitio del tumor.

QUIMIOTERAPIA

El uso de quimioterapia adyuvante está indicado en los pacientes con tumores de alto grado. Mejora la supervivencia libre de enfermedad marginal y se usan los mismos esquemas para los demás sarcomas.

Ifosfamida	6 a 10 g /m ² , día 1 a 5
Mesna	60% la dosis de Ifosfamida: 20% a las 0 horas 30%, a las 4 horas; 20% a las 8 horas.
Doxorrubicina	70 mg /m ² , día 1 a 5
Hidratación	(protocolo del servicio)
	Antieméticos (protocolo del servicio). Esquema altamente emetizante
	Ciclos cada 3 a 4 semanas en total 6 ciclos.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. AJCC. American Joint Committee on Cancer. A new American Joint Committee on Cancer Staging System for cutaneous melanoma. *Cancer* 88:1484, 2000.
2. ANG KK, PETERS LJ, WEBER RS, ET AL. Postoperative radiotherapy for cutaneous melanoma of the head and neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994, p 328.
3. ANONYMOUS. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Lancet* 350:1647, 1997.
4. BRENNAN M, CASPER E, HARRISON L. Sarcoma de partes blandas. En: *Cáncer Principios y Práctica de Oncología*. De Vita V.T, Hellman S, Rosenberg SA (eds), 5ª edición, Panamericana, España 1997; p 1738.
5. CAICEDO, JJ. Tumores de tejidos blandos. En: *Manual de cirugía*. Alvarado J. E, et al (eds.) Bogotá, Ceja, 1999; pp 459-471.
6. HESLIN MJ, LEWIS J, NADLER E, ET AL. Prognostic factors associated with long term survival for retroperitoneal sarcoma: implications for management. *J Clin Oncol* 15: 2832, 1997.
7. LENNERT K, MOHRI N, STEIN H. The histopathology of malignant lymphoma. *Br. J Haematol (Suppl)* 1975; 31; 193-203.
8. LUKES JR, COLLINS RD. Immunological characterization of human malignant lymphomas. *Cancer* 1974; 34:1478-1503.
9. MULLER R, HADJU SI, BRENNAN MF. Lymphangiosarcoma associated with chronic filarial lymphedema. *Cancer* 59:179, 1987.
10. PATEL S, BENJAMIN RS. Sarcomas. En: *Hematol Oncol Clin North Am.* 9 (3):765, 1995.
11. QUIÑONES J, GÓMEZ J. Liposarcoma retroperitoneal: estudios clínicos Instituto Nacional de Cancerología. Inédito, 1987.
12. RAPPAPORT H. Tumors of the hematopoietic system. In atlas of tumor pathology, section 3 fascicle 8, Washington, D. C. US Armed Forces Institute of Pathology, 1966.
13. ROSENBERG S, BERNARD C. National Cancer Sponsored study of classifications of Non-Hodgkin's Lymphomas. Summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer* 1982; 49:2112-2135.
14. ROUGRAFF B. The diagnosis and management of soft tissue sarcomas of the extremities in the adult. *Curr Probl Cancer* 23:7, 1999.

15. SOFT TISSUE SARCOMA. In: American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Handbook. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 5th ed., 1998.
16. SORENSEN SA, MULVIHILL JJ, NIELSEN A. Long term follow up of Von Recklinghausen neurofibromatosis. Survival and malignant neoplasms. N Engl J Med 314:1010, 1986.
17. YANG JC, CHANG AE, BAKER AR, ET AL: Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. J Clin Oncol. 16:197, 1998.
18. VELASQUEZ WS, KCLAUGHLIN, TUCKER S, ESHAP-an effective chemotherapy régime in refractory and relapsing lymphomas: A 4-year follow up study. J Clin Oncolo 1994; 12:1160-1176.

GINECOLOGIA

- Cáncer de cuello uterino
- Cáncer de endometrio
- Cáncer epitelial de ovario

CÁNCER DE CUELLO UTERINO

EPIDEMIOLOGÍA

Es el segundo tumor más frecuente en mujeres en el mundo, después del cáncer de seno. Aproximadamente 450.000 casos nuevos se detectan cada año y cerca de 200.000 muertes son atribuídas a esta enfermedad. Casi el 80% de los casos de cáncer de cuello uterino se detecta en los países en desarrollo.

De éstos, más de las 2/3 partes se diagnostican en estados avanzados. En los últimos 40 años, las tasas de incidencia y mortalidad han disminuido en casi todos los países desarrollados, fenómeno que se atribuye a la introducción de las pruebas de detección por citología con el método de Papanicolau.

Las tasas de incidencia de cáncer cervical, al igual que las de mortalidad muestran una amplia variación geográfica, siendo más altas en los países en desarrollo, particularmente en Latinoamérica y el Caribe. En Colombia es el cáncer más frecuente en la mujer. En el INC en 1998 ocupó el primer lugar entre todos los carcinomas, representando el 26,8% de los cánceres en la mujer.

ETIOPATOGENIA

El cáncer escamoso del cuello uterino está precedido por formas preinvasoras, o cánceres no invasores (NIC) que hoy conocemos como LEI (lesión escamosa intraepitelial) de bajo grado (VPH, NIC I) y LEI de alto grado (NIC II, NIC III, carcinoma *in situ*).

Las lesiones precursoras preceden al cáncer invasor del cuello uterino en un promedio de 10 años, aun cuando se ha encontrado, en menos del 10% de los casos, que lesiones preinvasoras pueden evolucionar a cáncer invasor en menos de 4 años. Sin embargo, no todas las lesiones preinvasoras van a terminar en cáncer invasor. Las tasas de progresión a cáncer de cuello uterino son de 1% para NIC I, 5% para NIC II, y 12 % para NIC III, en tanto que las tasas de regresión espontánea son de 57%, 43% y 32%, respectivamente.

La gran mayoría (95%) de los carcinomas escamocelulares del cuello uterino está asociada a infección por virus del papiloma humano (VPH), pero no es factor único para explicar la etiología del cáncer de cuello uterino. Estudios sugieren que la infección por VPH es el factor de riesgo asociado más importante. El cáncer invasor muestra niveles aumentados de proteínas E6 y E7, que son codificadas por el VPH oncogénico y antagonizan las proteínas supresoras tumorales p53 y pRB, alterando la regulación del crecimiento celular.

Los serotipos virales más frecuentemente asociados son el 16 y el 18, aunque más de 20 de los 70 y más tipos identificados aparecen asociados con el cáncer de cuello uterino. Otros factores de riesgo identificados hasta ahora son:

- Promiscuidad sexual.
- Primer coito antes de los 17 años.
- Tabaquismo.
- Enfermedades de transmisión sexual.

- Multiparidad.
- Nivel socioeconómico bajo.
- Inmunodeficiencia (VIH entre otras).
- Exposición in útero al dietil estilbestrol (carcinoma de células claras).
- Otras neoplasias del tracto genital inferior.
- Factores masculinos (promiscuidad, antecedente de carcinoma de pene, antecedente de compañera con cáncer de cuello uterino).

CUADRO CLÍNICO

Las lesiones preinvasoras y los estados iniciales (IA1, IA2), son asintomáticos. En los estados más avanzados, el síntoma más frecuente es el sangrado, que ocurre hasta en 80% de los casos. Otros síntomas son: leucorrea acuosa persistente o leucorrea purulenta, sinusorragia (sangrado postcoito), dispareunia, dolor pélvico, pérdida de peso, síntomas urinarios y/o digestivos que son tardíos, tenesmo, hematuria, estreñimiento, hiporexia, sensación de plenitud, distensión abdominal.

CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA

Carcinoma de células escamosas

- Carcinoma escamocelular microinvasor.
- Carcinoma de células escamosas, invasor.
- Carcinoma verrucoso.
- Carcinoma condilomatoso.
- Carcinoma papilar de células escamosas (transicional).
- Carcinoma similar a linfopitelioma.

Adenocarcinoma

- Adenocarcinoma mucinoso.
 - Tipo endocervical.
 - Tipo intestinal.
 - De células en anillos de sello.
- Adenocarcinoma endometrioide.
 - Adenocarcinoma endometrioide con metaplasia escamosa.
- Adenocarcinoma de células claras.
- Adenocarcinoma de desviación mínima.
 - Tipo endocervical (adenoma maligno).
 - Tipo endometrioide.
- Adenocarcinoma seroso.
- Carcinoma mesonéfrico.
- Adenocarcinoma villoglandular bien diferenciado.

Otros tumores epiteliales

- Carcinoma adenoescamoso.
- Carcinoma de células vidriosas.
- Carcinoma mucoepidermoide.
- Carcinoma adenoide quístico.
- Carcinoma basal-adenoide.
- Tumor similar a carcinoide.
- Carcinoma de células pequeñas.
- Carcinoma indiferenciado.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es histológico. El esquema diagnóstico de las lesiones preinvasoras e invasoras del cuello uterino incluye la realización de citología, colposcopia y biopsia.

Citología

Es la prueba de tamizaje más efectiva y se considera el factor más importante para la disminución de las formas invasoras. Debe realizarse anualmente a todas las mujeres mayores de 18 años o a las mujeres que tienen vida sexual activa, independiente de la edad. Si es normal por 3 años consecutivos, se puede realizar posteriormente cada dos a tres años, excepto en pacientes con múltiples factores de riesgo, en quienes se aconseja control anual.

La citología debe ser reportada de acuerdo al Sistema Bethesda (US National Cancer Institute), que es el más aceptado universalmente, en lo que se refiere a anomalías celulares como: ASCUS (atipias escamosas de significado indeterminado), AGUS (atipias glandulares de significado indeterminado), compatible con LEI de bajo grado o LEI de alto grado o compatible con cáncer invasor.

ASCUS (atipias escamosas de significado indeterminado) (AESI)

Ocurren con una frecuencia menor de 5%. Deben investigarse factores asociados como: atrofia, infección por VPH y darles un tratamiento adecuado y repetir la citología cervicovaginal (CCV) en 4-6 meses. Si persiste la ASCUS, debe llevarse la paciente a colposcopia, biopsias dirigidas y tratamiento de acuerdo a los hallazgos. Si la segunda citología es negativa, debe seguirse con citologías cada 6 meses por 2 años.

AGUS (atipias glandulares de significado indeterminado) (AGSI)

Requiere investigación exhaustiva. Se presenta en 0,2 a 0,6 % de todas las citologías y hasta en 15 a 20% de los casos se asocia con lesiones del endocervix, del endometrio, e incluso se le ha asociado con neoplasias de tipo ovárico. Debe realizarse colposcopia, biopsia del endocervix, biopsia del endometrio; si estos resultados son negativos, debe tomarse nueva citología en 3 meses y si el resultado de esta nueva citología es positiva para AGUS, se deben repetir la colposcopia, biopsias dirigidas, biopsias del endocervix

uterino y biopsia de endometrio y ecografía transvaginal. Si todos estos estudios son negativos y persiste la presencia de AGUS, debe plantearse la necesidad de hacer un cubo endocervical o cono diagnóstico y legrado endometrial, previa histeroscopia, si es posible. Si la nueva citología es negativa, se deben hacer controles cada 6 meses, por 2 años.

Colposcopia

Procedimiento para magnificar la visualización del cuello uterino, cuyo objetivo es dirigir las biopsias y determinar la extensión de las lesiones.

Las biopsias se toman dirigidas por colposcopia en ausencia de lesiones macroscópicas. Junto a estas, se debe realizar curetaje endocervical (con cureta de Novak), cuando no se puede definir el límite de la lesión en el canal endocervical o ante sospecha de lesión en el endocérvix.

Conización diagnóstica

Se define como la resección de un fragmento de cuello uterino en forma de cono, con base en el exocérvix y vértice en la parte alta del endocérvix, cerca del orificio cervical interno. Las medidas del cono son variables, de acuerdo al tamaño del cuello uterino, pero debe incluir en su base toda la zona de transformación y tener una altura tal que llegue hasta por lo menos 5 mm del orificio cervical interno. En pacientes jóvenes con deseo de reproducción y sin alta sospecha de patología endocervical superior, la conización diagnóstica no debe tener vértice muy alto.

Indicaciones

1. Falta de correlación entre los hallazgos citológicos, colposcópicos e histológicos (teniendo la citología o la colposcopia una lesión por lo menos dos grados mayor que la biopsia).
2. Cuando se diagnostica carcinoma microinvasor.
3. Cuando hay sospecha de lesión endocervical alta.
4. Cuando se diagnostica adenocarcinoma *in situ*, por biopsia.
5. Como parte del estudio de AGUS.

Este es el esquema diagnóstico general para lesiones preinvasoras o invasoras microscópicas. Para lesiones macroscópicas se debe realizar, además de biopsia de la lesión, curetaje endocervical y endometrial (si es técnicamente posible), examen físico general y ginecológico.

ESTUDIOS DE AYUDA DIAGNÓSTICA

Laboratorio clínico básico:

Cuadro hemático, glicemia, nitrógeno uréico sanguíneo BUN, creatinina, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, proteínas totales y albúmina, examen parcial de orina.

Imágenes diagnósticas:

- Radiografía de tórax en todos los casos de cáncer invasor y en las pacientes mayores de 40 años que vayan a ser llevadas a cirugía.
- TAC abdominopélvico en cáncer invasor. En caso de no disponer de tomografía, ecografía abdominopélvica y urografía excretora.

Otros estudios de ayuda diagnóstica:

Según hallazgos clínicos o sospecha de compromiso:

Cistoscopia

Rectosigmoidoscopia

Resonancia nuclear magnética de la pelvis

Gamagrafía ósea

Gamagrafía renal

FACTORES PREDICTORES DE PRONÓSTICO

El factor más importante es el estado clínico en el momento de iniciar el tratamiento. El tipo histológico y el grado de diferenciación son variables pronósticas de importancia. Otras variables pronósticas estudiadas son: volumen tumoral, compromiso parametrial (de uno o de los dos parametrios), edad, estado general, la presencia de enfermedad tumoral en los ganglios pélvicos o paraaórticos y compromiso linfovascular.

ESTADIFICACIÓN

Se basa en la clasificación clínica antes del tratamiento y es inmodificable, así aparecen nuevas condiciones en otro momento de la enfermedad.

Clasificación clínica del cáncer del cuello uterino de la FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia)(Lanciano et al, 1992):

I Carcinoma estrictamente limitado al cuello.

IA Carcinomas cuya invasión sólo es diagnosticada por microscopio. Todas las lesiones macroscópicas, aún con invasión superficial, se consideran como cáncer etapa IB. El tamaño de la invasión debe tener una profundidad máxima de 5mm, y una extensión no mayor de 7mm.

IA1 Invasión del estroma no mayor de 3mm de profundidad y no más de 7mm de extensión.

IA2 Invasión del estroma entre 3 – 5mm y no mas de 7mm de extensión.

La invasión del espacio vascular o linfático no altera el estado.

IB Lesiones clínicas limitadas al cuello uterino o lesiones preclínicas mayores que en la etapa IA2.

IB1 Lesiones clínicas no mayores de 4 cm de diámetro.

IB2 Lesiones clínicas mayores de 4 cm de diámetro.

- II El carcinoma se extiende fuera del cuello y compromete la vagina sin llegar a su tercio inferior y/o a parametrios sin llegar a su inserción en la pared pélvica.
 - IIA Extensión a la vagina, sin llegar al tercio inferior y sin comprometer parametrios.
 - IIB Extensión a los parametrios, sin llegar a la pared pélvica.
- III El carcinoma se ha extendido al tercio inferior de la vagina y/o a los parametrios, hasta su inserción en la pared pélvica. Se deben incluir todos los casos con hidronefrosis o insuficiencia renal obstructiva.
 - IIIA Extensión al tercio inferior de la vagina, sin llegar a la pared pélvica.
 - IIIB Extensión a la totalidad del parametrio, hasta su inserción pélvica, hidronefrosis o insuficiencia renal.
- IV Extensión del carcinoma fuera del tracto reproductor.
 - IVA Extensión del tumor a la mucosa de la vejiga y/o recto.
 - IVB Metástasis a distancia, fuera de la pelvis verdadera.

TRATAMIENTO

Lesiones preinvasoras

LEI de bajo grado: Infección por VPH y NIC I

Observación: Se pueden dejar en observación las pacientes de fácil control

Métodos destructivos locales: ATA (ácido tricloroacético) 85%.
5 FU (fluouracilo) al 5%.
Vaporización por laser.

Resección biopsia con asa de radiofrecuencia de la zona de transformación (Leep):
Para pacientes en donde la lesión comprometa más de 3 cuadrantes.

LEI de alto grado : NIC II, NIC III, cáncer de cuello uterino in situ

Métodos conservadores:

- Vaporización por laser.
- LLETZ (Escisión amplia de la zona de transformación, con asa de radiofrecuencia)
Estos dos métodos especialmente para el NIC II y NIC III
- Conización terapéutica

Métodos no conservadores:

- Histerectomía total ampliada, por vía abdominal o laparoscópica (Anexo 1).

En las pacientes de alto riesgo quirúrgico, se debe emplear braquiterapia (Anexo 5).

Carcinoma invasor**IA1**

Conización: en mujeres jóvenes deseadas de reproducción y de fácil seguimiento.

Histerectomía total ampliada: por vía abdominal o laparoscópica (Anexo 1).

Braquiterapia: en pacientes con riesgo quirúrgico elevado (Anexo 5).

IA2

Histerectomía total abdominal ampliada, más linfadenectomía pélvica (Anexo 1).

Teleterapia más braquiterapia si existe riesgo quirúrgico elevado (Anexo 5).

En los estados IA1 y IA2, cuando existe infiltración de los espacios vasculares o linfáticos, se deben realizar histerectomía radical modificada, más linfadenectomía pélvica (Anexo 1).

Teleterapia más braquiterapia, si existe riesgo quirúrgico elevado (Anexo 5).

IB1 - IIA con mínima invasión de la vagina

Histerectomía radical (Anexo 1) + linfadenectomía pélvica (que incluye las cadenas ilíaca primitiva, ilíaca externa, ilíaca interna, obturadora) + biopsia paraaórtica (hasta nivel de arterias renales) + ooforopexia en mujeres premenopáusicas menores de 40 años. En las mujeres entre 40 y 45 años se deja los ovarios sin ascenderlos y en las mayores de 45 años se aconseja practicar ooforectomía bilateral.

La histerectomía radical y la linfadenectomía se pueden realizar por métodos laparoscópicos.

Radioterapia externa + braquiterapia en las mujeres con riesgo quirúrgico elevado. (Anexo 5).

Indicaciones de radioterapia postoperatoria:

Cuando existan ganglios linfáticos positivos.

Compromiso mayor del 50% del estroma cervical.

Extensión parametrial.

Márgenes de sección positivas.

IB2 - IIA – IIB

El tratamiento estándar ha sido la radioterapia externa, más braquiterapia.

A la luz de nuevos estudios actualmente en fase III, y en los que todavía no hay resultados a 5 años, se ha implementado el tratamiento de quimioterapia y radioterapia concomitantes, como se describe a continuación:

Quimioterapia (cisplatino 40 mg/m², máximo 70 mg x 6 ciclos) (Anexo 4) + radioterapia concomitante (teleterapia + braquiterapia) (Anexo 5).

No se hace quimioterapia si hay ganglios paraaórticos positivos, o si hay contraindicación para ella.

IIIA – IIIB

Radioterapia externa + braquiterapia (Anexo 5).

IVA

Radioterapia con intención curativa o paliativa, de acuerdo a la respuesta a la teleterapia, (Anexo 5).

En casos seleccionados en los que no exista compromiso del parametrio hasta la pared pélvica, con un espacio libre entre la pared pélvica y el tumor, sin diseminación ganglionar a iliacos comunes o paraaórticos, paciente no obesa, menor de 70 años. Se puede realizar exenteración anterior, posterior o total, según haya compromiso de vejiga y/o recto (Anexo 1). Se hará tratamiento complementario con radioterapia.

IVB

Conducta de acuerdo a decisión multidisciplinaria en cada caso en particular.

SEGUIMIENTO***Lesiones preinvasoras***

Examen general, ginecológico, citología y colposcopia.

Frecuencia: semestral durante los dos primeros años, luego anual.

Carcinoma invasor

Examen general, ginecológico y citología cada 4 meses por los dos primeros años; semestral del tercero al quinto año y luego anual. Radiografía de tórax, anual. Ecografía abdóminopélvica cada 6 meses por los 2 primeros años, luego anual por 5 años.

Recurrencias

En general se debe tener en cuenta:

- Localización de la recurrencia: central, periférica o a distancia.
- Edad y estado general de la paciente.
- Tratamiento previo.
- Tiempo transcurrido desde el tratamiento inicial.

La exenteración pélvica es una alternativa de tratamiento en aquellas pacientes con recidiva central y con un estado funcional bueno que permita someterlas a este procedimiento quirúrgico.

La radioterapia generalmente es efectiva en enfermedad recidivante si el tratamiento inicial fue quirúrgico o si se localiza por fuera del campo de tratamiento inicial, si el manejo fue con radioterapia.

ANEXO 1

TIPOS DE HISTERECTOMÍA

Histerectomía total: se extirpa el útero y el cuello.

Histerectomía total ampliada: Clase I: se secciona el ligamento pubocervical y el tercio superior de la vagina.

La histerectomía radical modificada: Clase II: extirpación de la mitad medial de los ligamentos cardinales y uterosacro y el tercio superior de la vagina.

Histerectomía radical : Clase III: extirpación de los ligamentos cardinal y uterosacro; se extirpa el tercio superior de la vagina.

ANEXO 2

ADENOCARCINOMA

El diagnóstico de adenocarcinoma *in situ*, sólo es aceptable mediante conización. En general, estas pacientes deben ser llevadas a histerectomía total abdominal ampliada, pero si la paciente tiene deseos de reproducción, se le explicarán los riesgos y se dejará que la decisión de un tratamiento conservador sea tomado mediante consentimiento informado por la pareja. Se debe hacer seguimiento estricto cada cuatro meses con citología, colposcopia, cepillado endocervical y curetaje endocervical.

No se acepta el término “adenocarcinoma microinvasor” por la dificultad que se tiene para medir la profundidad de la invasión estromal a nivel glandular. Sin embargo, cuando los patólogos sugieran microinvasión, estos casos deberán ser evaluados en junta multidisciplinaria de patología y ginecología.

El tratamiento sigue los mismos parámetros que para el carcinoma escamoso.

Para decidir la necesidad de ooforectomía durante la cirugía se realiza biopsia por congelación del cuello uterino. Si hay compromiso mayor del 50% del estroma, se debe realizar ooforectomía, teniendo en cuenta el riesgo de metástasis ovárica.

ANEXO 3

CÁNCER DE CUELLO UTERINO Y EMBARAZO

Estados preinvasores

Vigilancia, parto por vía natural, cesárea solo si hay indicación obstétrica.

Evaluación 8-12 semanas postparto.

Estados IA

1^{er} trimestre: esperar hasta el segundo trimestre.

2^o. trimestre: conización.

3^{er}. trimestre: esperar madurez fetal. 4 -8 semanas postparto, nueva evaluación.

Estados IB1 y IIA iniciales

Primera mitad del embarazo: histerectomía radical + linfadenectomía pélvica + biopsias paraórticas + oforopexia, sin tener en cuenta la gestación.

Nota: En el manejo de estas pacientes es importante tener en cuenta el deseo de la paciente y sus familiares de continuar o no el embarazo, una vez se le han explicado las posibles complicaciones y riesgos. El tamaño del tumor, el grado de diferenciación y el tipo histológico del tumor también pueden influir en la conducta definitiva.

Segunda mitad del embarazo: esperar madurez fetal, practicar cesárea corporal y cirugía radical .

Estados IB2, IIA, IIIA, IIIB

Primera mitad del embarazo: el mismo tratamiento que para las no embarazadas, haciendo caso omiso del embarazo.

Segunda mitad del embarazo: se deja evolucionar hasta la madurez fetal, practicar cesárea corporal y se inicia el tratamiento indicado a la semana siguiente.

Estados IV

Tratamiento en cada caso particular de acuerdo a decisión en junta multidisciplinaria.

ANEXO 4

QUIMIOTERAPIA

Cisplatino 40 mg/m², máximo 70 mg, administrado como máximo 1 mg/min, por 6 ciclos, una vez por semana, los días 1, 8, 15, 22, 29, 36.

Cisplatino

Formulación: Cisplatino, viene disponible en viales de polvo seco de 10 y 50 mg.

Efectos adversos: leucopenia, trombocitopenia, anemia, náuseas, vómito, nefrotoxicidad, ototoxicidad, neuropatía periférica, desbalance electrolítico, hipocalcemia, hipomagnesemia, toxicidad ocular y reacciones alérgicas.

Infrecuentes: Anormalidades cardíacas, anorexia, elevación de SGOT, alopecia, leucemia mieloide aguda.

Nota: los antibióticos aminoglucósidos dados antes, durante o después del cisplatino, pueden aumentar la toxicidad renal y deben ser evitados.

Toxicidad renal aguda: Puede ser evitada mediante la inducción de diuresis antes, durante y después del tratamiento. Disfunción renal leve es una complicación común (10%) de la terapia crónica y puede requerir la suspensión de la terapia si los niveles de depuración de creatinina disminuyen por debajo de 50 ml/min.

Leves a severas anormalidades de los electrolitos: pueden ocurrir en 5% de los casos de manera aguda o crónica, especialmente hipocalcemia o hipomagnesemia. Raramente, si son severas, pueden requerir terapia de reemplazo y suspensión de la quimioterapia.

Reacciones alérgicas: Son raras. Si están acompañadas por síntomas respiratorios, toda reacción alérgica requiere la suspensión del tratamiento. A todo paciente con sospecha de alergia al cisplatino deberá realizársele pruebas de sensibilidad cutánea. Un equipo para el tratamiento de reacciones alérgicas deberá estar disponible en la sala de tratamiento.

Neurotoxicidad: Puede estar relacionada con la dosis acumulada y la toxicidad severa puede ser evitada con monitoría cuidadosa. Ante la aparición de parestesias se debe discontinuar el tratamiento. Se ha descrito también ataxia.

Grado 1. No cambios.

Grado 2. Reducción del cisplatino en 25%.

Grado 3-4. Suspender la terapia con cisplatino.

Ototoxicidad: Puede ocurrir resultando en pérdida de la capacidad auditiva y menos comúnmente en síntomas vestibulares. Está bien documentado que esta complicación se relaciona con la dosis acumulada. Pacientes con historia de pérdida de la audición deben ser considerados para una audiometría previa al tratamiento y seguimiento con audiometría de acuerdo a la evolución clínica.

Administración: Los pacientes deben ser estimulados a aumentar la ingesta de líquidos desde el día anterior al tratamiento. 500 ml de solución salina al 0,5% deben ser administrados intravenosos una hora antes del cisplatino.

40 mg/m² de cisplatino deben ser disueltos en una solución de agua estéril a una concentración de 1 mg/ml. e infundidos a una tasa de 1 mg/ml. Inmediatamente después de completar la infusión de cisplatino, deben ser administrados 500 ml adicionales de solución salina. Este es el mínimo de líquidos recomendados, pero cantidades adicionales pueden ser administradas a discreción del médico tratante. El cisplatino es administrado el primer día de la radioterapia externa, preferiblemente 4 horas antes de la radioterapia. El cisplatino se repite de igual manera los días 8,15,22, 29 y 36, para un total de 6 semanas de tratamiento con cisplatino.

Modificaciones de dosis de cisplatino: Para el control de náuseas y vómito se usan antieméticos profilácticos. Para toxicidad grado 4 de náuseas y vómito, se reduce cisplatino en un 25%

Efectos adversos renales: Si la depuración de creatinina disminuye por debajo de 50 ml/min, se debe aplazar la terapia por una semana, máximo dos semanas consecutivas. Si persiste por debajo de este nivel, se debe suspender el tratamiento y el paciente sale del protocolo.

Defectos selectivos tubulares renales son comunes y potencialmente severos. Hipomagnesemia, hipocalcemia e hipocalemia deben ser tratadas con magnesio, calcio y potasio.

Efectos adversos hematológicos: El cisplatino debe ser administrado a pacientes con recuento de leucocitos mayor de 3.000/mm³ y plaquetas superiores a 100.000/mm³. La terapia debe de ser aplazada una semana si estos niveles están por debajo de estas cifras. La radioterapia externa se puede continuar, mientras la droga es aplazada, siempre y cuando el recuento de leucocitos esté por encima de 1.000/mm³ y las plaquetas por encima de 50.000/mm³.

Si la demora es mayor de 2 semanas o el tratamiento debe ser aplazado en más de 1 oportunidad, la paciente sale del estudio.

ANEXO 5

RADIOTERAPIA

Carcinoma *In situ*

La braquiterapia puede ser utilizada para el tratamiento de cáncer *in situ*, particularmente en pacientes que tengan contraindicación para cirugía o que presente carcinoma *in situ* multifocal (cuello uterino y vagina).

Se utiliza braquiterapia de baja dosis, con sonda intrauterina y ovoides intravaginales para administrar una dosis entre 4500 – 5000 cGy en puntos A, en una o dos aplicaciones. Se puede utilizar braquiterapia de alta de dosis, entre 5 a 8 aplicaciones, con fracciones desde 500 a 650 cGy en cada aplicación.

Estados IA1-IA 2

Si el compromiso en profundidad es menos de 5mm, sin invasión linfática ni capilar, la probabilidad de que haya compromiso ganglionar es suficientemente baja (<10%) para descartar la teleterapia.

Dos sesiones de braquiterapia de baja tasa de dosis con sonda intrauterina y ovoides intravaginales, para una dosis total de 5600-7000 cGy en puntos A, en una o dos aplicaciones, con intervalo de ocho días.

También se puede utilizar braquiterapia de alta dosis con técnica similar a la que se emplea en el carcinoma *in situ*.

Estados IB-IIA

La elección de radioterapia o cirugía depende de la condición general de la paciente y de las características de la lesión, teniendo en cuenta que el tratamiento estándar es la cirugía.

El control del tumor y la supervivencia son equivalentes con ambas modalidades, pero se prefiere el tratamiento quirúrgico para evitar las secuelas de la radioterapia.

No hay diferencia en control tumoral o supervivencia en adenocarcinomas, comparados con carcinomas escamosos.

Simulación: la simulación debe ser realizada con la unidad de tratamiento de radioterapia o con un equipo de rayos X.

Se utiliza técnica de cuatro campos así:

Campos anterior y posterior:

- Límite superior: el espacio entre L4-L5. En pacientes con histerolinfadenectomía en ausencia de compromiso ganglionar, el límite puede reducirse a L5 - S1.
- Límite inferior: el borde inferior de los agujeros obturadores o por debajo de las ramas isquiopubianas, si hay compromiso vaginal. Se debe evitar en lo posible la irradiación de la vulva, ya que la dermatitis es muy molesta.

- Límites laterales: 2 cm por fuera de la pared ósea pélvica, según compromiso parametrial.

Campos laterales:

- Límite anterior: porción media de la sínfisis del pubis.
- Límite posterior: S2-S3 (mitad del recto).
- Límites superior e inferior: se conservan los mismos límites de los campos antero-posteriores

Campo pélvico con protección central:

Para sobreimpresión a partir de 4500 - 5040 cGy, protegiendo la línea media con un plomo rectangular de 4 x 10 cm.

Teleterapia: Se utiliza energía de megavoltaje (cobalto o acelerador).

Volumen blanco: incluye el volumen tumoral y la enfermedad ganglionar pélvica. Se utilizan 2 a 4 campos (antero - posterior y/o laterales).

Fraccionamiento de 180 cGy – 200 cGy, 5 veces a la semana hasta completar una dosis de 4400 – 5040 cGy.

Braquiterapia: Puede ser administrada mediante sonda intrauterina, ovoides o cilindro intravaginal y se pueden utilizar baja o alta tasa de dosis.

Isótopos : 226 Radium, 137 Cesium y 192 Iridium.

Braquiterapia de baja dosis: siguiendo la radioterapia externa, la paciente recibirá 4000 cGy calculados en puntos A. El primer implante debe ser realizado lo más pronto posible después de terminar la teleterapia. Si se contempla un segundo implante, éste debe realizarse dentro de las tres semanas siguientes de haber completado la radioterapia.

Braquiterapia de alta dosis: se recomienda una dosis de 3000 cGy en puntos A, repartidas en 5 fracciones cada una de 600 cGy, concomitante con teleterapia, iniciándola la cuarta semana de tratamiento, realizando un implante semanal. Ese día la paciente no recibe teleterapia.

Las pacientes que no cumplen estos parámetros deben ser discutidas en una junta multidisciplinaria.

Estado IIB-III A-III B

Estos pacientes son tratadas con teleterapia y braquiterapia de alta o baja tasa de dosis. La simulación se realiza según técnica anteriormente descrita.

Teleterapia: Se utiliza energía de megavoltaje.

Volumen blanco: Incluye el volumen tumoral y la enfermedad ganglionar pélvica.

Se utilizan 2 a 4 campos (antero - posterior y/o laterales).

Fraccionamiento de 180 – 200 cGy, 5 veces a la semana hasta una dosis que oscila entre 4500 – 5040 cGy. Dosis de refuerzo a parametrios con protección de línea media hasta completar una dosis entre 6000 – 7000 cGy en puntos B. La braquiterapia se aplicará en forma similar a la técnica descrita anteriormente.

Estado IVA

Puede ser tratado con altas dosis de teleterapia a la totalidad de la pelvis o tratamiento combinado con teleterapia y braquiterapia, con técnica igual a la anteriormente descrita.

La simulación se realiza según la técnica anteriormente descrita.

Estado IVB

Estas pacientes son tratadas con intención paliativa. Se recomienda el manejo de la enfermedad local-regional y a distancia.

Se emplearan fracciones entre 200 a 1000 cGy, utilizando dosis única o fraccionada, de acuerdo a la escala funcional del paciente.

Radioterapia Postoperatoria: Pacientes con factores pronósticos de alto riesgo para recaída:

- Ganglios linfáticos pélvicos comprometidos.
- Compromiso tumoral microscópico de las líneas de sección.
- Compromiso tumoral microscópico, menores 3 mm a la línea de sección.
- Invasión estromal profunda, más del 50%.
- Invasión linfática.
- Invasión vascular.
- Cáncer de cuello uterino manejado con cirugía no oncológica.
- Compromiso parametrial.

Técnica: Cuando hay enfermedad *in situ* o invasión menor de 5 mm, se utiliza únicamente tratamiento con braquiterapia de baja o alta dosis, utilizando ovoides intravaginales o cilindro. La dosis es calculada a mucosa vaginal, oscilando entre 7000-8000 cGy dados en una o dos aplicaciones, con intervalo de 8 días. Si se utiliza braquiterapia de alta tasa, se administran 5 a 8 aplicaciones, cada una de 500-650 cGy con intervalos de 8 días.

Si se cumple cualquiera de los criterios antes mencionados, se administra teleterapia pélvica mediante 2 o 4 campos, fracciones de 180-200 cGy hasta una dosis de 4400-5040 cGy, dados con megavoltaje. Pacientes con enfermedad metastásica a ganglios paraaórticos deben recibir 4400-5000 cGy con igual fraccionamiento y energía de megavoltaje.

Se recomienda dosis de refuerzo a parametrios de 1000-1600 cGy por campos limitados, en caso de estar comprometidos.

Braquiterapia de baja dosis es aplicada mediante 2 ovoides o cilindro intravaginal a una dosis de 4000-5000 cGy a mucosa, en una o dos aplicaciones con intervalo de 8 días.

Braquiterapia de alta tasa también puede ser utilizada mediante 3 aplicaciones de 600 a 700cGy a 0.5cm de mucosa con intervalos de 8 días.

CANCER CERVICAL Y EMBARAZO

El enfoque del tratamiento depende de la edad gestacional y del estado de la enfermedad en el momento del diagnóstico como también el consentimiento de la paciente.

El manejo con radioterapia es igual, estado por estado, a lo ya descrito, y la conducta se define en conjunto con el servicio de ginecología.

LECTURAS RECOMENDADAS

- 1) CONSENSUS STATEMENT. National Institutes of Health. Consensus Development Conference Statement on Cervical Cancer. Gynecol Oncol 66:351, 1997.

- 2) COPPLESON M, NELSON J, BURGHARDT F, ET AL. En: Gynecologic Oncology. Coppleson M (ed). New York. 2nd ed. Churchill Livingstone, 1992. p. 543 - 728.
- 3) CREASMAN W. New gynecologic cancer staging. Gynecol Oncol 103:405, 1996.
- 4) CUNNINGHAM MJ, DUNTON C, CORN B, ET AL. Extended field radiation therapy in early stage cervical carcinoma: survival and complications. Gynecol Oncol 43:51, 1991.
- 5) DI RE F, LUPI G, FONTANELLI E. Tumores del útero y de la vulva. En : Cirugía Oncológica. Veronesi U (Ed). Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana, 1991. p 492-545
- 6) DISAIA P., CREASMAN W. Invasive cervical cancer. En: Clinical Gynecologic Oncology. Disaia P, Creasman W (Ed) 5th ed. St. Louis, Missouri. Mosby. 1997. p 51-6
- 7) GONZÁLEZ MA, CORSO J, POSSO H Y COL. Carcinoma invasivo de cérvix. Instituto Nacional de Cancerología 1985 -1987. Rev Col Obstet Ginecol 45:35, 1994.
- 8) GONZÁLEZ MA. Cáncer Ginecológico. En: Cancer Ginecológico. González MA (Ed). Bogotá. Servigraphic, 1999. p. 25-74
- 9) GRISBY PW, PÉREZ CA. Radiotherapy alone for medically inoperable carcinoma of the cervix : stage IA and carcinoma *in situ*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 21:375, 1991.
- 10) HEMPLING RE. Cervical cancer and preinvasive lesions of the cervix. En: Handbook of Gynecology Oncology. Piver S (Ed). Boston. 2nd Ed. Little Brown and Company, 1995. p. 79-130
- 11) JONES WB, MERCER GO, LEWIS JL JR, ET AL. Early invasive carcinoma of the cervix. Gynecol Oncol 51:26, 1993.
- 12) KEYS HM, BUNDY BN, STEHMAN FB, ET AL. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. N Engl J Med 340:1154, 1999.
- 13) KURMAN R. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 4th Ed. Baltimore: Springer-Verlag, 1993.
- 14) LANCIANO RM, WON M, HANKS GE. A reappraisal of the International Federation of Gynecology and Obstetrics staging system for cervical cancer: A study of patterns of care. Cancer 69:482, 1992.
- 15) LANDONI F, MANEO A, COLOMBO A, ET AL. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage IB-IIA cervical cancer. Lancet 350:535, 1997.
- 16) MARTÍNEZ G. Grupo de Ginecología Oncológica INC. Manual de Normas del Manejo del Cáncer Genital Femenino. Rev Col Obstet Ginecol. 24: Marzo: 1993.
- 17) MORRIS M, TORTOLERO G, MALPICA A, ET AL. Neoplasia intraepitelial y cáncer cervicouterino. En: Clínicas de Ginecología y Obstetricia. Temas Actuales Prevención del Cáncer Ginecológico. Morris M, Schottentel D. Hong W (Eds). México D.F., Mc Graw Hill Interamericana, 1996, p 315-374
- 18) MORRIS M, EIFEL PJ, LU J, ET AL. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high risk cervical cancer. N Engl J Med 340:1137, 1999.
- 19) MORROW P, CURTIN J. Tumors of the cervix. En: Synopsis of Gynecologic Oncology. Morrow P, Curtin J (Eds). Philadelphia. 5th Ed : Churchill Livingstone, 1998. p. 107-148
- 20) NATIONAL CANCER INSTITUTE WORKSHOP. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnosis. JAMA 262:931, 1989.
- 21) PEREZ CA, GRIGSBY PW, CAMEL HM, ET AL. Irradiation alone or combined with surgery in stage IB, IIA and IIB carcinoma of uterine cervix. Int J Radiat Oncol Biol Phys 31:703, 1995.
- 22) PEREZ CA, GRIGSBY PW, NENE SM, ET AL. Effect of tumor size on the prognosis of carcinoma of the cervix treated with irradiation alone. Cancer 69:2796, 1992.
- 23) PEREZ C. Uterine cervix. En : Principles and Practice of Radiation of Oncology. Pérez C, Brudy L(Eds). Philadelphia, 3rd Ed: J. B. Lippincott Company 1998. p. 74-132.

- 24) PIVER S. Handbook of Gynecology Oncology. 2nd ed. Boston Little Brown and Company. 1995. pp
- 25) ROSE PG, BUNDY BN, WATKINS FB, ET AL. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. N Engl J Med 340:1144, 1999.
- 26) SAMIAL RAK, VAN DER VELDEN J, TEN KATE FJW, ET AL. Surgical pathological factors that predict recurrence in stage IB and IIA cervical carcinoma patients with pelvic lymph nodes. Cancer 80 :1234, 1997.
- 27) SHINGLETON H, ORR J (EDS). Cancer of the Cervix. Philadelphia : J. B. Lippincott Company, 1995. pp
- 28) STOLER M. A brief synopsis of the role of human papilloma virus in cervical carcinogenesis. Am J Obstet Gynecol 175:1091, 1996.
- 29) WALSH CB, KAY EW, LEADER MB. The pathology of cervical cancer. Clin Obstet Gynecol 38:653, 1995.
- 30) WRIGHT TC, FERENCIA A. Precancerous and carcinoma of the cervix. En: Pathology of the female genital tract. Kurman R (Ed). Baltimore 4 th Ed. Sprnger – Verlag, 1999. p. 224-32

CÁNCER DE ENDOMETRIO

EPIDEMIOLOGÍA

El adenocarcinoma de endometrio ocupa el tercer lugar en incidencia entre los cánceres genitales femeninos en Colombia. En los Estados Unidos es el cáncer ginecológico más común.

La mayoría de las lesiones se diagnostica en estados tempranos, con un promedio de edad de 60 años; alrededor de 70% de las pacientes son post-menopaúsicas. Por debajo de los 40 años, la incidencia es menor de 5%. En los últimos años se ha visto un incremento en la incidencia de esta patología, especialmente en los países desarrollados. La tasa de supervivencia global es del orden de 85 %.

ETIOPATOGENIA

Se ha documentado relación entre el uso de los estrógenos exógenos sin adición de progesterona y el desarrollo de carcinomas bien diferenciados y de lesiones no invasoras del endometrio, que son de mejor pronóstico.

Los cánceres de peor pronóstico pueden derivarse de endometrio normal o atrófico, sin asociación con la estrogenoterapia. Estas lesiones, no asociadas con los factores de riesgo usuales, son más pobremente diferenciadas y tienen comportamiento más agresivo.

Las diferencias observadas en epidemiología, presentación y comportamiento del adenocarcinoma de endometrio sugieren que hay dos tipos de presentación: los tumores tipo I (estrógeno-dependientes) se presentan en mujeres más jóvenes y tienden a ser de buen pronóstico. Los tumores tipo II (no estrógeno-dependientes) son tumores más agresivos, no se relacionan con estimulación estrogénica y se presentan en mujeres ancianas postmenopáusicas.

Los factores de riesgo más importantes son:

- Obesidad. Se considera que un sobrepeso menor de 22 kg incrementa el riesgo 3 veces y si es mayor de 22 kg, el incremento es de 10 veces.
- Nuliparidad.
- Menopausia tardía (después de los 52 años).
- Uso de estrógenos en la menopausia (sin adición adecuada de progestágenos).
- Uso de tamoxifeno por más de 2 años.
- El antecedente de cáncer de seno, colon y ovario se asocia con aumento de la incidencia de adenocarcinoma de endometrio.
- La diabetes y la hipertensión arterial con frecuencia se encuentran asociadas con el adenocarcinoma de endometrio, pero no son factores significativos independientes o por sí solos.

Recientes investigaciones confirman la protección que dan los anovulatorios orales combinados en cuanto al desarrollo de adenocarcinoma de endometrio. El cigarrillo parece proteger contra el cáncer de endometrio. Esta ventaja teórica debe desestimarse, dados los efectos secundarios del tabaquismo, tales como carcinoma de pulmón y patología cardiovascular.

CUADRO CLÍNICO

El síntoma más frecuente corresponde a sangrado ginecológico anormal, presente en aproximadamente el 90 % de los casos.

- Sangrado post-menopáusico
- Sangrado uterino anormal en cualquier edad
- Piometra en la postmenopausia
- Mucorrea

CLASIFICACION HISTOPATOLÓGICA

- Adenocarcinoma endometriode:
 - Villoglandular
 - Secretor
 - De células ciliadas
 - Adenocarcinoma endometriode, con diferenciación escamosas
- Adenocarcinoma seroso
- Adenocarcinoma mucinoso
- Carcinoma escamoso
- Adenocarcinoma de células claras
- Tipos mixtos de adenocarcinoma
- Carcinoma indiferenciado

El adenocarcinoma endometriode comprende el 80% de todos los tipos histológicos. El adenocarcinoma de células claras, el seroso papilar, y el indiferenciado son variedades de mal pronóstico.

GRADO HISTOLÓGICO (GRADO FIGO)

El grado histológico está dado por el patrón histológico, grado nuclear y grado nucleolar.

Patrón Histológico

- Grado 1: sin áreas sólidas
- Grado 2: menos del 50% de áreas sólidas
- Grado 3: más del 50% de áreas sólida

Grado nuclear

- Grado nuclear 1: mínima a ligera desviación en tamaño y forma del núcleo
- Grado nuclear 2: moderada variación
- Grado nuclear 3: marcada variación

Grado nucleolar

- Grado nucleolar 1: Ausentes o pequeños
- Grado nucleolar 2: Prominentes
- Grado nucleolar 3: Muy prominentes y eosinofílicos

ESTADO DE INFILTRACIÓN

Profundidad de invasión al miometrio

- Expresada en el porcentaje de infiltración al músculo

Invasión vascular o linfática

- Presente
- Ausente

DIAGNÓSTICO

Ante la sospecha de patología endometrial se procede con:

1. Historia clínica y examen físico completos.
2. Citología de endo y exocérvix.
3. Biopsia de endocérvix y endometrio.
4. Exámenes de laboratorio (hemograma, glicemia, creatinina, nitrógeno ureico, uroanálisis, LDH, fosfatasa alcalina, bilirrubinas, transaminasas, proteína total, albúmina).
5. Ecografía pélvica y transvaginal, para evaluar el grosor del endometrio, características del útero y anexos.
6. Dilatación y curetaje fraccionado, cuando la biopsia de endocérvix y endometrio no aportan datos suficientes para establecer el diagnóstico. Durante este procedimiento se deberá realizar histeroscopia.
7. Marcador tumoral Ca-125, útil para determinar pronóstico y recurrencia.
8. Receptores hormonales de estrógenos y progestágenos del tumor.
9. Radiografía de tórax, ecografía abdominopélvica o TAC abdominopélico.
10. Cistoscopia y rectosigmoidoscopia, si se sospecha extensión de la enfermedad a estos órganos.

La biopsia de endometrio ha sido el método diagnóstico estándar, con una sensibilidad hasta de 90% para detectar el carcinoma de endometrio y puede, en ocasiones, eliminar la necesidad del legrado fraccionado. La ecografía transvaginal es útil para valorar el grosor endometrial, y la histeroscopia permite la toma directa de biopsias. La citología cervico-vaginal puede ser claramente positiva hasta en 50% de los casos, pero la presencia de células endometriales anormales debe alertar al clínico. La lectura hormonal en el extendido citológico es de utilidad cuando se reporta estímulo estrogénico alto en mujeres post-menopáusicas.

FACTORES PREDICTORES DE PRONÓSTICO

1. Tipo histológico
2. Diferenciación histológica
3. Estado de la enfermedad
4. Invasión miometrial
5. Citología peritoneal

6. Metástasis ganglionares
7. Metástasis anexiales
8. Compromiso del istmo (1/3 inferior del cuerpo uterino)
9. Estado de receptores hormonales
10. Ploidia del DNA
11. Invasión linfovascular
12. Sobre-expresión del oncogen HER-2/neu, asociada a mal pronóstico.
13. Sobre-expresión del gen supresor P53, asociada a mal pronóstico.

La invasión miometrial profunda se relaciona frecuentemente con lesiones de alto grado: 42% en G3 y 10% en G1.

La probabilidad de diseminación linfática se relaciona con el grado tumoral: 3% pélvicos y 2% aórticos con Grado 1 y 18% pélvicos y 11% aórticos con grado 3. También se relaciona con la profundidad de la invasión miometrial: 1% pélvicos y 1% aórticos cuando el tumor está confinado al endometrio y 25% pélvicos y 24% aórticos, cuando existe invasión miometrial profunda.

Según los factores pronósticos antes mencionados, el grupo de pacientes de bajo riesgo incluye pacientes con adenocarcinoma de endometrio G1 o G2 con invasión miometrial menor del 50%, sin compromiso cervical y sin compromiso linfovascular.

Todas las otras pacientes son consideradas de alto riesgo y deben recibir terapia adyuvante.

ESTADIFICACIÓN

FIGO Estadificación Quirúrgica para el Carcinoma del cuerpo del útero (1988)

Estado I

- Ia Tumor limitado al endometrio
- Ib Invasión menor o igual a la mitad del miometrio ($\leq 50\%$)
- Ic Invasión mayor a la mitad del miometrio ($> 50\%$)

Estado II

- II a Compromiso glandular endocervical, sin invasión del estroma
- II b Invasión del estroma cervical

Estado III

- III a Tumor que invade serosa y/o anexos y/o citología peritoneal positiva
- III b Metástasis vaginal
- III c Metástasis a ganglios pélvicos y/o para-aórticos

Estado IV

- IV a Tumor que invade vejiga y/o mucosa intestinal
- IV b Metástasis a distancia incluyendo intrabdominales y/o ganglios inguinales.

NOTA: cada estado se subdivide de acuerdo a la diferenciación histológica en grados 1, 2, y 3.

TRATAMIENTO

Cirugía

El tratamiento del cáncer de endometrio es primordialmente quirúrgico, siempre y cuando las condiciones clínicas de la paciente y la extensión de la enfermedad lo permitan, puesto que la estadificación es quirúrgica y de ella dependen tanto el manejo intraoperatorio, como el manejo complementario y el pronóstico.

En el manejo quirúrgico del cáncer de endometrio hay que considerar la posibilidad de cirugía laparoscópica, la cual día a día gana mas terreno en los procedimientos oncológicos.

Según la correlación de estos hallazgos y el grado de diferenciación, se procede así:

Estado I

la	G1	G2	G3	
lb	G1		G2	G3
lc				G1 G2 G3 Adenoescamoso Células claras Grupos de mal Seroso papilar pronóstico
	Histerectomía abdominal total (HTA)+ SOB (salpingoofe-. bilat.) + Lavado pélvico	HTA +SOB + lavado pélvico + linfadenectomía pélvica + biopsia paraórtica + biopsia de epiplón	HTA + SOB + Lavado pélvico + biopsia pélvica y paraórtica y biopsia de epiplón y radioterapia complementaria	

Estado II

II a	II b
G1 Histerectomía abdominal ampliada (HAA) + SOB + Lavado pélvico + biopsia ganglionar + biopsia epiplón	G1, G2 y G3 Histerectomía radical + SOB + linfadenectomía pélvica + biopsia paraórtica + biopsia de epiplón + lavado pélvico, en pacientes en quienes no haya contraindicación
G2 - G3 HAA + SOB + Lavado pélvico + Linfadenectomía pélvica y Biopsia Paraórtica + Biopsia de epiplón	En pacientes con contraindicación quirúrgica se realizará teleterapia y braquiterapia y posteriormente, de ser posible, histerectomía abdominal más salpingooforectomía bilateral y biopsia paraórtica

En pacientes jóvenes con Estados IIa, G2 y G3 el manejo debe asimilarse al del Estado II b.

Estado III

HAT + SOB + Lavado pélvico + Exploración ganglionar + Biopsia de ganglios aumentados de tamaño + omentectomía.

Estado IV

Decisión por junta multidisciplinaria.

Radioterapia

En pacientes con riesgo quirúrgico elevado o en quienes no se puede realizar cirugía inicial por extensión de la enfermedad, se recomienda tratamiento con teleterapia y braquiterapia.

Estado I**Indicaciones de teleterapia más braquiterapia:**

- Ib G3: Algunas escuelas utilizan solo la braquiterapia, pero no es el tratamiento estándar en el Instituto Nacional de Cancerología.
- Ic G1, G2, G3:
- Grupos histológicos de mal pronóstico
- Ganglios positivos
- Bordes de sección positivos (parametrios)

Indicaciones de braquiterapia:

- Borde de sección en vagina positivo para lesión tumoral.
Algunas escuelas aconsejan braquiterapia para los estados Ia G3, Ib G1 y G2, pero ésta no es la conducta del Instituto Nacional de Cancerología, teniendo en cuenta que la recaída tumoral en cúpula vaginal es de tan sólo 1-2 % de los estados I.

Solamente radioterapia pélvica externa (teleterapia): técnica en cajón, con energías desde 1,2 MeV hasta 18 MeV, y la dosis sugerida es de 5040 Gy en fraccionamiento de 180 cGy a la pelvis. Equipos: Cobalto 60 o Acelerador Lineal.

Braquiterapia: Dosis 50-60 Gy como tratamiento único (Baja o Alta tasa).

En el tratamiento con teleterapia la dosis se reduce a 25-30Gy.

Estado II

En estos estados está indicada la braquiterapia más teleterapia, cuando no se haya realizado la cirugía indicada, cuando el estudio definitivo de patología reporte factores de mal pronóstico o cuando exista contraindicación quirúrgica.

Estado III

Todos los estados III deben recibir tratamiento complementario con teleterapia y braquiterapia, a las dosis descritas anteriormente.

En pacientes con lavado peritoneal positivo y sin ningún otro hallazgo, se puede considerar cualquiera de las siguientes opciones:

- Observación
- Hormonoterapia
- Radioterapia abdominal total y si está indicado, refuerzo pélvico.

En pacientes con compromiso paraórtico menor de 2 cm, se pueden agregar campos extendidos a este nivel, dando una dosis de 45 Gy y continuando el tratamiento en la pelvis hasta 5040 Gy en fraccionamiento de 180 cGy.

Estado IV

Decisión por junta multidisciplinaria. El tratamiento se realiza de manera paliativa, según la localización de la enfermedad metastásica y según la sintomatología.

Técnica de radioterapia

Se realiza tratamiento en técnica de cajón: 4 campos pélvicos paralelos opuestos:

Límite superior: L4-L5 o L5-S1 (electivo).

Límite inferior: agujeros obturadores o tuberosidades isquiáticas.

Límites laterales: 1,5 a 2 cm por fuera del hueso pélvico.

En los campos laterales se conserva el límite superior e inferior.

Límite anterior: parte anterior del pubis

Límite posterior: S1-S2

Cuando se requiere radioterapia abdominal total, el límite superior del campo está definido por las cúpulas diafragmáticas y el límite inferior, lo expresado anteriormente.

Quimioterapia

La quimioterapia en cáncer de endometrio avanzado o recurrente es considerada paliativa y en el INC no la contemplamos como una conducta estándar.

Los medicamentos más ampliamente usados son la doxorubicina 60 mg/m²/día IV cada tres semanas y cisplatino 100 mg/m²/día, IV, cada tres semanas. Las respuestas objetivas son del 36 - 46%, pero de corta duración.

Hormonoterapia

La sensibilidad del carcinoma de endometrio a los agentes progestacionales es bien conocida. El progestágeno mas usado es la medroxiprogesterona 300 - 400 mg IM/semanal; y acetato de megestrol 160 mg/día por vía oral ambos con resultados similares.

La terapia hormonal es usada en pacientes con enfermedad metastásica o recurrente, y la mejor respuesta se obtiene en tumores con receptores de estrógenos y progesterona positivos.

Cáncer de endometrio en la mujer joven

El cáncer de endometrio en la mujer menor de 40 años ocurre en menos del 5% de los casos. Se asocia principalmente con el síndrome de ovario poliquístico, obesidad, uso de estrógenos sin oposición, en disgenesia gonadal para el desarrollo de características sexuales secundarias, uso de anticonceptivos orales secuenciales. La mayoría de los casos se encuentra en estado I, con tumores bien diferenciados, sin o con mínima invasión miometrial.

En pacientes jóvenes con deseo de paridad, con estados iniciales y tumores bien diferenciados, se puede realizar tratamiento conservador.

SEGUIMIENTO

El útero es enviado a examen por congelación, con el fin de determinar la profundidad de invasión al miometrio. Se practica examen general, ginecológico y citología vaginal.

Frecuencia: cada 4 meses durante los 2 primeros años, cada 6 meses hasta el 5º año; después del 5º año control anual.

Radiografía tórax y ecografía abdominopélvica cada 6 meses por 2 años y luego anualmente. Ca 125 en cada control de seguimiento por 2 años.

Supervivencia a 5 años por estado:

Estado	%
I	75
II	58
III	30
IV	30
	11

El tratamiento quirúrgico del cáncer de endometrio incluye:

1. Histerectomía extrafascial.
2. Salpingooforectomía bilateral.
3. Citología peritoneal.
4. Linfadenectomía pélvica. Se comienza a 2 cm por encima de la bifurcación de la arteria ilíaca común para reseca los ganglios ilíacos externos, obturadores, hipogástricos (se deben obtener mínimo 20 ganglios).
5. Biopsias de ganglios pélvicos: ilíacos externos, internos y obturadores.
6. Biopsia para-aórtica (mínimo 5 ganglios).
7. Biopsia de epiplón.
8. Resección de enfermedad intraabdominal si presente.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. BORONOW RC, MORROW CP, CREASMAN WT. Surgical staging in endometrial cancer. Clinical- pathological findings of a prospective study. *Obstet Gynecol* 63:825, 1984.
2. CREASMAN W, MORROW C, BUNDY B, ET AL. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 60:2035, 1987.
3. DASARAHALLY S, MOHAN, MICHAEL A, ET AL. Long-term outcome of therapeutic pelvic lymphadenectomy for stage I endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 70:165, 1998.
4. FIGO STAGES. 1988 Revision. Corpus cancer staging. *Gynecol Oncol* 35:125, 1989.
5. HANSON MB, VAN NAGELL JR, POWELL ED. The prognostic significance of lymph vascular space invasion in stage I endometrial cancer. *Cancer* 55:1753, 1985.

6. KILGORE LC, PARTIDGE EE, ALVAREZ RD, ET AL. Adenocarcinoma of the endometrium. Survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecol Oncol* 56:29, 1995.
7. LEWANDOSKI G, TORRISI J, POTKUL RK, ET AL. Hysterectomy with extended surgical staging and radiotherapy versus hysterectomy alone and radiotherapy in stage I endometrial cancer - A comparison of complication rates. *Gynecol Oncol* 36:401, 1990.
8. LURAIN JR, RUMSEY NK, SCHINK JC, ET AL. Prognostic significance of positive peritoneal cytology in clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol* 74:175, 1989.
9. MORROW CP, CURTIN JP. Tumors of the Endometrium. En: *Synopsis of Gynecologic Oncology*. Morrow CP, Curtin JP (eds). Philadelphia. Churchill Livingstone, 1998; p 151-185.
10. TIZIANO M, ROMAGNOLO C, LANDONI F, ET AL. An analysis of approaches to the management of endometrial cancer in North America: A CTF study. *Gynecol Oncol* 68: 274 - 279, 1998

CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO

EPIDEMIOLOGÍA

En Colombia, el cáncer de ovario ocupa el segundo lugar en incidencia de los tumores ginecológicos, después del de cuello uterino. Es una enfermedad altamente letal, con un inicio insidioso. La edad promedio al diagnóstico, es de 59 años y el 80% aparece en mujeres postmenopáusicas.

Alrededor del 30% de los tumores de ovario en la mujer postmenopáusica son malignos, en tanto que en la mujer premenopáusicas solo el 7% lo son. Se calcula que en el transcurso de su vida, aproximadamente 1 de 70 mujeres desarrollará cáncer de ovario; el riesgo se aumenta si hay factores asociados, como el antecedente de un familiar en primer grado con cáncer del ovario.

ETIOPATOGENIA

Las causas del cáncer ovárico no se conocen claramente, pero se han encontrado varios factores asociados: edad avanzada, nuliparidad, historia personal de cáncer endometrial, de colon o de seno, y la ovulación incesante. Otros factores descritos incluyen exposición al talco, dieta alta en grasa y el antecedente de uso de drogas inductoras de ovulación.

La paridad, la lactancia, el uso de anticonceptivos orales y el antecedente de ligadura de trompas se consideran como factores protectores.

A pesar de que la historia familiar puede explicar solo el 2,5% del cáncer de ovario, han sido ampliamente estudiados tres tipos de cáncer hereditario:

1. Cáncer sitio específico
2. Cáncer familiar
3. Síndrome de Lynch II

En el cáncer sitio específico la frecuencia depende de los familiares con historia de cáncer de ovario. Por ejemplo, si hay dos familiares de primer grado, existe un 50% de probabilidad de ser afectada. El cáncer familiar de seno y ovario tiene un patrón de transmisión dominante; los estudios lo han asociado con el gen BRCA1 localizado en el brazo largo del cromosoma 17 (17q21). Se considera que hay Síndrome de Cáncer de Seno y Ovario cuando hay un total de cinco casos de cáncer de seno y ovario en la familia. En el caso de cáncer colo-rectal no polipósico ("Síndrome de Lynch II"), se incluyen múltiples adenocarcinomas: cáncer de colon familiar, una alta frecuencia de cáncer ovárico, endometrio y seno, además de cáncer de los sistemas gastrointestinal y urinario.

CUADRO CLÍNICO

La mayoría de casos de cáncer epitelial de ovario se diagnostica en estados avanzados, por no producir síntomas en los estados tempranos. El principal signo es la presencia de masa abdominal. Como síntomas se observa: dolor abdominal, distensión abdominal, síntomas gastrointestinales vagos, hemorragia uterina anormal (hasta en un 25%

de las pacientes) y otros inespecíficos como fiebre, dificultad respiratoria, pérdida de peso y tromboflebitis. Otros síntomas son menos específicos y, en algunos casos, corresponden a problemas gastrointestinales y/o urinarios.

En el examen físico se debe anotar el estado general de la paciente, los hallazgos ginecológicos y el estado nutricional. En casos avanzados, se pueden encontrar masas abdominales y/o pélvicas, ascitis, disminución del murmullo vesicular en bases pulmonares. Otros hallazgos dependen de los órganos que comprometa el tumor.

La forma más común de diseminación es por extensión local y generalmente se extiende al peritoneo pélvico, fondo de saco de Douglas y omento adherente; ocasionalmente por vía retroperitoneal a ligamentos uterosacros y cardinales, comprometiendo los ureteres. Los implantes peritoneales se presentan en cualquier sitio del peritoneo, pero tienden a ser en su mayoría en el saco de Douglas, goteras parietocólicas, hemidiafragma derecho y omento.

La carcinomatosis peritoneal corresponde a un compromiso multifocal en la cavidad abdominal, con implantes posibles en vísceras como el bazo y el hígado. La comunicación linfática transdiafragmática derecha, explica el compromiso de la cavidad pleural con potencial de implantes a este nivel.

La invasión linfática por vía del ligamento infundibulopélvico y por el ligamento ancho, origina metástasis hacia ganglios retroperitoneales; por la vía linfática diafragmática se pueden comprometer ganglios del mediastino. Menos frecuentes son las metástasis hacia ganglios supraclaviculares o inguinales.

La diseminación hematógena, aunque es más rara, se puede presentarse en pulmón (2-3%), hígado y menos frecuentemente en cerebro, piel y huesos. El compromiso a distancia puede ocurrir en el 38% de pacientes con enfermedad inicialmente intra-peritoneal.

CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA

Tumores de superficie epitelial estromal

Tumores serosos:

- Benignos
- De malignidad límite (bajo potencial de malignidad)
- Malignos

Tumores mucinosos

- Benignos
- De malignidad límite (bajo potencial de malignidad)
- Malignos

Tumores endometrioides:

- Benignos
- De malignidad límite (bajo potencial de malignidad)
- Malignos

Tumores de células claras:

- Benignos
- De malignidad límite (bajo potencial de malignidad)
- Malignos

Tumores de células transicionales:

- Brenner, benigno
- De malignidad límite o proliferante
- Brenner, maligno
- Carcinoma de células transicionales (no Brenner)

Tumores de células escamosas: todos son malignos

- Bien diferenciados
- Medianamente diferenciados
- Mal diferenciados

Tumores mixtos epiteliales

- Benignos
- De malignidad límite (bajo potencial de malignidad)
- Malignos (carcinosarcomas)

Carcinoma indiferenciado

- No clasificados

Tumores de los cordones sexuales

Tumor de células de la granulosa

- Adulto
- Juvenil

Tecoma-fibroma

- Tecomas
- Fibromas
- Fibrosarcomas
- Tumores estromales con elementos de los cordones sexuales
- Tumor estromal esclerosante

Tumores de células de Sertoli - Leidig

- Bien diferenciados
- De diferenciación intermedia
- Alto grado
- Con componentes heterólogos
- Retiformes

Tumores de los cordones sexuales con túbulos anulares

Ginandroblastoma

Tumores de células esteroides (lipídicas).

Luteoma estromal

Tumor de células de leidig del hilio

Tumores de células germinales

Disgerminoma

Tumor de seno endodérmico

Carcinoma embrionario

Coriocarcinoma**Teratoma**

Maduro
 Inmaduro
 Monodérmico
 Struma Ovari
 Carcinoide

Mixtos***Gonadoblastoma*****Otros**

Tumores de la rete ovari
 Tumores mesoteliales
 Tumores de origen incierto
 Tumores trofoblásticos gestacionales
 Tumores mesenquimales
 Linfomas y leucemias
 Tumores metastásicos

El 85 a 90% de los cánceres ováricos corresponden al tipo epitelial. En los tumores epiteliales el tipo seroso es bilateral en más o menos un tercio de los casos. El mucinoso es bilateral en el 5 al 10% y puede ser de variedad endocervical o intestinal, siendo este último más agresivo.

En el tipo endometroide es común su asociación con carcinoma de endometrio hasta en un 15 - 30%. Otros tipos menos frecuentes son: el indiferenciado, el tumor de Brenner, el de células pequeñas y el de células claras que es tal vez el de peor pronóstico y se asocia con hipercalcemia y riesgo elevado de tromboembolismo.

DIAGNÓSTICO

Ante la presencia de masa ovárica, se debe descartar la presencia de un carcinoma y los exámenes de evaluación son los siguientes:

1. Laboratorio: cuadro hemático, glicemia, tiempos de coagulación, recuento de plaquetas, hemoclasificación.
2. Proteínas séricas, pruebas de función renal y hepáticas.
3. Marcadores tumorales: en general en pacientes con sospecha de tumores epiteliales se solicita CA 125; si la sospecha clínica es de tumores germinales se solicita alfa-fetoproteína (AFP), HCG, HDL. En caso de sospecha de tumores estromales se solicitarán niveles de estradiol sérico, inhibina y testosterona. La utilidad del antígeno carcinoembrionario (ACE) se limita al seguimiento de los tumores mucinosos, si se encontró elevado al momento del diagnóstico.]
4. Los estudios imagenológicos incluyen radiografía de tórax, ecografía abdomino-pélvica con barrido transvaginal, para valorar grosor endometrial. Según criterio médico y de

acuerdo a la sospecha diagnóstica otros estudios posibles son: TAC abdomino-pélvica con contraste, urografía excretora simplificada, colon por enema.

Procedimientos invasores

La biopsia de endometrio debe realizarse como parte del estudio preoperatorio en cáncer de ovario, especialmente si hay sangrado genital irregular o grosor endometrial aumentado, determinado por ecografía pélvica transvaginal.

El valor de la paracentesis como método diagnóstico no debe tenerse en cuenta pues los resultados pueden ser negativos, aún, en presencia de malignidad. El valor positivo no aclara el origen del tumor y puede llevar a complicaciones como infección, ruptura del tumor y teóricamente siembras neoplásicas en el trayecto. Su uso queda limitado entonces al alivio de los síntomas restrictivos respiratorios secundarios, o al dolor por la sobredistensión.

Debe considerarse el drenaje del derrame pleural, para determinar si es maligno, pues esto altera el estado clínico y el pronóstico y en casos de compromiso de la función respiratoria por distensión abdominal y restricción torácica secundaria.

Los estudios endoscópicos y las interconsultas respectivas son opcionales, e incluyen endoscopia de vías digestivas altas, rectosigmoidoscopia y estudio total colonoscópico; además, la evaluación urológica puede incluir cistoscopia.

FACTORES PREDICTORES DE PRONÓSTICO

El pronóstico se ha relacionado directamente con el estado de la enfermedad, con el tipo del tumor y su grado histológico, con el volumen tumoral residual al final de la cirugía, definiéndose como volumen óptimo el menor a 2 cm de diámetro. Hay otros factores relacionados como la edad de la paciente, aspectos genéticos y si se ha realizado linfadenectomía pélvica y paraórtica puesto que algunos estudios insinúan sus beneficios en el pronóstico final.

La supervivencia a 5 años con base en el estado clínico es la siguiente

Estado	Supervivencia a 5 años (%)
Ia	70 – 100
Ib	70 – 100
Ic	60 - 90
IIa	75
IIb	50
IIc	40
IIIa	30 – 40
IIIb	20
IIIc	5 – 10
IVa	5

ESTADIFICACIÓN

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) y el Comité Americano Conjunto Sobre el Cáncer (AJCC) los clasifican así:

Estado I	limitado a los ovarios
la	Crecimiento limitado a un ovario; sin ascitis. No hay tumor en las superficies externas y la cápsula está intacta.
lb	Crecimiento limitado a ambos ovarios, sin ascitis. No hay tumor en las superficies externas y las cápsulas están intactas.
lc	Tumor está en estado IA o IB, pero con tumor en la superficie de uno o ambos ovarios, o la cápsula perforada, o hay presencia de ascitis que contiene células malignas o los lavados peritoneales son positivos.
Estado II	involucra un ovario o ambos, con extensión pélvica.
IIa	Extensión y/o metástasis al útero y/o las trompas.
IIb	Extensión a otros tejidos pélvicos.
IIc	El tumor en estado IIA o IIB, pero se encuentra tumor en la superficie de uno o ambos ovarios, o con la(s) cápsula(s) rotas, o hay presencia de ascitis que contiene células malignas o los lavados peritoneales son positivos.
Estado III	involucra uno o ambos ovarios con implantes peritoneales afuera de la pelvis y/o ganglios positivos retroperitoneales o inguinales. Las metástasis hepáticas superficiales, equivalen a estado III.
IIIa	Tumor macroscópicamente limitado a la pelvis verdadera, con ganglios negativos, pero con siembra microscópica histológicamente confirmada, de las superficies peritoneales abdominales.
IIIb	Tumor de uno o ambos ovarios con implantes histológicamente confirmados de las superficies peritoneales abdominales, ninguno excediendo 2 centímetros de diámetro. Ganglios negativos.
IIIc	Implantes abdominales de más de 2 centímetros de diámetro y/o ganglios positivos retroperitoneales o inguinales.
Estado IV	Compromiso de uno o ambos ovarios, con metástasis a distancia, incluyendo la presencia de derrame pleural con citología positiva. La presencia de metástasis del parénquima hepático equivale a estado IV.

TRATAMIENTO

La base del tratamiento del cáncer ovárico es la cirugía, tratando de extirpar la mayor cantidad de tumor posible. La quimioterapia es el tratamiento adyuvante de elección en los casos indicados. La radioterapia sólo se utiliza excepcionalmente.

Cirugía

Según el momento en el cual se realice la cirugía, los procedimientos quirúrgicos los podemos clasificar así:

- Laparotomía clasificatoria inicial, para estadificación y citorreducción primaria
- Cirugía reclasificatoria
- Cirugía de intervalo
- Laparotomía de segunda mirada (Second Look)
- Citorreducción secundaria
- Citorreducción paliativa

Cirugía estadificatoria (citorreducción primaria)

Se define como aquella en la cual se remueve la mayoría de tumor y, en lo posible, las metástasis para después instaurar una terapia complementaria.

Comprende:

- Incisión vertical infra y supraumbilical
- Lavados peritoneales para citología
- Inspección y palpación de las superficies peritoneal y mesentérica. Se debe inspeccionar la cúpula diafragmática con el lente del laparoscopio.
- Histerectomía total más salpingooforectomía bilateral (HAT + SOB).
- Biopsia de cualquier lesión o adherencia visualizadas.
- Omentectomía infracólica
- Biopsias peritoneales (vejiga, fondo de saco, peritoneo pélvico, goteras parietocólicas, hemidiafragma)
- Muestreo ganglionar. En casos de estados tempranos se realiza linfadenectomía pélvica ipsilateral y biopsia paraaórtica
- La linfadenectomía completa pélvica y paraaórtica no está estandarizada en los tumores epiteliales de ovario y solo se acepta en protocolos de investigación. Sin embargo, algunos estudios sugieren una mejor supervivencia en las pacientes sometidas a este procedimiento.
- Apendicectomía: en estados tempranos como parte de la cirugía clasificatoria; en estados avanzados como parte de la citorreducción si hay compromiso del apéndice y en caso de tumores mucinosos para cualquier estado.

Cirugía conservadora

Hay que considerar que aproximadamente 15% de las pacientes tienen compromiso en el ovario contralateral, aparentemente sano.

Si se considera realizar cirugía conservadora en pacientes con deseo de tener hijos en el futuro, solo debe considerarse la paciente con enfermedad en estado I, tumores bien o moderadamente diferenciados (grado 1 o 2), sin ruptura capsular, sin excrecencias y lavados peritoneales negativos. En estos casos la cirugía incluye salpingooforectomía unilateral, con biopsia del ovario contralateral realizada con trucut de "polo a polo". El resto de la clasificación cumple los criterios de la cirugía completa primaria, ya descrita.

Como se detallará más adelante en los algoritmos de manejo, en caso de haber realizado inicialmente una cirugía conservadora y el reporte definitivo de patología informa que el grado histológico es 3 (mal diferenciado), debe explicársele ampliamente a la paciente y realizarse nueva cirugía, para completar la histerectomía y salpingooforectomía faltantes.

Segunda mirada

Es la laparotomía que se realiza en pacientes asintomáticas que tuvieron cirugía inicial óptima, completaron la quimioterapia planeada y en quienes el Ca 125 y el estudio imagenológico son negativos. Así, el objetivo es definir la respuesta al tratamiento.

Su implementación no se encuentra estandarizada.

Cuando se practica, se realiza 6 a 8 semanas después de haber terminado la quimioterapia. Puede no ser necesaria en estados tempranos. En estados III y IV, representa una opción para determinar la conducta a seguir, aunque hay controversia sobre su valor terapéutico.

En pacientes con un alto riesgo de recurrencia tales como gran volumen tumoral inicial, volumen residual final mayor de 2 cm, tipo y grado histológico desfavorables, puede considerarse en junta de decisiones la realización de la cirugía de segunda mirada.

Es condición para realizar este procedimiento, la posibilidad de administrar una segunda línea de tratamiento adyuvante.

Cirugía de intervalo

Se define como aquella cirugía realizada en pacientes después de dos o tres ciclos de quimioterapia, para lograr remover la mayoría de tumor y/o enfermedad metastásica, residual después de la cirugía inicial.

Considerando que en cáncer avanzado de ovario se logra una citorreducción óptima solo en un 35% de los casos, la cirugía de intervalo nos permitirá en muchos casos una citorreducción óptima antes de continuar la quimioterapia para lograr mejores respuestas.

Citorreducción secundaria

Se define como aquella cirugía realizada en pacientes en quienes hay persistencia de enfermedad luego de completar la quimioterapia planeada o en aquellas pacientes que presentan recaída de la enfermedad.

Cirugía paliativa

Es aquella que se realiza en pacientes que manifiestan síntomas de progresión de la enfermedad, como obstrucción gastrointestinal, y en quienes se busca mejorar la calidad de vida.

Quimioterapia

Las modalidades de quimioterapia en cáncer epitelial de ovario son:

- Quimioterapia neoadyuvante
- Adyuvante o complementaria
- De segunda y tercera línea
- De consolidación
- Quimioterapia de alta dosis

Quimioterapia neoadyuvante

Se administran 2 o 3 ciclos de quimioterapia, antes de llevar a laparotomía a una paciente con cáncer de ovario avanzado, que se considera inicialmente inoperable. Aunque su uso es limitado, se considerarían pacientes con alto riesgo de coagulopatía postoperatoria, aquellas con ascitis extensa, severa malnutrición, edad superior a 75 años.

Quimioterapia adyuvante

Los pacientes con cáncer de ovario estado la con grado de diferenciación 2 y 3, estados Ib Ic y IIa recibirán tratamiento quimioterápico con:

Ciclofosfamida 750 mg/m²/día, IV día 1
Cisplatino 75 mg/m²/ día IV día, 1
Repetir cada 21-28 días, por cuatro ciclos.

Los pacientes con estados IIb, IIc, IIIa, IIIb, IIIc y IV recibirán el siguiente esquema:

Paclitaxel 175 mg/m²/día, IV, en infusión de 3 horas, día 1.
Cisplatino 75 mg/m² /día, IV, día 1.
Repetir cada 21-28 días, por seis ciclos.

Los pacientes podrán recibir carboplatino en reemplazo del cisplatino de acuerdo a las indicaciones clínicas de cada caso, ajustando la dosis a la función renal.

El uso de medicamentos de segunda línea se decidirán en junta multidisciplinaria, teniendo en cuenta tasa de respuesta, calidad de vida y costo-efectividad del tratamiento.

Se deben tener en cuenta las siguientes consideraciones:

1. Si no hay respuesta, o si existe recaída antes de los seis meses de haber terminado el último ciclo de quimioterapia se administra quimioterapia paliativa, si es posible previa cirugía citorréductora secundaria, con esquema de segunda línea que se define en junta multidisciplinaria.
2. Si existe recaída después de seis meses de haber terminado la quimioterapia se podrá administrar uno de los medicamentos ya utilizados. No hay beneficio en estos casos en particular de utilizar múltiples compuestos, comparado con los resultados obtenidos con monoterapia.
3. Si existe recaída única y exclusivamente bioquímica se toma una de dos alternativas: observación o manipulación hormonal con antiestrógenos.

Quimioterapia de alta dosis

Se trata de utilizar fármacos a dosis 3 a 5 veces mayores de las comúnmente empleadas, según lo permite la toxicidad. Se emplean factores hematopoyéticos estimulantes de colonias y células progenitoras periféricas. Hace parte de esta modalidad de intensificación de dosis la quimioterapia intraperitoneal. No está estandarizado su uso como quimioterapia primaria o en casos de rescate y solo se utiliza bajo el marco de protocolos de investigación.

Radioterapia

Es una alternativa, como parte del tratamiento adyuvante en casos de cáncer de ovario temprano que requieran tratamiento complementario y en los cuales estuviese contraindicada la quimioterapia, por condiciones clínicas de la paciente o en casos de no aceptación expresa por parte de la paciente.

También hay estudios en los cuales se acepta la radioterapia en protocolos de investigación, para consolidación en estados avanzados, con evidencia de enfermedad microscópica o segunda mirada negativa.

ALGORITMOS DE MANEJO

Cáncer de ovario temprano

Grupo de bajo riesgo

- Enfermedad confinada a un ovario (Estado Ia)
- Histología: bien diferenciada. (Grados 1)
- Cápsula intacta.
- Sin adherencias ni tumor extraquístico.
- Sin ascitis.
- Citologías negativas.

En este grupo no se emplea quimioterapia adyuvante ya que su supervivencia es mayor del 90%.

Si hay deseo de fertilidad, se puede considerar ooforectomía unilateral, pero el resto de la cirugía debe ser completa, tal como se describió anteriormente.

Si no hay deseo de fertilidad se debe practicar cirugía completa.

Grupo de alto riesgo

- Diseminación extra ovárica
- Grado histológico 3
- Cápsula rota
- Adherencias densas
- Tumor extraquístico
- Histología adversa (células claras, de Brenner y tumor indiferenciado)

Considerando que este grupo tiene un 30 a 40% de riesgo de recaída y un 25 a 30% mueren en los primeros 5 años, se recomienda administrar quimioterapia adyuvante.

El tratamiento óptimo de quimioterapia no está establecido. Se pueden utilizar esquemas con cisplatino paclitaxel por 3 a 4 ciclos, paclitaxel/carboplatino por 3 ciclos o cisplatino/paclitaxel por 6 ciclos.

Cáncer de ovario avanzado (Estado II, III, IV)

Se pueden presentar 2 situaciones

1. Citorreducción óptima (volumen residual menor de 2 cm)

El esquema de quimioterapia adyuvante es paclitaxel/platino, por 6 ciclos.

Si no hay evidencia de enfermedad, la paciente puede considerarse para laparotomía de segunda mirada u observación, con seguimiento de CA 125.

Las tres opciones después de la segunda mirada ya fueron descritas. Si hay “second look” negativo se considera observar vs tratamiento de consolidación. Si la segunda mirada muestra enfermedad microscópica se puede considerar quimioterapia de alta dosis vs quimioterapia intraperitoneal. Si se evidenció enfermedad macroscópica mayor de 5 mm, la paciente pasa a terapia de investigación o cuidados paliativos.

2. Citorreducción subóptima (volumen residual mayor de 2 cm)

- a. **Enfermedad “no voluminosa”** enfermedad tumoral residual no resecable pero sin grandes volúmenes tumorales)

Quimioterapia adyuvante: paclitaxel/platino 6 ciclos. Si al terminar los 6 ciclos se revalúa y no hay evidencia de enfermedad, pasa a segunda mirada e igual que en el caso anterior.

- b. **Enfermedad “voluminosa”** (enfermedad tumoral irreseccable, con grandes volúmenes tumorales)

Recibe paclitaxel/platino, 3 ciclos. Pasa a cirugía de intervalo, recibe 3 ciclos adicionales de paclitaxel/cisplatino y luego existen 2 alternativas

Si no se evidencia enfermedad, se practicaría una segunda mirada.

Si se considera que después de la laparotomía de intervalo y 3 ciclos adicionales de quimioterapia hay progresión de la enfermedad, entraría en protocolos de investigación o cuidados paliativos.

Enfermedad recurrente

Si esta ocurre dentro de los seis meses de haber terminado el tratamiento con platino, es señal de mal pronóstico y se considera refractaria a los derivados del platino. Si no ha recibido paclitaxel en el tratamiento inicial, se le puede administrar como tratamiento de segunda línea al igual que etopósido oral, adriamicina liposomal, gemcitabina o topotecan.

Si la actividad tumoral se manifiesta después de seis meses de haber terminado el tratamiento, la quimioterapia se debe reiniciar con uno de los medicamentos a los que respondió inicialmente.

Si solo se documenta una actividad bioquímica sin demostrar masa alguna se podrá tratar la paciente con tamoxifeno.

SEGUIMIENTO

Citas periódicas de control cada 3 meses por 2 años, luego cada 6 meses; en caso de antecedente de cáncer de ovario temprano se pueden espaciar las visitas cada 4 meses por 2 años y luego cada 6 meses a 1 año. En cada visita médica se realiza un examen clínico completo y metódico. Otros estudios se ordenarán de acuerdo al cuadro clínico e incluyen anualmente radiografía de tórax, citología vaginal y ecografía abdomino-pélvica.

Los marcadores tumorales se solicitarán en cada visita si estuvieron elevados en el perioperatorio.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. ANNUAL REPORT ON THE RESULTS OF TREATMENT IN GYNECOLOGY. *Cancer* 36(Suppl):13-15, 1991
2. BEREK JS. EPITHELIAL OVARIAN CANCER. En: *Practical Gynecologic Oncology*. Berek JS Hacker NF (eds). William and Wilkins, Baltimore, Maryland, p 327-75, 1994
3. BOLLIS G, VILLA A, GUARNERIO P, ET.AL. Survival of women with advanced ovarian cancer and complete pathologic response at second look laparotomy. *Cancer* 77:128-31, 1996
4. BURGHARDT E, HELLMUTH P, LAHOUSEN M, STETTNER H. Pelvic lymphadenectomy in operative treatment of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 155:315, 1996
5. CHILDERS JM, GARY M, GROSS MD, ET AL. Laparoscopic surgical of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 59:25, 1995
6. DELGADO G, ORAM DH, PETRILLI ES. Stage III epithelial ovarian cancer: the rol of maximal surgical reduction. *Gynecol Oncol* 18:293-8, 1994
7. DUNTON CJ. New Options for the treatment of Advanced Ovarian Cancer. *Semin Oncol* 24 (Suppl S) 24:SS2-SS11, 1997.
8. FERNANDES JR, SEYMOUR RJ, ET AL. Bowel obstruction in patients with ovarian cancer: a search for prognostic factors. *Am J Obstet Gynecol* 158:244, 1998.
9. HOSKINS P, TU D, JAMES K, ET AL. Factors predictive of survival after first relapse or progression in advanced epithelial ovarian carcinoma: A Prediction tree analyis deriving model with test and validation groups. *Gynec Oncol* 70:224-230, 1998
10. MUTCH DG. Biology of ephitelial ovarian cancer. *Clin Obstet Gynecol* 37:407-22, 1994
11. OZOLS RF. Chemotherapy of ovarian cancer. *Seminars in Oncology* 18:222-32, 1994
12. PATRIDGE EE, PHILIPS JL, MENCK HR. The National cancer data base report on ovarian cancer treatment in United States hospitals. *Cancer* 78:2236-46, 1996
13. SCARABELLI C, GALLO A, ZARELLI A, ET AL. Systematic Pelvic and Para-aortic Lymphadenectoym during Cytoreductive Surgery in Advenced Ovarian Cancer: Potencial Benefit on Survival. *Gynec Oncol* 56:328-337, 1995
14. SPIRTOS NM., LANG J, SURWIT EA,ET AL., Cytoreductive surgery in advanced epithelial cancer of the ovary: the impact of aortic and pelvic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 56, 345-352, 1995
15. YOUNG RC, WALTON LA, ELLEMBERG SS. Adjuvant therapy in ephitelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials. *N Engl J Med*.322:1021, 1990.

UROLOGIA

- Tumores testiculares de células germinales en el adulto
- Cáncer de próstata
- Carcinomas de células renales
- Carcinoma vesical

TUMORES TESTICULARES DE CÉLULAS GERMINALES EN EL ADULTO

Los tumores testiculares de células germinales (TTCG) pueden ser divididos en seminomatosos y no seminomatosos. Los TTCG representan el 95% de los tumores testiculares. En 1998 se reportaron 65 casos nuevos en el Instituto Nacional de Cancerología, que representan el 1,3% del total de los pacientes vistos por primera vez en ese año.

La gran mayoría de estos tumores son primarios del testículo, pero también existen los de origen extragonadal (mediastino, retroperitoneo y glándula pineal).

Los TTCG son un tipo muy particular de tumor, por su alta sensibilidad a la quimioterapia, y en ellos la intención del tratamiento es siempre curativa, independiente del estado clínico en el momento del diagnóstico. El pronóstico ha mejorado gracias a los resultados del manejo multidisciplinario.

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer testicular es el tumor más frecuente en el hombre joven entre 20 y 35 años. Su incidencia se ha duplicado a nivel mundial en los últimos 40 años. El seminoma se presenta más frecuentemente en la década de los cuarenta y los tumores no seminomatosos aproximadamente una década más temprano.

ETIOPATOGENIA

Hay evidencia parcial de inductores y promotores hormonales en el desarrollo de los TTCG. La gonadotropina provee un camino final común en el desarrollo de los TTCG. Las mutaciones en los receptores de la coriagonadotrofinas y hormona luteinizante en un tejido atrófico de epitelio germinal contribuyen al desarrollo de los TTCG. La criptorquidia es un factor de riesgo bien establecido, con un riesgo relativo entre 2,5% y 14%. Un testículo intra-abdominal tiene un riesgo mayor, más que uno localizado en la región inguinal. Aproximadamente uno de diez pacientes que desarrollan TTCG tienen historia previa de criptorquidia.

El carcinoma *in situ*, o neoplasia intratubular, es identificada hasta en un 5% en el testículo contralateral en los pacientes con cáncer de testículo. El carcinoma *in situ* de testículo es actualmente reconocido como la lesión precursora del carcinoma invasor. Otros factores, entre ellos trauma, parotiditis e infertilidad, han sido inculcados como factores etiológicos, pero no han sido comprobados. Recientemente se ha informado una mayor incidencia de TTCG en pacientes inmunosuprimidos, interesados por VIH o en pacientes que reciben ciclosporina luego de un trasplante renal. Los análisis de citogenética en células tumorales de tumores germinales han mostrado una anomalía consistente en el isocromosoma del brazo corto del cromosoma 12.

CUADRO CLÍNICO

El hallazgo clínico inicial más frecuente es la presencia de una masa testicular que usualmente es asintomática, pero no es raro encontrar manifestaciones clínicas de en-

fermedad metastásica. Lumbalgia relacionada con la presencia de metástasis retroperitoneal, tos y disnea por diseminación mediastinal y/o pulmonar, adenopatías supraclaviculares o ginecomastia como una manifestación paraneoplásica.

DIAGNÓSTICO

Imágenes

El ultrasonido testicular es de gran utilidad. Es una técnica no invasora que puede diferenciar entre lesiones de 2-3 mm hipo-ecogénicas tumorales y no tumorales, con una sensibilidad cercana al 100%.

La tomografía axial computadorizada (TAC) es fundamental en el estudio de la enfermedad infradiagnóstica. La resonancia magnética nuclear (RMN) no suele aportar más que la TAC y debe ser reservada para protocolos de evaluación de imágenes.

Tomando en consideración la frecuencia de la diseminación pulmonar y el interés de la exploración mediastinal, se deben hacer radiografía de tórax y TAC pulmonar en los TTCG no-seminomatosos. La TAC torácica no está justificada en los tumores cuyo TAC abdominal es normal.

Marcadores tumorales o marcadores oncofetales

La gonadotropina coriónica humana (hCG), la alfa-fetoproteína (alfa-FP) y la deshidrogenasa láctica (LDH) son de ayuda para el diagnóstico, tienen valor pronóstico para determinar la respuesta terapéutica y pueden dar una estimación precoz de la evolución de la enfermedad mucho antes que la clínica o las imágenes. Su medición debe ser realizada antes y después de la orquidectomía, así como durante el tratamiento y seguimiento.

La unidad alfa de la hCG es común a otras hormonas de la pituitaria anterior; de allí que la medición de la unidad beta de la hCG sea más específica. Un nivel anormal de beta-hCG se relaciona con TTCG. Sin embargo, un valor alto de hCG ha sido descrito en otros cánceres (gástrico, pancreático, ovario, seno, pulmón y carcinoma hepatocelular). La alfa-FP es producida por los componentes del saco vitelino, pero también por hepatocitos y células del tracto gastrointestinal.

Todos estos diferentes orígenes explican que la alfa-FP no sea específica de TTCG. La alfa-FP puede estar elevada en relación con enfermedades no malignas (hepatitis viral), lo que puede llevar al diagnóstico falso de recaída de TTCG.

En el plasma de pacientes con TTCG la vida media de la beta hCG es de 18 a 36 horas y la de la alfa-FP de 5 a 7 días. Esta vida media debe ser tenida en cuenta en la interpretación de los valores séricos.

Hasta en un 20% de los seminomas pueden encontrarse niveles elevados de hCG y frecuentemente niveles elevados de LDH. La diferenciación trofoblástica se asocia con producción de hCG, y la diferenciación hacia el compromiso del seno endodérmico con producción de AFP.

CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA

La evaluación histológica del espécimen de la orquidectomía radical debe ser usada para la clasificación del **pT**. Se dividen en seminomatosos (espermatozóico, clásico y con

células del sinsitio trofoblástico) y no seminomatosos (carcinoma embrionario, teratoma – maduro o inmaduro con transformación maligna,- coriocarcinoma, tumor del saco vitelino, tumor del seno endodérmico).

La extensión del tumor primario es clasificada por el método TNM, después de orquidectomía radical, así:

Tumor Primario (pT)

- pTx Tumor primario no puede ser evaluado (si la orquidectomía radical no ha sido realizada, se utiliza el Tx).
- pTo No evidencia de tumor primario (cicatriz histológica en el testículo).
- pTis Neoplasia de células germinales intratubular (carcinoma *in situ*).
- pT1 Tumor limitado al testículo y epidídimo, sin invasión vascular (sanguínea/linfática). El tumor puede invadir la túnica albugínea, pero no la túnica vaginal.
- pT2 Tumor limitado al testículo y epidídimo, con invasión vascular (sanguínea/linfática) o el tumor se extiende a través de la túnica albugínea, con compromiso de la túnica vaginal.
- pT3 Tumor invade el cordón espermático, con o sin invasión vascular (sanguínea/linfática).
- pT4 Tumor invade el escroto, con o sin invasión vascular (sanguínea/linfática).

Ganglios Linfáticos Regionales (N)

- pNx Ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados.
- pN0 Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
- pN1 Metástasis con una masa ganglionar linfática de 2 cm o menos en su diámetro mayor o hasta 5 ganglios positivos, ninguno mayor de 2 cm en su diámetro mayor.
- pN2 Metástasis con una masa ganglionar linfática mayor de 2 cm pero no más de 5 cm de diámetro mayor o más de 5 ganglios positivos, ninguno mayor de 5 cm o evidencia de extensión extraganglionar del tumor.
- pN3 Metástasis con una masa ganglionar linfática mayor de 5 cm en el diámetro mayor.

Metástasis (M)

- Mx Metástasis a distancia no puede ser evaluada.
- Mo Sin metástasis a distancia.
- M1 Metástasis a distancia.
- M1a Metástasis pulmonares o ganglionares no regionales.
- M1b Metástasis distantes, diferentes a las pulmonares y ganglionares linfáticas no regionales.

Marcadores séricos (S)

Sx Determinación de marcadores no disponible o no realizada.

S0 Niveles de marcadores dentro de límites normales.

S1 LDH menor 1,5 de lo normal
y
HCG menor de 5.000 mlu/ml,
y
AFP menor de 1.000 ng/ml.

S2 LDH 1,5 a 10 veces de lo normal
o
HCG 5.000 a 50.000 mlu/ml,
o
AFP 1.000 a 10.000 ng/ml.

S3 LDH mayor de 10 de lo normal
o
HCG mayor de 50.000 mlu/ml
o
AFP mayor de 10.000 ng/ml

ESTADIFICACIÓN

Estado 0:	pTis	N0	M0	S0
Estado I:	pT1-4	N0	M0	Sx
Estado IA:	pT1	N0	M0	S0
Estado IB:	pT2 a 4	N0	M0	S0
Estado IS:	cualquier pT/Tx	N0	M0	S1-3
Estado II:	cualquier pT/Tx	N1-3	M0	Sx
Estado IIA:	cualquier pT/Tx	N1	M0	S0
	cualquier pT/Tx	N1	M0	S1
Estado IIB:	cualquier pT/Tx	N2	M0	S0
	cualquier pT/Tx	N2	M0	S1
Estado IIC:	cualquier pT/Tx	N3	M0	S0
	cualquier pT/Tx	N3	M0	S1
Estado III:	cualquier pT/Tx	cualquier N	M1	Sx
Estado IIIA:	cualquier pT/Tx	cualquier N	M1a	S0
	cualquier pT/Tx	cualquier N	M1a	S1
Estado IIIB:	cualquier pT/Tx	N1-3	M0	S2
	cualquier pT/Tx	cualquier N	M1a	S2
Estado IIIC:	cualquier pT/Tx	N1-3	M0	S3
	cualquier pT/Tx	cualquier N	M1a	S3
	cualquier pT/Tx	cualquier N	M1b	cualquier S

FACTORES PREDICTORES DE PRONÓSTICO:

Los factores predictores de enfermedad metastásica más importantes en estado I no seminoma son la invasión vascular (sanguínea y/o linfática) y el porcentaje de carcinoma embrionario en el producto de la orquidectomía.

En pacientes con enfermedad metastásica, los factores más importantes predictores de respuesta a una quimioterapia son la localización de la metástasis visceral (pulmonar o no pulmonar) y el nivel de marcadores séricos.

Clasificación pronóstica de consenso de IGCCCG (tabla 1)

A cinco años, la supervivencia libre de enfermedad (SLE) de todos los pacientes fue de 75% y la supervivencia global (SG) de 80%. Los factores pronósticos más importante de los TCCG no seminomatosos para la SLE y la SG fueron: el sitio de origen primario (gonadal y retroperitoneal vs mediastinal), la presencia de metástasis viscerales no pulmonares y el nivel de marcadores tumorales.

La asociación de estas variables ha permitido la separación de los TCCG no seminomatosos en 3 grupos pronósticos de acuerdo a las supervivencia a cinco años:

- Bajo riesgo: SLE de 81% y SG de 92%
- Riesgo intermedio: SLE de 75% y SG de 80%
- Alto riesgo: SLE de 41% y SG de 48%

En seminoma, el mejor factor pronóstico para predecir la SLE y la SG fue la presencia de metástasis viscerales no pulmonares. Solo se definieron dos grupos pronósticos, también con tasas de supervivencia a cinco años:

- Bajo riesgo: SLE de 82% y SG de 88%
- Riesgo Intermedio: SLE de 67% y SG de 72%

TRATAMIENTO

El manejo de lesión primaria: es orquidectomía radical (orquidectomía por vía inguinal con ligadura del cordón espermático a nivel del anillo inguinal profundo).

Seminoma

Estado I (T1-4 N0 M0 S0)

Radioterapia infradiagnmática: se realiza irradiación paraórtica y pélvica ipsilateral de 25-Gy. La supervivencia libre de enfermedad supera el 95% a 5 años (nivel III de evidencia).

Estado II (Cualquier T N1-2 M0 y SO-1)

Se realiza radiación paraórtica y pélvica ipsilateral, pero con una dosis mayor en el área ganglionar comprometida, con dosis que oscilan entre 24 y 30 Gy.

Estado II (Cualquier T N3 M0 y cualquier S)

Quimioterapia (PEB).

Estado III (Cualquier T cualquier N M1 y cualquier S)

El tratamiento es la quimioterapia PEB:

Cisplatino 20 mg/m² IV, días 1 a 5
Etopósido 100 mg/m² IV, días 1 a 5
Bleomicina 30 UI/IV, días 2, 8 y 15

Tres ciclos en los pacientes de bajo riesgo y 4 ciclos a los de riesgo moderado. La SLE es de 70 a 90% a 5 años (nivel de evidencia IV).

Masa residual postquimioterapia

Pacientes con masa residual menor de 3 cm, al igual que aquellos que alcanzan una respuesta completa, son dejados en observación. Existe controversia en el manejo de las masas residuales mayores de 3 cm o más; nuestra recomendación es dejar en observación y vigilancia estricta, ya que la mayoría de estas masas no contienen tumor maligno viable.

La recaída postquimioterapia de primera línea se trata con quimioterapia de segunda línea: 4 ciclos de VeIP con la cual se alcanzan supervivencias de alrededor del 50%.

No seminoma**Estado I (Cualquier T N0 M0 S0)**

En el estado I la linfadenectomía retroperitoneal es considerada como primera opción. El seguimiento con solo observación puede ser una conducta alternativa, únicamente en aquellos pacientes que puedan cumplir todas las citas con determinación de marcadores tumorales y estudios de imageneología solicitados.

Estado II (Cualquier T N1-3 M0 S0-1)

Tratamiento con quimioterapia con base en el esquema PEB en número de 3 ciclos. Masas residuales luego de quimioterapia, con marcadores negativos, deben ser extirpadas.

Estado III (Cualquier T cualquier N, M1 y cualquier S)

Quimioterapia PEB: el número de ciclos de acuerdo con el riesgo.

Pacientes con masa residual y marcadores normales postquimioterapia son considerados para cirugía citorrreductora. La necesidad de tratamiento subsiguiente dependerá del tipo de lesión histológica encontrada en esta masa. En pacientes con marcadores elevados postquimioterapia, la quimioterapia de rescate VeIP, si el esquema de primera línea fue PEB.

QUIMIOTERAPIA EN ALTAS DOSIS (QAD) EN TTCG NO SEMINOMATOSOS

Un 90% de los pacientes alcanza una remisión completa (RC) luego de una primera línea de quimioterapia; el rescate convencional, luego de una primera línea, sólo logra una SLE de 20 a 25%. La QAD es un procedimiento relativamente seguro después de la introducción de los factores estimulantes de crecimiento hematopoyético y la mejor estra-

tegia en antibioticoterapia y el soporte de células pluripotenciales de médula ósea o sangre periférica.

A pesar que los TTCC refractarios sometidos a QAD sólo logran un 15% de aumento en la supervivencia global, por lo pronto es el único y mejor ejemplo en oncología de la eficacia en el aumento de la dosis de los mismos medicamentos que fueron utilizados previamente. La definición de enfermedad refractaria fue establecida por el grupo de Indiana: es una enfermedad en progresión mientras reciba una combinación óptima de cisplatino, o que progrese durante un mes luego de la última dosis de cisplatino (Mensel PJ, et al, 1994). El carboplatino y el etopósido son los medicamentos más activos disponibles en este momento.

La adición de un tercer agente antineoplásico, como la ifosfamida y/o ciclofosfamida, no ha ofrecido mayor beneficio, pero sí mayor toxicidad renal, requiriendo en algunos casos hemodiálisis.

Este tipo de tratamiento es mejor tolerado como primera línea de rescate, o mejor aún como primera línea de tratamiento en TTCC de riesgo alto, pero los beneficios en la supervivencia global están en curso de evaluación en protocolos aleatorios de Fase III. Se ha establecido que el único factor independiente capaz de predecir una SLE a largo plazo, posterior a la QAD, es la sensibilidad del tumor a la quimioterapia convencional con cisplatino. Esto servirá en un futuro para seleccionar aquellos pacientes con posibilidades de buenos resultados con QAD.

Toxicidad del tratamiento

Los antineoplásicos más usados en la terapia de los TTCC son cisplatino, bleomicina, etopósido, vinblastina e ifosfamida. La toxicidad limitante de dosis común a la mayoría de estos citostáticos es la mielosupresión, que puede ser controlada con factores de crecimiento hematopoyético (G-CSF o GM-CSF). La nefrotoxicidad y la hipomagnesemia son frecuentes. Todas las toxicidades deben ser evaluadas según los criterios de la Organización Mundial de la Salud.

Toxicidad aguda y crónica

Neuropatía periférica

Inducida por cisplatino, se semeja a la neuropatía por deficiencia de vitamina B-12; es de dosis acumulativa y se recupera parcialmente luego de finalizada la quimioterapia. Puede ser producida también por la vinblastina, con disfunción principalmente sensorial.

Ototoxicidad

También la produce el cisplatino y se asimila a la toxicidad causada por los aminoglicósidos. Produce la pérdida de la audición para los tonos de alta frecuencia, se observa en un tercio de los pacientes tratados con cisplatino.

Toxicidad pulmonar

A las dosis usuales, la bleomicina exhibe toxicidad pulmonar en 2% de los casos. Esta se puede manifestar por neumonitis intersticial subaguda o crónica, la cual puede ser agudizada por radioterapia previa del parénquima pulmonar, por administración de oxíge-

no en alta concentración, por la edad del paciente y por la dosis total de bleomicina (mayor de 400 Unidades).

Toxicidad tardía

Fertilidad

Los pacientes con cáncer testicular tienen reducida su fertilidad. En muchos pacientes, se ha informado una disfunción en las células de Leydig con elevados niveles de LH. Posterior a la orquidectomía, 75 a 80% de los pacientes tienen recuentos subnormales de espermatozoides o anomalías en su motilidad. Normalmente la función sexual (erección, libido y orgasmo) no sufre alteraciones luego del tratamiento. La morbilidad tardía a largo plazo más importante como resultado de la resección linfática retroperitoneal es la pérdida de la eyaculación y, consecuentemente, del potencial de fertilidad; las nuevas técnicas de preservación neural logran conservar una eyaculación anterógrada en más del 95% de los casos, pero la quimioterapia reduce el recuento de espermatozoides.

Alrededor de 40% de los pacientes que desean tener hijos pueden lograrlo luego de una quimioterapia convencional. Por otra parte, los niños cuyos padres han sido tratados por TTCG no tienen riesgo aumentado de anomalías congénitas. Una completa y oportuna información por parte del oncólogo clínico tratante antes, durante y luego de la terapia es esencial para el mejor manejo de estos problemas.

Efectos psicológicos

Los pacientes que han respondido al tratamiento inicial, evolucionan psicológicamente bien. Sin embargo, los pacientes tratados por recaída frecuentemente desarrollan problemas psicosociales, ansiedad, insomnio, irritabilidad y depresión.

Segundas neoplasias

Se ha descrito un riesgo aumento de segundas neoplasias en los pacientes tratados por TTCG. Se ha reportado un aumento con el riesgo relativo de desarrollar leucemia secundaria al uso del etopósido. El riesgo de un segundo TTCG contralateral es bajo y el de otro tumor sólido antes de los diez años de finalizado el tratamiento no está comprobado. Luego de los diez años, el riesgo relativo de segundas neoplasias no es mayor al de cualquier otro tumor curado con quimioterapia o radioterapia.

Tabla N°1: Clasificación pronóstica de consenso IGCCCG.

Riesgo	Seminoma	No-Seminomatosos
Bueno	Cualquier sitio primario Ausencia de metástasis Viscerales no pulmonares Cualquier: hCG, LDH y AFP normal	Primario gonadal o retroperitoneal Ausencia de metástasis viscerales no Pulmonares alfa-FP menor 1000 ng/mL y hCG menor 5000 mlu/mL LDH menor 1,5 veces la normal
Intermedio	Cualquier sitio primario Presencia de metástasis Viscerales no pulmonares Cualquier: hCG-LDH y AFP normal	Primario gonadal o retroperitoneal. Ausencia de metástasis viscerales no pulmonares alfa-FP 1000 a 10.000 ng/ml o hCG 5000 a 50.000 mlu/ml o LDH 1,5 a 10 veces la normal Ausencia de metástasis viscerales no Pulmonares
Pobre	No aplicable	Primario mediastinal o presencia de metástasis visceral no pulmonar AFP mayor de 10.000 ng/ml o hCG mayor de 50.000 mlu/ml o LDH 10 veces la normal

Tabla 2: Criterios de evaluación de la respuesta a la quimioterapia

Respuesta Completa	Desaparición de todas las lesiones medibles por examen clínico y paraclínico
Respuesta Parcial	1) Disminución de 50% o más en el producto de los diámetros perpendiculares de todas las lesiones medibles y 2) Ausencia de progresión de las lesiones conocidas 3) Ausencia de aparición de nuevas lesiones
Estabilización	Enfermedad no incluida en respuesta parcial o progresión
Progresión	1) Aumento de más de 25% en el volumen de cualquier lesión o 2) Aparición de una nueva lesión, independientemente de la evolución de las otras lesiones

SEGUIMIENTO

Se debe practicar examen físico completo en forma rutinaria, con especial atención a las áreas ganglionares y al testículo contralateral; niveles séricos de marcadores y radiografía simple de tórax y TAC abdominopélvica, de acuerdo a cada caso particular. En el primer año, debe realizarse cada dos meses, en el segundo año cada cuatro meses, del tercero al quinto año cada seis meses y luego, anualmente.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. BERNARDI D, SALVIONI R, VACCHER E, ET AL. Testicular germ cell tumors and human immunodeficiency virus infection: a report of 26 cases. *J Clin Oncol* 1995; 13:2705-11.
2. BEYER J, KRAMAR A, MANDANOS R, ET AL. High-dose chemotherapy as salvage treatment in germ cell tumors: A multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Oncol* 1996; 14:2638-45.
3. BOKEMEYER C, SCHMOLL HJ, KUCZYK MA, ET AL. Risk of secondary leukemia following high cumulative doses of etoposide during chemotherapy for testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:58-60
4. BOKEMEYER C AND SCHMOLL HJ . Treatment of testicular cancer and the development of secondary malignancies. *J Clin Oncol* 1995; 13:283-92.
5. BOSL GJ, ILSON DH, RODRIGUEZ E, ET AL. Clinical relevance of the i(12p) marker chromosome in germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:349-55.
6. BOSL GJ AND MOTZER RJ. Testicular germ-cell cancer. *N Engl J Med* 1997; 337:242-53.
7. BOWER M, NEWLANDS ES, HOLDEN L, ET AL. Treatment of men with metastatic non-seminomatous germ cell tumors with cyclical POMB/ACE chemotherapy. *Ann Oncol* 1997; 8:477-83.
8. CULINE S, KRAMAR A, BIRON P, DROZ JP. Chemotherapy in adult germ cell tumors. *Critical Rev Oncol/Hematol* 1996; 22:229-63.
9. EINHORN LH. Salvage therapy for germ cell tumors. *Semin Oncol* 1994; 21:47-51.
10. GERL A, CLEMM C, SCHMELLER N, ET AL. Late relapse of germ cell tumors after cisplatin-based chemotherapy. *Ann Oncol* 1997; 8:41-7.
11. HERR HW, SHEINFELD J, PUC HS, ET AL. Surgery for a post-chemotherapy residual mass in seminoma. *J Urol* 1997; 157:860-62.
12. HORWICH A, SLEIJFER DT, FOSSA SD, ET AL: Randomized trial of bleomycin, etoposide, and cisplatin compared with bleomycin, etoposide, and carboplatin in good-prognosis metastatic non-seminomatous germ cell cancer: a multi-institutional Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer trial. *J Clin Oncol* 1997; 15:1844-52.
13. IGCCG INTERNATIONAL GERM CELL CANCER COLLABORATIVE GROUP. International germ cell consensus classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997; 15:594-603.
14. LAI PP, BERNSTEIN MJ, KIM H, ET AL. Radiation Therapy for stage I and IIA testicular seminoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28:337-79.
15. LAMPE H, HORWICH A, NORMAN A, DEARNALEY DP. Fertility after chemotherapy for testicular germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997; 15: 239-45.
16. MASTOFI FK AND SESTERHENN IA. Revised international classification of testicular tumors. In : Jones W.G, Harnden P, Appleyard I, (eds). *Germ cell tumors III*. Vol 91 of *Advances in the biosciences*. Oxford: Pergamon Press; 1994.p.153-8.
17. MENCEL PJ, MOTZER RJ, MAZUMDAR M, ET AL. Advanced seminoma: treatment results, survival, and prognostic factors in 142 patients. *J Clin Oncol* 1994; 12:120-6.
18. MOTZER RJ, MAZUMDAR M, BAJORIN DF, ET AL. High-dose carboplatin, etoposide, and cyclophosphamide with autologous bone marrow transplantation in first-line therapy for patients with poor-risk germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1997; 15:2546-52.
19. MOTZER RJ, GULATI SC, CROWN JP, ET AL. High-dose chemotherapy and autologous bone marrow rescue for patients with refractory germ cell tumors. Early intervention is better tolerated. *Cancer* 1992; 69:550-6.
20. MURTY VVS AND CHAGANTI RSK. A genetic perspective of male germ cell tumors. *Semin Oncol* 1998; 25:133-44.

21. PICO JL, FADEL E, IBRAHIM A, ET AL: High-dose chemotherapy followed by hematological support: experience in the treatment of germ cell tumors. *Bull Cancer* 1995; 82 Suppl 1:56s-60s.
22. PONT J, ALBRECHT W, POSTNER G, ET AL. Adjuvant chemotherapy for high-risk clinical stage I non-seminomatous testicular germ cell cancer: long-term results of a prospective trial. *J Clin Oncol* 1996; 14:441-8.
23. PUC HS, HEELAN R, MAZUMBAR M, ET AL. Management of residual mass in advanced seminoma: results and recommendations from the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol* 1996; 14:454-60.
24. TIMMERMAN JM, NORTHFELT DW, SMALL EJ. Malignant germ cell tumors in men infected with the human immunodeficiency virus: natural history and results of therapy. *J Clin Oncol* 1995; 13:1391-97.
25. TONER GC AND MOTZER RJ. Poor prognosis germ cell tumors: current status and futur directions. *Sem Oncol* 1998; 25:194-202.
26. VALLIS KA, HOWARD GC, DUNCAN W, ET AL. Radiotherapy for stages I and II testicular seminoma: results and morbidity in 238 patients. *Br J Radiol* 1995; 68:400-5.

CÁNCER DE PROSTATA

ASPECTOS GENERALES

El adenocarcinoma de próstata es el cáncer mas frecuente (excluyendo el cáncer de piel) y la segunda causa de mortalidad por cáncer (después del cáncer pulmonar) en hombres, en Estados Unidos.

La incidencia de cáncer de próstata en Estados Unidos para 1998 fue de 185,5 x 100.000, con una mortalidad de 39,2 x 100.000.

En el INC es el tercero mas frecuente en hombres, después de los cánceres de piel y de estómago; en 1988 se registraron 160 casos nuevos.

FACTORES DE RIESGO

Raza

Los pacientes norteamericanos de raza negra tienen la incidencia más alta en el mundo. Estudios en comunidades afro-americanas jamaíquinas y algunas observaciones de brigadas de salud en comunidades del Chocó, Colombia, confirman una muy alta incidencia en la raza negra.

En cada estado clínico los pacientes de raza negra presentan tumores de mayor volumen, menor edad en el momento del diagnóstico, antígeno prostático específico (APE) más elevado y pronóstico más pobre.

Historia Familiar

El riesgo relativo aumenta en 2 a 3 veces en pacientes con un pariente en primer grado de consanguinidad con cáncer de próstata, y es 5 veces más alto si son dos los parientes afectados. Entre los pacientes menores de 55 años con cáncer de próstata, 43% tienen historia familiar positiva, en comparación con 34% de los diagnosticados antes de los 70 años.

Dieta

La dieta baja en grasas y baja en calcio parece disminuir el riesgo de cáncer de próstata. Estudios recientes sugieren un efecto protector de la vitamina E (alfa tocoferol) y de los licopenos (presentes en el tomate), así como del ejercicio y la actividad física regular.

Historia natural

En estudios de autopsias se encuentra una prevalencia histológica de cáncer de próstata del orden de 30 a 40 % en los varones mayores de 50 años. Sin embargo, de éstos se calcula que sólo 1,5% se hacen clínicamente detectables cada año.

El carcinoma de próstata es progresivo y su agresividad biológica está directamente relacionada con el grado de diferenciación (escala de Gleason); 40 a 70% de los pacien-

tes manejados sin intención curativa desarrollan metástasis a los 10-15 años y tienen un riesgo aproximado de 60–80% de morir por la enfermedad.

CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA

Se utiliza el sistema de gradación de Gleason que analiza el grado de diferenciación glandular y el patrón de crecimiento tumoral en el estroma prostático (Grados 1 a 5).

Dado que la mayoría de los cánceres prostáticos exhibe más de un patrón histológico, se asignan un grado “dominante” y uno “secundario” para obtener un puntaje de la sumatoria de los dos (puntaje de 2 a 10).

Sistema de Gleason

Grado I	Muy bien diferenciado
Grado II	Bien diferenciado
Grado III	Moderadamente diferenciado
Grado IV	Moderadamente a pobremente diferenciado
Grado V	Indiferenciado (comedocarcinoma, carcinoma anaplásico)

Puntaje de Gleason

2-4	Bien diferenciado
5-6	Moderadamente diferenciado
7-	Moderadamente a pobremente diferenciado
8-10	Pobremente diferenciado

Variante	Histopatológica Gleason
Adenocarcinoma ductal	Sin necrosis, 3
endometroide	Con necrosis, 5
Carcinoma indiferenciado de célula pequeña (carcinoma neuroendocrino de alto grado)	5
Carcinoma coloide (mucinoso)	
Carcinoma de células en anillo de sello	5
Carcinoma sarcomatoide	5
Carcinosarcoma	5
Carcinoma adenoide quístico o carcinoma de células basales	3-5
Carcinoma de tipo linfoepiteliona	5
Carcinoma escamocelular	No aplica
Carcinoma de células transicionales	No aplica

CLASIFICACIÓN CLÍNICA Y PATOLÓGICA

Revisión de la Clasificación TNM(UICC 1997)

Tumor primario, (T) clínico

- TX El tumor primario no puede ser evaluado
- T0 No hay evidencia de tumor primario
- T1 Tumor primario no es clínicamente aparente (no visible, no palpable)
- T1a Tumor incidental en 5% o menos del tejido prostático resecaado
- T1b Tumor incidental en más del 5% del tejido prostático resecaado
- T1c Tumor indetificado por biopsia con aguja (por elevación del APE).
- T2 Tumor primario confinado a la próstata
- T2a Tumor compromete un lóbulo prostático
- T2b Tumor compromete ambos lóbulos
- T3 El tumor se extiende más allá de la cápsula prostática
- T3a extensión extracapsular uni o bilateral.
- T3b el tumor compromete vesículas seminales
- T4 Tumor fijo o que invade estructuras adyacentes diferentes de las vesículas seminales: cuello vesical, esfínter externo, recto, elevadores del ano y/o pared pélvica.

Nota: el tumor detectado por biopsia en uno o ambos lóbulos prostáticos, que no es palpable o visible por imagenología, se clasifica como T1c.

La invasión del ápex prostático o de la cápsula prostática (pero no más allá de estos) no se clasifica como T3, sino como T2.

Tumor primario (pT) patológico

- pT2 Tumor confinado al órgano.
- pT2 - Unilateral
- pT2 - Bilateral
- pT3 Extensión extraprostática
- pT3a - Extensión extraprostática uni o bilateral
- pT3b - Invasión de vesícula seminal
- pT4 Invasión de recto o vejiga.

Nota: no existe clasificación pT1.

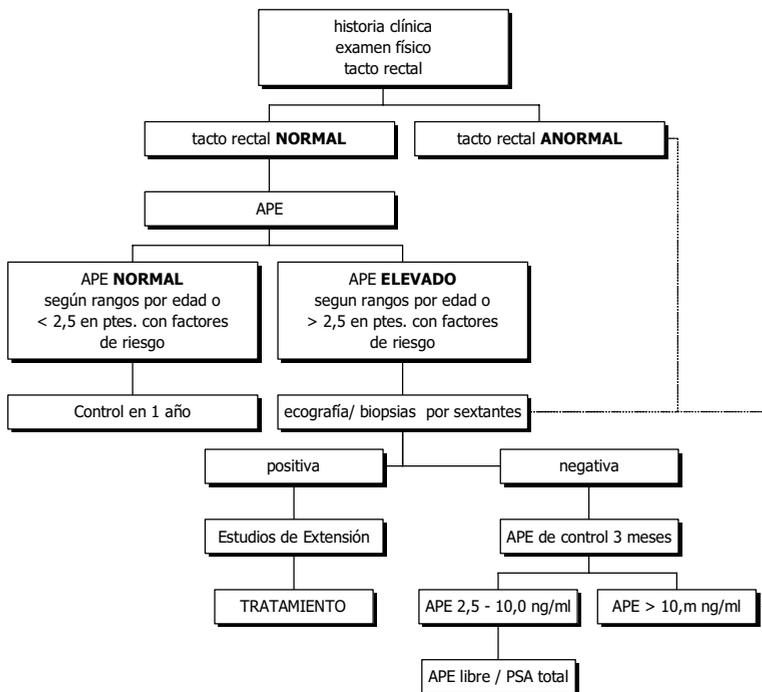
Ganglios linfáticos regionales (N)

- Nx Metástasis regionales no evaluables.
- N0 No hay metástasis regionales.
- N1 Metástasis en uno o varios Ganglios regionales.

Metástasis a distancia (M)

- Mx Metástasis a distancia no evaluables.
- M0 No hay metástasis a distancia.
- M1 Metástasis a distancia
- M1a A Ganglios linfáticos no regionales
- M1b A hueso
- M1c A otro sitio.

Nota: cuando hay más de un sitio de metástasis se clasifica como M1c.



DIAGNÓSTICO

Exámenes de laboratorio

Antígeno Prostático Específico (APE)

Es una proteína serina-proteasa de 33 Kd, cuya función es la lisis del coágulo seminal.

Se encuentra en el fluido prostático en concentraciones de 1.000.000 ng/ml, y en el suero en concentraciones usualmente <4 ng/ml. Es la mejor herramienta de tamizaje y de seguimiento en pacientes con cáncer de próstata.

La elevación aguda de sus niveles séricos se debe a:

- Prostatitis aguda
- Biopsia con aguja
- Retención urinaria aguda

La elevación puede ser transitoria, por lo cual debe evitarse su determinación inmediatamente después de:

- Masaje prostático vigoroso
- Cateterismo uretral
- Cistoscopia
- Eyaculación

Sus niveles séricos se reducen en 50% en pacientes con 6 o más meses de tratamiento con Inhibidor de 5 alfa reductasa 5 mg/día, de manera que el valor real para estos pacientes debe estimarse en el doble del obtenido para fines de diagnóstico.

En pacientes asintomáticos sin factores de riesgo, la determinación de los niveles de APE y su interpretación según rangos de edad (Tabla 1) puede disminuir el número de biopsias innecesarias. En pacientes con factores de riesgo (por ej, raza negra o historia familiar), el nivel recomendado es mayor de 2,5 ng/ml, independiente de la edad.

Rango de edad	APE total ng/ml
40 – 49	0 – 2,5
50 – 59	0 – 3,5
60 – 69	0 – 4,5
70 – 79	0 – 6,5

APE libre

La medición del índice APE libre/APE total es útil en niveles de APE total de 2,5 a 10,0 ng/ml, para mejorar la especificidad del antígeno en el diagnóstico de cáncer prostático. Con índices de 0,07 o menos, la probabilidad de cáncer se acerca a 90%. El índice límite no está definido, pero se recomienda 0,25 para tomar conducta sobre biopsia o seguimiento.

La **densidad de APE** (APE total sobre volumen de la próstata expresado en cc y determinado por ecografía >1,5 ng/ml/cc y la **velocidad de APE** >0,75 ng/ml/año de edad sugieren la presencia de cáncer. Estos parámetros pueden usarse como **medidas auxiliares**, a pesar de sus limitaciones prácticas y técnicas.

La fosfatasa ácida prostática (PAP) no aporta información adicional al APE. No debe usarse.

Biopsias

Técnica estándar:

Biopsias dirigidas por ecografía mediante **ultrasonografía transrectal** de lesiones hipoecoicas visibles y por sextantes, de la zona periférica de la glándula (ápex, parte medio y no se recomienda y base de cada lóbulo prostático).

Las biopsias de la zona transicional están indicadas en pacientes con biopsias negativas previas y persistencia de APE elevado.

Estudios radiográficos

La tomografía axial computarizada (TAC) tiene poca utilidad en el diagnóstico de metástasis regionales a ganglios linfáticos, con tasas de detección de 1,5% en pacientes con APE superior a 20 ng/ml. La mayoría de los pacientes con ganglios positivos sin metástasis a distancia se presentan con enfermedad microscópica no detectable por imágenes y la linfadenectomía pélvica es el procedimiento de elección para estadificación.

La TAC no tiene un costo beneficio aceptable y debería reservarse para casos seleccionados:

- APE muy superior a 20 ng/ml.
- Pacientes que acepten biopsia por aspiración percutánea.
- Pacientes que probablemente no se someterán a estadificación quirúrgica

La resonancia magnética endorectal es un procedimiento costoso, que no da mejor información que el ultrasonido. No se recomienda su uso de rutina.

La Ultrasonografía transrectal de la próstata no se justifica si no se van a practicar biopsias ecodirigidas, en el paciente con sospecha de cáncer de próstata.

Medicina nuclear

La gamagrafía ósea es estudio obligatorio inicial en pacientes con APE >10 ng/ml.

La probabilidad de una gamagrafía positiva en pacientes con niveles de APE inferiores a 10 es menor del 1%.

TRATAMIENTO

El tratamiento depende del estado del tumor en el momento del diagnóstico.

Se emplean cuatro modalidades terapéuticas principales:

1. Tratamiento quirúrgico
2. Radioterapia
2. Terapia hormonal
3. Observación

Tratamiento Quirúrgico

Carcinoma de próstata localizado \leq cT2b Nx Mo

- **Prostatectomía radical retropúbica, con linfadenectomía pélvica bilateral.**
- **Prostatectomía radical perineal, sin linfadenectomía pélvica en pacientes con:**
 - APE menor de 10 ng/ml.
 - Puntaje de Gleason <7 en las biopsias.
 - Con linfadenectomía pélvica previa negativa (por vía abierta o laparoscópica)

Tratamiento quirúrgico recomendado en pacientes con:

- Expectativa de vida mayor de 10 años, idealmente mayor de 15 (en nuestro medio, en general, pacientes menores de 70).
- Historia familiar de longevidad importante.
- APE menor de 20 ng/ml.

Como herramienta predictiva del estado patológico final se recomienda uso de las **Tablas de Partin**. La opción de técnica preservadora de nervios en pacientes sin disfunción eréctil, se hace de acuerdo a la evaluación intraoperatoria y el nomograma de Partin.

En cerca de 90% de los pacientes con estados T1a se encuentra adenocarcinoma residual después de prostatectomía radical, en su mayoría con volúmenes inferiores a 1 cc. Aquellos con APE post resección transuretral menor o igual a 1,0 ng/ml tienen menor riesgo de progresión y son buenos candidatos para observación.

RADIOTERAPIA

- *Radioterapia externa (teleterapia)*

Con tratamiento hormonal neoadyuvante por un mínimo de 3 meses

- Pacientes con expectativa de vida >7 años.
- Cualquier puntaje de Gleason.
- Linfadenectomía pélvica negativa y cualquier APE.
- Sin linfadenectomía, en pacientes con puntaje de Gleason <7 y APE < 10 ng/ml.

- *Braquiterapia*

Con Tratamiento Hormonal neoadyuvante por un mínimo de 3 meses, para glándulas > 70 cc por ecografía.

- Pacientes con expectativa de vida > de 7 años.
- APE menor de 10 ng/ml.
- Puntaje de Gleason menor de 7.
- No es recomendada en pacientes con historia de resección transuretral de próstata.

SEGUIMIENTO

APE y examen físico cada 3 - 4 meses durante los primeros 2 años, luego cada 6 meses.

TRATAMIENTO HORMONAL

Orquidectomía quirúrgica o médica (ej: con agonista de LHRH)

Tratamiento hormonal intermitente

Tratamiento hormonal con preservación de la potencia

Monoterapia con antiandrógeno no esteroide, con o sin agente inhibidor de 5 alfa - reductasa.

OBSERVACIÓN

En pacientes de edad avanzada o con co-morbilidad importante y puntajes de Gleason <8.

Pacientes que rechazan tratamiento. Seguimiento clínico y bioquímico para prevención de complicaciones debido a progresión de la enfermedad.

Carcinoma de próstata localmente avanzado cT3 a-b Nx Mo

Radioterapia

Teleterapia con tratamiento hormonal neoadyuvante por un mínimo de tres meses, con o sin linfadenectomía previa negativa.

La braquiterapia no está indicada en enfermedad localmente avanzada como monoterapia, pero sí en combinación con teleterapia.

Tratamiento hormonal

Orquidectomía quirúrgica o médica.

Tratamiento hormonal intermitente

Tratamiento hormonal con preservación de la potencia

Monoterapia con antiandrógeno no esteroide, con o sin agente inhibidor de 5 alfa - reductasa.

Prostatectomía radical retropúbica con linfadenectomía pélvica bilateral.

Pacientes **jóvenes** seleccionados, con cT3a y Gleason <7 y APE menor de 20 ng/ml, pueden considerarse para esta cirugía, pues hasta un 25% pueden estar sobreestadificados y ser pT2.

Observación

En pacientes de edad avanzada y comorbilidad importante y puntajes de Gleason <8, y en aquellos que rechazan otros tratamientos.

Seguimiento clínico y bioquímico para prevención de complicaciones cuando ocurre progresión de la enfermedad.

Seguimiento

APE y examen físico cada 3 - 4 meses.

Carcinoma de próstata con extensión regional, cualquier T N1 M0

Tratamiento hormonal

Orquidectomía quirúrgica o médica.

*Tratamiento hormonal intermitente**Hormonoterapia con preservación de la potencia*

Monoterapia con antiandrógeno no esteroide, con o sin agente inhibidor de 5 alfa reductasa.

Observación

En pacientes de edad avanzada o con co-morbilidad importante y en aquellos que rechazan tratamiento.

Seguimiento clínico y bioquímico para prevención de complicaciones cuando ocurre progresión de la enfermedad.

Carcinoma de próstata metastásico, cualquier T cualquier N M1a-c.*Tratamiento hormonal*

Orquidectomía quirúrgica o médica.

*Tratamiento hormonal Intermitente**Hormonoterapia con preservación de la potencia*

Monoterapia con antiandrógeno no esteroideo, con o sin agente inhibidor de alfa reductora.

Observación

En pacientes de edad avanzada o con co-morbilidad importante. En aquellos que rechazan tratamiento.

Seguimiento clínico y bioquímico, para prevención de complicaciones cuando ocurre progresión de la enfermedad.

Carcinoma de próstata metastásico hormonoIndependiente*Supresión del antiandrógeno*

En pacientes en tratamiento hormonal combinado, se puede observar respuesta clínica con disminución del APE por periodos de 2-10 meses.

* Siempre requiere bloqueo en el momento de máximo estímulo (*flare*), con administración previa de antiandrógeno no esteroideo por 2 semanas.

Terapia de 2ª línea (una de las siguientes)

Dietilestilbestrol (DES), 1 mg/día.

Ketoconazol, 200 mg c/8h.

Prednisona, 10 mg/día.

Bicalutamida, 150 mg/día.

Radioterapia externa paliativa

En dosis total de 3000 a 3500 cGy, con fracciones de 300 cGy, 5 veces a la semana sobre sitios de metástasis específicos. Se obtienen 75-80% de respuestas, con control efectivo del dolor, con una duración media de 6 meses.

Radiofármacos

En pacientes con enfermedad metastásica extensa se recomiendan radiofármacos de acción sistémica como el estroncio¹⁸⁹ o el samario¹⁵³. No deben usarse en pacientes candidatos a quimioterapia paliativa, por su toxicidad sobre la médula ósea.

Quimioterapia paliativa

Cinco esquemas se sugieren en las Guías de Manejo del NCCN (National Comprehensive Cancer Network):

Ketoconazol
Mitoxantrona

Etopósido
Estramustina

Doxorubicina
Prednisona

Vinblastina
Paclitaxel

Estramustina
Estramustina

Terapia de soporte

Prednisona 7,5 mg, VO día.

Dexametasona- 0,75 mg c/12 h.

Guías para el manejo de la recurrencia bioquímica (APE) después de prostatectomía radical

El riesgo de recurrencia bioquímica se relaciona directamente con

- el APE preoperatorio
- el puntaje de Gleason
- el pT o T patológico

Los Niveles de Detección de Cáncer Residual (NDCR) se definen como el APE en suero que predicen progresión bioquímica subsiguiente. Estos varían entre 0,1 y 0,6, ng/ml, según la literatura.

*Radioterapia de rescate***Radioterapia externa (RT) 64 Gy**

La RT produce APE no detectable en aproximadamente la mitad de los pacientes con recurrencia bioquímica entre 3 y 5 años de seguimiento.

Se considera candidato ideal para rescate el paciente con:

- Tumor menor de pT3b.
- Puntaje de Gleason del espécimen <7.
- Recurrencia bioquímica después de 1 año postoperatorio.
- Tiempo de duplicación de APE >6 meses.
- Paciente continente.

1. Tratamiento hormonal temprano

Se considera una opción viable en pacientes con alto riesgo de progresión (recurrencia temprana, doblaje de APE en menos de seis meses, Gleason alto y T alto), aunque no se cuenta actualmente con evidencia de que el bloqueo temprano de Andrógenos signifique beneficio en cuanto a supervivencia, tasa de progresión o calidad de vida en pacientes con recurrencia puramente bioquímica.

Observación***Guías para el manejo de la recurrencia después de radioterapia curativa****Tratamiento hormonal*

La recurrencia local puede preceder el desarrollo de metástasis hasta por 6 años.

No hay evidencia de beneficio con el inicio temprano del tratamiento hormonal.

Se recomienda en pacientes con alto riesgo de progresión o de enfermedad metastásica oculta.

Cirugía radical de rescate (prostatectomía / cistoprostatectomía)

El procedimiento se asocia con morbilidad quirúrgica importante y tasas de incontinencia cercanas al 50%.

Puede ser considerado en pacientes con:

- APE pre radioterapia y pre-quirúrgico menor de 20 ng/ml.
- Nadir de APE <1,0 ng/ml.
- Tiempo de duplicación de APE después de 6 meses
- Recurrencia comprobada por biopsia, más de un año después de la RT.
- Estado clínico inicial T3NoMo
- Expectativa de vida mayor de 10 años, buena condición general.
- Sin evidencia de proctitis o cistitis post RT, persistente.
- Gammagrafía ósea negativa.
- Posibilidad de acceso a esfínter artificial.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. ARCANGELI CG, HUMPHREY PA, SMITH DS, ET AL. Percentage of free serum prostate-specific antigen as a predictor of pathologic features of prostate cancer in a screening population. *Urology* 51:558, 1998.
2. BOSTWICK DG. Grading prostate cancer. *Am J Clin Pathol* 102 (Suppl 4): 38, 1994.
3. KAMRADT JM, SMITH DC, PIENTA KJ. Hormone refractory prostate cancer: National Comprehensive Cancer Network Guidelines. *Adv Oncol* 14:14, 1998.
4. LABRIE F, CUSAN L, GOMEZ JL, ET AL. Neoadjuvant hormonal therapy: the Canadian experience. *Urology* 49:56, 1997.
5. LATIFF A. Diagnóstico y manejo tempranos del cáncer de la próstata. *Trib Médica* 81:284, 1990.
6. LATIFF A. Preservation of bladder neck fibers in radical prostatectomy. *Urology* 41:566, 1993.
7. LOWE BA. Management of stage T1a prostate cancer. *Semin Urologic Oncol* 14:178, 1996.
8. MORRIS MM, DALLOW KC, ZIETMAN AL, ET AL. Adjuvant and salvage irradiation following radical prostatectomy for prostate cancer. *Int J Radiol Oncol Biophys* 38:731, 1997.
9. PANNEK J, RITTENHOUSE HG, CHAN DW, ET AL. The use of percent free prostatic specific antigen for staging clinically localized prostate cancer. *J Urol* 159:1238, 1998.
10. PARTIN AW, YOO J, CARTER B, ET AL. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathologic stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 150:110, 1993.
11. PARTIN AW, FENELEY MR. Radical retropubic prostatectomy: limitations in high-risk disease. En: *American Society of Clinical Oncology 2000 Educational Book*. MC Perry (editor). American Society of Clinical Oncology. Alexandria, VA, 2000.
12. PETTAWAY CA, MANOLA J, ROTH BJ, ET AL. Neoadjuvant chemotherapy and hormonal therapy followed by radical prostatectomy: feasibility and preliminary results. *J Clin Oncol* 18:1050, 2000.
13. TIGUERT R, FORMAN JD, HUSSAIN M, ET AL. Radiation therapy for a rising PSA level after radical prostatectomy. *Semin Urol Oncol* 17:141, 1999.
14. UICC. Union Internationale Contra el Cancer. Atlas TNM. Guía ilustrada de la clasificación TNM/pTNM de los tumores malignos. 4ª Edición. Editado por P Hermanek, RVP Hutter, LH Sobin, G Wagner, Ch Wittekind. Springer-Verlag Ibérica SA. Barcelona, 1998.

CARCINOMA DE CELULAS RENALES

EPIDEMIOLOGÍA

El carcinoma de células renales (CCR) representa entre 80% y 90% de las lesiones malignas primarias del riñón en el adulto, corresponde al 2-3 % de todos los cánceres en el mismo grupo de edad y es la tercera neoplasia maligna más común en la práctica urológica. Es aproximadamente dos veces más frecuente en el sexo masculino y afecta principalmente individuos mayores de 40 años, con la mayor incidencia entre los 50 y los 60 años de edad. Existen diferencias geográficas en su incidencia, que parecen ser el resultado de interacciones de factores genéticos y/o ambientales.

La incidencia del CCR ha venido incrementándose y las tasas de supervivencia han mostrado una pequeña, pero significativa, mejoría en los últimos años, debido más probablemente a las nuevas técnicas de imágenes (principalmente tomografía computarizada y ultrasonografía), que no sólo permiten su identificación más frecuente sino también en estados más tempranos.

ETIOPATOGENIA

No se ha identificado un agente específico responsable del CCR, pero diferentes factores han sido asociados con su desarrollo. El hábito de fumar cigarrillo es el factor ambiental con asociación más significativa, existiendo una clara relación dosis-riesgo. El incremento en el riesgo relativo ha sido calculado entre 1,5 y 2,5 veces mayor en fumadores, al comparar con los no fumadores, y ha sido estimado que aproximadamente 30% de los casos y 20% de las muertes por CCR son debidos a éste hábito.

En diferentes estudios epidemiológicos se ha encontrado asociación con exposición a cadmio, asbesto, productos del petróleo, dieta rica en proteínas (particularmente en mujeres), hipertensión arterial y/o su tratamiento y abusos de analgésicos (particularmente fenacetina), entre otros.

Pacientes con enfermedad renal poliquística autosómica dominante, con esclerosis tuberosa y en especial aquellos con enfermedad renal terminal que desarrollan "enfermedad renal quística adquirida", tienen mayor riesgo de desarrollar CCR.

El CCR se presenta generalmente en forma esporádica, la más frecuente, pero también en forma familiar. Esta última se caracteriza porque el rasgo es transmitido en forma autosómica dominante, se diagnostica a una edad más temprana y los tumores tienden a ser multifocales y bilaterales.

Tres formas de CCR familiar han sido identificadas: asociado a enfermedad de Von Hippel Lindau, carcinoma familiar de célula clara y carcinoma renal hereditario papilar.

Un hallazgo consistente en estudios citogenéticos en los tumores no papilares esporádicos y familiares es la presencia de deleciones o translocaciones del brazo corto del cromosoma 3 (3p). Estos hallazgos y los de genética molecular sugieren que la inactivación de uno o más genes supresores tumorales localizados en el 3p se asocia con la génesis de estas neoplasias. Pero los tumores papilares esporádicos y familiares, que representan 10% a 15% de los CCR, son citogenéticamente diferentes; en ellos las anomalías

del 3p no han sido identificadas y parecen tomar un mecanismo genético diferente en su desarrollo.

CUADRO CLÍNICO

El CCR suele permanecer clínicamente oculto durante gran parte de su evolución, dada la localización anatómica del riñón, y puede alcanzar un tamaño importante antes de ser clínicamente aparente. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son hematuria, dolor en el flanco y masa palpable. Cuando las tres están presentes, conforman la tríada clásica indicativa de enfermedad avanzada local que a menudo se asocia con diseminación metastásica.

Enfermedad metastásica clínicamente evidente se halla en el momento del diagnóstico en 25% a 30% de los pacientes. Puede ser el primer signo de la enfermedad, algunas veces de localización poco común. Los sitios más comunes de diseminación son el pulmón, los ganglios linfáticos, el hígado, los huesos y el cerebro; las manifestaciones clínicas dependen de la extensión y localización de las metástasis.

Una característica del CCR es su amplia variedad de manifestaciones sistémicas no específicas y no dependientes de la presencia de enfermedad metastásica, aunque ésta puede estar presente, y que son el resultado de la elaboración por el CCR de productos humorales ectópicos o eutópicos, o una respuesta inmunológica al tumor, lo cual provoca una serie de manifestaciones clínicas o síndromes paraneoplásicos endocrinos o no, que pueden ser la expresión única e inicial de la enfermedad. Entre 10% y 40% de los pacientes con CCR desarrollan síndromes paraneoplásicos, dentro los que se incluyen hipercalcemia, hipertensión arterial, alteración de la función hepática (síndrome de Stauffer), anemia, caquexia, fiebre, eritrocitosis, amiloidosis y neuropatía.

A menudo estas manifestaciones paraneoplásicas desaparecen luego del control quirúrgico de la lesión primaria, pero su persistencia o recurrencia indican la presencia de tumor residual o recurrente

CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA

Se ha logrado acuerdo internacional en la clasificación histológica del CCR, fundamentado en la apariencia con microscopía convencional, pero consistente con el conocimiento genético prevalente de estos tumores.

Variantes histológicas	Frecuencia aproximada
• Convencional (célula clara)	70%
• Papilar	1%
• Cromóforo	5%
• Conductos colectores*	1%
• No clasificado	5%

La mayoría de los sistemas de gradación del CCR son basados en la combinación de las características nucleares y nucleolares, pero no existe consenso en cuanto al sistema

* Incluye una variante recientemente reconocida: Carcinoma medular del riñón.

que deba ser utilizado. Quizá el más ampliamente empleado es el de Fuhrman y col. Es un sistema de cuatro grados:

- I. Núcleo redondo, uniforme, de aproximadamente 10 μ , nucléolos inconspicuos o ausentes.
- II. Núcleo ligeramente irregular, aproximadamente de 15 μ , nucléolos evidentes.
- III. Núcleo muy irregular, de aproximadamente 20 μ , nucléolos grandes y prominentes.
- IV. Núcleo bizarro y multilobulado de 20 μ o más, nucléolos prominentes con cromatina agrupada.

DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas que requieren estudios radiológicos para la evaluación renal son: la hematuria, masa y/o dolor en el flanco. También puede ocurrir fiebre, pérdida de peso, anemia, varicocele de aparición reciente y hallazgos relacionados con enfermedad metastásica.

Actualmente un número creciente de lesiones son detectadas incidentalmente debido al amplio uso de la ecografía y de la tomografía computarizada para la evaluación abdominal.

Imágenes Diagnósticas

Recomendaciones generales

- El estudio inicial de la hematuria macroscópica se hace con la urografía intravenosa. El hallazgo de alteraciones sugestivas de masa renal requiere un ultrasonido renal y/ o una tomografía axial computarizada (TAC).
- En presencia de una masa palpable, el estudio inicial debe ser la TAC.
- La evaluación adecuada de las masas renales con TAC requiere:
Estudio pre y post medio de contraste intravenoso.
Cortes a 5 mm.
Cantidad adecuada de medio de contraste iodado intravenoso en inyección rápida (30 a 40 g en pacientes con función renal normal).
- El hallazgo de masas hiperecoicas en ultrasonido, sugestivas de tejido adiposo (angiomiolipomas) debe ser confirmado por TAC.

Evaluación de masas quísticas

Se utiliza la clasificación de Bosniak:

- **Quiste simple** (Categoría I): definido por criterios de ultrasonido o TAC. No requiere estudio adicional.
- **Quiste complejo**: definido por criterios de TAC.
 1. Mínimamente complicados (Categoría II):
Escasos septos delgados.
Calcificaciones lineales.
Algunos quistes hiperdensos (lesiones redondas menores de 3 cm, homogéneas, de alta atenuación, con un cuarto de su circunferencia que es extrarrenal y que no incrementan la densidad con el medio de contraste).
Recomendación: control con TAC a los 6 meses.

2. Mínimamente complicados que requieren seguimiento (Categoría II F):
Múltiples septos delgados.
Rodeados de delgadas láminas de parénquima.
No incrementan su densidad con el medio de contraste.
Recomendación: seguimiento con TAC a los 3, 6 y 12 meses.
3. Moderadamente complicados, "indeterminados" (Categoría III): Masas quísticas multiloculadas.
Septos que incrementan con el medio de contraste.
Calcificaciones.
Interfaz con el parénquima mal definida.
Recomendación: exploración quirúrgica.
4. Carcinoma quístico (categoría IV):
Bordes irregulares.
Paredes gruesas.
Calcificaciones.
Áreas sólidas que incrementan con el medio de contraste.
Recomendación: resección quirúrgica.

Estudios complementarios:

- Radiografía de tórax.
- Gamagrafía ósea: está indicada en pacientes con dolor óseo y con elevación de la fosfatasa alcalina y/o del calcio sérico.
- Resonancia nuclear magnética: cuando se sospecha compromiso de la vena renal y/o vena cava inferior por trombo tumoral o en pacientes alérgicos a medio de contraste yodado o pobre función renal. Se debe realizar con medio de contraste (Gadolinium–DTPA).
- Arteriografía: indicada en pacientes no quirúrgicos llevados a embolización selectiva y en el planeamiento quirúrgico de cirugía preservadora de nefronas en tumores voluminosos y de localización central.
- Biopsia guiada (por TAC o ultrasonido) de masas renales, para descartar linfoma, metástasis en presencia de otro tumor primario no renal o una lesión inflamatoria (absceso subagudo o crónico). También en pacientes no candidatos a tratamiento quirúrgico que requieren diagnóstico histopatológico.

FACTORES PREDICTORES DE PRONÓSTICO

Basados en la mejor evidencia disponible y de acuerdo con la categorización propuesta por el College of American Pathologists, sólo los factores de la categoría I, es decir los que tienen un respaldo de la literatura y que son regularmente utilizados en el manejo de pacientes, son los únicos aceptables.

Estos se subdividen en aquellos relacionados con el paciente y los relacionados con el tumor. Dentro del primer grupo, gran variedad de factores han sido asociados con una evolución clínica desfavorable, incluyendo la presentación sintomática, una pobre escala funcional (ECOG 2-3), anemia (hemoglobina inferior a 10 gm/dl en mujeres y a 12 gm/dl en hombres), velocidad de sedimentación globular elevada (mayor de 30) y elevación de la proteína C reactiva. La pérdida de peso (mayor de 10% del peso usual), hipercalcemia y fosfatasa alcalina elevada son de importancia en pacientes con enfermedad metastásica.

En el segundo grupo se incluyen: el estado (pTNM), sin duda el factor pronóstico más importante. Compromiso macroscópico de márgenes quirúrgicos, grado histológico (particularmente útil en predecir la supervivencia a largo plazo en estado I), tipo histológico (el carcinoma papilar parece tener un pronóstico más favorable que el carcinoma de células renales convencional), carcinoma de conductos colectores, (una neoplasia agresiva que tiende a dar metástasis en forma precoz), y patrón sarcomatoide que se asocia con pronóstico desfavorable.

En pacientes con enfermedad metastásica, tanto el número de metástasis, como su reseccabilidad y localización son de importancia.

ESTADIFICACIÓN

Tumor

- Tx No se puede determinar la presencia del tumor primario.
- T0 No hay evidencia de tumor primario.
- T1 Tumor de 7 cm o menos, contenido dentro del riñón.
- T2 Tumor mayor de 7 cm, contenido dentro del riñón.
- T3 Tumor que se extiende macroscópicamente a las venas mayores o invade la glándula adrenal o tejido perinefrítico, pero no va más allá de la fascia de Gerota.
 - T3a Tumor invade glándula adrenal o tejido perirrenal, pero no va más allá de la fascia de Gerota.
 - T3b Tumor se extiende a la vena renal o vena cava inferior subdiafragmática.
 - T3c Tumor se extiende a la vena cava inferior por encima del diafragma.
 - T4 Tumor invade más allá de la fascia de Gerota.

Ganglios

- Nx No se puede determinar la presencia de metástasis de ganglios regionales.
- N0 No hay ganglios regionales metastásicos.
- N1 Metástasis de un solo ganglio regional.
- N2 Metástasis de más de un ganglio regional.

Metástasis

- Mx No se han determinado.
- M0 No hay presencia de metástasis a distancia.
- M1 Presencia de metástasis a distancia.

ESTADOS

- | | | | |
|------|------------|-----|------------------|
| I. | T1N0M0. | IV. | T4N0-1M0. |
| II. | T2N0M0. | | Cualquier TN2M0. |
| III. | T1N1M0. | | Cualquier T. |
| | T2N1M0. | | Cualquier NM1. |
| | T3aN0-1m0. | | |
| | T3bN0-1M0. | | |
| | T3cN0-1M0. | | |

TRATAMIENTO

Estados I – II – III

1. La nefrectomía radical es el único tratamiento eficaz para el CCR localizado y su objetivo es reseca la lesión con márgenes quirúrgicos adecuados. Incorpora la extirpación de la fascia de Gerota con su contenido, incluyendo el riñón y la glándula adrenal. La linfadenectomía regional frecuentemente es añadida al procedimiento, pero su valor terapéutico es cuestionable y quizás restringido posiblemente sólo a individuos con micrometástasis. Su beneficio, en la mayoría de los casos, está limitado a suministrar información pronóstica y su valor reside esencialmente en la estadificación.

Existe controversia respecto a la necesidad de la adrenalectomía ipsilateral, la cual no parece ser rutinariamente necesaria, pero debe ser practicada cuando sean probables las metástasis o la extensión directa, como es el caso de tumores que comprometen extensamente el riñón, que están localizados en el polo superior o cuando los hallazgos en la TAC sugieran tal compromiso.

2. Compromiso de la vena cava inferior: El CCR tiene una tendencia bien reconocida a propagarse como un trombo en la vena renal y proyectarse distalmente, en continuidad en la vena cava inferior. La presencia de trombo tumoral por sí mismo no conlleva un pronóstico adverso, a no ser que haya invasión de la pared vascular, lo cual no es frecuente. El pronóstico está determinado por los factores usuales: estado y grado de diferenciación. Así, en pacientes seleccionados, aquellos cuyo tumor no va más allá de los límites de la fascia de Gerota (con su trombo tumoral flotando en la vena cava inferior), e idealmente estado T1-2, que no tienen evidencia de metástasis ganglionares regionales, ni diseminación a distancia, la cirugía ofrece la única oportunidad de curación. Las técnicas quirúrgicas modernas permiten la remoción completa del trombo, aún cuando sea masivo y se extienda hasta la aurícula derecha, mediante la resección en bloque con el producto de la nefrectomía radical. Las cifras de supervivencia en estas condiciones se aproximan a las observadas en pacientes con estados tempranos.
3. Cirugía preservadora de nefronas: En circunstancias donde la nefrectomía radical estándar resulta en un paciente anéfrico y dependiente de diálisis, como es el caso de CCR bilateral, CCR en riñón solitario anatómico o funcional o con pobre función en el riñón contralateral, resulta imperativo preservar la mayor cantidad posible de parénquima normal funcionando y, simultáneamente, alcanzar la resección completa del tumor (indicación absoluta). Dependiendo del volumen tumoral y de su localización, se pueden practicar resecciones en cuña, polectomías, heminefrectomías, etc.

Estos procedimientos deben ser también considerados como una indicación relativa en CCR unilateral, con riñón contralateral con función normal, pero con alto riesgo de alteración futura debido a otra enfermedad interrecurrente, como litiasis urinaria o diabetes mellitus.

La cirugía conservadora conlleva el riesgo de recidiva local, bien por multicentricidad del CCR y/o recurrencia en el sitio de la lesión reseca.

También viene siendo usada en tumores pequeños (menores de 4 cm), solitarios, fácilmente resecales, con riñón contralateral normal (indicación electiva). Los resultados en términos de supervivencia son equivalentes a los de la cirugía radical (supervivencia específica a 5 años de 90 %). En pacientes con tumores localizados, mayores de 4 cm o múltiples, los resultados de la cirugía preservadora de nefronas son menos satisfactorios y la nefrectomía radical continúa siendo incontrovertiblemente el tratamiento de elección.

Estado IV

1. **Nefrectomía:** La nefrectomía en pacientes con enfermedad metastásica esta indicada en:
 - Paliación de síntomas locales severos dependientes del tumor primario (como hemorragia), no controlados por otros métodos menos invasivos (como angiografía).
 - Concomitante con resección de lesión metastásica solitaria, alcanzando supervivencia a 5 años de 25% a 35%.
 - Para recolección de linfocitos infiltradores del tumor (LIT).
Si la nefrectomía citorrreductora debe practicarse previa al tratamiento con modificadores de la respuestas biológica o sólo en aquellos que responden a la inmunoterapia se halla en evaluación. La integración óptima de ésta dos modalidades terapéuticas no ha sido determinada.
2. **Radioterapia:** Su papel esta limitado a la paliación de síntomas debidos a enfermedad metastásica, particularmente ósea.
3. **Quimioterapia:** En estudios fase II, que abarcaron 4.500 pacientes entre 1983 y 1993, se demostró una respuesta objetiva del 6,8%. Los agentes que mostraron actividad fueron la vinblastina y las fluoropirimidinas. Se ha determinado un gen responsable de la resistencia a los fármacos (MDR-1), cuyo producto de expresión es la glicoproteína p, que lo elimina activamente de la célula tumoral.
4. **Modificadores de la respuesta biológica:** Una revisión de 1.042 pacientes demostró una respuesta de 12% al interferón alfa recombinante con duración de 6 a 10 meses, en pacientes con buena condición general, que habían sido nefrectomizados, con intervalo largo libre de enfermedad a distancia y con enfermedad predominante en el pulmón. Con el interferón gama se han descrito respuestas hasta de un 15%.

Remisiones a lo largo plazo del orden del 5% han sido logradas con interleucina 2, interferon alfa-2 recombinante y 5 fluorouracilo en una serie de 251 pacientes. La tasa global de respuesta objetiva fue 33%. Este régimen triple probó ser más eficaz que los más agresivos regímenes con interleucina-2 hasta ahora informados (Lopez, Kichner, Atzpodien, 1996)

En el Instituto Nacional de Cancerología la experiencia con el tratamiento de la enfermedad metastásica con el uso de la interleucina2, interferón alfa y 5 fluorouracilo, se han obtenido tasas de respuestas globales del 39%, con respuestas completas del 11 %, parciales del 28% y con enfermedad estable en el 40%, a dos años (anexo1). Estos ciclos de tratamiento se pueden repetir cada 8 semanas, según la respuesta.

SEGUIMIENTO

El control de los pacientes con enfermedad completamente reseca incluye TAC abdominal, aproximadamente 4 a 6 meses después de la cirugía. Cada visita incluye historia clínica y examen físico, radiografía de tórax, cuadro hemático, nitrógeno ureico, creatinina y calcio séricos, y pruebas de función hepática.

Los pacientes son controlados con intervalos periódicos de acuerdo al estado patológico:

- Estados I y II: Control cada 6 meses por 2 años y luego anualmente por 5 años. Se realiza TAC abdominal cada año.
- Estado III: Control cada 4 meses por 2 años, después cada 6 meses por 3 años y luego anualmente. La TAC se realiza cada año o más frecuentemente si esta indicada.
- En los pacientes con cirugía conservadora debe tomarse TAC abdominal cada 6 meses por los 3 primeros años y luego anualmente.

ANEXO Nº. 1

ESQUEMA DE TRATAMIENTO			
MEDICAMENTO	SEMANAS		
	1 y 4	2 y 3	5 a 8
IL – 2 r	20x10 ⁶ /m ² SC 3 x semana	5x10 ⁶ /m ² SC 3 x semana	
INF □	6x10 ⁶ /m ² SC 1 x semana	6x10 ⁶ /m ² SC 3 x semana	9x10 ⁶ /m ² SC 1 x semana
5 FU			750 mg/m ² IV 1 x semana

- **IL – 2 r**: Interleucina-2 r (18'000.000 U x ampolla 1 mg)
- **INF □**: Interferón alfa (3'000.000 U x ampolla 1 mg)
- **5 F U**: 5- Fluorouracilo
- **SC**: Subcutáneo
- **IV**: Intravenoso

LECTURAS RECOMENDADAS

1. ASSOCIATION OF DIRECTORS OF ANATOMIC AND SURGICAL PATHOLOGY. Recommendations for the Reporting of Resected Neoplasms of the Kidney. *Arch Pathol Lab Med* 121:1005, 1997.
2. BOSNIAK MA. Problems in radiologic diagnosis of renal parenchymal tumors. *Urol Clin North Am* 20:217, 1993.
3. FARROW G, AMIN MB, for the Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Carcinomas of Renal Tubular Origin, Exclusive of Wilms Tumor and Tumors of Urothelial Origin. *Arch Pathol Lab Med* 123:23-27, 1999.
4. FIGLIN R. Renal cell carcinoma: management of advanced disease. *J Urol* 161:381, 1999.
5. FUHRMAN SA, LASKY LC, LIMAS C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 6:655, 1982.
6. LOPEZ E, KIRCHNER H, ATZPODIEN J. Interleukin-2 based scheme therapy of metastatic renal cell carcinoma: risks and benefits in 215 consecutive single institution patients. *J Urol* 155:19, 1996.
7. NOVICK A.C. Renal-sparing surgery for renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 20:277, 1993.

CARCINOMA VESICAL

EPIDEMIOLOGÍA

El carcinoma vesical es el undécimo tumor más frecuente en el mundo.

En los Estados Unidos es el cuarto más frecuente en hombres y el noveno en mujeres. Es 3 veces más frecuente en hombres. Es dos veces más frecuente en hombres blancos que en negros y 1,5 veces más frecuente en mujeres blancas. Es una enfermedad que afecta con mayor frecuencia a personas de la sexta década en adelante. Su incidencia es más alta en áreas urbanas que en rurales. La mayoría de los tumores vesicales son carcinomas de células transicionales.

ETIOPATOGENIA

Se han encontrado varios carcinógenos que actúan sobre el ADN. El período promedio entre la exposición y la enfermedad neoplásica es de 18 años. El tabaquismo es el mayor factor de riesgo, con un claro impacto sobre el desarrollo del cáncer vesical de células transicionales, en una relación lineal de acuerdo al número de cigarrillos fumados por día. Otros factores son la exposición ocupacional a las aminas aromáticas (naftilamina, benzidine y benzenos), gases de combustión y los aldehídos como la acroleína. También el consumo prolongado de fenacetina y clornafazina tiene incidencia sobre el desarrollo de esta enfermedad. Conductores de vehículos pesados, pintores, trabajadores de la industria del cuero, de la metalúrgica, del papel y de lavado en seco, tienen un riesgo más alto, por la exposición a los compuestos mencionados. Pacientes sometidos a radioterapia pélvica y a tratamiento con ciclofosfamida también exhiben un riesgo calculado nueve veces mayor.

Finalmente, la infección crónica y el *Schistosoma hematobium* incrementan el riesgo de desarrollar carcinoma escamocelular de vejiga. Los alimentos fritos y con alto contenido de grasa constituyen otro factor de riesgo. La vitamina A puede jugar un papel protector.

CUADRO CLÍNICO

En el momento del diagnóstico, 75% de los tumores son superficiales, 20 a 25% son invasivos y 5 a 20% son metastásicos. La hematuria es el signo principal de presentación en 80 a 90% de los casos. Usualmente hay síntomas irritativos urinarios bajos. Dependiendo de la localización y de la profundidad, se puede presentar obstrucción ureteral y deterioro de la función renal o dolor óseo por enfermedad metastásica. El 60% de los carcinomas de vejiga inicialmente diagnosticados son bien o moderadamente diferenciados, superficiales. 75 a 80% de los carcinomas vesicales tienden a recurrir, y la mayoría de las recurrencias se presenta en el primer año. Si la recurrencia se presenta dentro de los primeros tres meses, se considera un signo de mal pronóstico.

El carcinoma *in situ* es un tumor de alto grado; puede ser focal o difuso, y tiene gran tendencia a tornarse invasor. El 10% de los pacientes con tumor superficial papilar desarrolla cáncer invasor o metastásico y 25% de los pacientes inicialmente tienen cáncer vesical invasor del músculo y son de alto grado.

CLASIFICACIÓN CLÍNICA

- T** Tumor primario
- Tx No ha sido evaluado.
- To No hay evidencia de tumor primario.
- Ta Carcinoma papilar no invasor.
- Tis *Carcinoma in situ: "tumor plano"*.
- T1 El tumor invade tejido conectivo subepitelial.
- T2 El tumor invade músculo.
- T2a El tumor invade el músculo superficial (mitad interna)
- T2b El tumor invade el músculo profundo
- T3 El tumor invade tejido perivesical.
- T3a Microscópicamente
- T3b Macroscópicamente (masa extravesical)
- T4 El tumor invade cualquiera de los siguientes: próstata, útero, vagina, pared pélvica, pared abdominal.
- T4a El tumor invade próstata, útero, vagina.
- T4b El tumor invade pared pélvica, pared abdominal.
- N Ganglios linfáticos regionales**
- Nx Los ganglios linfáticos no han sido evaluados.
- N0 No hay metástasis a ganglios linfáticos regionales.
- N1 Metástasis en un ganglio, de 2 cm o menos de diámetro.
- N2 Metástasis en un ganglio, mayor de 2 cm pero no más de 5 cm de diámetro o múltiples ganglios, ninguno mayor de 5 cm de diámetro.
- N3 Metástasis a un ganglio linfático mayor de 5 cm.
- M Metástasis a distancia**
- Mx No han podido ser precisadas metástasis a distancia.
- M0 No hay metástasis a distancia.
- M1 Metástasis a distancia.

ESTADIFICACIÓN

Estado 0a	Ta	N0	M0
Estado 0is	Tis	N0	M0
Estado I	T1	N0	M0
Estado II	T2	N0	M0
	T3a	N0	M0
Estado III	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
Estado IV	T4b	N0	M0
	Cualquier T	N1	M0
	Cualquier T	N2	M0I
	Cualquier T	N3	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1

CLASIFICACION HISTOPATOLÓGICA

Consenso de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Sociedad Internacional de Patología (ISUP), Para la clasificación de neoplasia uroteliales de células transicionales de vejiga (1998).

Normal

Hiperplasia

Hiperplasia plana.
Hiperplasia papilar.

Lesiones planas con atipia

Atipia reactiva inflamatoria.
Atipia de significado desconocido.
Displasia (Neoplasia intraurotelial de bajo grado).
Carcinoma in situ (Neoplasia intraurotelial de alto grado).

Neoplasias papilares

Papilomas.
Papilomas invertidos.
Neoplasia papilar urotelial de bajo grado (Grado nuclear I).
Carcinoma papilar urotelial de alto grado (Grado II, moderado o Grado nuclear III, marcado pleomorfismo).

Neoplasia invasora

Invasión de lámina propia.
Invasión de la muscularis propia (músculo detrusor).

CLASIFICACION DE TUMORES DE VEJIGA URINARIA

(Murphy 1997)

Neoplasias Epiteliales

Neoplasia de células transicionales

- Papiloma
 - Invertido
 - Exofítico
- Carcinoma
 - Bajo grado
 - Alto grado

Carcinoma in situ

Variantes de carcinoma de células transicionales

- Con formación con aspecto glandular laminar.
- Con formación de nidos.

- Carcinoma sarcomatoide.
- Carcinoma de células transicionales con GCH.
- De tipo micropapilar.
- Con estroma fusocelular, con células gigantes osteoclasticas, con células claras, con células hepatoides, con células rabdoideas.

Carcinoma Escamocelular

- Carcinoma verrucoso.

Carcinoma de tipo mixto

Adenocarcinoma

- Carcinoma de células en anillo de sello.
- Carcinoma de células claras.
- Carcinoma de tipo tumor vellosa.

Carcinoma de célula pequeña

- Carcinosarcoma.
- Neoplasias raras :
 - Tumor carcinoide
 - Melanoma
 - Carcinoma linfoepitelial
 - Carcinoma plasmocitoide
 - Carcinoma de células gigantes y fusiforme
 - Tumor rabdoide.

Neoplasias no epiteliales

- Tumores mesenquimales: Benignos, Malignos.
- Feocromocitoma (paraganglioma).
- Linfoma.
- Plasmocitoma.
- Neoplasias de células germinales.

DIAGNÓSTICO

Exámenes de laboratorio

Uroanálisis: se debe buscar microhematuria.

Citología urinaria: debe ser seriado (3 muestras). Particularmente útil en tumores de alto grado y en cáncer *in situ*.

Fosfatasa alcalina: útil para estudio de metástasis óseas.

Imagenología

- Ecografía renal y de vías urinarias: permite detectar dilatación renal secundaria a obstrucción ureteral por masas vesicales y de masas intravesicales.
- Urografía excretora: similar a la anterior, aunque no es muy sensible para detectar masas intravesicales; permite visualizar la morfología del árbol urinario. Se debe realizar en paciente con hematuria o evidencia cistoscópica de cáncer vesical
- Radiografía de tórax: para el estudio de metástasis pulmonares.
- TAC abdominopélvico: es un complemento, una vez diagnosticado el tumor vesical. Permite una aproximación del grado de invasión.
- Resonancia Magnética (RM) no es más útil que la TAC en masas vesicales. Es más sensible que la gammagrafía ósea y la TAC ósea para la determinación de metástasis óseas.
- Gammagrafía ósea: rara vez revela enfermedad metastásica cuando hay niveles séricos normales de fosfatasa alcalina.

Cistoscopia

Todos los pacientes en quienes se sospecha la presencia de tumor vesical deben ser sometidos a una cuidadosa cistoscopia, con toma de biopsias de las lesiones sospechosas. Durante este examen deberá hacerse lavado vesical, para toma de muestra para citología urinaria. El mapeo de la vejiga tiene las siguientes indicaciones:

1. Si se ha contemplado la posibilidad de una cistectomía parcial.
2. En presencia de una citología de alto grado, cuando no se ve tumor en la cistoscopia o si todas las lesiones parecen ser tumores superficiales de bajo grado.

TRATAMIENTO

El enfoque terapéutico del cáncer de vejiga depende primariamente del estado y del grado. la intención es curativa para los estados T0, Tis, Ta, T1, T2, T3a, T3b y una pequeña minoría de pacientes T4. Para el resto de los estados clínicos la intención del tratamiento es paliativo.

A. Tumores superficiales (Ta, T1a)

El tratamiento apropiado para la enfermedad superficial es motivo de controversia porque la tasa de progresión a enfermedad muscular invasiva es extremadamente variable, con rango entre 2% y 38%. Por lo tanto, es crucial identificar marcadores pronósticos para este grupo heterogéneo a fin de definir aquellos que necesitan tratamiento agresivo (cistectomía radical) y con ello mejorar los resultados del tratamiento primario.

Es útil definir los riesgos así:

Pacientes de bajo riesgo con tumores solitarios con un pTa de bajo grado, primario o recurrente.

Pacientes de riesgo intermedio con tumores múltiples primarios o recurrentes pTa de bajo grado o un tumor solitario pT1 de bajo grado.

Los pacientes de alto riesgo con pT1 de alto grado, pTa de alto grado, solitarios o múltiples primarios o recurrentes y los carcinomas *in situ* primario o recurrentes múltiples o carcinoma *in situ* primario o concomitante, mayor de 3 cm y sobreexpresión de p53.

El tratamiento primario de los tumores superficiales es la resección transuretral (RTU), en la que se debe resecar el tumor visible y fulgurar adecuadamente su base. Previamente, debe realizarse palpación bimanual bajo anestesia, para valorar la posibilidad de infiltración, así como un mapeo vesical que consiste en una toma de biopsia con pinza de las paredes laterales, anterior, posterior, trígono, cuello vesical, uretra prostática y área vecina a la o las lesiones tumorales. Al finalizar la resección se debe hacer nueva palpación bimanual de la vejiga.

Los pacientes de bajo riesgo deben ser sometidos a seguimiento con cistoscopia trimestral. Para los pacientes de riesgo intermedio la inmunoterapia intravesical con BCG es superior a la quimioterapia, en lo que respecta al tiempo libre de enfermedad. Los datos son muy limitados para establecer que el BCG puede prevenir la invasión al músculo. Para los pacientes de alto riesgo hay consenso que cuando la terapia intravesical se considera, el BCG es el tratamiento de elección.

Terapia Intravesical:

- **BCG:** Se realiza el esquema de Lamm: una instilación semanal de 120 mg de BCG en 50 ml x 6 semanas; si la cistoscopia o la citología son negativas, se deben repetir las instilaciones a los 3 y 6 meses por tres semanas, y luego cada 6 meses, también por tres semanas, por un período total de 3 años.
- **Mitomicina C:** 40 mg semanal, disueltos en 40 ml de SSN para instilación semanal, por 8 semanas y luego 40 mg mensual por 10 meses.

La tasa de respuesta entre la terapia intravesical BCG y Mitomicina C es similar en recurrencias y en progresión, pero los efectos sistémicos y locales son menores con la Mitomicina C (nivel de evidencia 1). La intención del tratamiento es la curación y la supervivencia total a 5 años está entre 80-90%.

Tumor residual

Se practica una nueva RTU y posteriormente terapia intravesical con BCG o Mitomicina C. Si no hay respuesta, o si hay progresión a invasión muscular, se indica cistectomía radical. La intención del tratamiento es la curación. La tasa de supervivencia a 5 años es del orden de 80-90% (nivel de evidencia 2).

Cáncer in situ

Se desarrolla como lesión precursora de un carcinoma papilar y sólido. Las células tumorales se identifican mediante citología antes de que la lesión pueda ser visualizada, y puede ser sintomático (CIS primario). También se pueden ver estas células en pacientes con un tumor manifiesto o subsecuente a la resección transuretral de un tumor superficial (CIS secundario).

Se debe confirmar el diagnóstico por biopsia.

El tratamiento se establece así:

1. Resección transuretral completa del tumor papilar o sólido. Tratamiento de inducción con BCG, por seis semanas. La citología debe realizarse preferiblemente por lavado o barbotaje para producir exfoliación. Si la citología y la cistoscopia son positivas, se lleva el paciente a cistectomía y resección de ureteres distales. Se debe practicar uretrectomía si se demuestra compromiso de la uretra prostática o del cuello vesical en la mujer.
2. Si la citología y la cistoscopia son negativas post BCG, se deben tomar biopsias múltiples por resección transuretral y si los resultados son negativos para tumor, se hará un esquema de mantenimiento con BCG.
3. Cuando la cistoscopia es negativa y la citología es positiva, se tomará citología individual de cada uréter. De ser negativa, se controlará con urografía cada seis meses.

El control se llevará a cabo indefinidamente, con cistoscopia cada tres meses durante el primer año y luego cada seis meses.

El carcinoma transicional de próstata tiene una incidencia menor del 2%. Se puede encontrar concomitante con un carcinoma de vejiga en un 40% de los casos. Es más frecuente en pacientes con un carcinoma *in situ* extenso, en el cuello vesical, en los ureteres y después de falla al tratamiento intravesical.

Si hay recurrencia o progresión, con enfermedad invasora al músculo que puede ocurrir en 4% de los Ta y 25% de los T1, el tratamiento a seguir es la cistectomía radical con intención curativa.

Tumores invasores vesicales (T2, T3, T4, NO M0)

Su tratamiento estándar es la cistectomía radical que en hombres sin compromiso tumoral de uretra prostática, incluye vejiga, grasa perivesical, vesículas seminales, próstata, ganglios ilíacos y obturadores; cuando hay compromiso tumoral de la uretra prostática se debe realizar uretrectomía total.

En las mujeres, consiste en exenteración pélvica anterior con amplia resección de vejiga y uretra, útero, trompas, ovarios, pared anterior de vagina y ganglios ilíacos y obturadores. Se han desarrollado y perfeccionado técnicas de derivaciones urinarias continentales y neovejigas ortotópicas. El incremento de este manejo quirúrgico radical de carcinoma vesical invasor ha mejorado notoriamente la calidad de vida.

Las derivaciones son de varias clases:

- a- Conductos: ileal y colónico.
- b- Ureterosigmoidostomía.
- c- Reservorios continentales.
- d- Neovejigas ortotópicas.

La resección transuretral está indicada en lesiones únicas pequeñas (T2), aunque su efectividad es menor que con un manejo quirúrgico más agresivo. Requiere un control post tratamiento muy cercano.

La cistectomía parcial está reservada también para un grupo muy seleccionado de pacientes con las siguientes condiciones:

- Tumor único invasor a músculo.
- Sin evidencia de cáncer *in situ*.
- Sin historia de resecciones transuretrales de tumor.
- Sin compromiso de trigono o cuello vesical.
- Mínimo 1,5- 2 cm de margen libre de tumor.

La radioterapia radical se realiza con radioterapia externa (70 Gy), o radioterapia intersticial o radioterapia externa más radioterapia intersticial.

Preservación de vejiga

Algunos pacientes seleccionados con tumores invasores, localizados y pequeños, estadio T2 y/o que no acepten cirugía radical, pueden ser considerados para tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia.

Terapia neoadyuvante

- Solamente el cisplatino aparece referenciado como radiosensibilizador; la radioterapia se administra en cuatro campos que incluyan toda la vejiga, próstata o vagina proximal y linfáticos pélvicos, con una dosis total de 39,6 Gy y una dosis diaria de 1,8 Gy en cada una de las cinco fracciones por semana. Concomitante, los pacientes deben recibir cisplatino 100 mg/m² IV en los días 1 y 22. Luego de cuatro semanas de suspendido el tratamiento se hace una revaloración urológica bajo anestesia, cistoscopia con biopsia del sitio del tumor primario y citología urinaria. Si esto es negativo, se hace un refuerzo final hasta una dosis total de 64,8 Gy y una tercera dosis de cisplatino similar el primer día de terapia de consolidación con radioterapia. La poliquimioterapia neoadyuvante es más morbida e incluye: Cisplatino, Metotrexate y Vinblastina **CMV**:
- Cisplatino 70 mg/m², IV, día 1
Metotrexate 30 mg/m², IV, los días 1 y 8.
Vinblastina 4 mg/m², IV, día 1 y 8.

El esquema cada 21 días por dos ciclos y se continuó con el Cisplatino y radioterapia concomitante.

El otro esquema de poliquimioterapia neoadyuvante es el Metotrexate, Vinblastina, Doxorubicina y Cisplatino (M-VAC) a las dosis siguientes para repetir cada 28 días, por dos ciclos y continuar con Cisplatino y radioterapia concomitante.

- **MVAC**
Metotrexate 30 mg/m², IV, días 1,15 y 22.
Vinblastina 3 mg/m², IV, días 2,15 y 22.
Doxorrubicina 30 mg/m², IV, día 2;
Cisplatino* 70 mg/m²,IV, día 2

Tumores con compromiso ganglionar o metástasis:

- N1 En estos pacientes la quimioterapia adyuvante con esquema CMV o M-VAC tiene mayor utilidad, después de haber realizado cistectomía radical.

N2 y N3 Cistectomía simple (no radical) paliativa. En casos seleccionados quimioterapia adyuvante.

Tumores con enfermedad metastásica:

La intención del tratamiento es paliativa; se han observado respuestas hasta de 30% con quimioterapia con MVAC o CMV.

RADIOTERAPIA DE CANCER DE VEJIGA

VENTAJAS

Aumenta la probabilidad de erradicar el tumor residual posterior a quimioterapia

Se puede dirigir una dosis más alta al volumen de alto riesgo o de la enfermedad residual conocida

Se incrementa la tasa de control local con las técnicas de radiaciones ionizantes

TÉCNICA DE RADIOTERAPIA CÁNCER DE VEJIGA

ACTIVIDADES TERAPEUTICAS	CARACTERÍSTICAS
EVALUACIÓN	<ul style="list-style-type: none"> • CLÍNICA • PATOLÓGICA • SOPORTE DE IMÁGENES
PLANEACIÓN	<p>TÉCNICA DE TRATAMIENTO: 4 CAMPOS PARALELOS OPUESTOS.</p> <p>LÍMITES:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SUPERIOR: L5 – S1 (MITAD DE LA UNION SACROILIACA) • INFERIOR: BORDE INFERIOR DE LOS AGUJEROS OBTURADORES • CAMPOS AP Y PA: 1,5 CM POR FUERA DEL HUECO PÉLVICO • LATERAL ANTERIOR: JUSTO POR DELANTE DE LA VEJIGA • LATERAL POSTERIOR: 3 CM DE LA PARED POSTERIOR DE LA VEJIGA O 3 CM DETRÁS DEL TUMOR, DEFINIDO POR IMÁGENES <p>LA VEJIGA DEBE TRATARSE VACIA O LLENA, DE ACUERDO CON LAS INDICACIONES DEL CASO (UTILIZAR MEDIO DE CONTRASTE).</p> <p>DOSIS: 45 – 50.4 GY- Frac 180 cGy 64,8 O 68,4 GY : BOOST: RADIOTERAPIA SOLA</p>
SIMULACIÓN	<ul style="list-style-type: none"> • DEFINICIÓN DEL VOLUMEN BLANCO • PROTECCIONES PERSONALIZADAS • INMOVILIZADORES ESTANDAR O PERSONALIZADOS
RADIOFISICA	<ul style="list-style-type: none"> • PLANEACIÓN COMPUTARIZADA O MANUAL • CALCULOS DOSIMÉTRICOS • GARANTIA DE CALIDAD: REVISIÓN HOJA DE TRATAMIENTO PLACA VERIFICADORA SEMANAL CALIBRACIÓN DE EQUIPOS
EJECUCIÓN	<p>EQUIPOS</p> <ul style="list-style-type: none"> • MEGAVOLTAJE • ACELERADOR • CO 60
CONTROL	MORBILIDAD AGUDA
SEGUIMIENTO	DE ACUERDO A PROTOCOLOS DEL INSTITUTO. NACIONAL DE CANCEROLOGÍA.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. ASSOCIATION OF DIRECTORS OF ANATOMIC AND SURGICAL PATHOLOGY. Recommendations for the Reporting of Urinary Bladder Specimens Containing Bladder Neoplasms. *Arch Pathol Lab Med*, 1997;121:751
2. EPSTEIN JI, AMIN MB, REUTER VR, Mostofi FK, and the Bladder Consensus Conference Committee. The World Health Organisation/International Society of Urological Pathology Consensus Classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol* 1998; 22:1435-1448.
3. HAMMOND EH, COMPTON CC, for the Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Protocols for the examination of tumors of diverse sites. *Arch Pathol Lab Med*, 1999;123:11-13
4. HERMANN GG, HORN T, STEVEN K: Influence of de level of lamina propria invasion and the prevalence of p53 nuclear accumulation on survival in stadg T1 transitional cell bladder carcinoma. *J Urol* 1998; 159:91-94.
5. HERR HW, BAJORIN DF, SCHER HI. Neoadjuvant chemotherapy and bladder-sparing surgery for invasive bladder cancer: ten-year outcome. *J Clin Oncol* 1998;16:1298-1301.
6. MURPHY WM. Diseases of the urinary bladder, urethra, ureters, and renal pelves. In: *Urological Pathology*. Murphy WM (ed). Philadelphia. WB Saunders Company, 1997 p 34
7. OOSTERLINCK W, KURTH KH, SCHRÖDER F, ET AL. A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage TA, T1 papillary carcinoma of the bladder. *J Urol*, 1993; 149:749-52.
8. SHIPLEY WU, WINTER KA, KAUFMAN WR ET AL. Phase III Trial of Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Invasive Bladder Cancer Treated with Selective Bladder Preservation by Combined Radiation Therapy and Chemotherapy: Initial Results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. *J Clin Oncol* 1998;16 (11):3576-3583.
9. SOLOWAY MS. T1 and T2 bladder cancer: selecting optimal therapy. *Eur Urol* 1998; 33 (Suppl 4):16-17.
10. EPSTEIN JI, AMIN MB, REUTER VR, MOSTOFI FK. The world Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference committee. *Am J Surg Pathol*. 22:1435, 1998.
11. TOLLEY DA, HARGREAVE TB, SMITH PH, ET AL. Effect of intravesical mitomycin C on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer: interim report from the Medical Research Council Subgroup on Superficial Bladder Cancer (Urological Cancer Working Party). *Br Med J* 1988; 296:1759-61.
12. TRAYNELIS CL, LAMM DL: Current Estatus of Intravesical therapy for bladder cancer. *Urol Ann* 1994;8:112.
13. WITJES JA, V D MEIJDEN AP, SYLVESTER LC, ET AL. Long-term follow-up of an EORTC randomized prospective trial comparing intravesical bacille Calmette– Guerin-RIVM and mitomycin C in superficial bladder cancer. *Urology* 1998; 52: 403-410.

CUIDADOS PALIATIVOS

- Manejo del dolor en pacientes con cáncer
- Anorexia - Caquexia
- Protocolo para el tratamiento paliativo de la disnea
- Protocolo de manejo paliativo náusea y vómito
- Protocolo de manejo para los trastornos emocionales en cuidado paliativo

CUIDADOS PALIATIVOS

DEFINICIÓN

Los cuidados paliativos se definen como la atención integral del paciente con enfermedad crónica, evolutiva, sin opción de curación.

Consideran las diferentes dimensiones del ser humano en sus aspectos físico, psicológico, social y espiritual y deben extenderse al grupo familiar.

OBJETIVOS Y ESTRATEGIAS

Se resumen en el cuadro siguiente:

Objetivos del cuidado paliativo	Estrategia de atención
Reducir la deserción al tratamiento oncológico. Mejorar la calidad de vida.	Control de síntomas.
Integrar al tratamiento al enfermo y su familia. Mantener el estado funcional. Facilitar el manejo ambulatorio.	Detección precoz y tratamiento oportuno de las complicaciones asociadas con la evolución de la enfermedad o sus tratamientos.
Facilitar el proceso de adaptación a la enfermedad. Permitir la aceptación y comprensión de tratamientos no curativos. Lograr consenso con el enfermo y su familia, referente al tratamiento a seguir.	Manejo adecuado de la información en cada fase de evolución de la enfermedad: Diagnóstico Pronóstico Objetivo del tratamiento

Campo de acción en el paciente oncológico

Las actividades que desarrolla la Unidad de Cuidado Paliativo (UCP) pueden ser aplicadas en todas las fases de evolución de la enfermedad y deben mantener una estrecha relación con las de los grupos oncológicos de base (Gráfica 1).

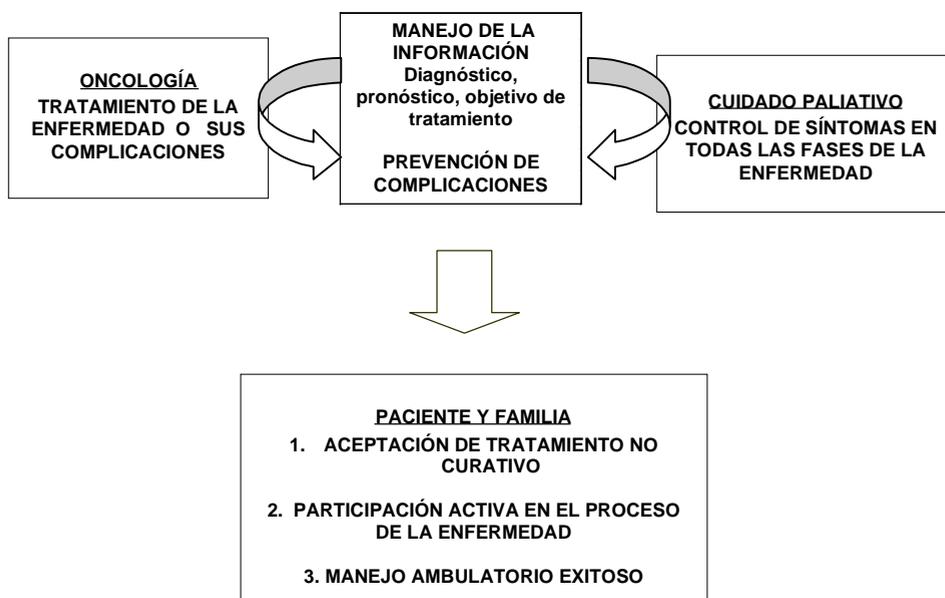
Fases del tratamiento oncológico

1. Activo o Curativo

En esta fase la enfermedad se considera curable y con el objetivo principal de mantener la adhesión del paciente al tratamiento, la UCP (Unidad de Cuidados Paliativos) desarrolla las siguientes actividades:

- Control de síntomas asociados con el proceso diagnóstico o el tratamiento (Quimioterapia, Radioterapia o Cirugía).
- Estrategias de apoyo para pacientes y familiares, encaminadas a clarificar la información referente a los efectos secundarios del tratamiento oncológico, sus objetivos y su pronóstico.

Gráfica 1. INTERACCIÓN ONCOLOGÍA – CUIDADO PALIATIVO



2. Paliativo Activo

En esta fase la enfermedad se considera incurable, pero es posible lograr supervivencia con remisión, incluso por largos períodos. El objetivo de la UCP es prevenir las complicaciones asociadas con la evolución de la enfermedad, al mismo tiempo que se educa al paciente y su familia en cuanto a aceptar tratamientos de carácter no curativo.

Se deben realizar las siguientes actividades:

- Control de los síntomas asociados con la evolución de la enfermedad.
- Detección y manejo de complicaciones inherentes a la evolución de la enfermedad, o las secuelas debidas a sus tratamientos.
- Programas de capacitación para pacientes y sus familias, destinados a garantizar éxito en el tratamiento ambulatorio.

3. Sintomático Paliativo

Aunque no es siempre evidente, se debe considerar el comienzo de esta fase cuando no son posibles los tratamientos oncológicos (Quimioterapia, Radioterapia o Cirugía).

Las actividades que realiza el grupo de CP son las mismas especificadas para la fase anterior, con el objetivo principal de permitir la adaptación diaria al proceso de la enfermedad y mantener la calidad de vida. Es en esta fase cuando el soporte psicológico resulta valioso para ayudar a que se acepte una evolución tendiente al deterioro y no a la mejoría.

4. Fase de soporte

La característica más importante de esta fase es el deterioro del estado funcional del paciente, al punto de no permitir sus funciones de autocuidado.

Los objetivos del tratamiento deben estar ya claramente definidos, pues en esta fase el paciente no tolera actos médicos agresivos, y por otra parte, desde el punto de vista ético, el no aplicar tratamientos “heroicos” podría ser entendido como negligencia.

Solamente deben ser aplicadas aquellas medidas terapéuticas que garanticen comodidad y el control de síntomas. El apoyo espiritual, psicológico y social deben ser óptimos en esta fase de preparación para la muerte.

Es aquí donde los programas de atención domiciliaria, realizados por equipos con la debida capacitación y experiencia, adquieren su máximo valor.

Aspectos prácticos en el control de síntomas

Una característica importante del paciente con cáncer avanzado es que sus síntomas varían con rapidez. Pueden mejorar de manera espectacular como resultado de un tratamiento paliativo bien indicado, o empeorar dramáticamente debido a alteraciones metabólicas (hipercalcemia, deshidratación), complicaciones asociadas con la evolución de la enfermedad (obstrucción intestinal, metástasis al SNC) o efectos secundarios de los medicamentos utilizados para el control de los mismos (alteración cognoscitiva por opioides).

Si se conocen los síntomas comunes asociados con un problema específico, el estado funcional previo del paciente y el pronóstico de su enfermedad, es posible que mediante una evaluación interdisciplinaria del caso se encuentre el punto de equilibrio entre la aplicación de tratamientos agresivos con poca posibilidad de beneficio y la no aplicación de tratamientos que pueden producir mejoría de la calidad de vida, situación ideal en el manejo del paciente con cáncer.

El control de síntomas es una de las actividades más importantes que desarrolla una UCP. Evaluando la incidencia de los mismos en cada servicio, es posible planear adecuadamente el tratamiento para cada tipo de patología, así como las actividades educativas para pacientes y grupos familiares, y precisar la necesidad de medicamentos e insumos. En la Tabla 1 presentamos los resultados del estudio retrospectivo realizado en el Instituto Nacional de Cancerología.

Tabla 1. Prevalencia de síntomas por patología en el Instituto Nacional de Cancerología

	Cuello Uter.	Seno	Gástrico	Próstata	Recto	Esófag.	Pulmón	Ovario	Tiroides
Dolor	94,6	96,2	92,3	92,3	96,2	87,5	90,9	70,0	88,9
Astenia	65,9	60,4	63,5	48,0	73,1	87,5	90,9	60,0	55,6
Insomnio	76,1	50,9	65,4	57,7	73,1	75,0	81,8	30,0	66,7
Anorexia	58,7	37,7	65,4	34,6	46,2	68,7	54,5	40,0	55,6
Xerostomia	51,1	41,5	38,5	42,3	38,5	62,5	54,5	50,0	33,3
Náuseas	43,5	32,1	53,8	34,6	34,6	75,0	27,3	50,0	33,3
Estreñimiento	43,5	22,6	42,3	42,3	19,2	62,5	72,7	20,0	44,4
Disnea	21,7	28,3	26,9	26,9	15,4	37,5	81,8	20,0	33,3
Tos	18,5	28,3	26,9	30,3	23,1	37,5	72,7	20,0	33,7
Vómito	19,6	24,5	32,7	19,2	6,8	50,0	18,2	10,0	0,0
Edema	22,7	20,8	11,5	26,9	11,5	0,0	9,1	20,0	22,2

LECTURAS RECOMENDADAS

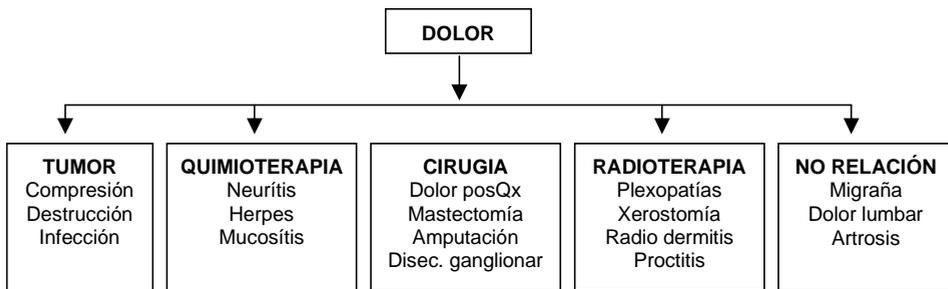
1. AJEMIAN I. The Interdisciplinary team. In: Doyle D, Hanks G, MacDonald N (Eds). Oxford Textbook of Palliative Medicine. Oxford. Oxford University Press, 1993.
2. FORD G. The development of palliative care services. In: Doyle D, Hanks G, MacDonald N (Eds). Oxford Textbook of Palliative Medicine. Oxford. Oxford University Press, 1993.
3. MILLER RJ. Supporting a cancer patient's decision to limit therapy. Sem Oncol 1994; 21:787 – 791.
4. RODRÍGUEZ C, AMÉZQUITA A, RESTREPO MH Y COL. Prevalencia y control de síntomas al final de la vida en el Instituto Nacional de Cancerología. Rev Col Cancerol 1999; 2:5-12.

MANEJO DEL DOLOR EN PACIENTES CON CÁNCER

ASPECTOS GENERALES

20 a 50% de los pacientes con cáncer presentan dolor durante las fases iniciales de la enfermedad, cifra que puede llegar a ser del 90% en los casos avanzados. En general el mecanismo productor del dolor es múltiple, pues el cáncer puede dar lugar a la activación simultánea de nociceptores somáticos y viscerales, alterando al mismo tiempo procesos y estructuras neurosensoriales. Gráfica 1.

Gráfica 1. CAUSAS DE DOLOR EN PACIENTES CON CÁNCER



EVALUACIÓN MULTIDIMENSIONAL DEL DOLOR

Según su mecanismo fisiopatológico:

- Somático, visceral y neuropático. Este tipo de evaluación resulta importante porque ayuda a comprender la patología de base, a predecir la necesidad de administrar altas dosis de opioides y co-analgésicos (dolor neuropático o multifactorial), o a determinar la indicación para tratamientos oncológicos con fin paliativo.

Según el factor causal:

- Progresión tumoral, 70%.
- Tratamiento antitumoral o sus secuelas, 20%.
- No relacionado con la enfermedad, 10%.

Según su intensidad:

- Leve, moderado, severo y extremo. La forma más simple de traducir el dolor a una escala verbal como la enunciada, es aplicando las escalas análogas de tipo visual, numérico y de cubos, que se presentan en el apéndice 2.

Según su patrón de presentación:

- Agudo, crónico.
- Continuo, episódico.

- Incidental, impredecible (no asociado con ningún evento).
- Incidental, asociado con algún evento (actividad física, alimentación o fin de dosis, por ejemplo).

Para lograr una evaluación multidimensional, además se deben tener en cuenta:

- El impacto producido por el dolor en la actividad, relaciones familiares y estado anímico del paciente.
- Antecedente de alcoholismo, fármacodependencia o enfermedad mental (factores de mal pronóstico para el tratamiento del dolor).

TRATAMIENTO

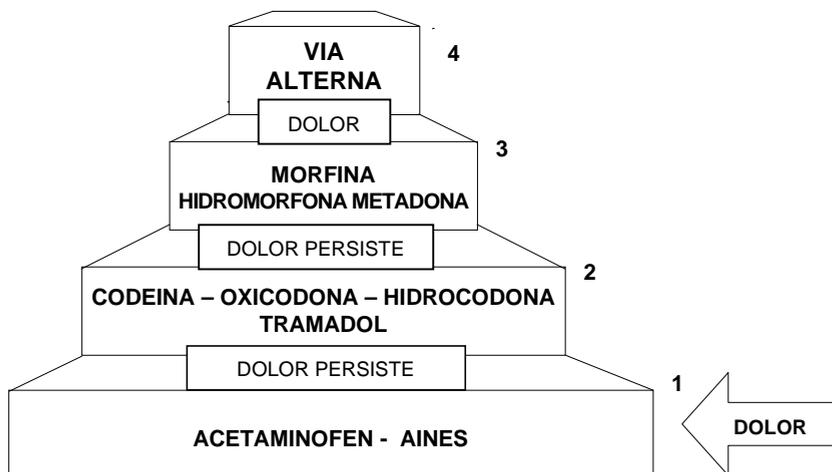
Normas Generales

- Realice una evaluación multidimensional del dolor.
- Escuche al paciente y su familia o cuidadores.
- No retarde el tratamiento de un paciente con dolor.
- En lo posible, mantenga un esquema de manejo escalonado.
- El dolor continuo exige administración regular de analgésicos.
- Siempre prescriba dosis de rescate.
- Evalúe los resultados con frecuencia (analgesia – efectos secundarios).

Tratamiento farmacológico

El manejo farmacológico del dolor por cáncer se basa en el método conocido como Escalera Analgésica, que ha demostrado ser efectivo en el 70% de los pacientes. Sugiere la administración de medicamentos por vía oral y con horario, de acuerdo con la intensidad del dolor y su respuesta al tratamiento (Gráfica 2).

Gráfica 2. Escalera Analgésica.



Nivel 1

Pacientes con dolor leve (intensidad de 3 o menor).

- Dolor somático: Inicie acetaminofen 500 mg cada 4 a 6 horas o AINES (ibuprofeno, 400 mg cada 8 horas o diclofenaco 75 mg cada 12 h); si no hay respuesta o los AINES están contraindicados, ascienda al segundo nivel.
- Dolor visceral: Inicie dipirona sódica, 500 mg cada 6 a 8 horas o bromuro butil hioscina, 20 mg cada 8 horas; si no hay respuesta, ascienda al segundo nivel.
- Prescriba gel hidróxido de aluminio o sucralfato 1g/6h, siempre que formule AINES.
- Contraindicaciones para usar AINES: disfunción renal, discracias sanguíneas, gastritis, úlcera péptica, antecedentes alérgicos, asma o EPOC.

Nivel 2

Pacientes con dolor leve a moderado (intensidad de 4 a 6).

- Inicie codeína, 20 a 40 mg cada 6 h o tramadol 50 mg cada 8 h. Si no hay respuesta, reajuste la dosis en un 25%, con periodicidad de 24 horas.
- Siempre prescriba dosis de rescate.
- Considere útiles las mezclas comerciales AINES con opioides, teniendo en cuenta que su dosificación límite depende del componente no opioide.
- No formule concomitantemente dos medicamentos opioides.
- Prescriba metoclopramida, 10 mg /6 horas y bisacodilo 5 mg/ 24 horas en todo paciente que reciba opioides.
- Inicie oxycodona de liberación programada, 10 mg cada 12 h. En casos refractarios, que rechacen la vía oral por múltiples tomas diarias o en pacientes con efectos secundarios que no respondan al manejo usual, reajuste la dosis en un 25% cada 24 horas, si lo requiere.
- Si no hay respuesta o el balance dosis-efectos secundarios no permite aumentos en la dosificación de opioide, ascienda al nivel 3.

Nivel 3

Pacientes con dolor moderado a severo (intensidad de 7 a 10).

- Inicie morfina 5 mg cada 6 horas; reajuste la dosis en un 25% cada 24 horas, si lo requiere.
- Siempre prescriba dosis de rescate.
- Si no hay respuesta o los efectos secundarios no permiten aumentar la dosis de opioide, considere rotación a hidromorfona, 2,5 mg cada 6 horas dosis de inicio, o calcule la dosis equivalente de acuerdo con consumo previo de morfina (ver rotación de opioides).
- En caso de analgesia insuficiente o de efectos secundarios de difícil manejo (mioclonias, sedación nivel 2, delirio), considere rotar a oxycodona o metadona, dosis calculada de acuerdo con consumo previo de opioides (ver rotación de opioides).
- Prescriba metoclopramida, 10 mg /6 horas y bisacodilo 5 mg/24 horas.

- Cuando el paciente rechace el uso de múltiples tomas o la dosis en 24 horas supere 150 mg de morfina o su equivalente, considere presentaciones de liberación programada.
- No formule dos opioides de tercer nivel por vía oral en forma concomitante.
- Si no hay respuesta o el balance dosis-efectos secundarios no permite aumento de la dosis, considere administración de opioides por vías alternas.

Nivel 4

ADMINISTRACIÓN DE OPIOIDES POR VIAS ALTERNAS

Vía subcutánea: Pacientes con disfagia de cualquier etiología, obstrucción intestinal, rechazo a la vía oral o dolor incidental de alta intensidad.

- Previa apepsia local, inserte un catéter de teflon o vialon N°20 en el tejido celular subcutáneo, agregue un tapón PRN y fije con material adhesivo antialérgico (marque con fecha, como CATETER SUBCUTANEO).
- Inicie administración de morfina o hidromorfona, según previa prescripción vía oral, reduciendo la dosis en un 50% (relación 2:1).
- Prescriba metoclopramida SC, 10 mg/6 horas, haloperidol 1 a 2 mg/24 horas, si se sospecha obstrucción intestinal.
- Inhibidores 5 HT3, de acuerdo con indicación y disponibilidad institucional, ondansetron, 4 mg/8 horas.
- Si la VO es parcialmente posible, formule bisacodilo, 5 mg/24 horas oral.
- Si no se puede administrar laxante oral, considere enemas evacuadores cada 4 a 7 días.
- Controle el paciente una vez por semana, hasta que considere que el cuidador o cuidadores se encuentran capacitados, para cambiar a control mensual.

Vía transdérmica (TTS): Imposibilidad para administración oral, enteral o subcutánea; respuesta inadecuada con el uso de estas vías; dolor con patrón de presentación continuo y sin marcado componente incidental.

- Titulación previa de la dosis de morfina o su equivalente, superior a 90 mg /24 horas.
- Presente al comité médico farmacológico, la indicación para rotación a TTS fentanyl.
- Factor de conversión: TTS fentanyl parche de 25 mg por cada 90 mg de morfina o su equivalente.
- Primer control a las 72 horas, segundo control en una semana.

¿CÓMO SE INICIA UN TRATAMIENTO CON OPIOIDES?

- Son preferibles los agonistas puros (no tienen dosis techo) porque permiten aumentar la dosis a las necesidades de cada paciente (codeína, morfina, oxycodona o hidromorfona).
- Evite el uso crónico de meperidina (puede producir delirio y convulsiones).
- No combine agonistas puros con agonistas parciales (buprenorfina) o agonistas-antagonistas (butorfanol y nalbufina) ya que se reduce el efecto analgésico y se puede producir síndrome de abstinencia.

- Inicie con dosis bajas (codeína 30 mg/6h, morfina 5 mg/6h, hidromorfona 2 mg/4h, oxycodona 5 mg/6h).
- Formule dosis de rescate (DR) con periodicidad de 2 a 3 horas (DR=10% de la dosis total en 24 horas).
- Reajuste la dosis diariamente (total DR en 24 horas dividido por 4 o 6). El resultado se adiciona a cada dosis fija previamente prescrita.
- Si el paciente requiere más de 3 dosis de rescate, remítalo a la UCP.

ROTACIÓN DE OPIOIDES

Indicada en pacientes con efectos secundarios de difícil manejo, o con dosis altas que no permitan continuar la administración de una presentación determinada (por requerir múltiples tabletas o un gran volumen de solución en cada toma).

- Calcule la dosis de opioide en 24 horas.
- Seleccione el medicamento para rotar y calcule la dosis equivalente de acuerdo con la tabla 1.

Tabla 1 Dosis equivalentes

Medicamento	Dosis equivalente por vía oral	Factor de conversión de morfina a otros	Equivalencia de vía oral / IV o SC
Codeína	100 mg	10	—
Morfina	10 mg	1	2,1
Oxycodona	5 mg	0,5	—
Hidromorfona	2 mg	0,2	2,1
Metadona	1 mg	0,2*	—
Fentanyl	—	90 mg de morfina =	25 mcg de fentanyl

- Para metadona el factor de conversión varía dependiendo de la dosis previa. Se debe ser muy cuidadoso en pacientes con dosis altas de morfina.
- Reduzca la dosis del nuevo opioide en 30% (recuerde que la exposición a estos medicamentos no produce tolerancia cruzada completa).
- Si el consumo previo de opioides es muy alto, o el paciente presenta alteración cognoscitiva, reduzca la dosis en un 50%.
- Formule dosis de rescate y controle el paciente con frecuencia.

TRATAMIENTO DE LA URGENCIA DOLOROSA

Pacientes con dolor severo (intensidad 10) que genere una respuesta sistémica y emocional importante.

- Considere administración subcutánea o intravenosa, morfina bolo de 3 mg.
- Controle durante 10 minutos el nivel de sedación (0–1) y frecuencia respiratoria (mayor de 10).
- Si no hay respuesta, repita el procedimiento hasta alcanzar una dosis máxima de 12 mg (4 bolos).

- Si obtiene analgesia adecuada (dolor 3/10 o menor), calcule la dosis acumulada o DOSIS DE CARGA y formule el 50% de la misma cada 4 horas, como DOSIS DE MANTENIMIENTO.
- Si es posible continuar el mantenimiento por vía oral, administre el 100% de la dosis de carga cada 4 horas.
- Determine si existe indicación para un tratamiento oncológico específico y en caso positivo, remita el paciente al grupo correspondiente.
- Si no hay respuesta, interconsulta a la UCP.

Indicación para analgésicos adyuvantes

Dolor neuropático

- En pacientes con disestesias dolorosas de tipo continuo, inicie amitriptilina, 10 a 20 mg/24 horas; reajuste de dosis 25 a 50% cada 72 horas hasta encontrar analgesia o efectos secundarios (sequedad de boca, visión borrosa, dificultad para la micción y sedación).
- En pacientes con dolor de predominio lancinante, carbamazepina 400 mg/ 24 horas o difenilhidantoina 300 mg/24 horas; realice controles paraclínicos de acuerdo con el medicamento utilizado.
- Si no hay respuesta o se presentan efectos secundarios severos, inicie gabapentin 300 mg/8 h. Evalúe analgesia contra costo antes de indicar reajuste de dosis.
- Si no hay respuesta, considere prueba terapéutica con opioides.

Metástasis óseas múltiples

- Haga un balance costo–beneficio de la radioterapia paliativa.
- Aplique los principios básicos de la Escalera Analgésica.
- Combine analgésicos con diferente mecanismo de acción (AINES/opioides/esteroides).
- Si no hay control del dolor una vez consideradas las anteriores opciones, presente al comité médico farmacológico la indicación para bifosfonatos.
- Inicie pamidronato 90 mg cada 3 semanas, de acuerdo con recomendaciones específicas de infusión y seguimiento.

DOLOR DE DIFÍCIL MANEJO

Paciente con dolor visceral o somático, severo (de 7/10), que no responde a la administración de opioides de nivel 3. Dolor neuropático que no responde a coanalgésicos ni a opioides de nivel 3.

- Hospitalización por un periodo mínimo de 24 horas.
- Evaluación de respuesta a opioides mediante técnica de titulación con analgesia controlada por el paciente (ACP), morfina o hidromorfona.
- Control del dolor con ACP relación dosis-efectos secundarios adecuada: Prescriba esquema de manejo ambulatorio basado en la dosis analgésica obtenida con ACP. Ajuste de acuerdo con la vía de administración elegida.
- Efectos secundarios incontrolables con morfina o hidromorfona durante fase de manejo ambulatorio, realice rotación a metadona con relación de dosis equianalgésica 5:1.

- No hay respuesta, presente en junta de decisiones para:
 - Combinación de vías alternas para administrar opioides
 - Administración intratecal de opioides y anestésicos locales
 - Procedimientos anestésicos neurodestruyentes
 - Procedimientos analgésicos neuroquirúrgicos

LECTURAS RECOMENDADAS

1. BRUERA E, NEUMANN CM. Cancer Pain. IASP Scientific Program Committee. An updated review: Pain 1999; 25-35.
2. BRUERA E, PEREIRA J, WATANABE S, BELZILE M ET AL. Opioid rotation in patients with cancer pain. Cancer 1995; 78:852-857.
3. DE STOUTZ N, BRUERA E, SUAREZ-ALMAZOR M. Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients. J Pain Symptom Manag 1995; 10: 378-384.
4. DELLEMUN P. Are opioids effective in relieving neuropathic pain? Pain 1999; 80:453-462.
5. EXPERT WORKING GROUP OF THE EUROPEAN ASSOCIATION FOR PALLIATIVE CARE. Morphine in cancer pain: modes of administration. BMJ 1996; 312:823-826.
6. FOLEY K. Pain assessment and cancer pain syndromes. En: Doyle D, Hanks GW, MacDonald N (Eds). Oxford Textbook of Palliative Medicine. Oxford. Oxford University Press, 1993.
7. FULFARO F, CASUCCIO A, TICOZZI C, RIPAMONTI C. The role of bisphosphonates in the treatment of painful metastatic bone disease: a review of phase III trials. Pain 1998; 78:157-169.
8. GANNON G. The use of methadone in the care of the dying. EJPC 1997; 4:152-158.
9. HEISKANEN T, KALSO E. Controlled-release oxycodone and morphine in cancer related pain. Pain 1997; 73:37-45.
10. INTURRISI CH, HANKS G. Opioid analgesic therapy. En: Doyle D, Hanks GW, MacDonald N. Eds. Oxford Textbook of Palliative Medicine. Oxford. Oxford University Press 1993.
11. JADAD AR, CARROLL D, GLYNN CJ, MOORE RA, McQUAY HJ. Morphine responsiveness of chronic pain: double-blind randomised crossover study with patient-controlled analgesia. Lancet 1992; 339:1367-1371.
12. LEVY M. Pharmacological treatment of cancer pain. N Engl J Med 1996; 335:1124-1132.
13. LINARES GIRALDO R, DÍAZ M, RODRIGUEZ R. Fentanyl transdérmico en el manejo del dolor por cáncer. Rev Colomb Anest 1997; 25:391-397.
14. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. Alivio del dolor y tratamiento paliativo en el cáncer. Organización Mundial de la Salud. Serie de Informes Técnicos 804. Ginebra, 1990.
15. PORTENOY RK. Adjuvant analgesics in pain management. En: Doyle D, Hanks GW, MacDonald N. Eds. Oxford Textbook of Palliative Medicine. Oxford. Oxford University Press, 1993.
16. RAWLINS M. Non-opioid analgesics, En: Doyle D, Hanks GW, MacDonald N. (Eds.). Oxford Textbook of Palliative Medicine. Oxford. Oxford University Press, 1993.
17. RIPAMONTI C, GROFF L, BRUNELLI C, POLASTRI D. ET AL. Switching from morphine to oral methadone in treating cancer pain: What is the equianalgesic dose ratio? J Clin Oncol; 1998, 16:321-322.

APENDICE 1

MANEJO DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS POCO COMUNES DE LOS OPIOIDES.

DEPRESION RESPIRATORIA: Paciente con nivel de sedación 2 (ver escala de evaluación), frecuencia respiratoria menor de 10 por minuto o períodos de apnea.

- Suspenda administración de opioides.
- Inicie O₂ por cánula nasal y controle continuamente al paciente.
- Revise accesos venosos.
- Administre naloxona 40 mg IV.
- Si no hay respuesta en 1 a 2 minutos, repita la dosis.
- Si se presenta respuesta (mejoría en el estado de conciencia y aumento de la frecuencia respiratoria), continúe O₂ y control permanente por un periodo de 4 horas si el paciente recibía opioides de liberación regular por vía oral, SC o IV.
- Si no hay respuesta o el paciente recibía opioides peridurales, metadona, TTS fentanyl o liberación programada; considere monitoreo continuo por 12 horas y traslado a UCI.

Escala de sedación para monitoría de depresión espiratoria:

0 = Paciente despierto y alerta.	No riesgo
1 = Somnoliento, con respuesta a la voz	Bajo riesgo
2 = Dormido, respuesta solo a estímulo táctil	Alto riesgo
3 = Sueño en horas normales	

Delirio – mioclonias - somnolencia:

- Descarte causa orgánica (metástasis, alteración hidroelectrolítica o metabólica).
- Inicie hidratación IV o SC, 100 ml / hora SSN 0.9%.
- Reduzca dosis de opioide entre un 25 y 50%.
- Si reaparece dolor y el paciente presenta sedación severa, adicione metilfenidato 5 mg /24 horas.
- Si reaparece dolor en un paciente agitado, considere clorpromacina o levopromacina.
- Si persisten mioclonias, considere el uso de clonazepan.
- Si no hay respuesta, realice rotación de opioide (oxicodona o metadona).

Estreñimiento refractario:

- Rotación de opioides a dosis equianalgésica
- Enemas evacuadores cada 4 a 7 días.
- Desimpactación fecal, si es necesario.
- Considere naloxona, 10 mg VO/día si el problema persiste

APENDICE 2

**ESCALAS UTILIZADAS EN LA EVALUACIÓN DE SÍNTOMAS
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

VISUAL ANALOGA

Síntoma
ausente

Síntoma que produce
máxima molestia



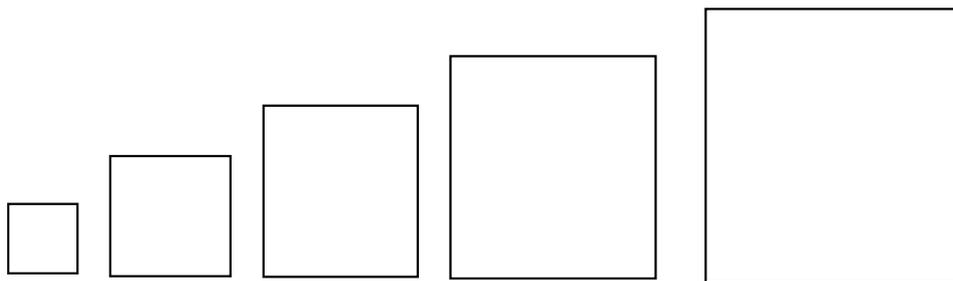
NUMERICA ANALOGA

Síntoma
ausente

Síntoma que produce
máxima molestia



ESCALA DE CINCO CUBOS¹



Mínima molestia

Máxima molestia

1. Modificado: Instituto Gustave Roussy. Villejuif, Francia

ANOREXIA - CAQUEXIA

ASPECTOS GENERALES

Los pacientes con cáncer avanzado presentan caquexia en el 60% de los casos y anorexia en el 85%, síntomas que incluso pueden ser más frecuentes que el dolor. La nutrición enteral o parenteral no ha mostrado resultados consistentes en cuanto a mejoría sintomática, la tolerancia a los tratamientos oncológicos, la supervivencia y, lo más importante, tampoco en la calidad de vida. Por lo tanto, el manejo de la anorexia y la caquexia del paciente con cáncer continúa siendo campo importante de los cuidados paliativos.

FISIOPATOLOGÍA

Desde el punto de vista fisiopatológico, este complejo de síntomas es el resultado de la acción de mediadores químicos liberados por el tumor y el efecto de otros factores comunes en el paciente con cáncer, tales como pérdida del gusto, disfagia, náusea crónica, obstrucción intestinal, trastornos depresivos y deterioro del estado de conciencia, que deben ser evaluados y corregidos dentro del plan de tratamiento.

CONSIDERACIONES PREVIAS AL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Diagnóstico y tratamiento de la causa de base (cuando sea posible)

- Metástasis cerebrales.
- Alteraciones hidroelectrolíticas.
- Obstrucción intestinal.
- Depresión.

Optimice el manejo de los factores asociados

- Náusea, vómito, estreñimiento.
- Cambie la consistencia, preparación y fraccionamiento de la dieta, de acuerdo con el estado y las preferencias del paciente (asesoría nutricional).
- En caso necesario, considere gastrostomía o enterostomía.

Explique al paciente y su familia:

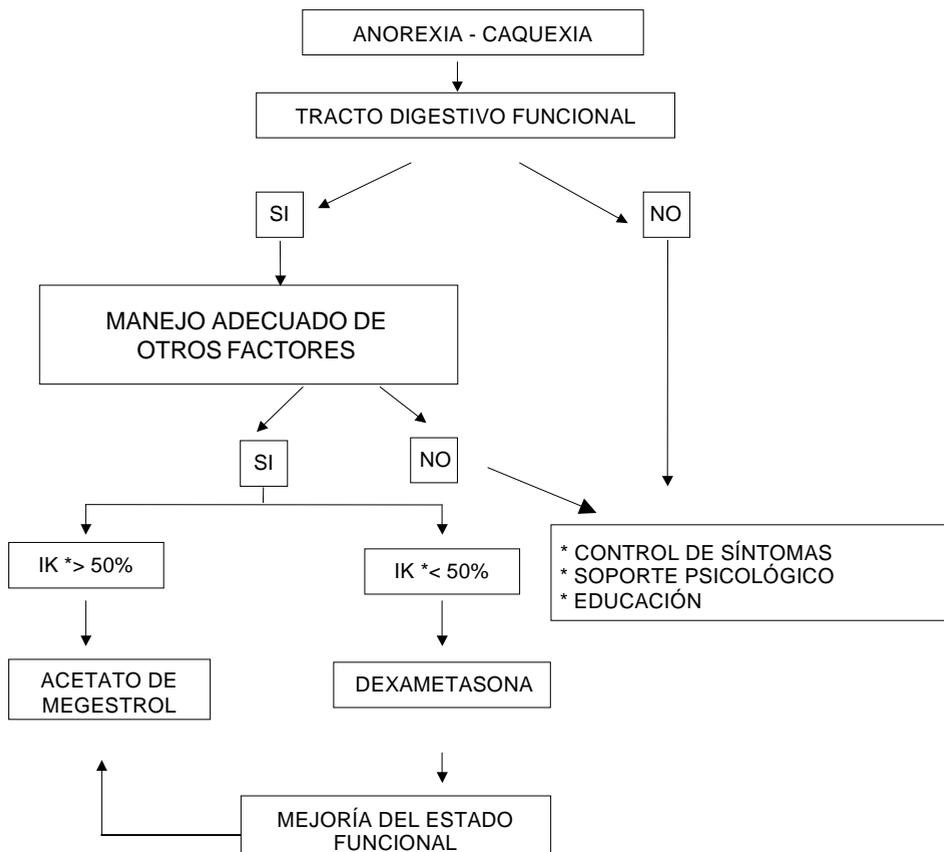
- La importancia de mantener al paciente integrado con los hábitos alimentarios de su familia.
- El efecto negativo en el bienestar del paciente cuando se le obliga a comer contra su voluntad.
- El costo elevado, en comparación con el escaso beneficio, de los suplementos nutricionales y de la nutrición parenteral.

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

- Dexametasona, 4 mg/día vía SC por dos semanas, en pacientes con deterioro severo del estado funcional.

- Acetato de megestrol, 160 a 480 mg/día, en pacientes con tracto digestivo normal y buen estado funcional. Utilizar con cuidado en pacientes con trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar

Algoritmo utilizado por la UCP -INC para el tratamiento de la anorexia-caquexia.



* IK = Índice de Karnofski

LECTURAS RECOMENDADAS

1. BRUERA E, FAINSINGER R. Clinical management of cachexia and anorexia. In: Doyle D, Hanks G, MacDonald N (Eds.) Oxford Textbook of Palliative Medicine. Oxford. Oxford University Press, 1993.
2. LOPRINZI CH, KUGLER J, SLOAN J, MAILLIARD J. ET AL. Randomized comparison of megestrol acetate versus dexametasona versus fluoxymesterone for the treatment of cancer anorexia/cachexia. J Clin Oncol 1999; 17:3299-3306.
3. WATANABE S, BRUERA E. Anorexia and cachexia, asthenia, and lethargy. En: Cherny N, Foley K (Eds). Pain and Palliative Care. Hematol Oncol Clin North Am 1996; 10:189-206.

PROTOCOLO PARA EL TRATAMIENTO PALIATIVO DE LA DISNEA

ASPECTOS GENERALES

La disnea se define como la sensación consciente y desagradable de dificultad para respirar. Es un síntoma subjetivo, con componentes físicos, psicológicos y sociales, que compromete seriamente la calidad de vida. Su incidencia aumenta en pacientes con cáncer de pulmón a un 82% y a medida que se aproxima la muerte, con frecuencia promedio de 70% en las últimas seis semanas de vida.

FISIOPATOLOGÍA

La sensación de disnea puede generarse por alteración de quimiorreceptores, receptores pulmonares y de los músculos respiratorios o del centro motor respiratorio.

El factor asociado que mejor predice su ocurrencia en el paciente con enfermedad terminal, es la presencia de compromiso pulmonar o pleural por enfermedad primaria o metastásica, debido a obstrucción de la vía aérea, alteración del intercambio gaseoso, compromiso del nervio frénico, con la consecuente parálisis del diafragma, o restricción por derrame pleural. También puede producirse por mecanismos asociados con la evolución de la enfermedad, como sucede en los pacientes debilitados y desnutridos, o ser causada por entidades no relacionadas con el cáncer.

Diagnóstico y tratamiento de la causa

El primer paso es establecer si existe la posibilidad de tratar la causa de base, para lo cual debe solicitarse inicialmente una radiografía de tórax.

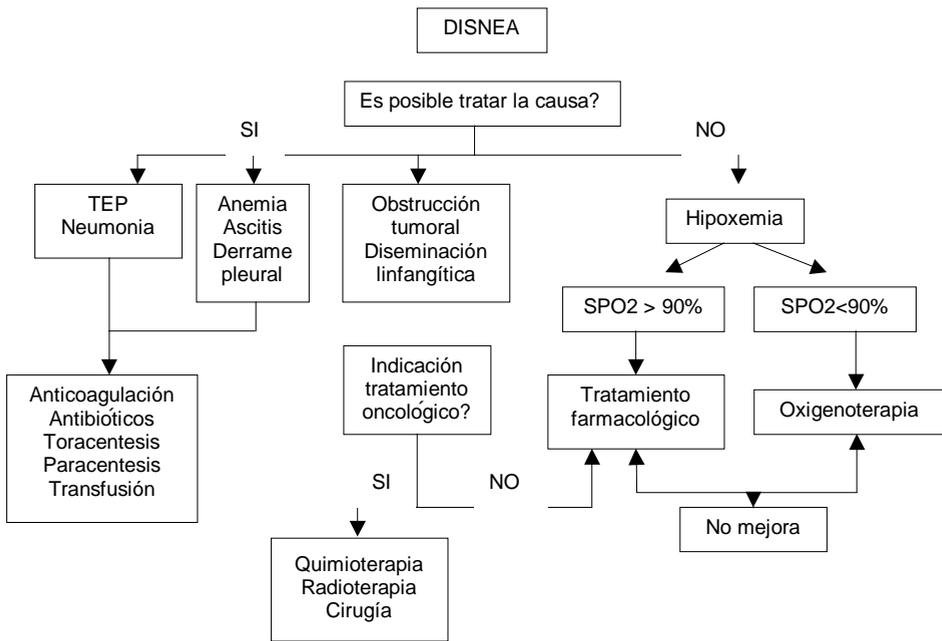
- Origen cardíaco y/o EPOC.
- Anemia.
- Procesos infecciosos (neumonía).
- Embolismo pulmonar.
- Derrame pleural.
- Ascitis a tensión.
- Obstrucción de origen tumoral.
- Diseminación pulmonar linfagítica.

Los derrames pleurales y la ascitis, deben drenarse cuando se consideran directamente asociados con el síntoma. En el primer caso, si el derrame se torna recidivante, la pleurodesis usualmente produce alivio prolongado, mientras que el paciente con ascitis, en general requiere paracentesis periódicas.

La indicación de un tratamiento antitumoral con fines paliativos dependerá del tipo de tumor y el estado funcional del paciente. Por ejemplo, en casos con obstrucción bronquial, la braquiterapia, cirugía láser y la colocación de "stents", pueden producir alivio sintomático, mientras que en el síndrome de vena cava superior y la linfangitis carcinomatosa, están indicadas la quimioterapia y la radioterapia.

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

- Oxígeno: está indicado en pacientes con hipoxemia, SPO_2 menor de 90% con aire ambiente (i.e., linfangitis carcinomatosa).
- Opioides: la morfina produce alivio de la disnea, con disminución de la frecuencia respiratoria y de la respuesta a la hipoxia; debe ser administrada precozmente, 5 mg/4 horas VO o SC, reajustando la dosis de acuerdo a las necesidades del paciente.
- Broncodilatadores: bromuro de ipatropio más fenoterol, por vía inhalada, concomitante con morfina; en caso de respuesta inadecuada, combinar beclometasona.
- Benzodiazepinas: en pacientes con agitación y ansiedad a pesar del uso de morfina, midazolam subcutáneo en bolos o por infusión continua.
- Si no hay respuesta con los métodos descritos, iniciar terapia con opioides vía inhalatoria, fentanyl o morfina.



LECTURAS RECOMENDADAS

1. AHMENDZAI S. Palliation of respiratory symptoms. In: Doyle D, Hanks G, MacDonald N (Eds.). Oxford Textbook of Palliative Medicine. Oxford. Oxford University Press, 1993, pp 349-377
2. DUDGEON DJ, ROSENTHAL S. Management of dyspnea and cough in patients with cancer. In: Cherny N, Foley K (Eds.). Pain and Palliative Care. Hematol/Oncol Clin North Am 1996; 10:157-169.

PROTOCOLO DE MANEJO PALIATIVO NÁUSEA Y VÓMITO

ASPECTOS GENERALES

La incidencia de náusea y vómito en pacientes con cáncer es del orden de 60%. Cuando estos síntomas se asocian con quimioterapia o radioterapia, su severidad aumenta, comprometiendo seriamente la calidad de vida y causando abandono del tratamiento en 3 a 19% de los pacientes.

Las condiciones clínicas asociadas con náusea y vómito son múltiples. Estímulos periféricos tan simples como olores y sabores desagradables, una dieta inadecuada, el efecto secundario de algunos medicamentos, especialmente los opioides, entidades complejas como alteraciones metabólicas, irritación u obstrucción gastrointestinal e hipertensión intracraneana y los tratamientos antitumorales, como la quimioterapia y la radioterapia abdominal, pélvica o mediastinal, son importantes factores causales.

FISIOPATOLOGIA

En la fisiopatología de la náusea y el vómito están implicados estímulos viscerales y del sistema nervioso central, en los que intervienen múltiples neurotransmisores tipo dopamina, 5 HT, histamina y acetilcolina. Esto explica la gran cantidad de causas desencadenantes, así como las múltiples opciones farmacológicas para tratar este complejo sintomático.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA CAUSA

- En lo posible, trate las patologías causales (obstrucción intestinal, hipertensión intracraneana, deshidratación, uremia e hipercalcemia).
- Elimine factores desencadenantes (olores, sabores, dieta inadecuada, etc.)
- Inicie medidas anti-reflujo y fraccione la dieta.
- Optimice el tratamiento profiláctico de los efectos secundarios de la quimioterapia y la radioterapia.
- Optimice el tratamiento de los efectos secundarios de opioides y otros fármacos utilizados para el control de síntomas (AINES, antidepresivos tricíclicos).
- Realice rotación de opioides si los considera como factor causal directo.

Manejo farmacológico

La selección de antieméticos depende del mecanismo causal predominante en cada caso.

1. Gastroparesia inducida por fármacos o secundaria a disautonomía intestinal asociada con cáncer o su tratamiento:
 - Metoclopramida 10 mg/6 horas y manejo concomitante del estreñimiento con bisacodilo o docusato.

- Si no hay respuesta, considere posibilidad de componente central e inicie antagonistas 5HT₃, según disponibilidad. Mantenga el régimen con laxantes.
2. Estímulo central zona gatillo: emesis retardada por quimioterapia, origen metabólico no reversible (uremia o cetosis en paciente con cáncer).
 - Antagonistas 5HT₃, según disponibilidad.
 - Si no hay respuesta, combine haloperidol, 1 a 2 mg/24 h o clorpromacina 25 mg/8 horas.
 3. Estímulo por aferentes viscerales: obstrucción intestinal, radioterapia abdominal, mucositis faríngea, metástasis hepáticas.
 - En casos de obstrucción intestinal, haloperidol, 1 a 2 mg /24h SC, más hioscina, 10 mg/8h SC. Si no hay respuesta, considere ciclo de dexametasona 8 mg/24h/10 días, o somatostatina, según disponibilidad.
 - Otros factores, metoclopramida 1 mg/kg; si se producen efectos secundarios, considerar antagonistas 5HT₃ o haloperidol.
 4. Estímulo a nivel vestibular: tumores del ángulo pontocerebeloso, vértigo, otitis media.
 - Clorpromacina, hidroxicina, 25 mg/8h.
 5. Estímulo a nivel del centro del vómito: hipertensión intracraneana.
 - Dexametasona 4 mg/SC cada 6 horas. Si no hay una respuesta adecuada, combinar haloperidol o hidroxicina.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. LITCHER I. Nausea and vomiting in patients with cancer. In: Cherny N, Foley K (Eds.). Pain and Palliative Care. Hematol/Oncol Clin North Am 1996; 10:207-220.
2. SIMON GA. Nausea and Vomiting. In: Doyle D, Hanks G, MacDonald N (Eds.). Oxford Textbook of Palliative Medicine. Oxford. Oxford University Press, 1993.

PROTOCOLO DE MANEJO PARA LOS TRASTORNOS EMOCIONALES EN CUIDADO PALIATIVO

ASPECTOS GENERALES

Actualmente se considera que el tratamiento de los trastornos emocionales relacionados con el cáncer avanzado y la fase terminal, tiene tanta importancia en cuanto a calidad de vida, como el control de síntomas. Algunas instituciones cuentan con el apoyo de un servicio de psiquiatría, lo cual sin duda es determinante para el diagnóstico y manejo adecuado. No obstante, en la mayoría de los casos no se presta suficiente atención a este problema. Ansiedad, delirio y depresión, están frecuentemente asociados con los estados avanzados de la enfermedad, el mal control del dolor y otros síntomas, la alteración de la imagen corporal y el debilitamiento físico progresivo.

FISIOPATOLOGÍA

Entre los factores más importantes asociados con alteración emocional durante el tratamiento del cáncer están los antecedentes de enfermedad mental y el abuso de alcohol o fármacodependencia.

Otras causas pueden estar relacionadas con la enfermedad y su tratamiento. Por ejemplo, tumores primarios y metástasis al SNC, patología gastrointestinal que altera la posibilidad de nutrición e hidratación, los esteroides y algunos agentes quimioterapéuticos, incrementan el riesgo de depresión y delirio. De igual forma, el tratamiento del dolor con altas dosis de opioides o el uso de benzodiazepinas, se asocia con delirio, sobre todo en los pacientes ancianos.

EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO

Delirio

Definición: Pacientes con alteración de la atención, la conciencia, la orientación en tiempo, lugar y persona, alucinaciones de tipo visual o auditivo (con menor frecuencia), puede presentarse con el aumento o la disminución de la actividad. El cuadro clínico se inicia lentamente y en general revierte al corregir la causa de base.

Tipo de delirio	Hiperactivo	Hipoactivo
Síntomas	Alerta, agitado Alucinaciones	Letárgico Somnoliento
Fisiopatología	Aumento del metabolismo Cerebral Reducción en la actividad del sistema GABA	Disminución metabolismo Cerebral Aumento del actividad del sistema GABA
Causas	Síndrome de abstinencia Benzodiazepinas Alcohol	Encefalopatía metabólica Intox por Benzodiazepinas

Descarte: Tumor primario o metástasis cerebral.
Encefalopatía metabólica (falla hepática).
Desequilibrio hidroelectrolítico o infección.
Efecto secundario de quimioterapia.
Toxicidad por opioides (Ver protocolo de manejo del dolor para tratamiento específico).

Tratamiento:

Los pacientes con delirio requieren evaluación y manejo psiquiátrico. Haloperidol, 0,5 a 1 mg cada 12 horas, es el medicamento más efectivo para mejorar los síntomas y la función cognoscitiva. Puede ser administrado por vía oral o SC.

Ansiedad

Definición: Pacientes con temor manifiesto a su enfermedad, que puede considerarse más allá de lo normal. Frecuentemente presentan síntomas como nerviosismo, sudor, temblor, palpitaciones, entumecimiento de extremidades e insomnio.

Descarte: Dolor no controlado.
Causa orgánica (Infarto, TEP, hipoxemia).
Toxicidad por fármacos que producen síntomas similares (esteroides, metoclopramida).
Síndrome de abstinencia, por fin de dosis o suspensión de opioides o benzodiacepinas.

Tratamiento:

- Mejore el nivel de información con respecto al diagnóstico, pronóstico y objetivos del tratamiento. Explique posibles efectos secundarios.
- En paciente con disnea o dolor mal controlados, inicie opioide de nivel 3. Reajuste dosis de acuerdo a respuesta.
- En casos refractarios, considere administración de oxígeno o la adición de midazolam, 0,5 a 1,0 mg/8 h, VO o SC.
- Si no existe causa aparente o hay ideas suicidas, remita al grupo de psiquiatría para diagnóstico del estado de ansiedad y tratamiento específico.

Depresión

Definición: Pacientes con sensación de malestar y minusvalía, afecto plano, desesperanza, aislamiento, llanto fácil. Con frecuencia presentan síntomas que pueden estar o no estar asociados con el cáncer: fatiga, insomnio, pérdida de apetito y pérdida de peso.

Descarte: Dolor no controlado.
Causa orgánica (hipotiroidismo, anemia, hipercalcemia).
Efecto secundario de quimioterapia (esteroides, interferon).
Otros medicamentos (metildopa, reserpina, propranolol, barbitúricos).

Tratamiento:

- Mejore el nivel de información con respecto al diagnóstico, pronóstico y objetivos del tratamiento. Explique posibles efectos secundarios.

- En paciente con dolor mal controlado, inicie manejo farmacológico.
- Remita al grupo de psiquiatría para diagnóstico y tratamiento específico.
- Seleccione un agente antidepresivo de acuerdo con el cuadro clínico:
Pacientes agitados, con insomnio o dolor neuropático, amitriptilina en dosis inicial 10 a 25 mg/24 h.
Pacientes con xerostomía, retención urinaria o estreñimiento severo, trazodone en dosis inicial de 50 mg/24h.
Paciente con arritmia cardíaca o alteraciones de conducción, fluoxetina, 10-20 mg/24h.
Pacientes letárgicos, hipoactivos, somnolientos o con sedación por opioides, metilfenidato 5 mg/24h.

Insomnio

Las alteraciones del sueño acompañan frecuentemente a los pacientes con cáncer, sin que pueda establecerse con precisión un factor causal.

Frecuentemente se asocia con un mal control del dolor nocturno. En la UCP del INC por ejemplo, la prevalencia de insomnio fue 64,9%, observándose mejoría proporcional al control del dolor. El tratamiento de otras alteraciones emocionales ya descritas está indicado en todos los casos cuando se considera relacionado con el síntoma; no obstante, nos parece útil recordar algunas de las medidas no farmacológicas utilizadas en su tratamiento:

- Informe acerca del “sueño normal” y su variación de persona a persona.
- Fijar un horario regular para acostada y levantada.
- Evitar dormir durante el día.
- Utilizar la cama para dormir, no para descansar.
- Se aconseja hacer ejercicios ligeros antes de acostarse.
- Evitar el consumo de café, té y líquidos con xantinas, desde la mitad de la mañana.
- Evitar consumir tabaco después de la comida.
- Mejorar el ambiente de sueño, evitando la luz excesiva y ruidos.

Terapias farmacológicas:

- Las benzodiazepinas de corta duración como alprazolam 0,5 mg o midazolam 7,5 mg, pueden reducir el tiempo de latencia, el despertar nocturno y prolongar el tiempo total de sueño. Es importante evaluar al paciente cada 10 días, en busca de efectos indeseables como ansiedad, alteración cognoscitiva e insomnio de rebote.
- Benzodiazepinas de larga duración de acción están contraindicadas, debido al riesgo de amnesia transitoria, falla cognitiva progresiva, sedación diurna, déficit motor, caídas y síndrome de abstinencia. Su asociación con opioides de Nivel 3 aumenta el riesgo.
- Los antidepresivos tricíclicos están indicados en trastornos depresivos asociados con insomnio, pero sus efectos anticolinérgicos limitan su uso.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. RODRÍGUEZ C, AMÉZQUITA A, RESTREPO MH Y COL. Prevalencia y control de síntomas al final de la vida en el Instituto Nacional de Cancerología. *Rev Colomb Cancerol* 1999; 2:5-12.
2. ROTH A, BREITBART W. Psychiatric emergencies in terminally ill cancer patients. In: Cherny N, Foley K (Eds.). *Pain and Palliative Care*. *Hematol/ Oncol Clin North Am* 1996; 10:235-259.
3. SMITH MJ, BREITBART WS, PLAU MM. A critique of instruments and methods to detect, diagnose, and rate delirium. *J Pain Sympt Manag* 1995; 10:35-77.

VARIOS

- Cirugía mínimamente invasora
- Normas para el manejo de casos contaminados en salas de cirugía
- Neutropenia febril post-quimioterapia (NFPQ)
- Profilaxis pre-quirúrgica
- Síndrome de lisis tumoral
- Soporte nutricional

CIRUGÍA MÍNIMAMENTE INVASORA

Los avances tecnológicos, especialmente en el campo de la electrónica, el desarrollo del instrumental cada vez más sofisticado y el ingenio y la destreza del cirujano, son los principales factores que han permitido la multiplicación del número de procedimientos posibles por técnicas mínimamente invasoras.

La oncología quirúrgica también se ha beneficiado de esta constante evolución. Es así como se encuentran ya descritos en la literatura un sinnúmero de procedimientos efectuados por medio de cirugía mínimamente invasora (CMI), para el diagnóstico, la clasificación (estadificación) y el tratamiento de neoplasias originadas en distintos órganos, que demuestran que muchos de los procedimientos quirúrgicos convencionales también pueden ser realizados por dicha técnica. Sin embargo, el fundamento de una buena práctica clínica no debe ser tan sólo la factibilidad de realizar un procedimiento específico utilizando una nueva técnica, sino también la conveniencia de este acto, la posibilidad que otros tengan de reproducirlo y los costos del mismo. Estos factores deben ser destacados cuando pretendemos definir cuál es la aplicación real que las distintas técnicas de CMI tienen en patología neoplásica.

La laparoscopia se ha convertido en una herramienta importante en el diagnóstico y clasificación de enfermedades neoplásicas al lado de técnicas como la tomografía computarizada (TAC), el ultrasonido, la resonancia magnética y otros estudios radiológicos y de medicina nuclear.

Todo método que permita efectuar un diagnóstico apropiado, una aproximación más adecuada al estado real de las neoplasias, un tratamiento efectivo o algún tipo de paliación, no deja duda acerca de su utilidad. Sin embargo, aún existen puntos de controversia que impiden ubicar a la CMI en un lugar incuestionable, especialmente en lo referente a su utilidad terapéutica.

Una de las áreas de mayor actividad, con estudios prospectivos randomizados, es la de la resección de colon y recto por laparoscopia. A pesar de que la mayoría de grupos de CMI del mundo insiste en que con esta modalidad quirúrgica no se están violando los principios oncológicos, que el tipo de cirugía y disección ganglionar es comparable con las técnicas convencionales y que la morbilidad no es mayor, falta aún el examen del tiempo que permitirá determinar indicaciones precisas, diferencia en cuanto a respuesta inmunológica y metabólica, complicaciones como, por ejemplo, implantes tumorales en los puertos de entrada, así como la comparación de tasas de supervivencia.

La CMI hoy es considerada una herramienta efectiva para el diagnóstico y estadificación de neoplasias malignas. Permite obtener información adicional a la que brindan los métodos diagnósticos no invasores, especialmente cuando se combina con ultrasonografía endoscópica y/o laparoscópica. Es una alternativa menos invasora que la laparotomía y permite disminuir el número de laparatomías innecesarias, hecho demostrado por cifras más altas de resecabilidad en pacientes sometidos a laparoscopia y/o toracoscopia diagnóstica y clasificación. Por otra parte, los abordajes mínimamente invasores permiten la práctica de algunos procedimientos paliativos tales como derivaciones gastro-yeyunales, bilio-entéricas, y colostomías, entre otros.

En términos generales se puede afirmar que la estadificación preoperatoria está indicada sus resultados puedan alterar el plan terapéutico. Es así como, cuando estamos

tratando, por ejemplo, un carcinoma de colon, la estadificación laparoscópica pierde importancia, debido a que en el manejo del cáncer de colon siempre existe una opción quirúrgica, ya sea con fines curativos o para aliviar el sangrado o la obstrucción. Por otra parte, los carcinomas de esófago, estómago y páncreas, en muchas ocasiones irresecables, se benefician de todo método que brinde más información acerca del estado de la enfermedad, antes de intentar un procedimiento quirúrgico.

Debido a que la experiencia en el tratamiento de tumores malignos aún es limitada y no hay suficientes estudios de tipo prospectivo, randomizado, como tampoco con seguimiento a largo plazo, es recomendable que aquellos pacientes con neoplasias malignas sometidos a tratamientos con técnicas de CMI, sean incluidos en protocolos estrictos de investigación y sean intervenidos siguiendo un protocolo estricto con una técnica quirúrgica depurada por parte de cirujanos experimentados con adiestramiento apropiado evitando especialmente la manipulación y ruptura tumoral.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. BOGEN GL, MANCINO AT, SCOTT-CONNOR CEH. Laparoscopy for staging and palliation of gastrointestinal malignancy. *Surg Clin North Am.* 76:557, 1996.
2. CALLERY MP, STRASBERG SM, DOHERTY G, ET AL. Staging laparoscopy with laparoscopic ultrasonography: optimizing resectability in hepatobiliary and pancreatic malignancy. *J Am College Surg* 185:33-39, 1997.
3. CONLON KC, DOUGHERTY E, KLIMSTRA D.C. ET AL. The value of minimal access surgery in the staging of patients with potentially resectable peripancreatic malignancy. *Ann Surg* 223:134-140, 1996.
4. CHAUX CF, DIAZ JE, ROMO W. Cáncer gástrico. estadificación laparoscópica. *Rev Col Cirugía* 12:278, 1997.
5. FLESHMAN JW, NELSON H, PETERS WR, ET AL. Early results of laparoscopic surgery for colorectal cancer. retrospective analysis of 372 patients treated by clinical outcomes of surgical therapy (cost) study group. *Dis Col Rectum* 39 (10 suppl):S53-8, 1996.
6. FLESHMAN JW, WEXNER S.D, ANVARIA M. ET AL. Laparoscopic vs open abdominoperineal resection for cancer. *Dis Colon Rectum* 42:930-939, 1999.
7. FUHRMAN GM, OTA D. Laparoscopic intestinal stomas. *Dis Colon Rectum* 37:444-449, 1994.
8. KRASNA MJ, FLOWERS JL, ATTAR S, ET AL. Combined thoracoscopic/laparoscopic staging of esophageal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 111:800-806, 1996.
9. LEUNG KL, YIU RY, LAI PB, ET AL. laparoscopic assisted resection of colorectal carcinoma: Five-year Audit. *Dis Colon Rectum* 42:327-332, 1999.
10. MARTÍNEZ-SERNA T, FILIPI CJ. Endoluminal surgery. *World J Surg.* 23:368-377, 1999.
11. MELOTTI G, TAMBORRINO E, LAZZARETTI M, ET AL. Laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Semin Surg Oncol* 16:332-336, 1999.
12. NDUKA CC, MONSON JRT, MENZIES-GOW N, ET AL. Abdominal wall metastases following laparoscopy. *Br J Surg* 81:648-652, 1994
13. PEARLSTONE DB, FEIG BW, MANSFIELD PF. Port site recurrences after laparoscopy for malignant disease. *Semin Surg Oncol* 307-312, 1999.
14. ROMIJN MG, OVERHAGEN VAN H, SPILLENAAR EJ, ET AL. Laparoscopy and laparoscopic ultrasonography in staging of oesophageal and cardiac carcinoma. *Br J Surg* 85:1010-1012, 1998.
15. SALKY BA, EDEY M. Laparoscopic pancreatectomy. *Surg Clin North Am* 76:539, 1996.

16. SCHIRMER BD. Laparoscopic colon resection (Review). *Surg Clin North Am* 76:571-583, 1996.
17. SIPERSTEIN AE, ROGERS SJ, HANSEN PD, ET AL. Laparoscopic thermal ablation of hepatic neuroendocrine tumor metastases. *Surgery* 122:1147-1155, 1997.
18. STEIN HJ, KRAEMER SJ, FEUSSNER H, ET AL. Clinical value of diagnostic laparoscopy with laparoscopic ultrasound in patients with cancer of the esophagus or cardia. *J Gastrointest Surg* 1:167-173, 1997.
19. SUGARBAKER DJ, JAKLISTSCH MT, LIPTAY MJ. Thoracoscopic staging and surgical therapy for esophageal cancer. *Chest* 107:218s-223s, 1995.
20. SWANSTROM LL, HANSEN P. Laparoscopic total esophagectomy. *Arch Surg* 132:943-947, 1997.
21. WATANAPA P, WILLIAMSON RCN. Surgical palliation for pancreatic cancer: developments during the past two decades. *Br J Surg* 79:8-20, 1992.
22. WATT I, STEWART I, ANDERSON D, ET AL. Laparoscopy, ultrasound and computed tomography in cancer of the oesophagus and gastric cardia. A prospective comparison for detecting intra-abdominal metastases. *Br J Surg* 76:1036-1039, 1989.

NORMAS PARA EL MANEJO DE CASOS CONTAMINADOS EN SALAS DE CIRUGÍA

OBJETIVO GENERAL

Brindar protección al paciente con enfermedad oncológica con algún tipo de infección, prevenirla en aquellos susceptibles de adquirirla, y controlar el riesgo de exposición al personal que labora en el quirófano mediante el uso de técnicas de desinfección adecuadas y específicas dentro del área, en los diferentes momentos del proceso quirúrgico.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Prevenir la diseminación de agentes patógenos a través del equipo, instrumental y personal que labora en la sala de cirugía cuando se presenten casos contaminados.
2. Proveer al personal usuario de la sala de cirugía de los principios básicos a considerar para evitar la proliferación de microorganismos en las diferentes etapas del procedimiento quirúrgico y prevenir la contaminación cruzada.

Definición de caso contaminado

Se considera caso contaminado cuando existe una o más de las siguientes condiciones:

- Presencia de pus franca.
- Incisión y drenaje de abscesos.
- Apendicitis o colecistitis perforadas.
- Desbridamiento de quemaduras y heridas infectadas.
- Osteomielitis.
- Tétanos, gangrena gaseosa, celulitis o fascitis necrotizante.
- TBC activa.
- Hepatitis.
- SIDA.
- Cualquier procedimiento quirúrgico donde haya diagnóstico clínico de infección purulenta.

RECOMENDACIONES

Antes del procedimiento

Cuando se tiene previo conocimiento de que la cirugía es contaminada, se realizará lo siguiente:

1. La enfermera jefe de salas debe comunicar a la instrumentadora y a la enfermera circulante que el procedimiento quirúrgico a iniciarse es contaminado y debe supervisar que se tomen todas las medidas de precaución establecidas.

2. Colocar un aviso en la puerta del quirófano que diga "contaminado".
3. Todo el instrumental que se requiera debe estar disponible en el quirófano al inicio de la cirugía, para evitar la salida de personal una vez comenzado el procedimiento. Aquellos equipos que no se utilizarán se deben retirar de la sala.
4. Las personas que van a participar en el procedimiento deben llevar doble juego de ropa de Mayo, incluyendo gafas protectoras.
5. Las auxiliares deben diluir hipoclorito de sodio a 5.000 p.p.m. en los frascos de aspiración y en recipientes para el instrumental contaminado. Para ello deben utilizar la tabla de dilución del protocolo de manejo de hipoclorito de sodio al 13%.
6. Se debe disponer de una auxiliar fuera de la sala para el suministro de elementos que se requieran durante la intervención en casos imprevistos.
7. Todo el personal debe cumplir estrictamente las normas universales de bioseguridad.

Durante el procedimiento

1. Reducir al mínimo el número de personas que van a participar en el procedimiento, al igual que el número de equipos y materiales. Utilizar en lo posible elementos desechables.
2. El personal debe permanecer dentro del quirófano durante todo el procedimiento.
3. La puerta del quirófano debe permanecer cerrada durante toda la cirugía.
4. Cuando se requiera un elemento adicional durante el procedimiento, la auxiliar debe solicitarlo a su compañera que se encuentra fuera de la sala.
5. El material contaminado debe manipularse con extremo cuidado para disminuir la posibilidad de contaminación y se debe depositar en la bolsa roja o en el recipiente para material cortopunzante, según el caso.
6. Si se toman muestras para laboratorio, éstas deben ir debidamente rotuladas, en un recipiente cerrado herméticamente, el cual debe introducirse en una bolsa plástica sellada. Las muestras para cultivo deben enviarse rápidamente al laboratorio. Aquellas que se obtienen por aspiración con jeringa y de la cual se requiere estudio para anaerobios, se debe extraer el máximo de aire y posteriormente doblar la aguja, utilizando cuidadosamente las normas y técnicas de bioseguridad.

DESPUÉS DEL PROCEDIMIENTO

1. Antes de salir de la sala todo el personal que participó en el procedimiento debe quitarse el segundo juego de ropa de Mayo y dejarlo en la sala. Posteriormente deben bañarse y cambiarse de ropa.
2. La instrumentadora debe separar el instrumental quirúrgico en recipientes diferentes, ambos con dilución de hipoclorito de sodio a una concentración de 5000 p.p.m. durante 30 minutos. Transcurrido este tiempo se saca el instrumental y se lava con agua y jabón.
3. Después de lavar y desinfectar el material, éste debe envolverse en campo limpio, marcarlo como "contaminado" y enviarlo inmediatamente a la central de esterilización.

4. La auxiliar debe recoger la ropa utilizada y depositarla en una bolsa roja debidamente rotulada como "ropa contaminada".
5. Los drenajes obtenidos en la succión o cualquier otro líquido deben inactivarse con hipoclorito de sodio a 5000 p.p.m. durante 30 minutos, en recipiente tapado, para posteriormente desechar su contenido en el cuarto de trabajo sucio. El recipiente utilizado debe desinfectarse con hipoclorito de sodio a 5000 p.p.m. colocarlo nuevamente en una bolsa rotulada "contaminado" y enviarse a la central de esterilización.
6. Los desechos deben clasificarse en su respectiva bolsa de color, sellarla y marcarla como "contaminada". En éste tipo de cirugía no deben existir desechos reciclables.

Desinfección del quirófano

1. La auxiliar de enfermería realizará la desinfección terminal con hipoclorito de sodio a 500 p.p.m. durante 30 minutos a todos los equipos que no pueden ser retirados de la sala, como lámparas, mesa de cirugía, máquina de anestesia etc, incluyendo sus soportes.
2. El personal de oficios generales llevará a cabo la limpieza de pisos y paredes con agua y jabón y posteriormente realizará desinfección con hipoclorito de sodio al 25% a una concentración de 500 p.p.m., durante 30 minutos. Si hay contaminación con líquidos de precaución universal, la limpieza se realizará con hipoclorito de sodio al 25% a una concentración de 5000 p.p.m.
3. Una vez finalizado el procedimiento de limpieza y desinfección de la sala en forma minuciosa y conforme a las concentraciones e indicaciones dadas, la sala de cirugía quedará disponible para su utilización inmediata con cualquier tipo de cirugía.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. Carbonell M. Protocolo para manejo de casos contaminados en salas de cirugía. En: Protocolos. Comité de infecciones del Hospital Universitario Ramón González Valencia ESE. Bucaramanga. 1993.
2. Correal P, Guzmán F, Ramírez J, González N. Manejo de casos contaminados. En: Salas de Cirugía Hospitalaria. Manual de Procedimientos. Patiño JF, Guzmán F, González N, Baptiste S. Fundación Santa Fe de Bogotá. Departamento de Cirugía. 1995.

NEUTROPENIA FEBRIL POST- QUIMIOTERAPIA (NFP-Q)

Fiebre	Una toma de temperatura $\geq 38,3^{\circ}$ C. Temperatura $\geq 38^{\circ}$ C sostenida durante una hora.
Neutropenia	Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) < 500 cel/mm ³ o ≤ 1000 cel/mm ³ con disminución predecible a ≤ 500 cel/mm ³ .
Bajo riesgo	Paciente clínicamente estable con RAN > 100 cel/mm ³ .
Alto riesgo	Paciente clínicamente inestable, mucositis severa y RAN < 100 cel/mm ³ .

Clasificación del riesgo en pacientes con NFP-Q

Grupo 1	Paciente hospitalizado. Generalmente con malignidad hematológica o trasplante de médula ósea. Morbilidad de 35%, mortalidad de 13%. ALTO RIESGO.
Grupo 2	Paciente ambulatorio con comorbilidad concurrente (hipotensión, disfunción orgánica, sangrado no controlado, alteración del estado mental, etc.). Complicaciones serias en el 40% y mortalidad del 12%. ALTO RIESGO.
Grupo 3	Paciente ambulatorio sin comorbilidad, pero con enfermedad maligna progresiva y no controlada. Morbilidad 25% y mortalidad 12%. RIESGO MODERADO A ALTO.
Grupo 4	Pacientes ambulatorios con respuesta a su enfermedad maligna, sin comorbilidad. Corresponden al 30-40% de todos los pacientes. Presentan complicaciones serias en el 3%, sin mortalidad asociada a infección. BAJO RIESGO.

EVALUACION DEL PACIENTE

Historia clínica

- Anamnesis que incluya fecha, tipo y última dosis de quimioterapia.
- Examen físico con énfasis en la búsqueda de las principales localizaciones de la infección: tracto respiratorio superior, tracto respiratorio inferior, tejidos blandos, tracto gastrointestinal (principalmente abscesos peri-rectales) y tracto urinario.

Exámenes paraclínicos

- Siempre solicitar:
 - Cuadro hemático completo, transaminasas, BUN y creatinina, electrolitos y urianálisis.
 - Hemocultivos seriados: 2 botellas para gérmenes comunes (uno a través de catéter, si hay catéter central o implantado) y una botella para hongos.

- Según indicación:
 - Urocultivo: análisis de orina anormal o sonda vesical.
 - Radiografía de tórax, Radiografía de senos paranasales, punción lumbar, ecografía abdominal, hepática o renal, TAC abdominal.

Seguimiento

- Recordar que aún en infección localizada y con germen aislado, la temperatura puede permanecer elevada hasta por 5 días. Por lo tanto, evaluar conjuntamente el grado de elevación de la temperatura y el estado clínico del paciente.
- Realizar examen físico completo todos los días.
- No se debe realizar tacto rectal, aún bajo sospecha de absceso peri-rectal. Solo considerar su realización cuando se sospeche absceso isquiorectal sin signos externos.

TERAPIA ANTIBIÓTICA

Para un tratamiento anti-infeccioso más adecuado se recomienda:

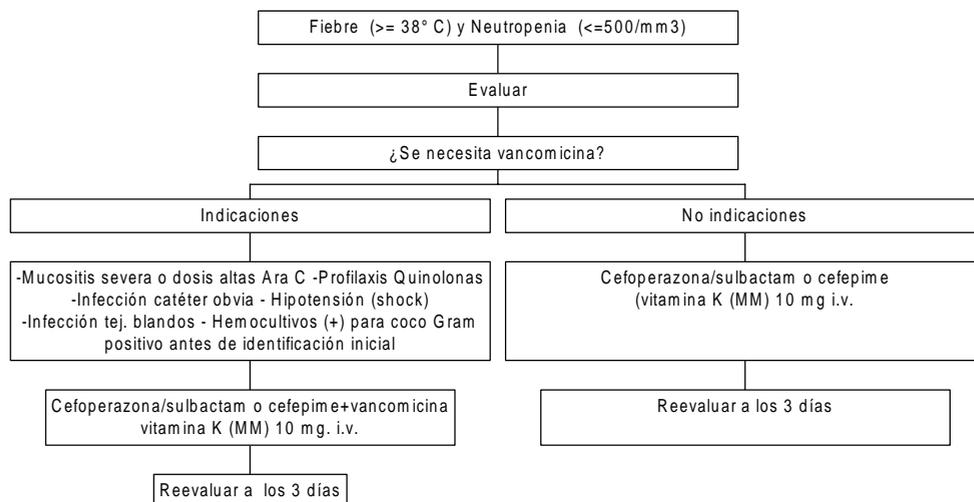
1. Conocer los microorganismos aislados en pacientes con NFP-Q de la Institución (tabla 1).
2. Conocer la localización más frecuente del proceso infeccioso en los pacientes con NFP-Q (tabla 2).
3. Administrar los antibióticos a sus dosis máximas.
4. Los aminoglucósidos deben administrarse en duoterapia por un máximo de 7 días, exceptuando los casos de infección por *Pseudomona aeruginosa*, cuando se administrará hasta por 14 días. Recordar que no se deben formular nuevamente en los siguientes 6 meses.
5. Si hay evidencia de compromiso del tracto GI bajo, adicionar antibiótico anti-anaerobicida cuando se utilizan cefalosporinas de 3ª a 4ª generación, no siendo necesario cuando se da tratamiento con cefoperazona/sulbactam o imipenem.
6. Siempre administrar vitamina k (Fitomenodiona) 10 mg IV por cada semana de antibióticos de amplio espectro.

Tabla 1. Distribución de microorganismos aislados durante episodios de neutropenia febril post-quimioterapia en pacientes del Instituto Nacional de Cancerología

Microorganismo	Frecuencia(%) 1998	Frecuencia(%) 1999
<i>Escherichia coli</i>	6,2	18,75
<i>Staphylococcus aureus</i>	8,8	10
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	9,7	7,5
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	2,6	6,25
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5,3	5
Otros (incluye <i>B. fragilis</i>)	15,2	6,25
Cultivo Negativo	52,2	45

Tabla 2. Localización de la infección al momento del diagnóstico de neutropenia febril postquimioterapia en pacientes del Instituto Nacional Cancerología. (1998-1999)

Localización de la Infección	Frecuencia (%)
Tracto respiratorio bajo	17,3
Tracto respiratorio alto	13,5
Tracto gastrointestinal (incluye absceso perirectal)	11,5
Tracto urinario bajo	9,6
Tejidos blandos	4,0
Asociada a catéter	1,9
Ningún foco	34,6

Antibiótico empírico inicial**Figura 1 Neutropenia febril post-quimioterapia**

1. **Cefoperazona/sulbactam** 3.0 gr IV, c/12 horas.

o

2. **Cefepime** 2 gr IV, c/12 horas.

Se administrará VANCOMICINA inicial sólo en los siguientes casos

- Paciente que recibió dosis altas de citarabina o con mucositis severa.
- Paciente con catéter venoso implantado o central.
- Paciente que inicia la neutropenia febril en shock séptico.

- Paciente con infección de tejidos blandos.
- Paciente que recibió ciprofloxacina u ofloxacina en los 15 días previos.
- Paciente con hemocultivo positivo para cocos Gram positivos, antes de identificación inicial.

3. Vancomicina 1 gr IV c/ 12 horas

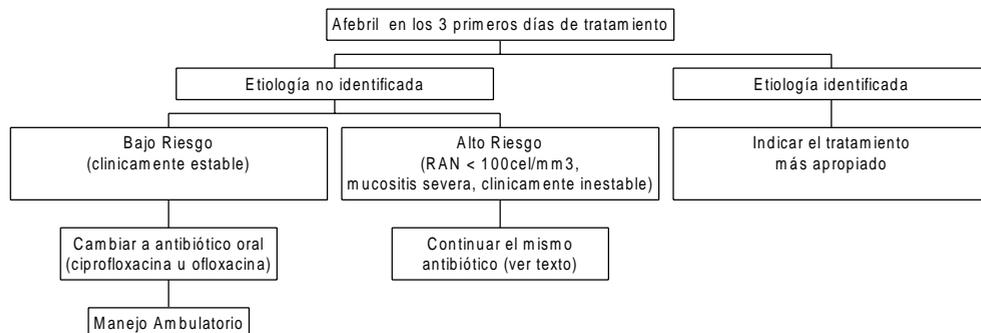
o

Teicoplanina 12 mg/kg c/12 horas y luego 10 mg/kg/día.

A las 72 horas se evaluará la continuación o suspensión de la vancomicina o teicoplanina:

- Se continuará en los siguientes casos con hemocultivos negativos para cocos Gram positivos: mucositis severa, shock séptico, infección de tejidos blandos.
- Se continuará cuando al menos 2 de 2 hemocultivos son positivos para *Staphylococcus epidermidis*, sólo sensible a glicopéptido o al menos 1 de 2 hemocultivos es positivo para *Staphylococcus aureus*, solo sensible a glicopéptido.
- Se suspende: si los hemocultivos son negativos para *Staphylococcus aureus* o *Staphylococcus epidermidis* y no se cumplen los criterios descritos previamente o siendo positivos a dichos microorganismos, éstos son sensibles a otros antibióticos.

Fig. 2 Manejo de paciente afebril los 3 primeros días de tratamiento



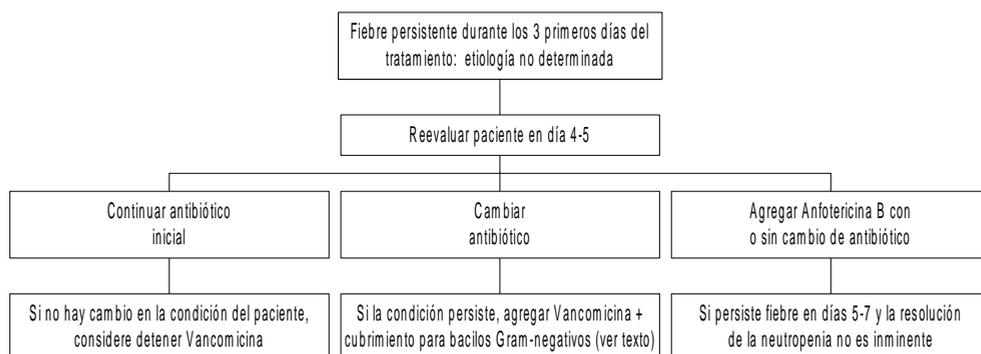
Paciente afebril a los 3 días, con identificación de microorganismo o localización de la infección

- Cambio a antibiótico más específico.
- Dar tratamiento acorde con el sitio de focalización de la infección.
- Paciente de alto riesgo: RAN <100 cel/mm³, mucositis severa o con inestabilidad hemodinámica, continuar con igual esquema con antibiótico de amplio espectro.
- Paciente estable con microorganismo aislado sensible a quinolonas cambiar a terapia oral, considerar el manejo ambulatorio si el RAN >100 cel/mm³ (paciente de bajo riesgo).
- Ciprofloxacina 750 mg c/12 horas
- u
- Ofloxacina 400 mg c/12 horas

Paciente afebril a los 3 días, sin identificación de microorganismo ni focalización de la infección.

- Continuar esquema antibiótico hasta completar 7 días y luego cambiar a ciprofloxacina u ofloxacina, a dosis previamente mencionadas.

Fig. 3 Tratamiento de pacientes con fiebre persistente después de 3 días de tratamiento y sin etiología identificada



Paciente febril a los 3 días, sin evidencia de progresión de la enfermedad, en terapia combinada con aminoglucósido y/o vancomicina.

- Continuar con aminoglucósido hasta completar 5 días, suspender Vancomicina si no hay microorganismo aislado.

Paciente febril a los 3 días, con evidente progresión de la enfermedad, con monoterapia y vancomicina desde el inicio, sin microorganismo aislado ni localización de la infección.

- Suspender la vancomicina.
- Adicionar amikacina 15 mg/kg c/24 horas. Ajustar según función renal. Dar por un máximo de 7 días.

Paciente febril a los 3 días, con evidente progresión de la enfermedad, sin vancomicina desde el inicio, en terapia combinada con aminoglucosido, sin microorganismo aislado ni localización de la infección.

- Adicionar vancomicina o teicoplanina a las dosis mencionadas previamente.

Paciente febril a los 3 días, con evidente progresión de la enfermedad, en duoterapia con aminoglucósido, y con vancomicina desde el inicio, sin microorganismo aislado ni localización de la infección.

- Suspender vancomicina.
- Continuar aminoglucósido, según recomendación previa y a las dosis anotadas.
- Suspender cefalosporinas.
- Iniciar imipenem 500 mg IV, c/6 horas.

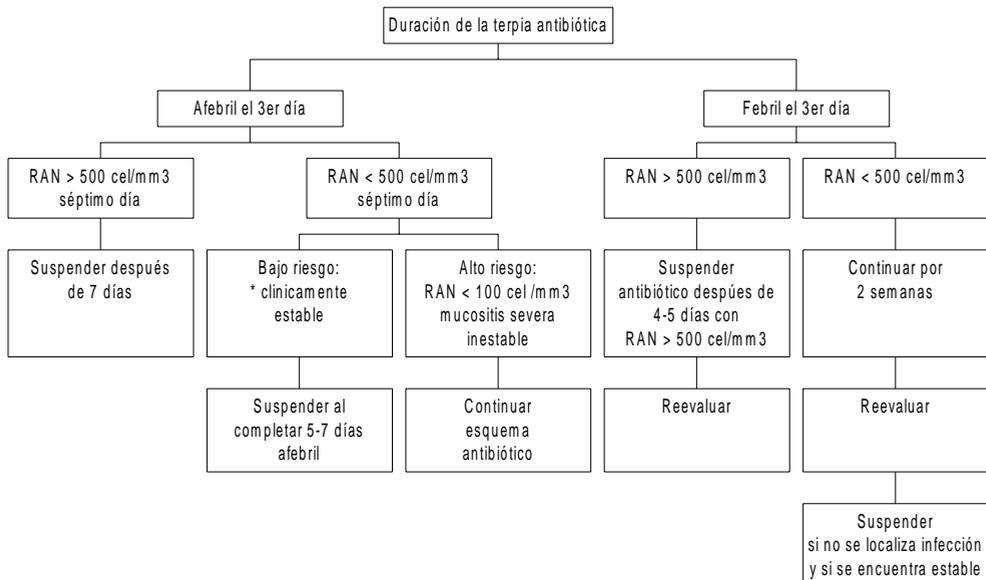
Paciente febril al 5° día, con evidente progresión de la enfermedad.

- Iniciar anfotericina B:
1 mg diluido en 100 cc DAD 5%, en infusión de 30 minutos.
- Si no hay reacción alérgica, continuar a 0,5 mg/kg, diluida en 500 cc DAD 5% en infusión de 4 horas. Continuar con dosis de 0,7-1 mg/kg/día.
- Mantener bien hidratado al paciente. Administrar SSN, según tolerancia cardiovascular, a razón de 100-120 ml/hora.
- Si hay reacción alérgica, premedicar con meperidina 25-50 mg IV.
- Uroanálisis diario, para determinar densidad urinaria.
- Creatinina/ BUN y electrolitos c/48 horas.
- Se continuará anfotericina B hasta completar 2 semanas de tratamiento, si no se identifica microorganismos o lesiones compatibles con infección micótica.
- Iniciar o cambiar a fluconazol solamente cuando se identifica microorganismo susceptible, a dosis de 400 mg IV cada/12 horas.
- En candidiasis oral asociada a mucositis o esofagitis por *Candida albicans*: Fluconazol suspensión 400 mg VO, cada/12 horas el primer día y continuar con 400 mg VO, cada/24 horas.

Paciente febril con recuento absoluto de neutrofilos $>500\text{cel}/\text{mm}^3$, recibiendo antibióticos de amplio espectro, considerar infecciones micóticas profundas o infecciones virales.

Si no hay evidencia de infección bacteriana suspender todos los antibióticos.

Fig. 4 Duración de la terapia antibiótica



Todo paciente con leucemia mieloide aguda en el momento del inicio de la neutropenia febril se le administrará Fluconazol 400 mg VO c/12 horas.

Los pacientes que tienen infección micótica confirmada, se le inicia antimicóticos con el siguiente episodio de neutropenia febril.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. Guidelines for use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Inf Dis* 1997; 25:551-73.
2. HUGHES WT, ARMSTRONG D, BODEY GP ET AL. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *J Infect Dis* 1990; 161:381-396.
3. INTERNATIONAL ANTIMICROBIAL THERAPY PROJECT GROUP (EORTC). *J Infect Dis* 1978; 137:14-29.
4. KENETH VI, ROLSTON E, RUBENSTEIN F. Early empiric antibiotic therapy for febrile neutropenic patients at low risk. *Inf Dis Clin North Am* 1996; 10(2): June 223-237.
5. PIZZO PA, ROBICHAUD KJ, WESLEY R ET AL. Fever in the pediatric and young adult patient with cancer. *Medicine* 1982; 61:153-165.
6. SICKLES EA, GREEN WH, WIERNIK PH. Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. *Arch Intern Med* 1975; 135(5): 715-719.
7. WALSH T, HIEMENZ J AND ANAISSIE E. Recent progress and current problems in treatment of invasive fungal infections in neutropenic patients. *Inf Dis Clin of North Am* 1996; 10(2):365-395.
8. YOUNG L. Empirical antimicrobial therapy in neutropenic host. *N Engl J Med* 1986; 315:580-581.

PROFILAXIS PRE-QUIRÚRGICA

La infección de la herida quirúrgica se define como la complicación séptica que ocurre a nivel de la incisión operatoria, entre la piel y los tejidos blandos profundos.

Los CDC (Centers for Disease Control) de los Estados Unidos propusieron el concepto y el término de infección del sitio operatorio (ISO), para designar la complicación séptica que se puede presentar a raíz de un procedimiento operatorio y se clasifica en tres categorías:

- 1- ISO incisional superficial, que afecta la piel y los tejidos subcutáneos.
- 2- ISO incisional profunda, que afecta los tejidos blandos profundos.
- 3- ISO de órgano/espacio, que afecta áreas anatómicas diferentes de la incisión misma pero que fueron manipulados o incididos durante la operación. Incluye el espacio residual luego de la resección de un órgano (órgano/espacio).

La infección postoperatoria de la herida sigue siendo la principal causa de morbilidad en el paciente quirúrgico. Actualmente, en hospitales generales se aceptan como estándar, tasas de infección de 1-2% en operaciones limpias y de 3-5% en operaciones limpias-contaminadas (Meakins 1998). Sin embargo, en pacientes de edad avanzada o en pacientes inmunodeprimidos, incluyendo pacientes con cáncer, usualmente estas tasas son mayores.

Clasificación de la herida quirúrgica

Herida limpia

Cirugía electiva con herida cerrada primariamente, sin penetración en cavidades normalmente colonizadas (tractos gastrointestinal, respiratorio o genitourinario), sin rompimiento de la asepsia durante el acto quirúrgico, sin hallazgo de inflamación aguda. La tasa de infección debe ser $\leq 2\%$.

Herida limpia contaminada

Cirugía electiva o no electiva, que de otra forma es limpia, con abertura controlada de una cavidad normalmente colonizada (tractos GI, respiratorio y genitourinario), mínima ruptura de la asepsia, reintervención dentro de los 7 días siguientes a la operación primaria, a través de una incisión limpia, exploración negativa a través de piel intacta. La tasa de infección debe ser $\leq 5\%$.

Herida contaminada

Inflamación aguda no purulenta, ruptura mayor de la asepsia durante el acto quirúrgico, derramamiento del contenido de víscera hueca, trauma penetrante de <4 horas, herida crónica abierta. La tasa de infección debe ser 10-20%.

Herida sucia

Hallazgo de material purulento o drenaje de absceso, perforación quirúrgica de una cavidad del cuerpo, trauma penetrante >4 horas. Infección >40%.

Diagnóstico

Infección del sitio operatorio incisional superficial

La infección ocurre en el sitio de la incisión dentro de los 30 días después de la cirugía. Involucra piel, tejido subcutáneo o músculo localizado por encima de la fascia y presenta cualquiera de los siguientes:

- Drenaje purulento de la incisión superficial.
- Microorganismo aislado de un cultivo obtenido de manera séptica de líquido o tejido de la incisión.
- Uno de los siguientes signos o síntomas: dolor, edema localizado, calor, eritema. La herida es abierta por el cirujano, al menos que el cultivo sea negativo.
- Diagnóstico realizado por médico tratante.

Infección del sitio quirúrgico incisional profundo

La infección ocurre en el sitio de la incisión, involucrando inclusive la fascia, dentro de los 30 días siguientes a la cirugía si no hay implante, o dentro del año siguiente a la cirugía si se ha dejado implante, y presenta cualquiera de los siguientes:

- Drenaje purulento proveniente de la incisión profunda, pero no del componente de órgano/espacio del sitio quirúrgico.
- Dehiscencia espontánea de la incisión profunda o apertura terapéutica por parte del cirujano, cuando el paciente presenta cualquiera de los siguientes signos o síntomas: fiebre (>38°C) o dolor localizado, a menos que el cultivo sea negativo.
- Absceso u otra prueba de infección que afecta tejidos profundos durante el examen directo, como hallazgo en reintervención quirúrgica o en examen histopatológico o radiológico.
- Diagnóstico de infección realizado por médico tratante.

Infección del sitio operatorio en espacio de órgano

- Drenaje purulento por un dren colocado dentro del espacio de un órgano y localizado a través de una herida quirúrgica.
- Microorganismos aislados en un cultivo obtenido de manera aséptica y proveniente de un espacio correspondiente a un órgano.
- Absceso u otra prueba de infección que afecta tejidos profundos durante el examen directo, como hallazgo en reintervención quirúrgica o en examen histopatológico o radiológico.
- Diagnóstico de la infección del sitio quirúrgico de espacio orgánico por el médico tratante.

Profilaxis antibiótica

La administración de la primera o única dosis del antibiótico debe hacerse durante la inducción anestésica.

Se debe repetir el antibiótico en igual dosis durante el acto quirúrgico si el procedimiento dura más de 2 horas. Para cefoxitin y cefalotina, a las 2 horas y para cefazolina, a las 4 horas de la dosis inicial.

Cirugía vascular

- Cirugía que involucra aorta abdominal, prótesis vascular o incisión inguinal.
Cefazolina 2 g IV, si la cirugía dura >2 horas, repetir igual dosis a las 4 horas.
Amputación de extremidad inferior por isquemia.
Cefazolina 2 g IV.

Neurocirugía

- Indicada solamente en craneotomía.
Ceftriaxona 1 g IV. Repetir a las 12 horas.

Cirugía ortopédica

- Reemplazo total de cadera, inserción de otra prótesis, fijación interna de fracturas.
Cefazolina 2 g IV cada 8 horas, por 3 dosis.
- Otro tipo de cirugía ortopédica, incluyendo amputación por causa diferente a isquemia.
Cefazolina 2 g IV. Repetir a las 4 horas si la cirugía dura >2 horas.

Cirugía oftálmica

- Gentamicina oftálmica, tobramicina oftálmica o neomicina oftálmica:
múltiples gotas en un periodo de 2 horas.

Cirugía de cabeza y cuello

- Ampicilina/sulbactam 3 g IV. Si la cirugía dura >2 horas, repetir igual dosis a las 4 horas.

Cirugía gastrointestinal

- Cirugía gástrica que implique realización de derivación, gastrostomía endoscópica percutánea, pacientes de muy alto riesgo.
Ampicilina/sulbactam 3 gr IV. Si la cirugía dura >2 horas, repetir igual dosis a las 4 horas.

Cirugía pancreatobiliar

- Solamente en pacientes de muy alto riesgo: mayores de 60 años con ictericia obstructiva, colangitis aguda o colecistitis, vesícula no funcionante y pacientes con previa cirugía biliar.
Ampicilina/sulbactam 3 g IV. Si la cirugía dura >2 horas, repetir igual dosis a las 4 horas.

Cirugía colorectal

- Requiere preparación mecánica previa.
 1. Cefoxitina 2 g IV. Si la cirugía dura >2 horas, repetir igual dosis a las 2 horas.
o
 2. Clindamicina 600 mg IV. Si la cirugía dura >2 horas, repetir igual dosis a las 6 horas, más gentamicina 3 mg/kg si hay buena función renal. No se debe repetir.

Apendicectomía

1. Cefoxitina 1 g IV. Dosis única
o
2. Clindamicina 600 mg IV más gentamicina 3 mg/kg, si hay buena función renal. Dosis única.

Histeroectomía vaginal o abdominal

- Cefoxitina 2 g IV. Si la cirugía dura >2 horas, repetir igual dosis a las 2 horas.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. ARROYO DE SB. Programa de Vigilancia y Control de la Herida Quirúrgica. Trib Médica 91:137, 1995
2. CLASSEN DC, EVANS RS, PESTOTNIK SL, ET AL. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical wound infection. N Eng J Med 326: 281, 1992.
3. MEAKINS JL. Surgical infection 1972-1997: a quarter century of progress – Introduction. World J Surg 22: 115, 1998.
4. NICHOLS RL. Surgical infections: prevention and treatment - 1965 to 1995. Am J Surg 172:68, 1996.
5. PAGE CP, BOHNEN JMA, FLETCHER JR, ET AL. Antimicrobial prophylaxis for surgical wounds. Guidelines for clinical care. Arch Surg 128:79, 1993.
6. PATIÑO JF, QUINTERO GA, ARROYO DE SB. Infección quirúrgica. En: JF Patiño. Lecciones de Cirugía. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires, Bogotá, 2000. P. 105-117.
7. SCHER KS, BERNSTEIN JM, SORENSEN C. Reducing the cost of surgical prophylaxis. Am Surgeon 56:32, 1990.
8. TOWNSEND TR, REITZ BA, BILKER WR, BARTLETT JG. Clinical trial of cefamandole, cefazolin and cefuroxime for antibiotic prophylaxis in cardiac operations. J Thorac Cardiovasc Surg 106:664, 1993.

SÍNDROME DE LISIS TUMORAL

DEFINICIÓN

El síndrome de lisis tumoral es una entidad clínica que se caracteriza por múltiples complicaciones metabólicas como hiperuricemia, hiperfosfatemia, hiperkalemia, acidosis láctica e hipocalcemia, los que ocurren en pacientes con tumores de proliferación rápida o después de la quimioterapia, debido a la destrucción masiva - lisis celular - de un gran número de células neoplásicas, que supera los mecanismos de homeostasis y regulación del paciente.

HISTORIA

El síndrome de lisis tumoral fue reconocido como causa de falla renal antes del advenimiento de la quimioterapia para tumores linfoproliferativos y sólidos. A principios del siglo XX se describió la lisis tumoral asociada a malignidad en pacientes con leucemia crónica. Posteriormente, en los años 1940, se definió la asociación de leucemia aguda, hiperuricemia y falla renal. Sin embargo, no fue sino hasta la década de los años 1960 cuando se empieza a aclarar la causa de la disfunción renal, al observar la asociación de hiperuricemia y falla renal. La observación de tejido renal de pacientes con este síndrome mostró obstrucción de la luz tubular, por abundantes cristales de ácido úrico. La administración de alopurinol antes del inicio de la quimioterapia en pacientes con enfermedades malignas linfoproliferativas agresivas, podía atenuar o prevenir la hiperuricemia y la falla renal. En la década de 1970 se inicia de forma rutinaria el uso del alopurinol como profilaxis para todos los pacientes con tumores de rápida proliferación que van a recibir quimioterapia. Sin embargo, en 1979 se describió un segundo mecanismo de daño renal debido a fosfatos, en pacientes que recibieron alopurinol previo a la quimioterapia.

EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome de lisis tumoral se desarrolla durante la fase de crecimiento rápido del tumor maligno, como ocurre, en las enfermedades linfoproliferativas, siendo las más importantes el linfoma Burkitt y no-Burkitt, las leucemias linfocítica aguda y crónica y la leucemia mieloide crónica; también se ha descrito asociado a tumores sólidos como carcinoma de seno, meduloblastomas, neuroblastomas, melanomas y el tumor de las células de Merkel. La combinación de características tales como gran volumen tumoral, rápida proliferación celular y alta sensibilidad a la quimioterapia; hace a estos pacientes más susceptibles a desarrollar el síndrome.

La aparición del síndrome de lisis tumoral se correlaciona con niveles elevados de deshidrogenasa láctica previa a la terapia, lo cual se correlaciona, a su vez, con niveles pretratamiento elevados de creatinina, ácido úrico y fósforo.

Además de su asociación con los medicamentos que se emplean actualmente en la quimioterapia citotóxica, también se ha descrito síndrome de lisis tumoral en pacientes con cáncer que han recibido solamente altas dosis de glucocorticoides, tamoxifeno, metotrexato intratecal, irradiación corporal total, cirugía y en bioterapia con interleucina-2 e interferón asociada a quimioterapia.

En la revisión del síndrome de lisis tumoral en el carcinoma de células pequeñas y otros tumores sólidos, Kalemkerian et al hacen una revisión de la literatura, encontrando

25 casos, 7 con carcinoma de células pequeñas, 5 con cáncer de seno, 4 con neuroblastoma y otros con carcinoma de ovario, carcinoma vulvar, seminoma, melanoma, leiomiomasarcoma, rhabdomiosarcoma, meduloblastoma y hepatoblastoma, un caso de cada uno. Los hallazgos más frecuentes y consistentes fueron insuficiencia renal aguda oligúrica e hiperuricemia en 23 pacientes y observaron una frecuencia de hiperkalemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia y LDH aumentada en 75 % de los pacientes. Describen el desarrollo de una profunda acidosis metabólica fuera de proporción al grado de la insuficiencia renal en 7 pacientes. La mortalidad, de 36% durante el episodio agudo de lisis tumoral, parece ser más alta que en el síndrome de lisis tumoral asociado a enfermedades malignas hematológicas. Sin embargo, la incidencia del síndrome de lisis tumoral en tumores sólidos es muy rara, al parecer debido a la respuesta marginal a la terapia citotóxica, por lo cual no se recomienda la administración rutinaria profiláctica de alopurinol o la alcalinización de la orina previa a la quimioterapia.

FISIOPATOLOGÍA

La lisis de las células tumorales debida a su rápida replicación o a la gran sensibilidad a la quimioterapia, ocasiona la liberación del contenido celular, rico en potasio, fosfatos y purinas (que son metabolizadas a ácido úrico) a la circulación sistémica, haciendo que los mecanismos de depuración del organismo resulten insuficientes para su excreción. Esto ocasiona un desequilibrio metabólico importante por hiperkalemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia e hipocalcemia severas, dando lugar a síntomas y signos característicos y a un compromiso importante de la función renal.

La falla renal del síndrome de lisis tumoral no es completamente entendida y sus causas parecen ser multifactoriales. De un lado, la depleción de volumen ocasiona una falla de tipo pre-renal, al encontrarse disminuido el volumen circulatorio efectivo por grados variables de deshidratación o por salida hacia el espacio extravascular, debido a la hipoalbuminemia severa en estos pacientes generalmente caquécticos, lo cual ocasiona la disminución de la tasa de filtración glomerular. Esto condiciona un daño renal previo y una susceptibilidad a desarrollar falla renal ante cualquier factor precipitante, como suele ser la quimioterapia con drogas nefrotóxicas (por ej. el cisplatino). En el estudio de Hande y Garrow en una serie de 103 pacientes con linfoma no Hodgkin de alto grado, se desarrolló el síndrome de lisis tumoral en 36% de los pacientes con daño renal previo *versus* 2% en pacientes sin daño renal previo ($p=0,01$).

Un segundo mecanismo de generación de insuficiencia renal se debe al aumento súbito y severo de metabolitos y iones como el ácido úrico y/o complejos de fosfato de calcio, los cuales se precipitan en el tejido renal, causando un daño renal agudo. El ácido úrico se origina como producto final del metabolismo de las purinas a partir de las xantinas y la hipoxantina por acción de la xantina oxidasa. Normalmente, gracias a su pKa de 5,4, se encuentra casi completamente ionizado a un pH fisiológico. En los túbulos renales, principalmente en los colectores, disminuye el pH a menos de 5,0, tornándose menos soluble, lo cual, asociado al aumento fisiológico de la concentración de solutos en la luz tubular, hace que se precipite en forma de cristales de urato, los cuales obstruyen el flujo del ultrafiltrado ocasionando una nefropatía obstructiva, hidronefrosis intranefronal y finalmente falla renal aguda. Esto ocasiona reacciones inflamatorias granulomatosas y necrosis del epitelio tubular a nivel distal, respetando los túbulos proximales. En modelos animales se ha observado que la nefropatía por ácido úrico se debe a obstrucción tubular que ocasiona disminución de la tasa de filtración glomerular y aumento de la resistencia

vascular. La acidosis láctica y la deshidratación son factores adicionales que pueden contribuir a la precipitación de ácido úrico.

En un principio se pensó que el ácido úrico era la única causa de falla renal. Sin embargo, el uso del alopurinol de manera profiláctica no siempre evita el desarrollo de la falla renal. Se consideró que otros factores, como la hiperfosfatemia aguda que causa hipocalcemia, la cual a su vez produce las calcificaciones intrarenales o nefrocalcinosis aguda que se observan en pacientes con lisis tumoral masiva, son un segundo mecanismo de falla renal en estos pacientes. También se ha descrito la nefropatía obstructiva asociada a la precipitación de xantinas, cuando se utiliza alopurinol.

Finalmente, la obstrucción del tracto urinario que resulta de compresión o invasión por grandes masas abdominales y adenopatías retroperitoneales, son también factores determinantes de falla renal.

CUADRO CLÍNICO

Los pacientes más susceptibles al desarrollo del síndrome de lisis tumoral tienden a ser jóvenes menores de 25 años, de sexo masculino, con enfermedades malignas en estados avanzados que de manera primordial comprometen el abdomen, con lesiones de gran tamaño y con una carga celular alta, con niveles séricos elevados de deshidrogenasa láctica y ácido úrico previos a la quimioterapia.

Además, la depleción del volumen intravascular efectivo, la orina concentrada y ácida y la excesiva excreción urinaria de ácido úrico, son factores que aumentan el riesgo de falla renal y de síndrome de lisis tumoral. Suele presentarse con mayor frecuencia en los primeros 5 días después de la quimioterapia de inducción.

Son de mayor riesgo pacientes críticamente enfermos, anoréxicos, con pobre ingestión oral de líquidos, con síntomas gastrointestinales como náusea, vómito y diarrea, febriles, taquipneicos, desnutridos, susceptibles a infecciones y a desequilibrios hidroelectrolíticos y metabólicos

En ellos frecuentemente se observa azoemia antes de la quimioterapia y ocasional hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia e hiperkalemia, que suelen empeorar a las 48 a 72 horas de iniciado el tratamiento.

En muchos de estos casos se presenta hiperuricemia y falla renal a pesar del tratamiento profiláctico con alopurinol. La presencia de cristales de ácido úrico en el examen de orina es un indicio que sugiere fuertemente nefropatía por ácido úrico. La relación ácido úrico/creatinina urinaria >1 sugiere nefropatía por ácido úrico, y <1 sugiere nefropatía por otra causa.

La hiperfosfatemia produce disminución recíproca del calcio sérico, ocasionando hipocalcemia que puede llegar a causar irritabilidad neuromuscular y tetania.

La hiperkalemia puede ocasionar desde cambios electrocardiográficos sutiles, como aumento de la onda T o ensanchamiento del segmento QRS, hasta arritmias cardiacas ventriculares y muerte súbita. Debe tenerse en cuenta la pseudohiperkalemia en paciente con recuentos leucocitarios y plaquetarios elevados, debida a lisis de estas células después de recogida la muestra, pero que no ocasiona cambios electrocardiográficos.

En pacientes con compromiso previo de la función renal deben evaluarse los riñones y el área retroperitoneal por ecografía y/o TAC abdominales.

Perfil clínico de pacientes en riesgo de Síndrome de lisis tumoral

Edad : menores de 25 años

Sexo : masculino

Enfermedad linfoproliferativa con compromiso abdominal

Elevación marcada de la deshidrogenasa láctica

Depleción de volumen circulatorio

Orina concentrada y pH urinario ácido

TRATAMIENTO

Los pacientes con síndrome de lisis tumoral se encuentran críticamente enfermos, febriles, desnutridos, susceptibles a infecciones, desequilibrios hidroelectrolíticos y metabólicos. Por lo tanto, el manejo debe hacerse en una unidad de cuidados intensivos, con el concurso de un grupo multidisciplinario que incluya médico intensivista, nefrólogo, oncólogo y personal de enfermería, bacteriología, sicología y nutrición, entre otros.

Manejo conservador***Prevención***

La sospecha clínica y el establecer los grupos de riesgo permitirán, en primer lugar, una aproximación de tipo preventivo para evitar el desarrollo de insuficiencia renal, desequilibrios electrolíticos y desequilibrios metabólicos.

Medidas

1. Hidratación adecuada con líquidos endovenosos. Se recomienda la administración de solución salina normal o al 0,45%, a 3000 ml/m²/día. Es frecuente detectar compromiso de la función renal por la simple elevación de la creatinina; sin embargo, esto no es siempre así, por cuanto en los pacientes con hiperuricemia o hiperfosfatemia y creatinina normal es muy probable que ya esté comprometida. La administración de líquidos puede mejorar la función renal al mejorar el aporte prerrenal, disminuir las concentraciones de ácido úrico, fósforo y potasio, lavar la medula renal para disminuir la concentración de solutos en el nefrón distal y mejorar la microcirculación medular. Según Koduri y Aviles, la hidratación debe considerarse adecuada cuando la orina se diluye al máximo y/o se alcanza una diuresis horaria de 250 ml/h. Esto se puede lograr también por medio de dopamina, furosemida o manitol.
2. Alcalinizar la orina para mantener un pH urinario entre 7 y 7,5 mediante la administración de bicarbonato de sodio, 1 a 2 mEq/kg. Esto disminuye la posibilidad de la precipitación de sales de urato en los túbulos distales y colectores. No se debe exceder en el nivel de bicarbonato plasmático a más de 30 mEq/L ni en un pH urinario mayor de 7,5, pues se corre el riesgo de agravar la hipocalcemia al producir el cambio del calcio ionizado a la forma no ionizada. La acetazolamida, en dosis de 5 mg/kg, aumenta la retención de bicarbonato y puede ser utilizada. La terapia de alcalinización debe suspenderse al inicio de la quimioterapia para disminuir el riesgo de precipitación de las sales de fosfato de calcio, lo cual puede dar lugar a falla renal obstructiva
3. Administración profiláctica de alopurinol en dosis de 300 mg/m²/día hasta 600 mg/día. Inhibe la xantina oxidasa, impidiendo que los derivados de las purinas, como la xantina

y las hipoxantinas, se conviertan en ácido úrico. Su administración debe iniciarse antes de la aplicación de la quimioterapia y continuarse después por 2 a 3 días. Los efectos adversos incluyen salpullido o exantema máculo-papular, que obliga a suspenderlo por el riesgo de hipersensibilidad grave. El aumento de las xantinas puede eventualmente ocasionar su precipitación en los túbulos renales, ocasionando falla renal obstructiva.

Manejo de las complicaciones

Hiperkalemia

Dado el inicio rápido y súbito de la lisis tumoral, se han observado casos de hiperkalemia fatales, por arritmias ventriculares y muerte súbita, debidas no solo a la liberación de K - principal catión intracelular- de las células malignas destruidas, sino a su incremento por la incapacidad de su excreción por la falla renal asociada.

En consecuencia, su manejo debe ser vigoroso, con medidas para remover rápidamente el potasio del cuerpo. Las medidas que tratan de interiorizar el potasio en la célula (soluciones polarizantes como 500 ml DAD 10% más insulina cristalina 10 U o bicarbonato de sodio 1-2 mEq/kg IV), tienen en este caso un valor limitado y nunca deben ser usadas como terapia única.

Tales medidas deben incluir la restricción dietética de K, el uso de Kayexalate, 50 a 100 gramos por enema de retención, furosemida 1-2 mg/kg IV.

Si la concentración de potasio es mayor de 6 mEq./L con evidencia de cambios electrocardiográficos como aumento de la T, ensanchamiento del segmento QRS, se deberá proceder con diálisis, preferiblemente hemodiálisis.

Hiperfosfatemia e hipocalcemia

Es posible favorecer la excreción de fosfatos añadiendo hidróxido de aluminio, 50 mg/kg vía oral cada 8 horas, aunque los resultados son impredecibles y lentos. La hipocalcemia debe ser tratada teniendo en cuenta el doble producto (Ca x P), el cual no debe ser mayor de 40, puesto que aumenta el riesgo de depósitos de fosfatos de calcio. La hipocalcemia sintomática justifica la administración de calcio, 100 mg de calcio elemental IV, lentamente, seguida por 0,5-1,0 mg /kg/hr según respuesta.

Estas alteraciones suelen tener una duración de 1 a 2 semanas, posterior a lo cual el calcio y los fosfatos retornan a sus valores normales. Sin embargo, en ocasiones se observan persistentes niveles bajos de calcio por disminución del 1,25-dihidroxicolecalciferol.

Hemodiálisis

Frecuentemente es necesario realizar este procedimiento como única alternativa en un paciente en riesgo de muerte. Las razones principales para la diálisis son reducir la carga de toxinas metabólicas en la circulación (ácido úrico, fósforo o potasio), controlar el volumen de líquidos corporales y manejar la uremia.

La hemodiálisis es preferible sobre la diálisis peritoneal por su mayor capacidad de depuración del ácido úrico y del fósforo.

El momento de iniciación de la diálisis debe ser determinado en el campo clínico, pero teniendo en cuenta que la tasa catabólica se incrementa en el paciente con lisis tumoral, lo cual hace necesario practicarla a diario, principalmente durante la fase de inducción de la quimioterapia, cuando el riesgo es mayor. Se debe realizar monitoría, dos veces al día, de electrolitos y ácido úrico si se hace hemodialisis convencional, o cuantas veces sea necesario si el paciente está bajo hemodiafiltración.

El uso de la hemodiálisis en forma profiláctica no se ha establecido aún. Sin embargo, se han reportado casos en los que se previno la falla renal, la hiperuricemia y la hiperfosfatemia.

Indicaciones de diálisis

1. Hiperkalemia >6 meq/l
2. Creatinina >10 mg/dl
3. Acido úrico >10 mg/dl o en aumento
4. Fosfato sérico >10 mg /dl o en aumento
5. Hipocalcemia sintomática presente
6. Uremia >100 mg/dl

ALGORITMO DEL MANEJO DE PACIENTES CON ALTO RIESGO DE SINDROME DE LISIS TUMORAL

Pacientes de alto riesgo

Joven, < 25 años

Hombre

Enfermedad linfoproliferativa

Linfoma Burkitt

Leucemia linfoblástica aguda

Linfomas no Hodgkin de alto grado

Compromiso abdominal

LDH >1500 U

Depleción previa de volumen circulatorio

Compromiso preexistente de la función renal

Orina concentrada, pH urinario ácido



Medidas Preventivas

Profilaxis de falla renal aguda

Hidratación adecuada con solución salina normal - 3000 ml/m²/día

Estimular diuresis: 250 ml/h, 2 ml/kg/h. Si no se logra con solo hidratación, administrar:

Dopamina 1,5 - 3 ug/kg/min, y/o

Furosemida 2,5 a 80 mg i.v. c/6 h y/o

Manitol 0,5 g/kg cada 8 horas

Mantener pH urinario en 7,0 - 7,5

Bicarbonato de sodio 1-2 mEq/kg y/o
Acetazolamida 250-500 mg/día
hasta el inicio de la quimioterapia

Alopurinol profiláctico 300 mg/m²/día 600 mg/día

Exámenes de laboratorio cada 24 horas: cuadro hemático, electrolitos (K, Na, Cl, P, Ca, Mg), ácido úrico; pruebas de función renal: depuración de creatinina, BUN, ALAT, ASAT, glicemia, ácido láctico, gases arteriales, HCO₃, TP, TPT, LDH.



Manejo de las Complicaciones

Inicio de la quimioterapia
Monitoría de laboratorio cada 12 horas
Suspender bicarbonato antes de iniciar quimioterapia



Manejo médico vs manejo por hemodiálisis si existe:

Hiperkalemia

>6 mEq con cambios electrocardiográficos hemodiálisis
<6 mEq o >6 mEq sin cambios EKG:

seudohiperkalemia
restricción K en la dieta
Kayexalate 50-100 g, enema
DAD10% + 10U insulina cristalina en 2 h
Furosemida 2,5-40 mg IV cada 6 horas

Hiperuricemia

>10 mg/dl o en aumento: hemodiálisis
<10 mg/dl: continuar alopurinol 600 mg/dL

Elevación de la creatinina

>1,6 <10 mg/dl, manejo conservador de la falla renal
Líquidos IV
Furosemida 2,5- 40 mg IV cada 6 horas
>10 mg/dl hemodiálisis

Hiperfosfatemia

>4,5 <10 mg/dl: hidróxido de aluminio 50 mg/kg, c/6h
>10 mg/dl: hemodiálisis

Hipocalcemia

No sintomática: control de la hiperfosfatemia

Sintomática: administrar calcio elemental 100 mg I.V durante 5-10 minutos,continuar con 0,5-1 mg/kg/h según respuesta (gluconato de calcio 10% = 93 mg de Ca por 10 ml) o hemodiálisis.

SEGUIMIENTO

Los pacientes deben ser seguidos estrechamente con evaluación clínica que permita detectar alteraciones como empeoramiento de la función renal (por ej. oliguria), edema pulmonar, signos de uremia, alteraciones mentales, síndrome confusional, hipertensión arterial, signos de hipocalcemia como tetania y signos Chvostek y de Trousseau.

Sin embargo, por la condición deteriorada de estos pacientes muchas veces no se presenta un cuadro clínico claro. Por ello, siempre debe primar un alto índice de sospecha.

Los estudios paraclínicos como electrocardiogramas seriados, electrolitos (Na, K, Cl, P04, Ca ionizado), ácido úrico sérico, LDH, creatinina sérica, BUN, ácido úrico y creatinina urinarias, función hepática, ácido láctico, TP y TPT, cuadro hemático, permiten hacer un seguimiento cuidadoso y tratar las alteraciones que aparezcan.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. ARRAMBIDE K, TOTO RD. Tumor lysis syndrome. *Semin Nephrol* 1993; 13:273-280.
2. CASTRO MP, VANAUKEN J, SPENCER-CISEK P, ET AL. Acute tumor lysis syndrome associated with concurrent biochemotherapy of metastatic melanoma. *Cancer* 1999 ; 85:1055-59.
3. GUCALP R, DUTCHER J. Oncologic emergencies. En : Harrison's Principles of Internal Medicine. Fauci A, Braunwald E, Isselbacher K, Wilson J, Martin J, Kasper D, Hauser S, Longo D (editores). 14th edition. International edition. New York Mc Graw-Hill, 1998.
4. HANDE KR, GARROW GC. Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med* 1993; 94:133-139.
5. KALEMKERIAN GP, DARWISH B, VARTERASIAN ML. Tumor lysis syndrome in small cell carcinoma and other solid tumors. *Am J Med* 1997; 103:363-367.
6. KODURI PR, AVILES A. Acute tumor lysis syndrome and alkali therapy (letters to the editor) *Am J Med* 1995; 98:417-418.
7. MARENCO JP, NERVI A, WHITE AC. ARDS associated with tumor lysis syndrome in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. *Chest* 1998; 2:550-552.

SOPORTE NUTRICIONAL

INTRODUCCIÓN

A través de la historia se ha reconocido la importancia del estado nutricional en la evolución de las enfermedades, así como el papel que desempeña una buena nutrición en la recuperación y rehabilitación del paciente. Desde tiempos remotos, se ha intentado dar soporte nutricional a personas con incapacidad para alimentarse por la vía oral normal, utilizando la vía rectal. Más recientemente, se han utilizado la vía gástrica directa o la vía yeyunal. El soporte nutricional por vía parenteral fue popularizado por Dudrick y asociados del grupo de J. E. Rhoads de Filadelfia, y actualmente representa un poderoso elemento terapéutico.

El paciente con cáncer exhibe una variedad de alteraciones fisiológicas y metabólicas, las cuales se hacen más pronunciadas con las terapias quirúrgicas o antineoplásicas. El soporte nutricional es un componente importante del tratamiento del paciente que padece una neoplasia maligna.

Las consecuencias de la desnutrición han sido evaluadas en numerosos estudios clínicos que demuestran que en el paciente malnutrido la cicatrización es defectuosa y que aquellos con desnutrición severa presentan una elevada tasa de complicaciones, más de dos veces mayor que en los individuos con buen estado nutricional, con la consiguientes repercusiones en cuanto a tiempo de hospitalización y costos.

Se han realizado trabajos sobre nutrición enteral y parenteral temprana pre y postratamiento en pacientes con enfermedades graves y con trauma severo, los cuales muestran una reducción importante en el número y calidad de las complicaciones, con la reducción, correspondiente, de la mortalidad y de los costos.

Estos parámetros adquieren mayor importancia en los pacientes con cáncer, no sólo por el efecto que sobre la nutrición tiene el tumor, sino sobre los resultados del tratamiento. Por ello, hoy se reconoce que es esencial lograr un estado nutricional adecuado para la recuperación y la tolerancia a los distintos tipos de tratamiento, y que el soporte nutricional es un elemento de gran importancia en el manejo de los pacientes con enfermedad neoplásica maligna.

La desnutrición se define según los siguientes criterios:

1. Pérdida de peso reciente y no intencionada mayor o igual al 10%
2. Albumina sérica menor 3,5 g/l
3. Transferrina menor 2 g/l.
4. Linfopenia $1,2 \times 10^3$ /ml
5. Alteración de los parámetros antropométricos:
EPT menor 10 mm en hombres y menor de 13 mm en mujeres
CMB menor 23 cm en hombres y menor de 22 cm en mujeres

En algunos casos seleccionados se hace estudio de la inmunidad celular retardada con antígenos cutáneos para determinar anergia. Esta prueba no es de uso rutinario y tiene poca especificidad, en particular en pacientes con cáncer.

La caquexia, con pérdida de masa proteica y de grasa corporal, es un fenómeno común en la enfermedad neoplásica. La pérdida de peso ocurre en forma pronunciada en

pacientes con cáncer visceral, especialmente del estómago y del páncreas, y es menos notoria en casos de cáncer tiroideo o cáncer mamario. Los tumores de esófago producen disfagia por obstrucción mecánica al paso del alimento.

La quimioterapia puede producir estomatitis y mucositis severas, fenómenos que interfieren con la alimentación oral.

EVALUACIÓN NUTRICIONAL

La valoración nutricional se practica, según un método estándar, en todo paciente con cáncer que acude para tratamiento al Instituto Nacional de Cancerología.

Como primer paso se realiza la **Valoración Global Subjetiva** en la consulta de ingreso o en la consulta especializada, la cual incluye los siguientes parámetros:

- Cambios recientes en el peso corporal.
- Cambios en el hábito alimentario (ingestión de menos del 50% del requerimiento básico; dieta líquida, dieta hipocalórica, ayuno).
- Síntomas gastrointestinales (vómito, náusea, anorexia, disfagia, odinofagia, sensación de plenitud precoz, tratamientos quirúrgicos recientes sobre el tracto GI, diarrea, estreñimiento, dolor o sangrado con las evacuaciones. Antecedentes de mala absorción o de ingestión de drogas de acción directa sobre el tracto GI y su causa).
- Capacidad funcional (autosuficiente, requiere ayuda, está reducido al lecho).
- Diagnóstico primario y su relación con el estado nutricional (trauma, sepsis, cirugía).
- Signos físicos (estomatitis, queilitis, glositis, fracturas).
- Hallazgos al examen físico (pérdida de grasa subcutánea, hipotrofia muscular, edemas).

Con estos datos fundamentales que aporta el examen físico, se clasifica el paciente según su estado nutricional:

- Bien nutrido
- En riesgo de desnutrición
- Desnutrido

En aquellos pacientes en las dos últimas categorías, se procede con la valoración nutricional formal de mayor profundidad, procedimiento que está a cargo de un nutricionista.

La valoración nutricional formal incluye los siguientes componentes:

Antropometría

- Datos generales: Peso (actual, usual, ideal), pérdida de peso y porcentaje de la pérdida. Talla y edad.
- Masa muscular: Circunferencia del brazo (CB), circunferencia muscular del brazo (CMB) y área muscular del brazo (AMB).
- Masa grasa: Espesor del pliegue cutáneo del tríceps (PCT) y/o el promedio de 4 pliegues.

Los parámetros antropométricos se determinan mediante las siguientes ecuaciones:

- Circunferencia muscular a nivel del tríceps
 $CMB = \text{circunferencia brazo menos el producto de } 0,314 \times PCT$
 $AMB = CMB^2/2$
- Índice creatinina/Talla
- Índice de riesgo nutricional
 $IRN = \text{Albúmina (g/l)} \times 1,519 + 0,417 \times \% \text{ pérdida de peso}$
- Índice de masa corporal
 $IMC = \text{Peso/talla}^2$

Bioquímica

- Creatininuria en orina de 24 horas
- Proteína total, albúmina y pre-albúmina en plasma
- Recuento de linfocitos
- Transferrina
- En casos especiales, colesterol y triglicéridos

DIAGNÓSTICO Y PLAN NUTRICIONAL

La valoración permite establecer el diagnóstico nutricional y hacer las recomendaciones correspondientes, las cuales quedan contenidas en un plan nutricional específico para cada caso particular. El plan debe contemplar reposición, mantenimiento o rehabilitación.

La nutrición parenteral (NP) en el paciente con cáncer está indicada cuando el pronóstico es bueno y se ha tomado la decisión de emprender terapia antineoplásica. La manera de administrarla, o sea el acceso, la composición y las dosis, se define según los resultados de la valoración nutricional y el tiempo estimado de ayuno.

Cuando sea posible, se prefiere la nutrición por vía enteral (NE) para la mayoría de los pacientes, según sus condiciones particulares. En el paciente hospitalizado, la NE se administra, al igual que la NP, según estrictos protocolos de manejo.

Una vez definido el diagnóstico y establecido el plan de soporte, el Grupo de Soporte Nutricional asume el manejo según indicaciones, y siempre de acuerdo con las condiciones individuales.

Indicaciones para soporte nutricional

- Paciente en desnutrición moderada o severa que vaya a ser sometido a cirugía mayor.
- Paciente en riesgo de desnutrición y con ayuno mayor de 5 días.
- Pacientes en el postoperatorio de cirugía de alta complejidad y que tengan la imposibilidad de usar la vía oral.
- Pacientes en postoperatorio de intervenciones sobre cavidad oral, faringe o esófago cervical que impidan la ingestión por vía oral y/o en quienes se prevé un período de ayuno prolongado (más de 5 días).
- Pacientes en postoperatorio de intervenciones que comprometan el tracto gastrointestinal y que obligan a un ayuno mayor de 5 días.

- Pacientes con íleo adinámico de más de 5 días de duración o con alta posibilidad de hacerlo por el tipo de intervención practicada.
- Pacientes sometidos a cirugías de rescate (exenteración pélvica) o reconstrucciones (bolsa de Indiana o similares).
- Fístulas intestinales.
- Estados sépticos.
- Estados con déficit de la conciencia por trastornos cerebrales postquirúrgicos o por enfermedad de base.
- Regímenes de quimio o radioterapia que se compliquen por intolerancia a la vía oral o alteraciones del tubo digestivo que ameriten el reposo absoluto (colitis o enteritis neutropénica, etc.).
- Complicación postoperatoria que no permitan el uso de la vía oral, cuya enfermedad de base tiene supervivencia mayor de 6 meses.
- Pacientes en estado terminal, para mejorar la calidad de vida.

Vía de administración

Siempre que sea posible, se utiliza la vía enteral.

Se utiliza la vía parenteral en aquellos casos en los cuales hay alteraciones del tracto digestivo que impiden o limitan su uso, o en aquellos casos en los cuales la vía enteral no ha tenido el efecto deseado.

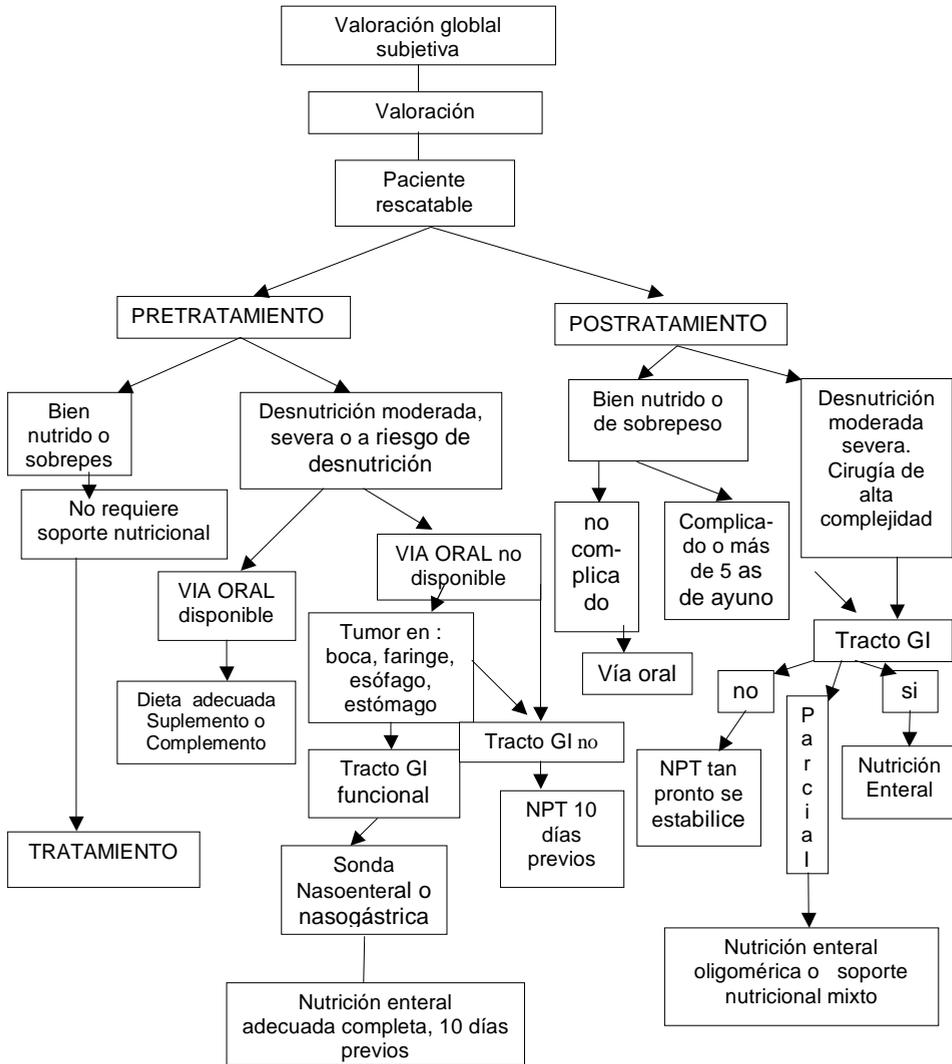
En los pacientes en quienes se han realizado intervenciones operatorias de alta complejidad, la colocación de las sondas enterales o de catéteres venosos centrales para la administración del soporte nutricional la hará el mismo grupo tratante, dado el peligro de causar daños (perforaciones, desgarros de las líneas de sutura). Esto es particularmente importante en casos de intervenciones sobre faringe o esófago. En su defecto, la hará el Grupo de Soporte Metabólico y Nutricional, pero siempre en acuerdo con el grupo tratante.

En pacientes bien nutridos que vayan a ser sometidos a radio o quimioterapia, se emplea nutrición enteral o nutrición parenteral cuando el tratamiento es con propósito curativo y el pronóstico es bueno. Si el tracto gastrointestinal no es funcional, o si sólo se puede usar parcialmente, se inicia un régimen combinado de NE y NP.

Los pacientes sometidos a trasplante de médula reciben soporte nutricional especial, enteral o parenteral, si:

- La ingestión oral es inferior al 50% de lo suministrado diariamente, durante 5 días.
- Hay esofagitis o mucositis oral moniliasica que impida el uso de la vía oral.
- Cuando se presentan complicaciones por rechazo o falla multisistémica.

SELECCIÓN DE NUTRICIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER



Formulación de nutrición

La Tasa Metabólica Basal (TMB) o Gasto Metabólico Basal (GMB), antiguamente denominado Metabolismo Basal, se define como el gasto energético o calórico de un organismo medido 12 a 18 horas después de la ingesta de comida y en completo reposo muscular.

El Gasto Energético en reposo (GER) es el gasto calórico de un organismo en reposo, medido en cualquier momento del día. Es 10% mayor que la TMB o GMB, y es la determinación más utilizada en la práctica clínica.

Para el cálculo de la TMB o GMB se puede emplear dos métodos:

1. Ecuación de Harris Benedict:
Varones = $66,47 + 13,75 (\text{Peso}) + 5(\text{Talla}) - 6,76 (\text{Edad})$
Mujeres = $655,10 + 9,56 (\text{Peso}) + 1,85 (\text{Talla}) - 4,68(\text{Edad})$
2. O más sencillo, el peso multiplicado por las necesidades calóricas basales (25 kcal) y por el factor de estrés. El valor obtenido se usa para prescribir el régimen de soporte, dividiéndolo para lograr 15-20 % de proteínas, 20 a 25% de lípidos y 60% de carbohidratos.

Nutrición parenteral

Se inicia de acuerdo a las necesidades del paciente y aplicando las fórmulas mencionadas para el GMB.

En general se inicia una mezcla que contiene 1-2 gramos de aminoácido por kg de peso, 3 a 5 mg de carbohidratos por kg y 0,5 a 1 g de lípidos por kg, lo cual es equivalente al gasto energético basal o en reposo, y siempre de acuerdo con las condiciones del paciente. La administración se ajusta según tolerancia y según el balance de nitrógeno, para llegar lo más cerca al equilibrio entre pérdidas y suministro.

A la mezcla de NP se agregan electrolitos, vitaminas y elementos traza según los requerimientos básicos, la patología y el grado de estrés. Es fundamental el aporte de fosfato y magnesio, según monitoría de los niveles séricos.

Nutrición enteral

La nutrición por vía enteral es preferida siempre que el tacto digestivo esté disponible. Tiene las ventajas de ser más fisiológica y segura, reduce la tasa de infecciones y, supelementalmente, inhibe la translocación bacteriana. Es significativamente menos costosa que la NP.

En pacientes con malabsorción intestinal, según la patología presente y la funcionalidad del tracto gastrointestinal, se utilizan diversas fórmulas nutricionales. En general, se prefieren dietas isotónicas, elementales o semielementales, de fácil digestión y absorción, bajas en grasas y residuos y de alto contenido de triglicéridos de cadena media (TCM).

En pacientes con síndrome de dumping se emplean fórmulas isotónicas con carbohidratos (CHO) del tipo maltodextrinas, almidón, polímeros de glucosa o sacarosa, administradas en bajo goteo de infusión para evitar grandes cargas osmolares. Si no da resultado, se prescribe dieta seca.

En pacientes con trauma craneoencefálico, ACV, neurocirugía, etc., se prefiere la alimentación por sonda nasogástrica o nasoduodenal, con fórmulas completas y ricas en fibra.

En aquellos que han sido sometidos a operaciones mayores en cabeza y cuello y que requieren alimentación por sonda, se prefieren alimentos con alto contenido de nitrógeno.

Cuando hay ruptura del conducto torácico y fístula quilosa (quilotórax), se utilizan fórmulas con alto contenido de triglicéridos cadena media (TCM) y bajos contenidos de triglicéridos cadena larga (TCL). Si no se logra reducir el drenaje quiloso, se pasa a vía parenteral.

En los casos de pancreatitis aguda se inicia soporte nutricional parenteral a las 72 horas del ingreso. Si el paciente es llevado a cirugía, se coloca una sonda para alimentación yeyunal (yeyunostomía de catéter) para administrar dietas de tipo elemental u oligomérica.

En pancreatitis crónica se emplean productos con baja carga de carbohidratos (CHO) por la intolerancia a la glucosa que suele acompañar esta entidad, y se administran enzimas pancreáticas en dosis altas. En los pacientes con esteatorrea, los TCM son bien tolerados.

En caso de ascitis, pseudoquiste, derrame pleural o alguna complicación que impida el uso del tracto gastrointestinal, se utiliza NPT.

En la enfermedad Inflamatoria intestinal se pierden proteínas, vitaminas K y B₁₂ y los elementos Mg, Se, Zn, Ca y Fe, por lo cual deben suministrarse en cantidades hasta en 5 veces la RDA (Recommended Dietary Allowance). De igual manera, el aporte calórico debe ser de 40-50 Kcal y de 1,5- 2,0 gramos de proteína por kilogramo de peso corporal. Si falla el soporte enteral, se pasa a la vía parenteral.

En casos de fístula enterocutánea, el primer paso es identificar si es de alto o de bajo gasto. Si es de alto gasto, se emplea NPT inicialmente; si es de bajo gasto, y según la ubicación anatómica, se puede elegir una fórmula enteral. Se prefieren alimentos oligomérico ricos en glutamina, y si hay más de 80 cm de intestino delgado disponible se adicionan otras medidas:

- Corrección de deshidratación y desequilibrio ácido base y de electrolitos. Suplencia de las pérdidas, reducción de secreciones (octreótido 0,1 a 0,25 mg 3 veces día s.c).
- Cuidado de la piel y drenaje colecciones y trayectos subcutáneos.
- Canalización de la fístula y fijación a la pared abdominal.
- Descartar sepsis.
- Mantenimiento de la integridad intestinal por administración de líquidos vía enteral y NE, tan pronto sea posible.

En el síndrome de intestino corto se ha demostrado adecuada absorción de CHO, pero no de las grasas, por lo cual es recomendable el uso de TCM en cantidad máxima de 460 cal/día (si es mayor ocasiona diarrea).

Se recomienda el siguiente orden de manejo:

- Iniciar con NPT.
- Cambio gradual a nutrición enteral si hay más de 60 cm de intestino residual, y con prontitud para evitar la atrofia (algunos inicial dieta normal baja en grasas y calcio)

- La nutrición enteral debe ser rica en glutamina y en TCM. No ingerir bebidas alcohólicas ni cafeína durante un año, al menos.
- Retirar lo más pronto posible los analgésicos narcóticos.
- Suplemento parenteral de calcio y vitamina B 12.

En el síndrome de asa ciega se encuentra malabsorción de grasas y de vitamina B₁₂. Se recomienda dieta sin lactosa, TCM, vitamina B₁₂ y antibióticos de amplio espectro. En la mayoría de los casos se practica cirugía correctora.

En pacientes con enfermedades inmunosupresivas se recomienda el uso de nutrientes inmunomoduladores como los ácidos grasos omega 3 (aceite de pescado), arginina, glutamina, nucleótidos, etc.

Para diabéticos, se recomiendan dietas bajas en CHO (o con CHO de bajo índice glicémico) y, si no son obesos, altas en grasas.

En el paciente con falla renal, las dietas deben ser de alto valor calórico por CHO, de baja cantidad de proteínas y con aminoácidos esenciales.

En los casos de EPOC se emplean dietas bajas en CHO.

Para hipercolesterolemia, la dieta debe ser baja en grasas y rica en fibra.

También existen módulos de nutrientes con los cuales se puede complementar la dieta de acuerdo a las necesidades del paciente

Momento de iniciación

La nutrición parenteral se inicia tan pronto las condiciones cardiovasculares sean estables y con parámetros hemodinámicos adecuados. En el postoperatorio, luego de intervenciones mayores, se debe esperar 24 horas o el paso de la fase "ebb" (o fase hipometabólica).

La nutrición enteral se inicia siempre que el tracto gastrointestinal esté funcional e íntegro, o cuando se resuelva el íleo adinámico en los casos de cirugía abdominal, a menos que exista una sonda avanzada en el intestino delgado.

CONTROLES

Nutrición parenteral

- Radiografía de tórax para comprobar la posición del catéter venoso central, inmediatamente después de ser colocado.
- Controles de glicemia, creatinina y electrolitos según el estado y la evolución del paciente.
- Semanalmente se realizan estudios bioquímicos de perfil general que incluyen: cuadro hemático, plaquetas, VSG, glicemia, creatinina, BUN, colesterol, triglicéridos, AST, ALT, fosfatasa alcalina, DHL, T y C de protrombina, bilirrubina total y diferencial, albúmina, pre-albúmina, electrolitos, nitrógeno ureico en orina de 24 horas (para determinar balance de nitrógeno) y creatininuria.
- Cuando se sospeche sepsis por catéter, se toman tres hemocultivos y se realiza cultivo de la parte interna y del exterior del catéter, por separado. Se procede al cambio por un nuevo catéter, ubicándolo en otro sitio.

Nutrición enteral

- Radiografía para corroborar la posición de las sondas, cuando la clínica no lo pueda establecer.
- Cuando la sonda esté en la cámara gástrica, se mide el residuo cada 4 horas; si es mayor del 50% de lo administrado durante ese período, se suspende una hora y se reinicia; se debe investigar la causa para su corrección. Si no se encuentra la causa, se puede avanzar la sonda distal al píloro para evitar mayores complicaciones.
- Control semanal de laboratorio que incluye cuadro hemático, plaquetas, VSG, glicemia, creatinina, BUN, colesterol, triglicéridos, AST, ALT, fosfatasa alcalina, DHL, T y C de protrombina, bilirrubina total y diferencial, albúmina, pre-albúmina, electrolitos. Nitrógeno uréico en orina de 24 horas para determinar balance de nitrógeno y creatinina en orina.
- En caso de intolerancia por diarrea, se disminuye la velocidad de infusión y antes de retirar la sonda, se busca la causa para hacer la corrección específica.

FINALIZACIÓN DE LA TERAPÉUTICA

Tan pronto como el paciente tolere la vía oral o sea posible administrar dieta institucional (casera) por sonda, se considera la suspensión de la alimentación parenteral o enteral con productos especiales. Para suspender la alimentación parenteral se administrará dextrosa al 10% en agua destilada por 8 horas, retirando luego el catéter, el cual, si se considera necesario, se envía a cultivo.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. AVILA A. Fisiopatología, Prevención y Tratamiento de la Mucositis oral inducida por quimioterapia y radioterapia. Rev Col de Cancerol. 4: 36-53. 2000
2. BOZZETTI F, PAGNONI AM, DEL VECCHIO M. Excessive caloric expenditure as a cause of malnutrition in patients with cancer. Surg Gynecol Obstet 150:229, 1980.
3. BRENNAN MF. Malnutrition in patients with gastrointestinal malignancies. Significance and management. Dig Dis Sci 31:755, 1986.
4. CHLEBOWSKI RT, HEBER D. Metabolic abnormalities in cancer patients: carbohydrate metabolism. Surg Clin North Am 66:957, 1986.
5. DALY JM, REDMOND HP, GALLAGHER H. Perioperative nutrition in cancer patients. JPEN 16 (No.6, Supplement): 100s, 1992.
6. DALY JM, REDMOND HP, LIEBERMAN MD, JARDINES L. Nutritional support of patients with cancer of the gastrointestinal tract. Surg Clin North Am 71:523, 1991.
7. DUDRICK SJ, WILMORE DW, VARS HM, RHOADS JE. Can intravenous feeding as the sole means of nutrition support growth in the child and restore weight loss in the adult? An affirmative answer. Ann Surg 169: 974, 1969.
8. HOLROYDE CP, REICHARD GA JR. General metabolic abnormalities in cancer patients: anorexia and cachexia. Surg Clin North Am 66:947, 1986.
9. KERN KA, NORTON JA. Cancer cachexia. JPEN 12:286, 1988.
10. KOEA JB, SHAW JHF. The effect of tumor bulk on the metabolic response to cancer. Ann Surg 215:282, 1992.

11. MOLDAWER LL, ROGY MA, LOWRY SF. The role of cytokines in cancer cachexia. JPEN 16 (No.6, Supplement): 43S, 1992.
12. MORA R. Soporte Nutricional Especial. Segunda edición. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires, Bogotá, 1997.
13. PATIÑO JF. Soporte nutricional en el paciente con cáncer. En: Lecciones de Cirugía. Por JF Patiño. (ed.) Médica Panamericana. Buenos Aires, Bogotá, pp 210-214, 2000.
14. PATIÑO JF. Soporte nutricional en el paciente quirúrgico. Mi manera de hacerlo. ¿Cuándo? ¿Cómo? ¿Con qué? En: Lecciones de Cirugía. JF Patiño (ed.). Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires, Bogotá, pp 217-223, 2000.
15. RECOMMENDED DIETARY ALLOWANCES. 10th edition. Subcommittee on the Tenth Edition of the RDAs. Food and Nutrition Board, Commission on Life Sciences, National Research Council. National Academy Press. Washington, DC, 1990.
16. RUMLEY TO, COPELAND EM. Value of nutritional support in adult cancer patients. Surg Clin North Amer 66:1177, 1986.