

El diagnóstico en el tratamiento del cáncer

Coordinador: José M. Baena Cañada

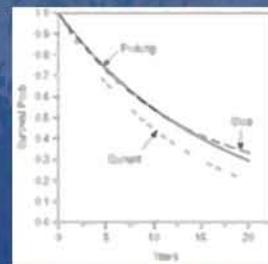
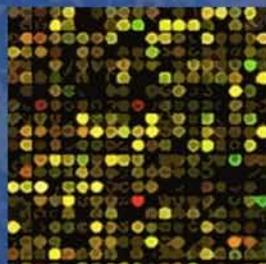
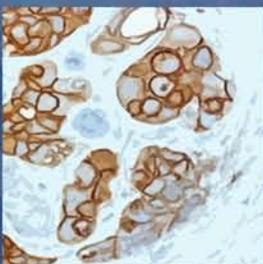
Coautores: Esperanza Arriola Arellano y María Jesús Palomo González



El diagnóstico en el tratamiento del cáncer

Coordinador: José M. Baena Cañada

Coautores: Esperanza Arriola Arellano y María Jesús Palomo González



EDITA

UNIA - Universidad Internacional de Andalucía.
Monasterio de Santa María de las Cuevas
C/ Américo Vespucio,2
Isla de la Cartuja.41092 Sevilla
www.unia.es

COORDINACIÓN DE LA EDICIÓN

UNIA - Universidad Internacional de Andalucía.

COORDINADOR

José Manuel Baena Cañada

COPYRIGHT DE LA PESENTE EDICIÓN

UNIA - Universidad Internacional de Andalucía.

COPYRIGHT

José Manuel Baena Cañada

FECHA

Julio de 2009

EDICIÓN

300 ejemplares

ISBN:

978-84-7993-079-0

MAQUETACIÓN Y DISEÑO

Ricardo Barquín Molero - www.cosmonauta.org

Índice

06	Prólogo
08	Sobre los autores
10	1. ¿Qué es el cáncer?
16	2. La prevención y el control del cáncer
22	3. Diagnóstico y tratamiento de las neoplasias hematológicas
23	3.1. Los síndromes mielodisplásicos
24	3.2. Leucemia mieloblástica aguda
25	3.3. Síndromes mieloproliferativos crónicos
26	3.3.1. Leucemia mieloide crónica
27	3.4. Mieloma múltiple
28	4. Diagnóstico y tratamiento del cáncer de cabeza y cuello
34	5. Diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón
40	6. Diagnóstico y tratamiento de los tumores digestivos
42	6.1. Cáncer gástrico
44	6.2. Cáncer de colon
47	6.3. Cáncer de páncreas
50	7. Diagnóstico y tratamiento de los tumores genitourinarios
51	7.1. Cáncer de próstata
53	7.2. Cáncer renal
55	7.3. Cáncer de vejiga
56	7.4. Cáncer de testículo
57	7.5. Cáncer de cérvix
59	7.6. Cáncer de endometrio
59	7.7. Cáncer de ovario
62	8. Diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama
70	9. Diagnóstico y tratamiento del melanoma
74	10. Diagnóstico y tratamiento de los sarcomas
78	11. Diagnóstico y tratamiento de los tumores del sistema nervioso central
82	Tablas
94	Bibliografía

Prólogo



La investigación básica y clínica del cáncer abarca un amplio campo de estudio. Su repercusión en el manejo de los pacientes ocasiona que las propuestas de novedades diagnósticas y terapéuticas ocurran a veces de forma vertiginosa. Está justificado el análisis de las incorporaciones clínicas que deben ser consideradas estándares y de aquellas que continúan siendo puramente investigacionales. Éste ha sido el objetivo del Curso de Verano «Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer en 2007», organizado por la Universidad Internacional de Andalucía en septiembre de 2007, en Sevilla. En el presente texto, los autores ha realizado una puesta al día del consenso general sobre las actuaciones diagnósticas y terapéuticas consideradas estándares, prestando especial atención a las incorporaciones más recientes en lo que respecta a pruebas diagnósticas y modalidades terapéuticas en el manejo del paciente con cáncer. Se han analizado también las principales líneas de investigación clínica oncológica.

Los autores están de acuerdo en que la mejor opción terapéutica para un paciente con cáncer es siempre la inclusión en un ensayo clínico. Esta aseveración está hecha y no se repetirá en cada capítulo.

La presente edición no pretende ser un tratado con rigor metodológico que obligue a exponer todos los aspectos de todas y cada una de las neoplasias humanas. Por el contrario, se trata de un material docente que recoge lo más destacado de las exposiciones en el citado Curso de Verano, con una clara vocación de actualización de conocimientos en Oncología Médica. A pesar de que hoy las actualizaciones de cualquier área de la Medicina quedan desfasadas en poco tiempo y, a pesar de que las fuentes de información nos inundan por doquier, los tratados como el que ahora nos ocupa, continúan teniendo vigencia. Los autores vemos nítida su utilidad divulgativa y para el estudiante de pregrado, postgrado y especialistas en formación de especialidades relacionadas con el cáncer. Su lectura ágil y rápida puede suponer una ventaja para conocer la situación actualizada del manejo del paciente oncológico.

Como final de estas breves líneas, quiero manifestar el agradecimiento a los docentes participantes en el Curso de Verano (Dres. María J. Palomo, Encarnación Benítez, Esperanza Arriola, Ángel León, Manuel Valladares, Alfredo Rizo y José I. Mayordomo) y a la Universidad Internacional de Andalucía por el apoyo recibido para que la edición de este libro sea una realidad.

>

**José M. Baena
Cañada
Oncólogo Médico,
Hospital Univ.
Puerta del Mar,
Cádiz**

>

Sobre los autores

>

José Manuel Baena Cañada

Obtuvo su licenciatura en Medicina y Cirugía en 1983 en la Facultad de Medicina de Cádiz y el grado de doctor por la Universidad de Sevilla en 1995. Se especializó en Oncología Médica en el Hospital Virgen del Rocío de Sevilla en 1991. Es jefe de sección de Oncología Médica del Hospital Puerta del Mar de Cádiz, oncólogo de la Unidad Clínica de Gestión de Patología Mamaria del centro (certificado de acreditación óptima por la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía) y profesor asociado de Ciencias de la Salud. Es autor de una treintena de publicaciones nacionales e internacionales. Centra su actividad investigadora en proyectos de investigación clínica oncológica y ligadas a la práctica asistencial. Es miembro del Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama.

Esperanza Arriola Arellano

Obtuvo su licenciatura en Medicina y Cirugía en 1998 en la Facultad de Medicina de Sevilla y el Diploma de Estudios Avanzados en la Universidad de Sevilla en 2004. Actualmente realiza la tesis doctoral sobre angiogénesis en cáncer de mama con una beca concedida por el Servicio Andaluz de Salud. Desempeña su cargo de facultativo especialista de área en el Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz y en las Unidades Clínicas de Gestión de Patología Mamaria y Otorrinolaringología del mismo centro. Es autora de algo menos de una decena de publicaciones nacionales e internacionales. Es miembro del Grupo Español de Tumores de Cabeza y Cuello.

María Jesús Palomo González

Obtuvo su licenciatura en Medicina y Cirugía en la Facultad de Medicina de Cádiz en 1986 y el grado de Doctor por la Universidad de Cádiz en 1996. Realizó la especialidad de Anatomía Patológica en el Hospital Puerta del Mar de Cádiz en cuyo Servicio de Anatomía Patológica desempeña su labor asistencial desde 1994. Asimismo, forma parte como patólogo del Subcomité de Cáncer de Pulmón de este mismo centro y de la Unidad Clínica de Gestión de Patología Mamaria, que obtuvo el Certificado de Acreditación Óptima por la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía en 2006. Ha publicado más de 20 artículos científicos en publicaciones nacionales e internacionales, ha dirigido una tesis doctoral y ha participado o participa en varias tesis y proyectos de investigación, fundamentalmente ligados a oncología. Es miembro de la división patológica de Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama (pGEICAM).

1. ¿Qué es el cáncer? >

El cáncer, que cada año es diagnosticado a millones de personas, es un verdadero problema de salud. Los tumores están constituidos por cúmulos desordenados de células. Dichas células son las mismas que las propias del organismo, encargadas de darle estructura y función. Pero, ¿cómo llega una célula normal a convertirse en tumoral? La respuesta a esta pregunta, parcialmente contestada en la actualidad, será la base de lo que usted, querido lector, encontrará en este capítulo.

La doctora María Jesús Palomo es patóloga del hospital Puerta del Mar de Cádiz. Su labor asistencial, docente y de investigación la pone en contacto diario con esta enfermedad. Realiza diagnósticos todos los días estudiando la macroscopía y las preparaciones microscópicas de las muestras de pacientes obtenidas por el cirujano. Su trabajo es de máxima responsabilidad, ya que de su opinión se derivará el pronóstico favorable o desfavorable de un caso clínico concreto y de la información que ella proporcione dependerá la decisión de aplicarle al enfermo los diferentes tratamientos para intentar y muchas veces conseguir su curación. Afortunadamente, la doctora Palomo trabaja en equipo, en estrecho contacto con los médicos que se encargan de atender al enfermo y no desaprovecha ninguna ocasión para conocer los detalles clínicos del paciente. Asegura que la información que le proporcionan los clínicos añade importantes matices que le ayudarán a establecer un diagnóstico más seguro. No comprende como existen aún centros donde los patólogos no hablan, no escuchan y, en definitiva, no se comunican con los clínicos que atienden al paciente y se limitan a estudiar las muestras de tejido tumoral que les envían para diagnóstico. Espero que el lector no sea un afectado por esta enfermedad, pero si así fuera, la primera cosa de la que debería interesarse es de si en el centro donde ha sido diagnosticado, los patólogos hablan con los clínicos. Recelaría de la calidad de ese centro si descubriera que esto no es así.

El cáncer es en realidad una enfermedad del ácido desoxirribonucleico (a partir de aquí leerá ADN en vez de esa larga palabra), que llega a provocar masas multicelulares capaces de matar al organismo en el que se origina. Existen más de 250 variedades clínico-patológicas de cáncer. Una compleja red de eventos altera profundamente la proliferación, el comportamiento y la supervivencia de la célula normal, para finalmente ocasionar cáncer.

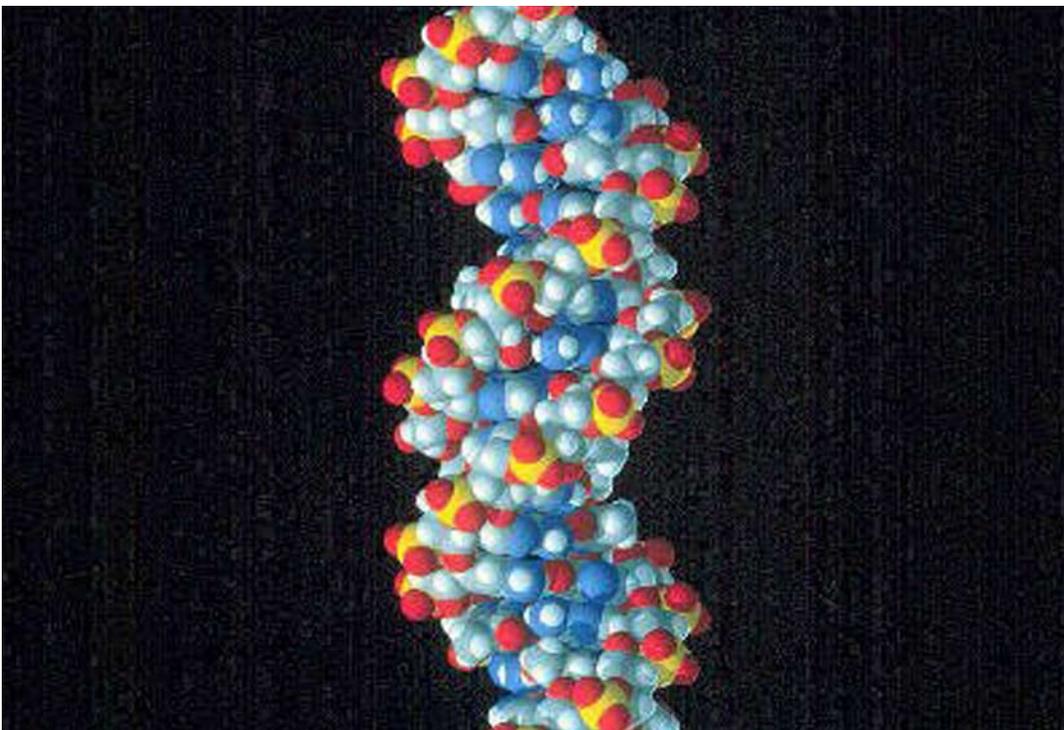


Imagen generada por ordenador de un carcinógeno unido a la doble hélice del ADN.

Debemos pensar en el ADN como una molécula que se replica y que contiene información que se copia o se traduce. En el ADN hay cuatro tipos de bases: adenina, citosina, guanina y timidina. En su molécula hay dos cadenas y en ellas adenina se empareja con timidina y guanina con citosina. La especificidad de este emparejamiento es la base de la herencia. Cuando la molécula se replica, las dos cadenas se separan y se forman dos nuevas moléculas, cada una de ellas idénticas a la original, siguiendo las reglas del emparejamiento. Si esto fuera todo, el ADN sería sólo una molécula que se replica. Pero el ADN también especifica los tipos de proteínas que una célula puede producir. Mediante el código genético, la secuencia de bases del ADN, determina la secuencia de aminoácidos en una proteína (ésta es su estructura primaria). Por las leyes de la química, esta secuencia de aminoácidos condiciona una estructura tridimensional tras producirse plegamientos (ésta es la estructura terciaria de la proteína). Por último, esta estructura tridimensional determina la función de la proteína. Las células de todos los seres vivos disponen de una maquinaria de reparación del ADN que mantiene la estabilidad genómica. Es muy importante para la célula perpetuar la exactitud del genoma, que, como todos sabemos, está amenazado constantemente por agresiones. Los productos químicos, la radiación ionizante y los subproductos del metabolismo celular normal son ejemplos de estas agresiones. A veces los efectos son tan graves que ocasionan la fragmentación de la doble hélice del ADN en dos partes. En este momento la maquinaria de reparación (un grupo de proteínas) arregla dichas roturas, pero si una rotura no es reparada empiezan los problemas para esta célula. Los seres humanos y otros organismos somos afortunados porque tenemos varios sistemas de reparación que inspeccionan el ADN en busca de indicios de daños e inician las reparaciones cuando éstas son necesarias. Si la inestabilidad genómica es un hecho a causa del fracaso de la maquinaria de reparación, se acumulan mutaciones en el ADN. Dichas mutaciones condicionan la activación de oncogenes y la inactivación de genes supresores tumorales. Los oncogenes son la versión alterada (mutada) de genes normales, capaces de promover la transformación neoplásica. Estos genes normales no transformados son los protooncogenes, que son habitualmente promotores del crecimiento celular. Por otra parte, los genes supresores tumorales son capaces de impedir la transformación tumoral a partir de células normales, bien mediante la reparación del daño del ADN o bien mediante la inducción de la apoptosis (muerte celular programada) en casos no recuperables. La doctora Palomo dice que parece como si la célula pensase que «más vale muerta que mutada». Si los genes supresores tumorales están indemnes, no es posible que el cáncer se desarrolle. La adquisición del fenotipo tumoral en una célula es la consecuencia de la acumulación progresiva de mutaciones. Se ha comprobado cómo el daño genético va acumulándose y esto hace que, a partir de tejidos normales, se originen diferentes lesiones precancerosas, hasta la aparición del cáncer.

Las mutaciones genéticas pueden acontecer de diferentes maneras. Es posible que ocurran con una alteración únicamente puntual que afecte a un único par de bases, o mediante la amplificación (repetición) de un gen, o mediante deleciones (pérdidas de material genético) o translocaciones (roturas de material genético que se trasladan hacia otro lugar de la molécula de ADN) o incluso mediante inserciones víricas (adquisición en el interior de una molécula de ADN de material genético procedente de los virus). Por último, son también muy importantes los cambios epigenéticos en la aparición y desarrollo de los tumores. Se conocen con este nombre las modificaciones del ADN y de la cromatina (estructura en la que el ADN se organiza y empaqueta en el núcleo de la célula) y de las histonas (envuelta proteica del ADN) pero que no afectan a la secuencia de pares de bases. Éste último es un descubrimiento muy importante porque demuestra que el cáncer no se produce exclusivamente por alteraciones genéticas, como se pensaba hasta hace poco.

Cuando estas mutaciones afectan a los oncogenes y a los genes supresores tumorales, la célula se transforma y se produce el cáncer. Vamos ahora a describir una serie de características que poseen todas las células que se han transformado para hacerse malignas y estas características son comunes a todos los tipos de cánceres humanos. La primera de ellas es la diferenciación aberrante. Los patólogos son especialistas en detectar las morfologías atípicas de las células tumorales cuando las examinan al microscopio. Pero nos dicen también que adquieren características y funciones aberrantes como la pérdida de territorialidad, la producción de sustancias extrañas y la insensibilidad a señales de inhibición del crecimiento.

La segunda de las capacidades de las células tumorales es la de generar señales de crecimiento propias y la de utilizar en su provecho las del organismo que alberga el tumor, así como la capacidad para evadirse de los factores inhibidores

del crecimiento. Las células transformadas crean sus propias señales. Pueden ser factores autocrinos que actuarán sobre el propio tumor y pueden ser factores que actúen sobre el microambiente que rodea a la célula tumoral. Este microambiente es denominado el estroma, a cuyos componentes (fibroblastos, células endoteliales de los vasos sanguíneos, células de la sangre) también envía señales el tumor. Este conjunto de señales ocasiona, en definitiva, que el crecimiento tumoral sea rápido y autónomo. En realidad, los oncogenes pueden codificar factores de crecimiento, receptores de estos factores de crecimiento, quinasas plasmáticas o factores de transcripción, todos ellos implicados en la regulación del ciclo celular (fases por las que pasa la célula desde que nace procedente de la división de otra célula progenitora, hasta que se vuelve a dividir). En las células existen frenos naturales o, como dice la doctora Palomo, verdaderos semáforos rojos del ciclo celular. Así, la proteína Rb codificada por el gen Rb bloquea el ciclo en fases concretas del mismo y las quinasas, ciclinas e inhibidores de las quinasas son proteínas controladoras del ciclo celular.

Existe una tercera característica de las células tumorales y no es más que el exceso de supervivencia o, lo que es lo mismo, una disminución de la apoptosis o muerte celular programada, que es un fenómeno biológico usual y en continuo funcionamiento. Las causas de la apoptosis son: las mutaciones, el exceso de proliferación, las descolocaciones celulares, la hipoxia, la hipertermia y la carencia de sustratos. Si la célula tumoral puede evadir la apoptosis se convierte en inmortal y esto le permite acumular muchas más mutaciones, que la abocarán a la transformación cancerosa. Los mecanismos que emplean las células para evadir la apoptosis son el bloqueo de los sensores de daño intracelular, el bloqueo de las proteínas de las vías que median la apoptosis, el enmascaramiento de las moléculas alertadoras del sistema inmune y la desactivación de genes supresores tumorales. Dentro de la células hay una gran red de proteínas proapoptóticas y antiapoptóticas, pero la proteína p53 es la considerada como la llave maestra de la regulación de la apoptosis. Cuando el ADN ha sido dañado, se observa un incremento de la producción de la proteína p53, que consigue parar el ciclo celular en la fase G1, con objeto de que la maquinaria de reparación actúe. Si el ADN puede ser reparado, se reanuda el ciclo celular; pero si no puede ser reparado, la célula sufre la muerte celular programada o apoptosis. En la gran mayoría de tumores humanos, p53 está alterada por mutación o por modificación funcional y esto es fundamental para la génesis y el mantenimiento del tumor maligno, ya que el ciclo celular no es detenido y la propagación del daño genético está asegurada. En el interior de la célula hay múltiples vías de señales entrecruzadas que tienen como punto final la resistencia adquirida a la apoptosis. La activación de proteínas celulares como las conocidas como HER-2, receptores de estrógenos o RAS, condiciona la activación de quinasas que ocasionan la lisis de la proteína p53 no mutada. Otras proteínas intracelulares que bloquean la p53 son la NFkB, BAD y PTEN. Es posible que el lector no iniciado confunda este texto con una sopa de letras, pero es interesante que conozca que todas estas proteínas constituyen posibles dianas terapéuticas ya incorporadas a la práctica clínica o en fase de investigación.

La cuarta característica es la capacidad de proliferar de forma ilimitada hasta alcanzar la inmortalidad. Las células normales tienen un número limitado de mitosis porque alcanzan la senescencia mitótica; sin embargo, las células tumorales pueden dividirse de forma ilimitada, ya que no están programadas para sufrir un número limitado de ciclos celulares. Los telómeros constituyen una pieza final de los extremos de los cromosomas (cada uno de los pequeños cuerpos en forma de «X» en que se organiza la cromatina del núcleo celular –ADN, histonas y proteínas no histonas-). En cada división celular se acortan los telómeros y la doctora Palomo dice que funcionan como cronómetros que deciden cuantas veces se tiene que dividir la célula. La telomerasa es la enzima (sustancia proteica que cataliza una reacción química) que restituye a los telómeros y permite a la célula dividirse eternamente. Es imprescindible para que ocurra el cáncer. Los oncogenes, los genes supresores y la activación de la telomerasa constituyen el trío de ases con el que el cáncer pretende ganarle la partida al organismo.

La quinta capacidad de las células tumorales es la de inducir y mantener la angiogenia. Sin vasculatura propia el tumor no puede crecer más de 2 mm y se mantiene en estado de quiescencia tumoral, ya que los vasos sanguíneos proporcionan al tumor el oxígeno, las hormonas y los factores de crecimiento necesarios para crecer. La creación de nuevos vasos tumorales puede realizarse a partir de la vasculatura preexistente. Las etapas que tienen lugar en este proceso son la destrucción de la membrana basal de los vasos preexistentes mediante la acción de las proteinasas y

el desamblaje de las células endoteliales de dichos vasos por acción de las angiopoyetinas. En segundo término, tiene lugar la proliferación de las células endoteliales por acción del factor de crecimiento del endotelio vascular y otras angiopoyetinas. Por último, ocurre una nueva organización vascular con laberintos, trombosis y extravasación. Por otra parte, la vasculogenia consiste en la formación de vasos «de novo» (sin vasos preexistentes) a partir de células precursoras de células endoteliales y de monocitos-macrófagos. Estas células proceden de la médula ósea, se dirigen al tumor y segregan factores angiogénicos. Es importante saber que todos estos acontecimientos son iniciados e inducidos por el propio tumor y como puede comprobarse ejercen efectos muy distantes. El disparo angiogénico no sólo ocasiona el crecimiento del tumor, sino también efectos distantes como las metástasis. Por ejemplo, hoy se sabe que el tumor libera a la sangre macrófagos procedentes de su masa. Estos macrófagos estimulan a las células endoteliales en el pulmón, donde se produce metaloproteínasa 9 y liberación del factor de crecimiento del endotelio vascular anclado en el estroma pulmonar, que inicia la angiogenia en el pulmón. Este último evento da lugar a lo que se denomina lecho metastásico que posteriormente albergará las metástasis del tumor.

La sexta y penúltima capacidad que vamos a desarrollar es la de invadir los territorios vecinos y formar metástasis a distancia. Para invadir se precisa que las células tumorales se separen de las células vecinas y de la matriz extracelular y para metastatizar es necesario también la separación de las células vecinas y la separación de la matriz extracelular, pero además, es preciso la invasión de los vasos, el traslado o viaje a través de dichos vasos por el torrente circulatorio hacia puntos distantes y la colonización de nuevos tejidos. Todos estos eventos no están exentos de dificultad. Así, para separarse de las células vecinas, las células tumorales necesitan romper los anclajes intercelulares que las mantienen cohesionadas. Estos anclajes están constituidos fundamentalmente por las cadherinas, las integrinas, las selectinas y la superfamilia de las inmunoglobulinas. En segundo lugar, las células tumorales deben separarse de la matriz extracelular y para ello deben degradarla mediante la acción de proteasas y metaloproteinasas que han sido segregadas por las propias células tumorales o por las células estromales tras ser inducidas por las células tumorales (en este proceso influyen también los cambios epigenéticos). En realidad son las metástasis las que ocasionan la muerte del enfermo de cáncer en el 90% de los casos y este fenómeno se produce tras la creación de nuevas colonias tumorales a distancia después de viajar la célula tumoral o el ADN tumoral por vía sanguínea o linfática. Para conseguirlo, la célula tumoral precisa de la colaboración de células del propio huésped, como las células hematopoyéticas progenitoras de la médula ósea que expresan el receptor de tipo 1 del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR-1). Se ha comprobado que estas células se trasladan desde la médula ósea a los diferentes órganos para formar lo que se conoce como nicho premetastásico, indispensable para la posterior colonización por las células tumorales. Además, éstas deben disponer de una maquinaria molecular compleja y parece ser que específica para cada órgano diana. Esta capacidad es adquirida por la célula tumoral gracias a la aparición de mutaciones progresivas y a una selección natural de la propia célula a semejanza de la evolución darwiniana de los seres vivos. Los estudios del español Massagué han sido pioneros en demostrar que existe la órganoespecificidad. Es decir, la célula tumoral precisa tener una firma genética y molecular propia y específica para metastatizar en un territorio concreto. De esta forma, este autor ha descrito que existen cuatro genes implicados en la propensión de un cáncer de mama a metastatizar en el pulmón: el ligando epiregulina del receptor del factor de crecimiento epidérmico, la ciclooxygenasa COX2 y las metaloproteinasas de matriz 1 y 2. De igual manera, existen agrupaciones de genes específicas que permitirán al tumor destruir el hueso, activando los osteoclastos (células destructoras de tejido óseo) y dar metástasis óseas. O, por ejemplo, en el cerebro, destruir la barrera hemato-encefálica e interactuar con la glía (además de las neuronas, el sistema nervioso está formado por las células gliales que cumplen la función de sostén y nutrición). En la actualidad, se conoce, por tanto, que existen genes de tumorigenicidad, de metastagenicidad y también de virulencia en las metástasis. Como resumen de esta importante capacidad de las células tumorales es aconsejable no olvidar que el proceso de metástasis se produce mediante selección natural de funciones celulares (similar a la evolución darwiniana), que se basa en agrupaciones de genes que trabajan juntos, que las metástasis prosperan porque modifican el microentorno y, por último, que estos genes y sus productos tienen significación pronóstica y constituyen posibles dianas terapéuticas (por ejemplo, consiguiendo su silenciamiento génico).

La séptima y última de las capacidades que confieren el carácter maligno a las células tumorales es su capacidad para

evadir la respuesta inmune. El sistema inmune se encuentra en alerta para destruir las células tumorales mediante la inducción de la apoptosis, pero si éstas son capaces de evadirlo, se producirá la progresión tumoral. Los linfocitos T citotóxicos (células efectoras de la inmunidad) activan al receptor fas de la célula tumoral e induce apoptosis, que es como «el beso de la muerte» para la célula tumoral. ¿De qué forma puede el tumor evadir la inmunidad? Fundamentalmente mediante anergia (enmascaramiento de antígenos o con citoquinas inmunosupresoras). Las citoquinas son un grupo de proteínas que actúan mediando interacciones complejas entre linfocitos y otras células. Otro modo de evasión es la inversión del mecanismo apoptótico, es decir, una vez que han entrado en contacto la célula tumoral y el linfocito, es éste último el que sufre apoptosis «a manos del tumor». La complejidad de los mecanismos que les confieren sus características a los tumores malignos es enorme y difieren tanto en la secuencia temporal como en su presentación en cada tipo tumoral. Los nuevos métodos analíticos que permiten detectar las mutaciones y los cambios de expresión de miles de genes distintos en las diferentes fases del proceso multifásico de la transformación maligna, permitirá conocer mejor las características propias de los distintos tipos de cáncer y establecer estrategias terapéuticas idóneas para cada tipo.

2.

La prevención y control del cáncer



El cáncer es un padecimiento con gran trascendencia en salud pública, porque más de la mitad de las personas que lo desarrollan mueren de la enfermedad. El concepto «control del cáncer» se ha creado para atacar el problema desde los distintos puntos de su evolución, con el objetivo global de reducir el sufrimiento y la muerte relacionados con el cáncer. En este sentido la doctora Encarnación Benítez sabe que contamos con varias armas. Ella trabaja en el Registro de Cáncer Poblacional de la provincia de Cádiz y conoce que la incidencia de nuevos casos va en incremento en los últimos años, aunque la mortalidad se mantiene más o menos estable. Los datos que a continuación se presentan, corresponden al año 2002. La incidencia estimada de cáncer en hombres en España es alta (307,6 casos / 100.000 habitantes / año) y en la mujer es algo menor (179 casos / 100.000 habitantes / año) (Tablas 1 y 2). En el sexo masculino hubo 59.166 muertes por cáncer, lo que corresponde al 30,9% (por encima de las enfermedades cardiovasculares y respiratorias). De ellas, el cáncer de pulmón supuso el 27%. En el sexo femenino el cáncer ocasionó 35.097 muertes, lo que corresponde al 20,1% (superadas por las enfermedades cardiovasculares). De ellas, el cáncer de mama lidera el porcentaje con el 16,4% (Tablas 3 y 4). La supervivencia a los 5 años varía dependiendo del tipo de neoplasia, siendo la media en hombres, del 44% y en mujeres, del 56,4% (Tablas 5 y 6).

En lo que respecta a la Comunidad Autónoma de Andalucía, la doctora Benítez destaca la elevada incidencia de esta enfermedad en uno y otro sexo en tres provincias: Sevilla, Cádiz y Huelva, que constituyen el triángulo geográfico donde mayor número de casos de cáncer tienen lugar. La alta incidencia en este triángulo se corresponde también con la mayor mortalidad causada por el cáncer (Tablas 7, 8, 9 y 10).

Es más correcto hablar de factores predisponentes a la aparición de cáncer que hablar de causas del cáncer. Cuando se enumeran estos factores, el tabaco siempre figura en primer lugar. Las muertes atribuidas al tabaquismo en Andalucía ascienden a 9.047 en 2002, lo que supone el 14,66% del total de las muertes por todas las causas y este problema es sustancialmente mayor en hombres que en mujeres (21,4% contra 7,3%). De hecho, la prevalencia del tabaquismo en España es de las mayores de Europa, sólo superada por Holanda, Francia y Grecia. En la mortalidad por cáncer atribuida al tabaco no sólo influyen las muertes por cáncer de pulmón, sino que otros tumores como el cáncer de laringe, de esófago, de vejiga, de páncreas y de riñón están también implicados. En lo que se refiere al cáncer de pulmón está claro que el riesgo de sufrir esta enfermedad está directamente relacionado con el número de cigarrillos consumidos. El consumo de alcohol es otro problema de salud por su alta prevalencia y también se encuentra entre los factores que predisponen a cáncer. Así, los cánceres de la cavidad oral, de la faringe, de esófago, de laringe, de hígado y de mama se relacionan con las bebidas alcohólicas. Es muy importante conocer que existe un efecto sinérgico si el consumo de alcohol se añade al de tabaco. Es conocido que esta asociación multiplica por 35 el riesgo de padecer cáncer de boca, faringe, laringe y esófago.

Muchas ocupaciones y algunos productos químicos encontrados en los lugares de trabajo se relacionan con un riesgo elevado de cáncer. Los principales cánceres asociados con la exposición ocupacional son el de pulmón, piel, tracto urinario, cavidad nasal y pleura. La producción de aluminio se relaciona con el cáncer de pulmón y de vejiga; la manufactura de la auramina con el cáncer de vejiga; la manufactura y reparación de calzado con el cáncer de cavidad nasal y leucemias; la gasificación del carbón con el cáncer de pulmón, piel y vejiga; la fabricación de muebles con el cáncer de cavidad nasal; la explotación minera de hematita con exposición al radón del subsuelo, con el cáncer de pulmón; la fundición de hierro y acero con el cáncer de pulmón; la manufactura del isopropanol con el cáncer de cavidad nasal; la manufactura de la magenta con el cáncer de vejiga; la industria de la pintura con el cáncer de pulmón y la del caucho con el cáncer de vejiga y la leucemia. Existen también productos o sustancias cuya exposición ocurre fundamentalmente a nivel ambiental, pero que también pueden ocurrir en el ambiente laboral. Entre éstos se encuentran las aflatoxinas y la infección crónica por el virus de la hepatitis B y C que se relacionan con el desarrollo de cáncer de hígado; la erionita, el radón y los ambientes contaminados por el tabaco que se relacionan con el cáncer de pulmón y la radiación solar con el cáncer de piel.

La contaminación ambiental del aire, agua y tierra es responsable de aproximadamente el 1 a 4% de todos los cánceres. En estos casos no hay control del individuo sobre el nivel de exposición. Los carcinógenos ambientales más conocidos

son el asbesto, los agentes tóxicos del aire, los trihalometanos en el agua de consumo y las emisiones de la industria.

Los alimentos pueden contener también tóxicos que predispongan a sufrir cáncer: las aflatoxinas predisponen al cáncer de hígado, los pesticidas organoclorados al cáncer de páncreas, mama, linfomas y leucemias, los agentes químicos de la preparación de alimentos como las nitrosaminas, al cáncer de estómago y de colon y ciertas dietas, al cáncer de colon y mama.

Ciertos fármacos usados en el tratamiento de algunos cánceres pueden predisponer también a tumores malignos secundarios. Algunas hormonas (diestilbestrol) y antagonistas de hormonas (tamoxifeno) aumentan el riesgo de desarrollar tumores hormonosensibles y algunos inmunosupresores están también claramente relacionados con la predisposición al cáncer.

La radiación ionizante puede favorecer la aparición de una gran variedad de cánceres entre los que destacan el cáncer de tiroides, de mama y la leucemia. Las recomendaciones actuales de la Comisión Internacional para la Protección Radiológica aconsejan limitar la exposición de la población general a 1 mili Sievert (mSv) al año y en los trabajadores a 100 mSv a los 5 años. La radiación ultravioleta y el melanoma y cáncer de piel están claramente relacionados. Es evidente el aumento en el número y diversidad de campos electromagnéticos, fundamentalmente de baja frecuencia y de radiofrecuencia (televisión, radio, ordenadores, teléfonos móviles, microondas, industria de electricidad y electrónica, reparación de motores eléctricos). En los adultos no está clara su carcinogenicidad, pero en niños existe una posible relación entre la leucemia y la exposición a campos de baja frecuencia.

Si tenemos una visión global, los agentes infecciosos son una de las principales causas de cáncer, representando el 18% de los casos de cáncer a nivel mundial. Los órganos que con más frecuencia son afectados son el hígado, que se relaciona con la infección por el virus de la hepatitis B y C, el cuello de útero relacionado con la infección por el virus del papiloma humano, el tejido linfóide con el virus de Epstein Barr, el estómago con la infección por *Helicobacter Pylori*, el sistema urinario con el *Schistosoma Haematobium* y el sarcoma de Kaposi y el linfoma no Hodgkin con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. El mecanismo carcinogénico implicado en este tipo de tumores puede ser directo (oncogenes producidos por el agente infeccioso como en el caso del papilomavirus) o indirecto (inflamación crónica con necrosis de tejidos y regeneración).

Aproximadamente el 30% de los casos de cáncer están probablemente relacionados con la dieta y la nutrición. La dieta hipercalórica, rica en grasa y proteínas se relaciona con el cáncer de colon, mama, próstata, endometrio y otros. Por el contrario, el consumo de verduras y frutas condiciona menor riesgo de cáncer de faringe, laringe, pulmón, esófago, estómago, cuello de útero, colon y recto. La dieta occidental y, en general, sus estilos de vida, con altas tasas de obesidad y baja actividad física, se relaciona con alta incidencia de cáncer colorectal, mama, próstata y endometrio. Sin embargo, condiciona una baja incidencia de cáncer de estómago, esófago, hígado y cuello de útero.

La supresión permanente del sistema inmune determina también un riesgo elevado de cáncer. Son responsables de esta situación, las drogas inmunosupresoras y los agentes infecciosos que deprimen el sistema inmune, como por ejemplo la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Aproximadamente el 5% de todos los tumores puede ser atribuido a alteraciones genéticas hereditarias. En general, los tumores hereditarios se desarrollan a edades más tempranas que los esporádicos o los debidos a exposición ambiental.

Por último, señalar que las hormonas sexuales femeninas (estrógenos), los factores reproductivos y la menopausia influyen en el desarrollo de cáncer de útero, ovario y mama. El empleo de anticonceptivos puede implicar un ligero incremento en el riesgo de cáncer de mama, pero es protector frente al cáncer de útero y ovario. La terapia hormonal sustitutiva condiciona un aumento en el riesgo de desarrollar cáncer de mama y endometrio.

La mayoría de los cánceres son prevenibles. El objetivo de la prevención primaria es evitar el cáncer mediante la reducción o la eliminación de la exposición a los factores causantes del cáncer. Estos incluyen tanto factores ambientales como factores relacionados con los estilos de vida, tales como la nutrición y la actividad física. El objetivo de la prevención secundaria es el diagnóstico de la enfermedad en estadios precoces, cuando todavía es posible realizar un tratamiento con intención curativa. Se realiza mediante chequeos médicos individuales o a través de programas de diagnóstico precoz poblacionales.

Si se redujeran las tasas de fumadores hasta un 50% se evitarían hasta 20-30 millones de muertes prematuras en el primer cuarto de siglo. La legislación es un aspecto crucial en el control del tabaco: prohibición de fumar en lugares públicos, prohibición de ventas a jóvenes, subida de precios, etc. Algunas medidas para reducir la exposición ambiental y laboral a carcinógenos son reemplazar dichos carcinógenos por productos químicos o procedimientos alternativos, mejorar la ventilación, mejorar el procesamiento de los productos, introducir equipos de protección personal y medidas reguladoras para reducir la contaminación ambiental. Para reducir la exposición a la radiación ultravioleta es necesario promover las conductas relacionadas con la protección solar: evitar la exposición solar, usar gorros y ropa protectora, gafas de sol y cremas solares. La vacuna de la hepatitis B es la primera en contribuir a la prevención del cáncer. Está demostrado que reduce el riesgo de carcinoma hepatocelular en algunas áreas del mundo donde sus habitantes sufren una alta incidencia. Debido a que el mayor riesgo de ser portador crónico de la hepatitis B ocurre en edades jóvenes, es más eficaz administrar la vacuna en recién nacidos. La vacuna contra el virus del papiloma humano desarrollada recientemente ha demostrado una eficacia del 100% a la hora de prevenir la infección por distintos tipos de virus del papiloma humano asociados al cáncer de cuello uterino.

La quimioprevención consiste en reducir el riesgo de desarrollar un cáncer mediante el empleo de productos farmacéuticos o micronutrientes. Está demostrado que el tamoxifeno reduce el riesgo de cáncer de mama contralateral en las mujeres que ya han sufrido uno. La aspirina disminuye el riesgo de padecer cáncer de colon y los antiinflamatorios no esteroideos previenen la recurrencia de los adenomas colónicos. No hay datos concluyentes en lo que se refiere a la prevención del cáncer con micronutrientes como los carotenoides y los retinoides.

La prevención secundaria del cáncer se basa en programas de educación poblacional y programas de cribado (screening en inglés). Es muy importante, según la doctora Benítez, que la ciudadanía sea informada sobre las señales de alarma, como los cambios en el hábito intestinal o de la micción, el adelgazamiento injustificado, la presencia de úlceras o heridas que tardan en curar, la tos pertinaz, ronquera o cambios en el tono de la voz, la aparición de engrosamientos o bultos, la deglución difícil y la indigestión fácil, las alteraciones en lunares y verrugas y la secreción o hemorragia anormales. La Organización Mundial de la Salud define los programas de cribado como la identificación presuntiva de los sujetos afectados por una enfermedad o por una anomalía que hasta entonces había pasado desapercibida, con la ayuda de pruebas, exámenes u otras técnicas susceptibles de aplicación rápida. Su finalidad básica es disminuir la incidencia de complicaciones derivadas de una patología, disminuir la mortalidad por una enfermedad y / o aumentar la calidad de vida de las personas afectadas por una determinada patología. Los requisitos para su aplicación son que la enfermedad a cribar tenga una historia natural conocida, que presente un estadio latente o precoz identificable, que haya una técnica o prueba efectiva para su identificación precoz y, por último, que exista un tratamiento eficaz. Todas las consideraciones anteriores pueden ser aplicadas a algunos tipos de cáncer. A continuación expondremos unas breves pinceladas de los programas de cribado de diferentes tumores. El programa de cribado de cáncer de mama comenzó a funcionar en los diferentes sistemas sanitarios a finales de la década de los ochenta en mujeres con edades comprendidas entre 50 y 69 años. La mamografía puede reducir la mortalidad por cáncer entre un 25 y un 30%. Para las mujeres entre 40 y 49 años la eficacia es menor debido a la mayor densidad de la mama y a tasas de crecimiento tumoral mayores. La exploración física por el médico y la autoexploración mamaria por parte de la mujer no parecen mostrar beneficios en términos de reducción de mortalidad por cáncer de mama. El cribado del cáncer de próstata en hombres mediante la determinación del antígeno prostático específico (PSA) más la realización por parte del médico de un tacto rectal a partir de los 50 años (45 años en poblaciones de riesgo) sigue siendo una indicación controvertida. La causa es la ausencia de marcadores apropiados de enfermedad, la ausencia de consenso sobre el tratamiento precoz del cáncer de próstata y porque la reducción de la mortalidad no ha sido demostrada tras la introducción del programa

de cribado del cáncer de próstata. Existen distintas opciones de programas de cribado del cáncer colorectal en hombres y mujeres mayores de 50 años. Las mejor consensuadas son el estudio de sangre oculta en heces y la sigmoidoscopia o colonoscopia. Esta última revisa todo el interior del intestino grueso por lo que tiene mayor impacto en la mortalidad que la determinación de sangre oculta en heces, pero el coste es mayor y la aceptación por parte de la población es menor. La prueba de Papanicolau es un examen citológico en el que se toman muestras de células epiteliales en el cuello uterino, en busca de atipias celulares que orienten hacia la presencia de un posible cáncer de cuello de útero. Su introducción como prueba de cribado ocasiona una reducción de la incidencia y mortalidad por este tumor. Otra posible prueba de cribado es la inspección de la cavidad oral para la detección de lesiones cancerosas asintomáticas y precancerosas. Su sensibilidad varía entre el 58 y 94% y su especificidad entre el 76 y 98%.

El Código Europeo contra el cáncer da las siguientes recomendaciones: evitar el consumo de tabaco, prevenir la obesidad, realizar ejercicio físico diariamente, consumir verduras y frutas a diario y limitar el consumo de aquellos alimentos que contienen grasas de origen animal, moderar el consumo de alcohol, protegerse de la exposición al sol, exigir que se apliquen y se cumplan las regulaciones internacionales y nacionales para prevenir la exposición a sustancias cancerígenas conocidas, fomentar la participación de las mujeres en programas de cribado de cáncer de cérvix uterino a partir de los 25 años y de cáncer de mama a partir de los 50 años, fomentar la participación de los hombres y de las mujeres en programas de cribado de cáncer colorectal a partir de los 50 años y recomendar la vacunación frente al virus de la hepatitis B.

En Andalucía, el II Plan Integral de Oncología, vigente entre los años 2007 y 2012, tiene como objetivos de prevención primaria, el contribuir de forma eficaz al desarrollo de estrategias coordinadas con otros Planes Integrales dirigidas a mejorar los estilos de vida y establecer un programa de actuación para exposiciones ambientales nocivas e irradiación solar. Entre los objetivos de prevención secundaria o diagnóstico precoz, el Sistema Sanitario Público Andaluz incorporará con prontitud las estrategias de diagnóstico precoz en cáncer de eficacia probada, garantizando que el acceso sea equitativo para toda la ciudadanía y que el método de cribado sea el más adecuado, basado en las mejores pruebas diagnósticas.

La Unión Europea también proporciona recomendaciones a seguir en relación con los programas de cribado. En relación con el cáncer de mama, define a la mamografía como el método recomendado y aconseja convocar únicamente a mujeres con edades comprendidas entre 50 y 69 años, con intervalos de dos o tres años. En lo que atañe al cáncer colorectal, la Unión Europea aconseja que, si se aplican programas de cribado, debería utilizarse la prueba de sangre oculta en heces y la colonoscopia para el seguimiento de los casos que han dado positivo en la anterior prueba. Debería ofrecerse a hombres y mujeres entre los 50 y 74 años y el intervalo aconsejado es de uno a dos años. Mientras que los estudios aleatorizados no manifiesten una mejora en el índice de la mortalidad del cáncer de próstata o de la calidad de vida de estos pacientes, la Unión Europea no recomienda el cribado del cáncer de próstata como política sanitaria. Para el cribado del cáncer de cuello de útero, recomienda utilizar la prueba de Papanicolau a más tardar a los 30 años y nunca antes de los 20 años. La edad límite superior para realizar la prueba debería depender de la disponibilidad de recursos, pero no inferior a los 60 años. Los intervalos del cribado recomendados por la Unión Europea son entre tres y cinco años, ya que no es beneficioso realizarlo más a menudo.

Por último, la Organización Mundial de la Salud, en su 58ª Asamblea Mundial de la Salud, proporciona recomendaciones a sus estados miembros para que fijen prioridades basándose en la carga nacional de cáncer, la disponibilidad de recursos y la capacidad de los sistemas de salud para ejecutar programas de prevención, control y atención paliativa del cáncer. Recomienda también que se preste especial atención a los cánceres relacionados con exposiciones evitables; en particular, la exposición a sustancias químicas y humo del tabaco en el lugar de trabajo y en el entorno y a algunos agentes infecciosos y a las radiaciones ionizantes y solares. Las investigaciones sobre estrategias de prevención, detección precoz y tratamiento del cáncer, englobando cuando proceda los medicamentos y terapias tradicionales incluso para los cuidados paliativos, son también fomentadas por la Organización Mundial de la Salud. Por último, aconseja que se realice una evaluación periódica del desempeño de los programas de prevención y control del cáncer, de modo que los países puedan mejorar la efectividad y la eficiencia de sus programas.

3. Diagnóstico y tratamiento de las neoplasias hematológicas

>

En el adulto, la hematopoyesis (la formación de los elementos de la sangre) normal tiene lugar en la médula ósea, existiendo un balance entre la producción y destrucción de dichos elementos de la sangre. En la hematopoyesis influye el microambiente de la médula ósea, con diversas sustancias químicas, hormonas, neurotransmisores y células diversas y en ella, juega un papel fundamental la célula madre pluripotente, que dará origen a los elementos de la serie roja, blanca y los megacariocitos. Las neoplasias hematológicas acontecen cuando hay una transformación maligna en cualquier punto de este proceso. El doctor Angel León es jefe del servicio de Hematología del hospital de Jerez y apunta que en el diagnóstico de este tipo de enfermedades es muy importante considerar los aspectos clínicos, los de laboratorio, la citomorfología (estudio de las diferentes formas celulares), los inmunofenotipos (estudio de la expresión de los antígenos de superficie de las células hematopoyéticas), la citogenética (el estudio de los cromosomas de las células sanguíneas) y los estudios moleculares (estudio de dichas células a nivel molecular). De esta forma, el hematólogo atinará en el diagnóstico; es decir, relacionará el tipo celular con una determinada neoplasia hematológica. La punción-aspiración de la médula ósea, la biopsia de la médula ósea y la biopsia ganglionar son los procedimientos diagnósticos esenciales para diagnosticar los diferentes tipos de neoplasias hematológicas. En su tratamiento, la quimioterapia juega un papel definitivo. La radioterapia tiene también un papel importante. Los anticuerpos monoclonales han sido introducidos en el arsenal terapéutico más recientemente, bien solos o portando otros agentes citotóxicos. Otro apartado del arsenal terapéutico está constituido por la terapia dirigida contra la célula neoplásica o contra su entorno, actuando de forma específica en alteraciones moleculares diana, inherentes a la propia enfermedad neoplásica. Una última modalidad terapéutica es el trasplante de progenitores hematopoyéticos. Se trata de la sustitución de la hematopoyesis del paciente, que es defectuosa, insuficiente o neoplásica, permitiendo un tratamiento a dosis mieloablativas (dosis destructivas de dicha hematopoyesis). En caso de sustitución por la de un donante sano (alógeno), las células inmunocompetentes del injerto, contribuyen al efecto antitumoral, sobre todo en situación de enfermedad mínima residual (reacción del injerto contra la leucemia). Los trasplantes de progenitores hematopoyéticos pueden ser clasificados dependiendo del tipo de donante: autólogo, si los progenitores hematopoyéticos son del mismo paciente, obtenidos con anterioridad al tratamiento mieloablativo de quimioterapia a dosis altas; singénico, procedente de un gemelo univitelino; alógeno, procedente de un individuo de la misma especie diferente a un gemelo univitelino (puede estar emparentado como los donantes familiares del receptor –habitualmente hermano HLA idéntico- o no emparentado); o xenogénico, procedente de un donante de distinta especie. Según la procedencia de los progenitores, los trasplantes pueden ser de médula ósea, de sangre periférica o de cordón umbilical. En el curso, el doctor León se centró en el diagnóstico y tratamiento de los síndromes mielodisplásicos, la leucemia mieloblástica aguda, la leucemia mieloide crónica y el mieloma múltiple. Éstas serán las entidades que el lector encontrará desarrolladas a continuación.

3.1 Los síndromes mielodisplásicos

Son proliferaciones neoplásicas clonales (acúmulos celulares procedentes de una misma célula) de la médula ósea. Constituyen una verdadera pléyade de desórdenes de la célula madre hematopoyética, que ocasiona una hematopoyesis ineficiente, citopenias (reducción en el número de células de la sangre) progresivas, displasias (anomalía en el aspecto de la célula por alteración en su proceso de maduración) en una o varias líneas celulares, acumulación de blastos (células hematológicas inmaduras) en porcentaje variable, normalidad o anormalidades citogenéticas en la médula ósea y pronóstico variable (muerte, desarrollo de leucemia aguda). En los síndromes mielodisplásicos hay un equilibrio entre la apoptosis (muerte celular programada) y la proliferación de un clon leucémico. Los cambios epigenéticos, factores madurativos y angiogénicos, daños del ADN y disfunción inmune son todos factores que contribuyen a la fisiopatología de esta enfermedad. En los adultos son enfermedades propias de edades avanzadas (edad media de 70 años). Normalmente no dan síntomas y suele descubrirse al detectar la presencia de una o más citopenias en sangre periférica, típicamente anemia aislada. La infección puede estar presente en el 10% de los pacientes. El diagnóstico puede ser morfológico, con presencia de células hematopoyéticas displásicas, por la detección de citopenias (anemia, neutropenia, trombopenia) y por alteraciones citogenéticas en la médula ósea (el 40-70% de

los pacientes presentan anomalías cromosómicas en el momento del diagnóstico). Los hematólogos pueden tratar los síndromes mielodisplásicos dirigiéndose contra la angiogénesis alterada: lenalidomida, talidomida, bevacizumab o inhibidores de tirosina kinasa como SU5416. También pueden emplearse tratamientos inmunosupresores: globulina antitimocítica con o sin ciclosporina, corticoides, anticuerpos monoclonales como los anti-TNF (factor de necrosis tumoral). Los tratamientos dirigidos contra las anomalías epigenéticas son la azacitidina y la decitabina. La diseritropoyesis puede combatirse con eritropoyetina.

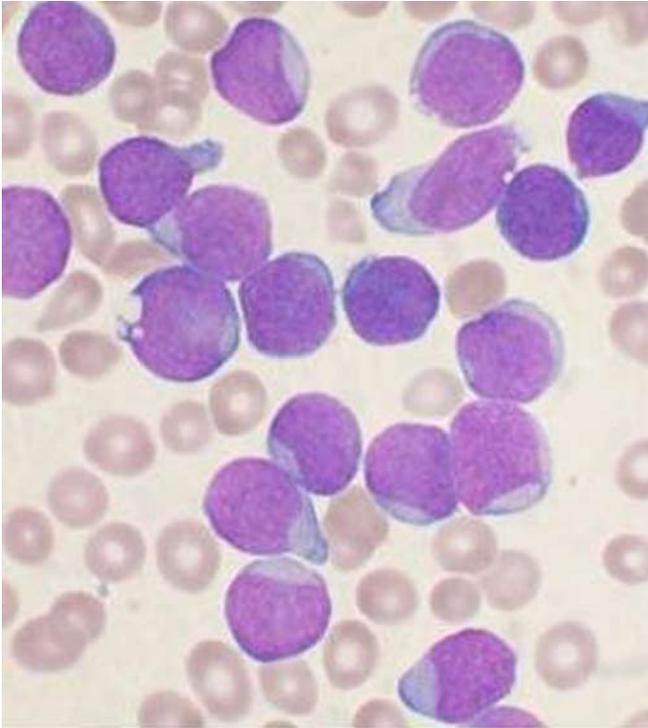
3.2 Leucemia mieloblástica aguda

Es una neoplasia de la sangre y de la médula ósea, el tipo más común de leucemia aguda en adultos. En esta enfermedad, las células madre se transforman en mieloblastos leucémicos (glóbulos blancos inmaduros), que se acumulan en la médula ósea o en la sangre, de tal forma que impiden el desarrollo de glóbulos blancos, rojos y plaquetas sanas. Posteriormente pueden acumularse en otros órganos como los del sistema nervioso, la piel o las encías. Se facilita también la aparición de infecciones, anemia o hemorragias.

Existen varias clasificaciones de las leucemias mieloblásticas agudas, que, en general, se basan en el grado de diferenciación de las células neoplásicas. Los síntomas y signos de la leucemia mieloblástica aguda incluyen la fiebre, la astenia y la aparición de hemorragias. El diagnóstico se fundamenta en el estudio del frotis de sangre periférica, el aspirado y biopsia de la médula ósea, el análisis citogenético (estudio de las anomalías cromosómicas) y la inmunofenotipificación (proceso utilizado para identificar células, sobre la base de los tipos de antígenos o marcadores en la superficie celular). También es muy importante detectar los mecanismos moleculares implicados en los diferentes tipos de leucemias agudas. El pronóstico y las posibilidades de tratamiento dependen de diferentes factores como la edad del paciente, el subtipo de leucemia, si se trata de una leucemia que ha aparecido tras tratamiento quimioterápico anterior, si hay antecedentes de síndrome mielodisplásico, si hay afectación del sistema nervioso central o si se trata de una recidiva tras una remisión previa.

El tratamiento se realiza en dos fases. En la actualidad todos los subtipos se tratan de la misma forma, excepto la leucemia promielocítica aguda (subtipo M3). La fase inicial de tratamiento se denomina inducción a la remisión y su objetivo es lograr una remisión completa o desaparición de todas las células leucémicas detectables. La segunda fase del tratamiento es la terapia post-inducción o de consolidación, que es necesaria porque, aunque no se detecten células leucémicas, persisten y, sin dicha terapia post-inducción, la leucemia puede retornar. La terapia estándar de inducción a la remisión consiste en 3 días de idarubicina y 7 de citarabina. Se precisa esperar de 2 a 3 semanas para comprobar la recuperación hematológica normal. Entonces se repite el examen de la médula ósea para diagnosticar si se consiguió la remisión. Si no se ha logrado, es necesario administrar un segundo ciclo igual al anterior, pero, para los pacientes con un donante de médula HLA compatible, debe considerarse realizar de inmediato un trasplante alogénico sin llegar a recibir el segundo ciclo antes comentado. Si se logra una remisión con el segundo ciclo, la duración es por lo general muy corta. Para los pacientes con leucemia promielocítica aguda (M3), puede incluirse el ácido transretinoico en el régimen de inducción a la remisión. Sin terapia adicional, más del 90% de los pacientes presentará reincidencia de la enfermedad en un periodo de semanas o meses. Si se consiguió la remisión, es aconsejable, como tratamiento de consolidación, el tratamiento de quimioterapia a dosis altas apoyado con un trasplante alogénico de células madre con HLA compatible o con trasplante autólogo o únicamente la administración de dosis convencionales de quimioterapia sin apoyo de células progenitoras. Se aplicará uno u otro dependiendo de la percepción de los resultados con cada tratamiento, de la disponibilidad de donante y los recursos disponibles. El tratamiento de consolidación con trasplante alogénico o autólogo se considera una terapia estándar para los pacientes en remisión, ya que consigue tasas de curación superiores a la quimioterapia convencional. La quimioterapia de consolidación consiste en 3 ó 4 ciclos de citarabina administrada a dosis altas durante 5 días junto a otros agente (etopósido, daunomicina o idarubicina). La

duración de la remisión se ha correlacionado con la dosis de citarabina y el número de ciclos administrados. En general, una consolidación más intensa ocasiona un mayor porcentaje de curación. La alta frecuencia de comorbilidad de los pacientes de edad avanzada complica la posibilidad de administrar tratamientos intensivos y, además, estos pacientes suelen presentar a menudo una leucemia procedente de las células mieloides más primitivas, lo cual dificulta aún más la erradicación, ya que no hay células primitivas normales para repoblar la médula ósea.



Leucemia aguda.

Gemtuzumab ozogamicin está compuesto por un anticuerpo monoclonal anti-CD33 unido a la caliqueamicina, un antibiótico que elimina las células neoplásicas. Actúa sobre el antígeno CD33 (proteína de la superficie de las células leucémicas). El anticuerpo se fija a la célula, la caliqueamicina es absorbida dentro de la célula y es eliminada. Se investiga en la actualidad su empleo en las fases de inducción y de consolidación y puede ser una opción para pacientes de edad avanzada. Por último, se realizan ensayos clínicos con objeto de erradicar la enfermedad mínima residual, como la inmunoterapia, anticuerpos monoclonales, modificadores de la respuesta biológica y quimioterapia.

3.3 Síndromes mieloproliferativos crónicos

Se trata de un espectro de enfermedades que engloba la leucemia mieloide crónica, la leucemia neutrofilica crónica, la leucemia eosinofílica crónica, la policitemia vera, la mielofibrosis crónica idiopática, la trombocitopenia esencial y el síndrome mieloproliferativo crónico inclasificable. De todas ellas, nos centraremos en la leucemia mieloide crónica, como principal representante del grupo.

3.3.1 Leucemia mieloide crónica

Es un proceso mieloproliferativo clonal de la célula madre pluripotente de la médula ósea, caracterizado por la producción exagerada de granulocitos (un tipo de glóbulos blancos) en médula ósea, con la elevación en sangre periférica de los elementos celulares de la serie blanca en distintos estadios de maduración y con aparente

normalidad morfológica. El diagnóstico se basa en el estudio de sangre periférica y médula ósea. Es asintomática en aproximadamente el 50% de los casos al diagnóstico. Los síntomas más comunes son la astenia, la anorexia, la pérdida de peso, la plenitud gástrica y es frecuente encontrar esplenomegalia (crecimiento del bazo). La leucocitosis, trombocitosis, anemia y basofilia (aumento de un tipo de glóbulos blancos llamados basófilos) suelen ser comunes. En su evolución pueden caracterizarse tres fases de la enfermedad. La fase crónica tiene una mediana de duración de 5 a 6 años, la fase acelerada de 6 a 9 meses y la crisis blástica de 3 a 6 meses. En la fase crónica el recuento de leucocitos de sangre periférica suele ser ya mayor de 20.000×10^9 / litro, con 1 -15% de blastos y el estudio citogenético descubre la alteración cromosómica llamada cromosoma Philadelphia positivo (traslocación entre los cromosomas 9 y 22) y que produce un reordenamiento de genes que ocasiona la alteración molecular única Bcr-Abl, que causa la transformación de un precursor hematopoyético en un clon maligno. En la fase acelerada aparecen blastos en la sangre, se acentúa la basofilia y pueden disminuir las células normales como las plaquetas. La crisis blástica se caracteriza porque más de un 30% de las células de la sangre y médula ósea son blastos y pueden aparecer acúmulos de estas células en forma de tumores en los ganglios y huesos. También pueden infiltrar el sistema nervioso central y las meninges.

El objetivo del tratamiento de la leucemia mieloide crónica es obtener una respuesta citogenética y molecular completa. Otros objetivos como la remisión hematológica, la resolución de la esplenomegalia y la eliminación de los síntomas deben ser considerados objetivos secundarios. La quimioterapia, en concreto la hidroxiurea por vía oral, reduce la leucocitosis hasta cifras próximas a la normalidad, con mejorías en el 90% de los casos. Después se regula la dosis hasta valores de mantenimiento para mantener dicha respuesta. Pero este tratamiento no es curativo, sólo paliativo. Como inmunoterapia se emplea el interferon alfa que puede conseguir respuestas citogenéticas en el 20 - 30% de los casos y casi nunca una respuesta molecular. En general, es mejor que la quimioterapia, pero sus efectos secundarios ocasiona problemas de adherencia al tratamiento. El trasplante alogénico de médula ósea es el único tratamiento curativo, aunque no es aplicable a todos los pacientes. Se requiere una edad joven (hasta 50 años), la disponibilidad de donante con HLA compatible y su aplicación en la fase crónica cuanto más precoz, mejor. Por último, el imatinib es un inhibidor específico del Bcr-Abl, ya que compite con el ATP (adenosina trifosfato) que se une a la proteína tirosina quinasa resultante. De esta forma, no se obtiene energía y no se fosforila el sustrato, que es lo que deteriora la médula ósea. Las remisiones hematológicas que se consiguen con este tratamiento alcanzan cerca del 100% y las respuestas suelen ser duraderas. La respuesta a nivel citogenético ocurren en el 80-90% y la respuesta molecular en el 10%. El 89% de supervivencia global a los 5 años supera el conseguido por cualquier otro tratamiento de la leucemia mieloide crónica, por lo que imatinib se posiciona en la primera línea de tratamiento de esta enfermedad. Su principal problema es la aparición de resistencias por modificación del gen híbrido, aunque existen ya tratamientos de rescate.

3.4 Mieloma múltiple

Es otra neoplasia de la médula ósea. En este caso la proliferación celular se realiza a expensas de las células plasmáticas, que son las células sanguíneas encargadas de producir anticuerpos (inmunoglobulinas) que nos defienden de infecciones y otras sustancias extrañas. Igual que en otras gammopatías monoclonales (las de significado incierto, la macroglobulinemia de Waldenström, la gammopatía de cadenas pesadas y la amiloidosis lo son porque producen también una paraproteína o componente monoclonal M), el mieloma múltiple produce de forma inapropiada un anticuerpo o inmunoglobulina que puede detectarse en suero y en orina. Es una enfermedad frecuente, que afecta sobre todo a personas de edad avanzada, donde originan síntomas y signos secundarios a la anemia (cansancio, palidez, palpitaciones, sofocos) provocada por el desplazamiento de las células normales en la médula ósea por las células plasmáticas. Son frecuentes también el dolor óseo, las complicaciones mecánicas óseas (fracturas, compresión de estructuras neurológicas) y la hipercalcemia (calcio elevado en la sangre). El daño en los riñones producido por la paraproteína anómala, por la hipercalcemia o por infecciones (más frecuentes en estos pacientes) puede ocasionar una insuficiencia renal. Como en otras enfermedades hematológicas, el diagnóstico se realizará mediante el estudio de

sangre periférica, el estudio bioquímico de sangre y orina, el aspirado y la biopsia de la médula ósea y debe realizarse también un estudio radiológico del esqueleto. Además, son necesarios los análisis de citometría de flujo, citogenética y biología molecular.

En caso de gammapatía monoclonal benigna o mieloma indolente que durante muchos años permanecen sin evolucionar, se recomienda vigilancia periódica. Si se trata de un mieloma que provoca síntomas es preciso tratar sin demora. Junto con el tratamiento específico, son importantes las medidas de soporte que aseguren la hidratación correcta, la deambulación, la prevención de las infecciones y el tratamiento con bifosfonatos que previenen las complicaciones óseas y la osteoporosis. La quimioterapia se emplea para frenar la proliferación de las células plasmáticas y reducir la producción de paraproteína. Puede usarse un solo fármaco como el melfalán asociado a corticoides o, en personas más jóvenes o con mielomas más agresivos, tratamientos combinados con ciclos de varios fármacos. También puede aplicarse la quimioterapia a dosis altas y el rescate con progenitores hematopoyéticos. La respuesta suele ser buena y muchos enfermos consiguen remisiones que, desgraciadamente no son definitivas. Los corticoides, en concreto la dexametasona, son fármacos muy empleados en el mieloma, solos a dosis altas o asociados a otros fármacos. El interferón es útil para frenar el crecimiento celular cuando éste es lento. Se usa para mantener la respuesta obtenida con la quimioterapia o el trasplante. En algunos mielomas se emplea la radioterapia para controlar el dolor que producen las lesiones en los huesos y para impedir que se extienda localmente y origine compresión de estructuras vecinas. A veces es necesario ayudar a bajar el exceso de paraproteína, porque está produciendo un síndrome de hiperviscosidad o insuficiencia renal. Entonces, es necesario retirar la paraproteína por medio de la extracción del plasma del paciente, reponiéndolo por plasma normal conservado en el banco de sangre, por medio de una máquina de plasmaféresis. Hace algunos años que están disponibles nuevos fármacos, cuyo efecto no se centra sobre las células tumorales, sino sobre el microambiente de la médula ósea. Entre ellos, la talidomida y lenalidomida son eficaces para controlar la enfermedad en aquellos pacientes que ya han recibido un tratamiento previo. Otro tratamiento llamado bortezomid, que actúa sobre las enzimas celulares conocidas como proteasomas, también es eficaz en el mieloma pretratado. Estos agentes están aprobados como tratamiento de rescate, generalmente junto con la quimioterapia, cuando la enfermedad ha recaído. Su aplicación en la primera línea de tratamiento es aún experimental.

4. Diagnóstico y tratamiento del cáncer de cabeza y cuello >

El doctor Rizo trabaja en el hospital San Joan de Alicante y durante muchos años dedicó su actividad asistencial e investigadora al cáncer de cabeza y cuello. Comenta que en la última década se ha acumulado una considerable información en este campo de la Oncología, que se ha traducido en un conocimiento profundo de las alteraciones moleculares y de los cambios iniciales de este tipo de cáncer. Muchos de ellos pueden ser explotados desde el punto de vista terapéutico. Investigaciones recientes han evaluado la potencial importancia del receptor del factor de crecimiento epidérmico, de los antígenos del virus del papiloma humano y de la angiogénesis tumoral en el cáncer de cabeza y cuello. El doctor Rizo añade además, que hace más de una década se establecieron importantes perspectivas para la aplicación clínica de estrategias de quimioprevención en esta enfermedad, pero que, desafortunadamente, tales expectativas no han logrado trasladarse a la realidad clínica. De esta forma, la administración de retinoides a individuos pertenecientes a poblaciones de riesgo ha demostrado sólo una limitada efectividad en la prevención del cáncer de cabeza y cuello.

Aunque los cánceres de cabeza y cuello son más frecuentes en países en desarrollo, son también responsables de un gran número de muertes en los países desarrollados. La mayoría de los casos son del tipo llamado carcinoma de células escamosas y casi todos ellos están relacionados con la exposición al alcohol y al tabaco. Nuevos datos sugieren que existe un perfil genético que puede contribuir a este tipo de tumores. La exposición durante largo tiempo al tabaco y al alcohol provoca cambios clínicos y moleculares en el tracto aéreo digestivo. Las lesiones de la mucosa, como la leucoplasia y la eritroplasia, se asocian con el uso crónico del tabaco y están fuertemente relacionadas con el desarrollo posterior del cáncer. Se sugiere que ocurren cambios moleculares a través de todo el tracto aéreo digestivo como resultado de la exposición crónica a los carcinógenos y que tales cambios conducen a lesiones premalignas, cáncer de cabeza y cuello y posteriormente a la aparición de segundos tumores malignos. Se ha postulado también que varios agentes infecciosos juegan también un papel en la carcinogénesis. El virus de Epstein-Barr y los virus del papiloma humano, especialmente el subtipo HPV 16, pueden ser implicados como agentes etiológicos en la carcinogénesis del cáncer de cabeza y cuello. Actualmente existen pruebas suficientes para concluir que el virus del papiloma humano juega un papel en la patogénesis de un tipo diferente de carcinoma escamoso de cabeza y cuello, particularmente de los tumores que asientan en las amígdalas. Existe una fuerte asociación entre el HPV 16 y los carcinomas orofaríngeos. Este riesgo está incrementado por conductas sexuales orogenitales, por el alcohol y el tabaco. En el futuro próximo las vacunas profilácticas o terapéuticas podrían prevenir este tipo de cáncer de cabeza y cuello asociado a la infección por el virus del papiloma humano.

El diagnóstico del carcinoma de cabeza y cuello es relativamente sencillo. Son síntomas frecuentes la presencia de una tumoración o úlcera, el dolor localizado o referido a la boca, garganta u oído, odinofagia (dolor con la deglución) o disfagia (dificultad para tragar), la ronquera, la diplopía (visión doble), proptosis (protrusión ocular), parálisis de nervios craneales, pérdida auditiva y la sinusitis unilateral persistente, obstrucción o sangrado nasal. La exploración visual o digital del cuello debería ser realizada de rutina. En los pacientes con riesgo de padecer esta enfermedad, es importante detectar las áreas rojo-aterciopeladas y las placas blanquecinas, correspondientes a eritroplasia y leucoplasia respectivamente, que son reconocidas lesiones precancerosas. Antes de planificar el tratamiento, la evaluación diagnóstica debe aportar información sobre la extensión de la enfermedad y descartar la concurrencia de una segunda neoplasia primaria en las vías aerodigestivas superiores. Debe realizarse una radiografía de tórax y una tomografía axial computadorizada (TAC) o una resonancia magnética de la base del cráneo, de la mandíbula, de la hipofaringe, de la laringe y del cuello. La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica de diagnóstico no invasiva que permite realizar imágenes que muestran el metabolismo y el funcionamiento de tejidos y órganos y que puede ser de gran utilidad en algunos procesos diagnósticos de esta neoplasia. Lo característico de esta técnica es el empleo de isótopos emisores de positrones, esto es, de electrones positivos. En clínica se utilizan fundamentalmente los radiofármacos con F-18. Antes de iniciar el procedimiento, una máquina llamada ciclotrón produce una sustancia radiactiva que se acopla a un compuesto natural del cuerpo, comúnmente glucosa. Una vez administrada esta sustancia al paciente, la radiactividad se acumula en una parte específica del cuerpo y es detectada por el explorador de PET. El nivel de funcionamiento de un órgano o tejido es representado por diferentes colores o brillos en la imagen de PET. Debido a que el tejido sano usa glucosa para obtener energía, acumula cierta cantidad de la glucosa marcada,

que aparece en las imágenes de PET. El tejido canceroso, que utiliza más glucosa que el tejido normal, acumula más de esta sustancia y se ve más brillante que el tejido normal. Puede ser de utilidad en el estudio de extensión y en la estadificación previa al tratamiento así como en la detección del tumor residual después de la terapia. La endoscopia triple consiste en realizar una nasofaringoscopia, una laringoscopia con traqueoscopia y una esofagoscopia y es útil para documentar la presencia y extensión de los tumores en las vías respiratorias superiores, para buscar segundas neoplasias y para evaluar las adenopatías cervicales de origen no evidente. La biopsia de las lesiones sospechosas proporcionará el diagnóstico. Las nuevas técnicas han mejorado nuestra capacidad para identificar molecularmente las lesiones premalignas y malignas. Los diagnósticos moleculares podrían tener un impacto profundo en el diagnóstico de los carcinomas de cabeza y cuello. Los protocolos moleculares están aún en desarrollo para la evaluación de los márgenes quirúrgicos, para determinar la localización de tumores de primario desconocido, para identificar metástasis ganglionares histológicamente no detectables y para predecir qué tumores responderán más frecuentemente a una terapia específica.

En la prevención de la mayoría de las neoplasias de cabeza y cuello, el factor principal continúa siendo la supresión o limitación del consumo de tabaco y de alcohol.

El tratamiento de pacientes con neoplasias de cabeza y cuello requiere un enfoque multidisciplinario. El intercambio de ideas debe plasmarse en un plan integrado y racional que considere la probabilidad de sobrevivir al cáncer y la calidad de vida después del tratamiento. Los pacientes deben ser explorados con frecuencia después del tratamiento ya que las recurrencias se producen principalmente dentro de los dos primeros años y a menudo pueden ser tratadas con éxito. La cirugía debe planificarse evitando las incisiones intratumorales. Es esencial que los márgenes sean amplios y estén libres de tumor y las consideraciones estéticas deben ser secundarias. La cauterización del tumor es siempre incorrecta, aunque sea pequeño. Los tumores que se extienden al hueso requieren cirugía. Normalmente se realizan resecciones compuestas (operación comando) en las neoplasias de la cavidad oral y de la orofaringe. Consiste en la resección en bloque de la lesión primaria, de la porción de la mandíbula que esté infiltrada o muy cerca del tumor o si es necesario para cerrar, más la resección de los ganglios cervicales. A veces, las lesiones incipientes de la cavidad oral pueden ser tratadas con una técnica de denudación más limitada que preserve la mandíbula. La disección del cuello es una técnica cuyas indicaciones varían según los cirujanos. La disección radical clásica del cuello extirpa en bloque el tejido cervical situado desde la mandíbula hasta la clavícula, desde el borde anterior del trapecio hasta los músculos de la línea media y entre las capas superficial y profunda de la aponeurosis cervical profunda; se extirpa el músculo esternocleidomastoideo, la vena yugular interna y el XI par craneal. En la disección radical modificada del cuello se respetan algunas estructuras como el XI par y el esternocleidomastoideo; suele reservarse para casos con ganglios cervicales clínicamente negativos o con afectación mínima del cuello, así como para aquellos casos que posteriormente recibirán radioterapia. La disección parcial del cuello extrae sólo parcialmente la cadena ganglionar. La cirugía puede ocasionar deformidades cosméticas y funcionales, dificultad o pérdida de la capacidad fonatoria, neumonía por aspiración y debilidad en el hombro y brazo, parestesias y dolor.

Mediante la irradiación de los tumores de cabeza y cuello se pretende controlar locoregionalmente el tumor de forma permanente. La radioterapia puede controlar estas neoplasias preservando la zona anatómica, su función y su apariencia cosmética. Una condición para conseguir esto es que el tamaño tumoral no sea excesivo ni destruya los tejidos normales. Ejemplos de esto son los tumores de la piel de la nariz, del oído, del párpado, del labio, lengua y suelo de la boca. El volumen primario a radiar con dosis altas debe ser semejante al que se resecaría quirúrgicamente, con márgenes generosos fuera de la zona propiamente tumoral. Las barreras anatómicas no suelen ser impedimentos para la radioterapia. De hecho los tumores de la nasofaringe y pared faríngea posterior se tratan preferentemente con radioterapia. Además, zonas como las cuerdas vocales y la retina son también preferiblemente tratadas con radioterapia, ya que la cirugía ocasionaría morbilidad por pérdida de la voz o de la vista. Pueden combinarse la cirugía y la radioterapia para el tratamiento de una misma neoplasia. Por ejemplo, puede extirparse quirúrgicamente un carcinoma escamoso de la línea media de la lengua y administrar después radioterapia sobre ambos lados del cuello. Para erradicar solo con radioterapia los tumores de cabeza y cuello se necesitan grandes dosis de radiaciones, cercanas

a los límites tolerables por los tejido normales. Estas dosis de 6500-7000 cGy se administran generalmente en fraccionamientos de 180-200 cGy en días consecutivos. Pero, a veces, la dosis puede darse en intervalos menores a 24 horas (fraccionamiento acelerado) o realizar incrementos pequeños cada 24 horas (hiperfraccionamiento). Los tumores grandes precisan dosis mayores, por lo que el éxito se asocia a tumores pequeños. Con implantes de focos radiactivos intratumorales puede conseguirse dosis mayores de radiación que con fuentes externas, pero de nuevo el volumen tumoral es limitante de su aplicación.

Tras la resección de todo el tumor macroscópico, la radioterapia postquirúrgica es muy eficaz con dosis menores y mejor toleradas. Si el tumor residual es microscópico, dosis de 4500 a 5000 cGy controlan el tumor con pocas secuelas. Es una modalidad de tratamiento combinado muy utilizado y que debería empezarse en cuanto la cicatrización de la herida quirúrgica lo permita para evitar la proliferación de las células tumorales residuales. La radioterapia puede plantearse como alternativa en los que casos en que la resección quirúrgica sea problemática o no sea posible, ya sea por inoperabilidad del enfermo o por tratarse de una neoplasia localmente avanzada irresecable.

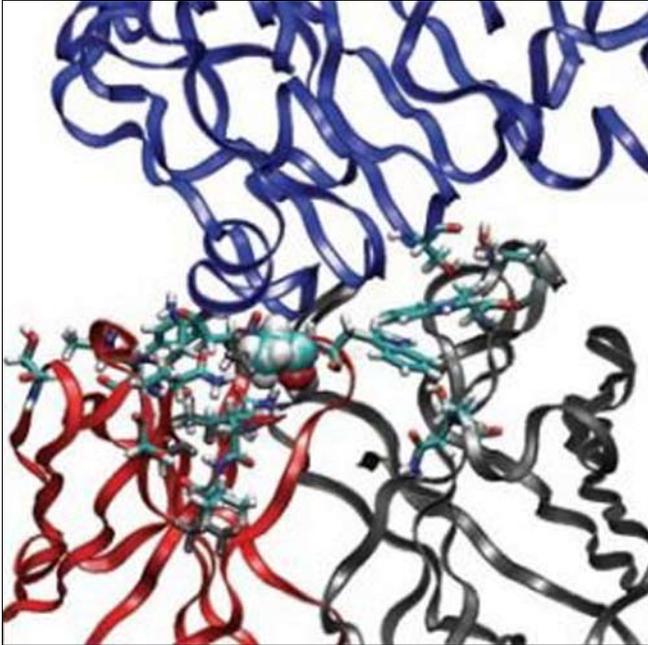
La radioterapia ocasiona toxicidad aguda como la mucositis, que puede ser grave con disfagia. Puede ocasionar también efectos tóxicos de aparición más tardía como edema de laringe, ronquera y reducción del calibre de las vías aéreas superiores. La otitis media es otra complicación de la radioterapia, igual que la disgeusia (alteración del gusto), la sequedad de boca y la aparición o empeoramiento de patología dental (como las caries). Por último, más temidas son la mielopatía cervical y la necrosis mandibular por daño en la médula espinal y mandíbula.

Hay varios agentes quimioterápicos activos en los tumores avanzados de cabeza y cuello, aunque la duración de la respuesta suele ser corta. El beneficio con la quimioterapia depende, además, del tipo tumoral y de su extensión, del estado nutricional del paciente y de las enfermedades asociadas del mismo. El metotrexate, el cisplatino, el 5-fluoruracilo, la bleomicina y los taxanos son agentes activos, consiguiendo respuestas en aproximadamente un tercio de los pacientes. Las mayores tasas de respuesta se consiguen en las localizaciones nasofaríngeas y orales. La perfusión intraarterial de quimioterapia no es más beneficiosa que la intravenosa. Las combinaciones de agentes quimioterápicos consiguen, en general, mayores índices de respuesta, pero no puede decirse que sean superiores.

La quimiorradioterapia simultánea se ha mostrado superior a la radioterapia sola para el cáncer de cabeza y cuello. Así, en la enfermedad no operable, el tratamiento combinado es superior a la radioterapia sola y en la enfermedad avanzada resecable puede servir como alternativa a la cirugía inicial, manteniendo la cirugía como tratamiento de rescate en caso de recidiva. En el contexto postoperatorio, los ensayos clínicos sugieren que la quimiorradioterapia es superior a la radioterapia. El régimen óptimo de quimioterapia es cuestionable, pero suele emplearse cisplatino junto con la radioterapia. Aunque la quimioterapia de inducción (la que se administra como primer tratamiento) no había demostrado hasta ahora un beneficio neto en la supervivencia de los enfermos, resultados recientes sugieren que añadir un taxano al esquema de quimioterapia clásico y administrar dicho triplete antes de un tratamiento radioterápico o quimiorradioterápico puede ser beneficioso en pacientes seleccionados. El beneficio fundamental podría obtenerse en la preservación de órgano.

Los avances en el conocimiento de las vías de transmisión de señales implicadas en la carcinogénesis ha desembocado en el desarrollo de nuevas estrategias para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello. El receptor del factor de crecimiento epidérmico es una proteína transmembrana con un dominio intracelular con actividad tirosina quinasa y traduce señales desde la superficie celular al dominio intracelular. La señalización aberrante a través de este receptor juega un papel importante en la carcinogénesis de estos tumores. El cáncer de cabeza y cuello expresa niveles altos de receptor del factor de crecimiento epidérmico y esto confiere, además, un peor pronóstico. Por otra parte, constituye también una diana específica para el tratamiento de estas neoplasias, ya que el receptor puede ser inhibido en el componente extracelular con anticuerpos monoclonales puros o conjugados con toxinas o bien en el intracelular con pequeñas moléculas inhibitoras de la actividad tirosina quinasa. Existe una tercera estrategia que consiste en administrar oligonucleótidos sintéticos de ADN o ARN que bloquean la traducción de las secuencias del ARN

mensajero que codifican la producción del receptor del factor de crecimiento epidérmico o de otras proteínas implicadas en la señalización celular mediada por este receptor. El cetuximab es un anticuerpo Ig G1 monoclonal quimérico cuya diana es el receptor del factor de crecimiento epidérmico. En combinación con radioterapia ha demostrado beneficio para pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello localmente avanzado, tanto en lo que se refiere al control locorregional como a la supervivencia. Además, un estudio reciente ha puesto de manifiesto su utilidad en combinación con la primera línea de quimioterapia paliativa en pacientes afectos de recidiva irresecable o bien con enfermedad metastásica.



Un fragmento de cetuximab se une a un fragmento del receptor del factor de crecimiento epidérmico.

5. Diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón >

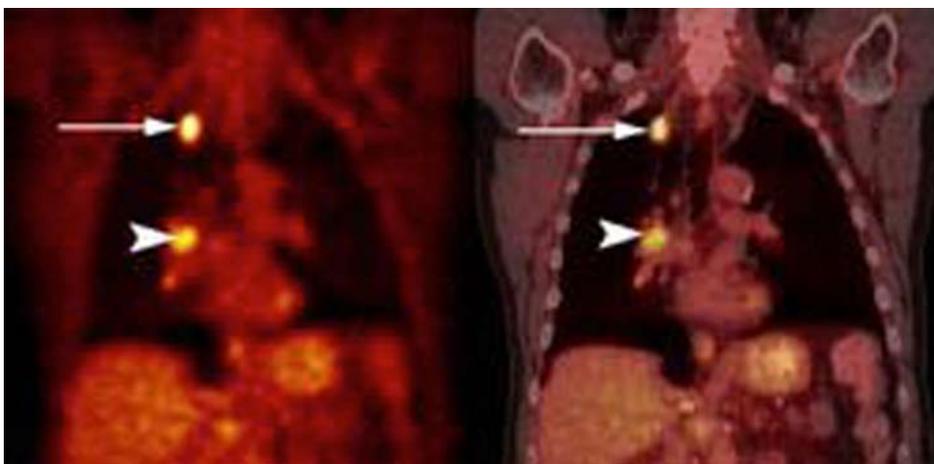
El doctor Rizo resalta también que el cáncer de pulmón es la neoplasia visceral más frecuente y causante de cerca de una tercera parte de todas las muertes debidas a cáncer. Si se diagnostica, la evaluación posterior debe responder dos preguntas: ¿el tumor es resecable y potencialmente curable? Y ¿puede el paciente tolerar una operación que afecta a todo el pulmón o a una parte de él?. El doctor Rizo sugiere la siguiente secuencia en la evaluación de un posible cáncer de pulmón: en primer lugar es necesario hacer una buena historia clínica, con exploración física completa y pruebas rutinarias de laboratorio. En segundo lugar, si se confirma el cáncer hay que buscar las metástasis. En tercer lugar, si no hay pruebas de la presencia de metástasis, nos podemos encontrar con el problema clínico del nódulo pulmonar solitario u otras presentaciones clínicas. Por último, se empleará la cirugía en pacientes operables con enfermedad clínicamente resecable.

Una historia sugestiva de cáncer de pulmón pasa por el hábito de fumar, la tos reciente u otra forma de toser, la ronquera, la hemoptisis (sangre en el esputo), la anorexia, pérdida de peso, disnea (sensación de falta de aire) y dolor torácico. También las neumonías de repetición o de difícil solución deben hacernos sospechar en el cáncer de pulmón. Los pacientes con cáncer de pulmón que asiente en el vértice de los pulmones pueden tener parestesias (hormigueo) y debilidad en los brazos, así como el llamado síndrome de Horner, que consiste en la aparición de ptosis palpebral (caída del párpado), miosis (contracción de la pupila) y anhidrosis (falta de sudor). Es causado por la parálisis de los nervios simpáticos cervicales. Las metástasis en los huesos ocasionan dolor; en el sistema nervioso central, cambios neurológicos; en el hígado y vías biliares, ictericia y hepatomegalia (aumento del tamaño del hígado); en la piel, masas cutáneas o subcutáneas. La exploración física debe ser concienzuda, deteniéndose en el examen de la cabeza y cuello por la presencia de neoplasias concomitantes, en las áreas ganglionares del cuello, supraclaviculares y axilares, en la auscultación cardiopulmonar y, en el abdomen, para detectar visceromegalias.

Las pruebas complementarias incluirán una radiografía y una TAC de tórax que incluya también el abdomen superior hasta las suprarrenales. Se realizará una gammagrafía ósea y radiografías óseas si existe dolor, elevación de fosfatasa alcalina o hipercalcemia. Es necesario realizar una resonancia magnética o TAC cerebral sólo en caso de sospecha de metástasis cerebrales y una resonancia magnética vertebral en los casos en que se sospechen metástasis epidurales en el canal medular o haya dolor lumbar o una plexopatía braquial. El estudio de la médula ósea debe limitarse a los casos de sospecha de afectación por citopenias periféricas. En el cáncer de pulmón, la PET sobrepasa en sensibilidad y especificidad a la TAC en la detección del tumor primario y en su estadificación. Su exactitud en pacientes con nódulos pulmonares indeterminados oscila entre 89 y 94% de sensibilidad y entre 80 y 100% de especificidad. También es adecuado para detectar ganglios y metástasis a distancia, siendo considerada una buena modalidad no invasiva. En caso de nódulo pulmonar solitario, la PET deberá realizarse en pacientes con posibilidad de malignidad tras el estudio con TAC helicoidal con contraste y siempre que el nódulo mida más de 1 cm. La PET/TAC es más sensible para detectar malignidad que la TAC helicoidal con contraste. Esta técnica también estaría indicada en pacientes candidatos a cirugía tras el estudio con TAC.

El cáncer de pulmón debe ser demostrado histopatológicamente. La citología de esputo es el primer y más importante paso hacia el diagnóstico. Con cinco muestras puede demostrarse el cáncer en el 90% de los casos. La broncoscopia analiza la mucosa del árbol bronquial y sirve para obtener muestras de biopsia cuando hayan signos directos de neoplasia y para estudio citológico del broncoaspirado. Es útil para explorar a los pacientes que presentan una citología de esputo positiva con radiografía de tórax negativa, para determinar la operabilidad de las lesiones centrales y para localizar recidivas en el muñón bronquial de pacientes intervenidos. La biopsia percutánea y transbronquial son también útiles para llegar al diagnóstico histológico en caso de que no se haya conseguido por broncoscopia. En pacientes potencialmente quirúrgicos es necesario confirmar con citología y / o biopsia la afectación ganglionar si es mayor de 1 cm en la TAC o positiva en la PET. La mediastinoscopia, mediastinotomía o la punción transbronquial son útiles para la clasificación por estadios preoperatoria, para casos con afectación ganglionar mediastínica dudosa en la que el resultado positivo evitaría una toracotomía innecesaria, en pacientes con afectación mediastínica pero con citología de esputo y broncoscopia negativas y para la evaluación de adenopatías.

El 30% de todos los cánceres de pulmón son epidermoides. Suelen localizarse de forma central en el 80% de los casos y periféricos en el 20%. Tienen más predisposición a permanecer localizados y a dar más recidivas locales después del tratamiento que metástasis a distancia. Los síndromes paraneoplásicos más frecuentemente asociados son la hipercalcemia, la osteoartropatía hipertrófica (dedos en palillo de tambor) y raras veces acantosis nigricans y dermatomiositis. El adenocarcinoma y el carcinoma de células grandes suponen el 30% de todos los cánceres de pulmón y están asociados con PET y PET/TAC de un paciente con cáncer en el lóbulo superior del pulmón derecho y una metástasis ganglionar en el hilio derecho menos frecuencia al hábito de fumar. De hecho, es el tipo más frecuente en no fumadores y mujeres. El 70% se presenta como nódulos periféricos, aunque más del 50% de ellos tienen ya metástasis ganglionares. Los síndrome paraneoplásicos más frecuentes son la osteoartropatía hipertrófica, la tromboflebitis migrans y la ginecomastia. El carcinoma de células pequeñas supone el 20% de todos los cánceres de pulmón. Es más frecuente su presentación mediastínica o hilar. La mayoría se presenta en forma avanzada, con metástasis en el cerebro, médula ósea o hígado y las metástasis óseas pueden ser osteoblásticas. El síndrome de secreción ectópica de ACTH, de secreción inadecuada de hormona antidiurética, miasteniforme de Eaton-Lambert, otras anomalías neuromusculares, el síndrome carcinoide y el síndrome de lisis tumoral son frecuentes en el cáncer de pulmón de células pequeñas.



PET y PET/TAC de un paciente con cáncer en el lóbulo superior del pulmón derecho y una metástasis ganglionar en el hilio derecho.

La prevención es la mejor forma de controlar el cáncer de pulmón. Se estima que más del 90% de los pacientes no habrían desarrollado cáncer de pulmón si no hubiesen fumado. Los programas de cribado poblacional del cáncer de pulmón realizados en la década de los 70 con radiografía de tórax y citología de esputo, no sirvieron para reducir la mortalidad por esta enfermedad. Recientemente se ha retomado la investigación en este área de la prevención del cáncer. En concreto con la TAC helicoidal de baja dosis de radiación se han obtenido resultados que abren una puerta en el diagnóstico precoz del cáncer de pulmón, ya que en fumadores sin síntomas se ha detectado una tasa importante de tumores operables en fases iniciales. Deben desarrollarse programas de cribado bien diseñados antes de generalizar su uso a la población general, ya que el problema radica en que con esta técnica se diagnostican un sin número de nódulos pulmonares de los que no se puede asegurar su origen benigno o maligno. Aunque el 90% de ellos son benignos, es necesario realizar un seguimiento durante el que hay que repetir las TACs. La técnica, entonces, ya no es tan sencilla e inocua y el impacto psicológico en los pacientes debe ser tenido en cuenta. Además, no hay pruebas definitivas de un beneficio en la supervivencia para aquellos pacientes en los que se diagnosticó un cáncer de pulmón, ya que con frecuencia tienen un comportamiento agresivo y no hay tratamientos disponibles que aseguren la curación en un porcentaje significativo de enfermos.

Una vez diagnosticado un cáncer de pulmón no de células pequeñas, es necesario investigar su resecabilidad. Aproximadamente el 50% son operables y esto depende de la extensión del tumor y de las condiciones generales del paciente. La irresecabilidad viene dada por las metástasis a distancia, el derrame pleural, la obstrucción de la vena cava superior, la afectación de ganglios supraclaviculares o cervicales, de los ganglios mediastínicos contralaterales, del nervio recurrente laríngeo, de la pared de la tráquea y del bronquio principal a menos de 2 cm desde la carina. El infarto de miocardio reciente, la insuficiencia cardíaca y la arritmia también contraindican la cirugía. El paciente se considera también inoperable si sufre hipertensión pulmonar o alteraciones en las pruebas de función respiratoria que le impida tolerar una resección parcial o total del pulmón. La resección quirúrgica es el tratamiento de elección en pacientes con tumores localizados, sin afectación ganglionar o sólo hilar. La segmentectomía o lobectomía se emplea en casos de nódulos periféricos. La bilobectomía y neumonectomía se emplean en otros tumores, con disección ganglionar o sin ella. En pacientes con tumores resecables, pero médicamente inoperables, la radioterapia es el tratamiento de elección. En tumores del surco superior (tumor de Pancoast), la radioterapia debe ser el tratamiento inicial seguido de resección del tumor y de la pared torácica afectada. La radioterapia puede beneficiar a pacientes con márgenes quirúrgicos afectados y con enfermedad mediastínica ganglionar homolateral. Se acepta que aplicada después de la cirugía de estadios iniciales puede reducir las recidivas locales, aunque sin claro impacto en la supervivencia. Algunos estudios recientes han demostrado un beneficio en la supervivencia global de pacientes operados tras el diagnóstico de un cáncer de pulmón en estadio inicial con la quimioterapia adyuvante basada en platino y en tegafur.

En caso de que se diagnostique un cáncer de pulmón de células no pequeñas operable con afectación mediastínica homolateral (N2) confirmada, el tratamiento estándar a aplicar debe ser la quimioterapia neoadyuvante seguida de la cirugía. Obtener la remisión completa patológica de la enfermedad mediastínica tras la quimioterapia de inducción, poder llevar a cabo una resección completa y obtener una respuesta patológica global son factores pronósticos favorables. La quimioterapia a emplear debe ser una combinación que contenga cisplatino. Las opciones terapéuticas para aplicar en estos pacientes, aún en estudio, son la radioterapia torácica concurrente con quimioterapia y la radioterapia postquirúrgica en caso de afectación ganglionar mediastínica. En general, las recidivas locales y a distancia suelen ser frecuentes.

Los casos de cáncer de pulmón de células no pequeñas irresecables y localmente avanzados deben presentar un buen estado general y no deben haber perdido peso para considerar el tratamiento estándar (quimioterapia basada en cisplatino y radioterapia con acelerador lineal). Los efectos tóxicos suelen ser importantes, por lo que se están investigando fármacos nuevos y distintas formas de integrar ambas modalidades terapéuticas que mejoren el perfil tóxico.

Los estadios avanzados por presentar metástasis a distancia deben ser tratados con no más de cuatro ciclos de quimioterapia basada en una combinación que contenga platino si no hay respuesta y no más de seis si la hay. Esto es cierto para los pacientes que conserven una capacidad funcional íntegra o mínimamente deteriorada. De esta forma es posible conseguir beneficios para los pacientes, con medianas de supervivencia de alrededor de 8 a 12 meses. El tratamiento debe ser probablemente diferente en ancianos (frecuente comorbilidad) y es más conveniente para el paciente emplear monoquimioterapia si se decide emplear este tratamiento y el paciente tiene una capacidad funcional más deteriorada. Pocos enfermos serían verdaderamente candidatos a una segunda línea de quimioterapia con beneficio claro. El docetaxel y el pemetrexed pueden ser empleados en esta fase de la enfermedad.

Casi el 10% de los adenocarcinomas de pulmón presentan mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico. El 90% son deleciones del exón 19 o mutaciones puntiformes del exón 21 y se corresponden con pacientes no fumadores, mujeres, histopatología de carcinoma bronquiloalveolar o de origen asiático. Este subgrupo de pacientes son sensibles al tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (erlotinib y gefitinib), tanto en pacientes vírgenes de tratamiento como en aquéllos que ya han sido tratados. El erlotinib ha demostrado aumentar la supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico, en los que la quimioterapia convencional ha fracasado. Los pacientes

no fumadores, mujeres, asiáticos, con adenocarcinomas y con más de un 10% de células con expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico son los mejores candidatos a este tratamiento. Las respuestas podrían estar relacionadas con una mutación alrededor del dominio de la tirosina quinasa del receptor y con la ausencia de las mutaciones K-RAS.

Bevacizumab administrado junto con la quimioterapia estándar en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas ayuda a frenar el crecimiento de los nuevos vasos que aportan nutrientes al tumor. Ha sido demostrada la prolongación de la supervivencia de estos enfermos cuando son tratados con bevacizumab.

Los pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas con enfermedad limitada al tórax deben ser tratados con cuatro a seis ciclos de cisplatino y etopósido o carboplatino y etopósido y debe administrarse radioterapia torácica de forma precoz (idealmente concomitante con el primero o segundo ciclo). Los pacientes que consiguen la remisión completa de la enfermedad deben ser tratados de forma profiláctica con irradiación craneal. En los casos de enfermedad extensa debe aplicarse tratamiento quimioterápico con cuatro a seis ciclos de la misma quimioterapia y si se alcanza la remisión completa es también aconsejable la irradiación craneal profiláctica. No existe un tratamiento estándar de segunda línea.

6. Diagnóstico y tratamiento de los tumores digestivos

>

El doctor Valladares es un oncólogo clínico dedicado al tratamiento de los tumores digestivos. Está convencido de que los oncólogos deberíamos tener, anexo al área clínica, un área de laboratorio oncológico donde realizar las determinaciones de diagnóstico molecular para aplicar en la predicción y pronóstico, identificando qué pacientes van a recaer tras la cirugía, qué pacientes van a responder al tratamiento y a qué tratamiento y para monitorizar en tiempo real la eficacia del tratamiento. Dicho área serviría también de apoyo a la investigación de nuevas dianas moleculares para la terapéutica y como apoyo a la atención de pacientes con cáncer hereditario.

Los microsatélites son secuencias de ADN de longitud variable constituidas por uno o dos nucleótidos que se repiten en número también variable. Están repartidos por todo el genoma en múltiples copias que se hallan en el interior de los genes o fuera de ellos. En las células normales la longitud de las repeticiones nucleotídicas de los microsatélites son constantes, pero esto no ocurre en las células del carcinoma colorrectal hereditario no polipósico, donde aparece lo que se conoce como inestabilidad de los microsatélites. Este fenómeno se produce porque durante la replicación, las polimerasas de ADN ocasionan que la hebra replicada varíe en el número de repeticiones con respecto de la hebra molde. En las células normales este error replicativo es reparado por los sistemas de reparación de errores de emparejamiento (mismatch repair genes o genes MMR). Estos genes codifican enzimas que intervienen en la reparación del ADN genómico, pero no funcionan adecuadamente en las células tumorales. Existen pruebas clínicas de que los pacientes con cáncer colorrectal esporádico y con inestabilidad de microsatélites presentan supervivencias similares a los pacientes con cáncer hereditario no polipósico. En general, tienen mejor pronóstico que los pacientes con cáncer de colon esporádico estable, cuando se analiza estadio por estadio. Además, en los pacientes con cáncer de colon que infiltra la pared muscular del intestino, con y sin metástasis ganglionares y con inestabilidad de microsatélites, la quimioterapia adyuvante con 5-fluoruracilo no aumenta la supervivencia global ni libre de enfermedad. Esta diferencia de respuesta a la quimioterapia en los tumores con inestabilidad de microsatélites sugiere que este marcador puede emplearse, además de cómo factor pronóstico, como marcador para seleccionar a los pacientes que se beneficiarán de la quimioterapia adyuvante con 5-fluoruracilo.

Nuestras células portan dos copias de cada gen, una en cada uno de los cromosomas homólogos. Cuando un individuo multicelular hereda una mutación en un alelo de un gen supresor de tumores, se dice que es heterocigota para ese gen (tiene una copia mutada y otra copia normal). Dicha mutación se encontrará en todas las células del individuo (somáticas y germinales), ya que es heredada. Los genes supresores tumorales suelen cumplir funciones de freno a la proliferación celular o de protección de la información genética (como los genes MMR). Para que el defecto de un gen supresor sea evidente, deben alterarse ambas copias del gen, ya que si sólo se altera una copia, el otro alelo produce proteína normal que suple la función del gen alterado. Cuando en una célula somática con una mutación heredada de un gen supresor, ocurre una segunda mutación del otro alelo, los dos quedan mutados, perdiéndose por completo la función de la proteína normal, y quedando manifiesta la ausencia de la función supresora. Este fenómeno se conoce como pérdida de heterocigosidad y hay también evidencia de su valor pronóstico en el cáncer de colon. Existen ya ensayos clínicos de tratamiento adyuvante del cáncer de colon que han sido diseñados según la presencia o ausencia de estos dos marcadores moleculares (pérdida de heterocigosidad 18q e inestabilidad de microsatélites).

Un polimorfismo genético es una variación en la secuencia de bases codificante (exónica) de un gen. Esta variación puede considerarse normal, ya que se mantiene la función de la proteína que codifica dicho gen, pero la proteína sintetizada puede variar en afinidad por otras proteínas o modificar ligeramente su actividad. Estos fenómenos pueden conferir protección frente a una determinada enfermedad o, por el contrario, predisponer a ella. Igualmente puede proteger de o predisponer a determinadas influencias ambientales como los virus, los carcinógenos físicos o químicos. Los polimorfismos genéticos pueden predisponer al cáncer, pero también pueden influir en la respuesta individual al tratamiento. Existen múltiples variantes genéticas que se postulan en la actualidad como marcadores de respuesta a los principales tratamientos del cáncer de colon (5-fluoruracilo, irinotecan y oxaliplatino).

Los fármacos específicamente diseñados para una o más vías críticas implicadas en el crecimiento de las células tumorales y las metástasis se conocen como fármacos dirigidos contra nuevas dianas terapéuticas. El doctor Valladares

los clasifica según su mecanismo de acción: antagonismo receptor – ligando, inhibición del dominio tirosina quinasa asociado al receptor, inhibición de la transducción de la señal, inhibición del ciclo celular, inhibición de la división celular, inhibición de mecanismos de invasión, inducción de apoptosis e inducción de la diferenciación celular. En el cáncer colorectal han sido ya introducidos en la clínica inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico como el cetuximab y antiangiogénicos como el bevacizumab.

Por último el doctor Valladares insiste en la necesidad de nuevos diseños de investigación clínica y translacional. El mejor conocimiento de la biología tumoral desencadenará la síntesis de nuevas moléculas con potencial terapéutico.

El Proyecto Genoma ha identificado aproximadamente 25.000 genes que codifican proteínas, pero esto supone únicamente el 1,9% de todo el ADN humano. El resto del ADN es considerado oscuro o inservible ya que no contiene información codificable en proteínas. Sin embargo, desde hace pocos años se ha comprobado que ese ADN oscuro contiene cientos o, posiblemente, miles de genes diminutos que codifican pequeñas moléculas de ARN llamadas microARN que juegan un importante papel en la regulación de la producción de proteínas. Regulan la producción de proteínas en un proceso basado en la complementariedad con las bases del ARN mensajero. La unión entre ambos en el ribosoma (lugar de la célula donde se fabrican las proteínas) ocasiona la inhibición de la translación de proteínas y, en algunos casos, la degradación del propio ARN mensajero. Existen ya evidencias de la importancia de los microARN en diferentes procesos celulares como el desarrollo celular, la hematopoyesis, el destino metabólico, la organogénesis, la apoptosis, la proliferación y diferenciación celular y la tumorigénesis. Probablemente los microARN estén implicados en todos y cada uno de los procesos biológicos de los organismos pluricelulares, incluyendo la aparición y progresión de múltiples enfermedades. Recientes estudios demuestran en células de cáncer de colon que el genoma humano contiene un número mucho mayor de microARN de lo que en un principio se pensaba y esto constituye una puerta abierta a la investigación de la biología tumoral.

Por último, el doctor Valladares enfatiza el valor de las células madre en diferentes neoplasias, sugiriendo que son responsables del crecimiento continuo de los tumores, de las metástasis y de la resistencia a drogas. Realiza un esbozo de los diferentes marcadores de dichas células madre en los tumores gastrointestinales y destaca la importancia de esta línea de investigación de la que su grupo participa activamente.

6.1 Cancer gástrico

La mayoría de los pacientes con cáncer de estómago tienen síntomas banales e inespecíficos, como dolor abdominal, sensación de plenitud después de comer, náuseas y vómitos. A veces el paciente presenta un síndrome constitucional con astenia, anorexia y pérdida ponderal. La hematemesis (sangre en el contenido del vómito), melenas (color negro de las heces debido a sangre digerida procedente en este caso del estómago) y la anemia son menos frecuentes. Los tumores localizados en el cardias (unión gastro-esofágica) pueden ocasionar disfagia y los localizados en el píloro (unión gástrico-duodenal), obstrucción intestinal. En algunas ocasiones el enfermo está asintomático respecto del cáncer gástrico, pero es diagnosticado en el estudio realizado para investigar otras enfermedades.

Para diagnosticar a estos pacientes, es necesario realizar un hemograma y bioquímica sérica, una endoscopia oral y estudios radiológicos de tórax y abdomen. La endoscopia oral permite visualizar el estómago, tomar biopsias de las lesiones sospechosas y estudiar la presencia de *Helicobacter pylori*. El estudio baritado esófago-gástrico también puede ser útil. La TAC de tórax y abdomen sirven para delimitar la extensión del tumor. La ecoendoscopia es una técnica fiable para evaluar la invasión de la pared y para evaluar la afectación ganglionar regional. Otras exploraciones como la gammagrafía ósea, son realizadas si se sospecha la presencia de metástasis.

Casi todos los cánceres gástricos son del tipo adenocarcinoma y el subtipo intestinal y el difuso son las variedades más comunes. El carcinoma indiferenciado, el epidermoide y el de células pequeñas son subtipos menos comunes. Por último, los linfomas, melanomas y tumores del estroma gastrointestinal son mucho más raros. La estadificación del cáncer gástrico se basa en la profundidad de la invasión de la pared del estómago, en el número de ganglios linfáticos regionales metastatizados y en la presencia o ausencia de metástasis a distancia. Dicha estadificación influye definitivamente en el pronóstico de la enfermedad. De esta forma, la supervivencia a los 5 años varía entre el 80-90% en casos sin invasión muscular y sin ganglios regionales, hasta el 7% en casos de metástasis a distancia.

En muchas ocasiones, el tratamiento del cáncer gástrico precisa una colaboración multidisciplinar: cirugía, radioterapia y quimioterapia. En caso de tumores operables, puede plantearse la gastrectomía total o subtotal, ya que los ensayos aleatorizados no han demostrado beneficios en la supervivencia de una respecto de la otra. Los autores japoneses defienden la linfadenectomía D2 (extirpación de ganglios paracardiales, de la curvatura menor y mayor, suprapilóricos e infrapilóricos, de la arteria gástrica izquierda, de la arteria hepática, del tronco celíaco y de la arteria esplénica) frente a la D1 (extirpación de ganglios paracardiales, de la curvatura menor y mayor, suprapilóricos e infrapilóricos). En Europa, los ensayos de asignación aleatoria hallan mayor morbilidad y mortalidad perioperatoria con la linfadenectomía D2 y sin aumento de la supervivencia. Por este motivo, la linfadenectomía D1 debe ser la estándar en nuestro medio. Otros autores insisten en la necesidad de obtener entre 20 y 25 ganglios en la linfadenectomía D1, para que sea considerada adecuada. Otras recomendaciones incluyen la resección con márgenes proximal, distal y radial, negativos, evitando la gastrectomía total rutinaria, la pancreatoclectomía y la esplenectomía (a menos que sean precisas para obtener márgenes libres).

La radioterapia adyuvante no aumenta la supervivencia de estos enfermos, aunque mejora el control local y regional. Estas conclusiones se deducen de los resultados de un ensayo del National Cancer Institute que aleatorizó a 60 pacientes a recibir o no radioterapia intraoperatoria y del British Stomach Cancer Group que asignó 298 pacientes a radioterapia externa adyuvante u observación tras la cirugía.

Los pacientes con cáncer gástrico localizado y localmente avanzado deben ser valorados para recibir quimio-radioterapia adyuvante. El ensayo de McDonald aleatorizó a 556 pacientes a ser tratados sólo con cirugía o bien con cirugía y quimio-radioterapia adyuvante. La quimioterapia empleaba cinco ciclos de 5-fluoruracilo y ácido folínico administrados en bolo intravenoso, junto con la radioterapia (concomitante entre el segundo y tercer ciclo). Tras más de siete años de seguimiento, la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global fueron mayores para los enfermos tratados con quimio-radioterapia. Más de la mitad de los pacientes de este ensayo fueron sometidos a una linfadenectomía subóptima (menos de 7 ganglios identificados en la pieza quirúrgica), por lo que se sospecha que la quimio-radioterapia adyuvante sólo sirvió para mejorar las carencias de una cirugía subóptima. Por este motivo, es posible que no todos los enfermos precisen radioterapia y quimioterapia. De hecho, aquéllos con tumores precoces resecaados con márgenes suficientes más linfadenectomía D1 y D2 y sin metástasis ganglionares, es posible que no requieran quimio-radioterapia, ya que tienen un riesgo de recidiva muy bajo.

Los pacientes con cáncer de estómago operable con alto riesgo de recidiva se benefician de recibir quimioterapia perioperatoria, ya que un ensayo clínico británico ha demostrado un incremento en la supervivencia a los 5 años del 13% y una reducción del riesgo de muerte del 25% si los pacientes son tratados con tres ciclos de epirrubicina, cisplatino y 5-fluoruracilo en infusión continua antes y después de la cirugía. La quimioterapia perioperatoria no complicó el postoperatorio de estos enfermos.

En caso de enfermedad avanzada es importante argumentar que en la última década del pasado siglo, varios ensayos clínicos de asignación aleatoria demostraron que la quimioterapia aumentaba la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global cuando ésta fue comparada con el mejor tratamiento de soporte. Las combinaciones que contienen cisplatino son superiores a las que no las contienen. Recientemente ha sido demostrado que la inclusión de docetaxel mejora los resultados de estos pacientes con cáncer gástrico metastásico, aunque a costa de mayor

toxicidad. Nuevos fármacos como la capecitabina y el oxaliplatino pueden sustituir con seguridad al 5-fluoruracilo y cisplatino en las combinaciones de tratamiento paliativo.

6.2 Cáncer de colon

El 98% de los carcinomas rectales son adenocarcinomas. El 3% son multicéntricos y el 2% de los pacientes desarrollarán un segundo cáncer primario de colon. En el momento de la resección quirúrgica, entre el 40 y el 70% de los casos presentan metástasis en los ganglios linfáticos regionales. Las metástasis a distancia se localizan preferentemente en el hígado y pulmón. Las metástasis pulmonares que provienen de cánceres de colon que asientan craneales a la reflexión peritoneal del recto casi siempre acontecen junto con metástasis hepáticas. Las metástasis pulmonares provenientes de tumores localizados caudales a la reflexión peritoneal pueden aparecer sin afectación hepática y suelen presentarse en forma de nódulos pulmonares solitarios. Los tumores del recto tienen mayor predisposición de presentar recidivas locales. Casi el 50% de las recurrencias del cáncer de recto son locales, el 10% son a distancia y el 40% locales y a distancia.

Los síntomas más comunes en los cánceres de colon izquierdo son las alteraciones en el ritmo intestinal. El empleo frecuente de laxantes y las molestias abdominales vagas en personas mayores son síntomas frecuentes de cáncer de colon. Son sugestivos de afectación intestinal distal, la distensión abdominal dolorosa, la disminución del calibre de las heces, las hemorroides y la urgencia para la defecación al despertarse por la mañana. Los tumores localizados en el colon derecho tardan más tiempo en manifestarse clínicamente. A veces, pueden palparse en la exploración física. En ocasiones los cánceres localizados en la región cecal pueden perforarse y causar apendicitis. También es frecuente la hemorragia oculta que ocasiona anemia ferropénica. Cerca de un tercio de los pacientes presentarán pruebas clínicas de metástasis.

En los pacientes con sospecha de cáncer de colon debe explorarse el colon entero en busca de lesiones primarias múltiples. Debe también realizarse un tacto rectal y estudio de sangre oculta en heces, un hemograma, una bioquímica sérica, antígeno carcinoembrionario (CEA), una radiografía de tórax y estudio de imagen abdominal. El estudio del colon con contraste baritado, con contraste de aire o sin él, es fiable en el 90% de los casos, si se ha realizado con una correcta preparación. La colonoscopia presenta hasta un 10% de falsos negativos y está indicada en pacientes con un cáncer de colon descubierto radiológicamente, con anemia ferropénica inexplicable, con sangrado fecal evidente pero oculto y con pólipos detectados mediante pruebas de contraste. La utilidad del CEA en pacientes con cáncer de colon es limitada pero incontrovertible. Niveles séricos de CEA se hallan elevados de forma inespecífica en fumadores, en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, con hepatopatías, con enfermedades pulmonares crónicas y en muchas neoplasias diferentes. Por este motivo no es útil como prueba de detección. Tampoco son fiables al 100% para controlar la eficacia de la radioterapia o quimioterapia. Su determinación es útil como complemento a la evaluación total de los pacientes con riesgo de recidiva y para el control postoperatorio, ya que si los niveles de CEA no disminuyen en 1 ó 2 meses después de la resección curativa de la enfermedad, significa que existe probablemente cáncer residual. La PET puede ser útil en la evaluación de la enfermedad recurrente sospechada por elevación progresiva de CEA y con TAC normal, para aclarar el origen de una lesión dudosa en la TAC, en la detección de metástasis hepáticas y extrahepáticas en el estudio de extensión inicial, en el estadiaje preoperatorio antes de decidir la cirugía de las metástasis y en el diagnóstico diferencial entre cambios postratamientos y recidiva. La enfermedad suele clasificarse dependiendo del grado de invasión de la pared intestinal, de la presencia o ausencia de metástasis ganglionares y de las metástasis a distancia.

Existen pruebas de que el cribado poblacional de cáncer colorrectal reduce la mortalidad. El beneficio obtenido con el test de sangre oculta en heces se cifra en 15 a 30% de reducción de mortalidad y está basado en ensayos clínicos aleatorizados. El nivel de pruebas es menor para la sigmoidoscopia y para el tacto rectal como cribado poblacional.

Otras técnicas como el enema baritado, la colonoscopia, la colonoscopia virtual o los test de detección de mutaciones en heces no están respaldados por estudios aleatorizados que apoyen su uso con alto nivel de pruebas y su impacto en la reducción de la mortalidad es desconocido. La resección de los pólipos adenomatosos reduce el riesgo de cáncer colorrectal, según ponen en evidencia algunos estudios de cohortes, aunque su efecto sobre otros parámetros de salud es desconocido. Las complicaciones son poco frecuentes (perforación, hemorragia e infecciones). Los exámenes sistemáticos para la detección del cáncer de colon deben formar parte de la atención médica rutinaria de todos los adultos mayores de 50 años, sobre todo de los que posean parientes de primer grado con cáncer colorrectal, los pertenecientes a familias con poliposis familiar, cáncer de colon hereditario no polipósico, variantes del síndrome de Lynch y los que posean antecedentes de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. También los pacientes que ya han tenido un cáncer de colon o adenomas colónicos y aquéllos con antecedentes de cáncer de mama, endometrial u ovárico tienen riesgo aumentado de sufrir un cáncer de colon. Si sumamos todas estas predisposiciones juntas, encontraríamos que suponen el 23% de todos los cánceres de colon. Limitar el cribado poblacional a estos grupos de alto riesgo, pasaría por alto la mayoría de cánceres de colon.



Imagen macroscópica de un cáncer de colon.

Existen pruebas sólidas de que los antiinflamatorios no esteroideos reducen el riesgo de aparición de adenomas colónicos, pero la incertidumbre es generalizada cuando se trata de asegurar que estos fármacos reducen el riesgo de cáncer colorrectal o la mortalidad que ocasionan. Además, son responsables de hemorragias gastrointestinales y eventos cardiovasculares graves como infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y hemorragia cerebral. También las pruebas son sólidas en lo que respecta al descenso de la incidencia de cáncer colorrectal con el empleo de terapia hormonal sustitutiva basada en estrógeno y progesterona. Sin embargo, esto no es así con el empleo de estrógenos solamente. Por el contrario, la terapia hormonal incrementa el riesgo de cáncer de mama, de cardiopatía isquémica y de enfermedad tromboembólica.

Hay pruebas discutibles que sugieren que una dieta baja en grasas y alta en fibra, fruta y verduras, disminuye el riesgo de cáncer de colon. La limitación se halla en que los estudios que apoyan este tipo de dieta fueron diseñados para detectar diferencias en la incidencia de adenomas y no de cáncer de colon.

El cáncer de colon localizado se trata con cirugía del tumor primario y de los ganglios linfáticos regionales. Dos ensayos aleatorizados, uno multicéntrico y otro unicéntrico, han mostrado la equivalencia de resultados de la cirugía laparoscópica y laparotómica, siempre que el cirujano esté suficientemente entrenado en la técnica laparoscópica. Se obtuvo un beneficio claro en la estancia hospitalaria y en los requerimientos de analgésicos en el postoperatorio y un beneficio mínimo a corto plazo en la calidad de vida de los pacientes operados mediante laparoscopia. El valor de la biopsia selectiva del ganglio centinela se encuentra en fase de evaluación. La cirugía tiene también un valor

incontestable en el tratamiento de metástasis resecables en el hígado y en el pulmón. Las mejoras en las técnicas quirúrgicas, en los estudios de imagen preoperatorios y en el tratamiento sistémico, permiten en la actualidad seleccionar mejor los pacientes, obteniendo curaciones en el 25 a 40% de los casos.

Antes del año 2000, el 5-fluoruracilo era el único fármaco que en el tratamiento sistémico adyuvante había demostrado un beneficio en la supervivencia de los pacientes con cáncer de colon que presentaban metástasis ganglionares. La combinación de 5-fluoruracilo y el inmunomodulador levamisol claramente prolongaba la supervivencia libre de enfermedad y, en menor grado, la supervivencia global de estos enfermos. Posteriormente, se demostró el beneficio en la supervivencia del tratamiento adyuvante con 5-fluoruracilo y el ácido folínico. En general se acepta que el levamisol es innecesario cuando se emplea ácido folínico, que 6 meses de 5-fluoruracilo y ácido folínico es equivalente a 12 meses del mismo tratamiento, que las dosis bajas de ácido folínico son equivalentes a las dosis altas, que el tratamiento sistémico adyuvante es similar en eficacia y toxicidad en pacientes ancianos y que el 5-fluoruracilo y ácido folínico en infusión continua es mejor tolerado que en bolo intravenoso. La capecitabina, una fluoropirimidina oral profármaco del 5-fluoruracilo, es una alternativa equivalente para aquellos pacientes con cáncer del colon con ganglios positivos en los que se ha planeado un tratamiento con 5-fluoruracilo y ácido folínico. La adición de oxaliplatino al tratamiento anterior es una opción plausible para los pacientes con ganglios positivos, ya que aunque no ha sido demostrado un beneficio en la supervivencia global, sí se ha demostrado un beneficio en la supervivencia libre de enfermedad a expensas de una mayor toxicidad. No existen pruebas definitivas de que el empleo rutinario de la quimioterapia adyuvante en pacientes con ganglios negativos sea beneficioso para estos pacientes. En el subgrupo de pacientes con ganglios negativos, una linfadenectomía inadecuada, la infiltración tumoral de órganos vecinos o del peritoneo visceral y la indiferenciación celular tumoral se relacionan con el aumento del riesgo de recidiva. En estos casos la decisión de indicar quimioterapia adyuvante continúa siendo compleja y las decisiones deben basarse en la discusión entre el paciente y su oncólogo.

La radioterapia adyuvante no tiene una indicación definida en el tratamiento adyuvante de los pacientes con cáncer de colon situados cranealmente a la reflexión peritoneal del recto. Se desconoce también su utilidad en casos de enfermedad residual.

Hasta la fecha no hay ningún ensayo aleatorio que haya documentado el beneficio formal de un programa de seguimiento después del tratamiento inicial del cáncer colorrectal. Tampoco está bien definido el tipo de seguimiento ni la frecuencia de su realización. No hay datos sobre su repercusión en la supervivencia y nuevos métodos de evaluación como la escintigrafía con CEA y la PET se hallan en evaluación.

La cirugía de metástasis hepáticas, pulmonares o locales abarcables quirúrgicamente constituye la única opción terapéutica curativa en la enfermedad metastásica. Además, varios estudios han mostrado que la poli-quimioterapia puede convertir en resecable la enfermedad metastásica hepática que en principio fue considerada irreseccable. La quimioterapia paliativa con 5-fluoruracilo obtiene respuestas parciales, prolongación del tiempo libre de progresión, mejor supervivencia y calidad de vida que los pacientes a los que se aplica sólo cuidados paliativos. La capecitabina obtiene resultados similares que los del 5-fluoruracilo y ácido folínico. Tres estudios demostraron la superioridad en cuanto a tasa de respuesta, supervivencia libre de progresión y supervivencia global cuando se añadió irinotecán u oxaliplatino a la combinación de 5-fluoruracilo y ácido folínico. El empleo de cualquiera de las combinaciones (FOLFOX o FOLFIRI) es considerada aceptable en el tratamiento quimioterápico de primera línea del cáncer de colon metastásico. Bevacizumab es un antiangiogénico dirigido contra el factor de crecimiento del endotelio vascular, que puede ser añadido al tratamiento de primera línea de FOLFIRI o FOLFOX. Este proceder está avalado por dos ensayos randomizados que demuestran un beneficio en la supervivencia libre de progresión y global de los pacientes tratados con irinotecán, 5-fluoruracilo y ácido folínico en primera línea si se le añadía bevacizumab y de los pacientes tratados con FOLFOX en segunda línea si se le añadía dicho antiangiogénico. En segunda línea los beneficios de emplear regímenes de tratamiento alternativos han demostrado beneficios modestos pero significativos desde el punto de vista estadístico. Así, si el paciente recibió 5-fluoruracilo y ácido folínico en la primera línea, puede emplearse

irinotecan en la segunda. Si recibió FOLFIRI en primera línea, puede emplearse FOLFOX en segunda. Cetuximab es un anticuerpo parcialmente humanizado dirigido contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico que añadido a un esquema que contenga irinotecán está indicado en el tratamiento de segunda línea después de haber progresado con el mismo esquema de quimioterapia. Panitumumab es otro anticuerpo, esta vez totalmente humanizado, dirigido contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico, que ha demostrado aumentar la supervivencia de los pacientes resistentes a la quimioterapia de primera línea. Recientemente se ha ampliado la indicación de cetuximab para aquellos pacientes cuyos tumores presenten el oncogen KRAS de tipo salvaje o no mutado, ya que se ha observado un beneficio en la tasa de respuesta y en la supervivencia cuando en estos pacientes se emplea junto con la quimioterapia. También es útil en estos enfermos como agente único cuando no hayan respondido a la terapia combinada con oxaliplatino e irinotecán.

El cáncer de recto exige una evaluación diagnóstica similar al cáncer de colon. Además, es útil su valoración con ecografía endorectal, ya que posee un 95% de precisión en determinar el estadio tumoral y un 74% en el estado de los ganglios perirectales. Es una prueba para seleccionar los pacientes que pueden ser sometidos a escisión local en vez de cirugía más agresiva y los pacientes candidatos a quimio-radioterapia preoperatoria.

Los pacientes cuyo cáncer infiltra la capa muscular de la pared del recto o tienen metástasis ganglionares, deben recibir tratamiento adyuvante debido al riesgo alto de recurrencias. La radioterapia pre o postoperatoria consigue una reducción de la tasa de recidivas locales, sin modificar la supervivencia. El tratamiento adyuvante del cáncer de recto consiste en la administración de 5-fluoruracilo y radioterapia, ya que condicionan tasas de recidivas locales más bajas que con radioterapia o quimioterapia solas. Datos sobre la función intestinal, preservación esfinteriana, calidad de vida, supervivencia libre de enfermedad y global, deben conocerse con mejor detalle antes de considerar la superioridad o equivalencia de la modalidad quimio-radioterápica pre o postoperatoria.

6.3 Cáncer de páncreas

El cáncer de páncreas es una neoplasia con un pronóstico adverso, ya que es curable en muy pocas ocasiones. El porcentaje de supervivientes a esta enfermedad es menor del 4%. Si la enfermedad está confinada al órgano, la tasa de curación es mayor. Pero menos del 20% de los pacientes se diagnostican en esta fase. Tras una resección completa, la supervivencia a los 5 años puede oscilar entre el 18 y 24% si el tumor mide menos de 2 cm, no afecta a la cápsula del páncreas y no se ha diseminado a los ganglios regionales. Los pacientes con cáncer avanzado, en todos sus estadios, tienen una probabilidad de supervivencia menor de 1% a los 5 años, falleciendo la inmensa mayoría durante el primer año. Por estos motivos, durante el proceso diagnóstico es prioritario identificar a los pacientes con cáncer de páncreas irresecable y diferenciarlos de aquéllos con tumores confinados a la glándula que sí pueden beneficiarse de una resección quirúrgica. Para ello, los estudios de imagen con TAC helicoidal, resonancia magnética, PET, ecografía endoscópica y laparoscopia constituyen herramientas útiles. También el estudio citológico peritoneal puede tener un valor como indicador de irresecabilidad del cáncer de páncreas. Como ocurre en tantas neoplasias y con tantos marcadores tumorales, el CA 19.9 no posee la sensibilidad y especificidad suficiente. La mayoría de los pacientes con cáncer de páncreas tienen CA 19.9 elevado en el momento del diagnóstico. Tras el tratamiento, su elevación puede seleccionar a los pacientes que empiezan a progresar, aunque niveles normales del marcador pueden observarse en presencia de recidiva.

La pancreatoduodenectomía (técnica de Whipple) es el tratamiento quirúrgico de elección para tumores operables. Es una técnica quirúrgica con una mortalidad postoperatoria no despreciable (entre el 1 y el 16%), pero se ha comprobado que la mortalidad postquirúrgica está directamente relacionada con la experiencia del centro donde se realiza la intervención. Si tiene un cáncer de páncreas y le han propuesto operarse, entérese de cuantos cánceres de páncreas operan al año y si es menor de 5 al año, piénsese muy seriamente trasladarse de centro. Cuando sea necesario obtener

márgenes adecuados, puede plantearse realizar una pancreatectomía total. La pancreatectomía distal se reserva para los tumores que asientan en el cuerpo y la cola. El valor del tratamiento adyuvante con quimioterapia o quimiorradioterapia es motivo de controversia, ya que las pruebas disponibles procedentes de ensayos clínicos aleatorios poseen un poder estadístico insuficiente y, a veces, se han obtenido resultados contradictorios. Aunque es objeto de discusión, la quimioterapia adyuvante con 5-fluoruracilo con o sin radioterapia puede ser considerada tratamiento adyuvante estándar.

En pacientes con tumores localmente avanzados e inoperables, la radioterapia puede servir de paliación de síntomas. No ha sido probado que la radioterapia en estos enfermos aumente la supervivencia. La quimioterapia puede conseguir respuestas objetivas, aunque también con supervivencias pobres. La gemcitabina se ha mostrado superior al 5-fluoruracilo. La combinación de quimioterapia y radioterapia condiciona una ventaja en la supervivencia, pero los resultados, en general, siguen siendo muy pobres.

Algunos pacientes con cáncer de páncreas con metástasis o recurrente pueden ser tratados de forma paliativa con quimioterapia. La gemcitabina ha demostrado una mejora significativa de la supervivencia cuando se la ha comparado con el 5-fluoruracilo (18% de supervivientes al año contra 2%). La adición de erlotinib (inhibidor tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico) a la gemcitabina puede prolongar de forma modesta la supervivencia de estos enfermos.

Además del tratamiento antineoplásico específico, estos enfermos suelen precisar tratamiento de soporte y medidas paliativas. El dolor que ocasiona el cáncer de páncreas puede ser aliviado con procedimientos como el bloqueo del ganglio celíaco u otros procedimientos neuroquirúrgicos locales. La obstrucción gastrointestinal puede solucionarse con derivaciones quirúrgicas paliativas. La obstrucción biliar puede ser solventada por medios endoscópicos o percutáneos radiológicos, con la colocación de prótesis biliares, o bien por medios quirúrgicos.

7. Diagnóstico y tratamiento de los tumores genitourinarios >

La docencia de la asignatura de Oncología Médica en el pregrado de la licenciatura de Medicina debe ser impartida por especialistas en Oncología Médica. El doctor Mayordomo, del hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza, lo es. Ha establecido los objetivos docentes de su exposición en el Curso de Verano de la Universidad Internacional de Andalucía en los siguientes puntos: cuantificar la incidencia de los diferentes tumores urológicos (riñón, vejiga, próstata) y genitales (ovario, testículo, cérvix y endometrio) y las posibilidades de intervención en la prevención primaria (tabaco, edad, sexo, dieta) y secundaria (citología, colposcopia, ecografías, marcadores tumorales y tacto rectal); establecer la estrategia terapéutica de los mismos; señalar el papel de la quimioterapia en los tumores gonadales; clasificar los métodos de seguimiento (endoscopia, citología, ecografías, TAC, marcadores tumorales) y su rendimiento. Establece también las relaciones con otras disciplinas o temas: anatomía e histología genitourinaria, anatomía patológica de los tumores genitourinarios, exploración del aparato urinario y genital masculino y femenino, semiología radiológica genitourinaria y epidemiología del cáncer, prevención primaria y secundaria. Insiste, además, en los conocimientos que el discente debe fijar: la incidencia de los diferentes tumores urológicos (riñón, vejiga, próstata) y genitales (testículo, ovario, cérvix, endometrio) es elevada; las posibilidades de intervención en la prevención primaria (tabaco, edad, sexo, dieta, virus del papiloma humano) y secundaria (citología, colposcopia, ecografías, marcadores tumorales y tacto rectal) son muy importantes; la estrategia terapéutica más adecuada para cada uno de estos tumores optimiza los resultados; el cáncer de testículo fue el primer tipo de cáncer diseminado curable con quimioterapia; los métodos de seguimiento a emplear en cada tumor (endoscopia, citología, ecografías, TAC, marcadores tumorales) dependen de su rendimiento y de la posibilidad de curar las recidivas si son detectadas precozmente.

En conjunto, son el grupo de tumores malignos de mayor incidencia en España, presentan síntomas de alarma que obligan a los afectados a consultar con el médico, casi todos pueden detectarse en estadios precoces, con excelente pronóstico y esos avances pueden ser aplicables a otros tipos de cáncer.

7.1 Cáncer de próstata

Es el primer tumor maligno por incidencia (29%) y el segundo por mortalidad (11%) en Estados Unidos. Existen variaciones geográficas de la incidencia. Existen factores de riesgo conocidos como la edad, siendo frecuente por encima de los 50 años y muy frecuente después de los 70 años. La herencia puede estar implicada hasta en un tercio de los casos. El desarrollo del cáncer de próstata suele ser un proceso lento, desde su fase preclínica hasta la fase clínica, con la aplicación del tratamiento, la eventual progresión tras él y la muerte del paciente. Sin embargo, muchos pacientes con cáncer de próstata fallecen de causas diferentes a la neoplasia que padecen, ya que en muchas ocasiones son ancianos que sufren co-morbilidades asociadas. Los programas de cribado del cáncer de próstata han demostrado que se pueden diagnosticar muchos más pacientes con esta enfermedad, con un clarísimo aumento de la incidencia en los grupos de población donde han sido introducidos. Han demostrado también que es posible realizar diagnósticos más tempranos. Así, en la década de los ochenta, el 68% de los casos eran diagnosticados en estadios locales, mientras que en la década de los noventa el 90% de los cánceres de próstata eran diagnosticados en fases locales. A pesar de todo lo anterior, la mortalidad de los individuos diagnosticados de cáncer de próstata no ha disminuido, sino que permanece constante. Éste es el principal argumento para no generalizar los programas de cribado a la población general.

La variedad histológica más frecuente es el adenocarcinoma (90-95%). El patólogo que emite el diagnóstico debe además, informar sobre la puntuación (score) de Gleason, que está basada en la variación del patrón histológico en las diferentes áreas del mismo tumor. A cada patrón se le asigna un grado entre 1 y 5. La puntuación es la suma de los dos patrones dominantes por lo que la puntuación final estará comprendida entre 2 y 10. A los patrones con valor de 3 o menos se los considera de bajo grado de malignidad y a los valores 4 y 5, de alto grado. Una puntuación de 7 o más es considerada de mal pronóstico. La gran mayoría de los tumores prostáticos presentan expresión de receptores de

andrógenos. La historia natural del cáncer de próstata nos informa que se diseminan por vía linfática hacia los ganglios linfáticos regionales y por vía hematógena a los huesos.

La mayoría de los hombres diagnosticados de cáncer de próstata están asintomáticos o tienen polaquiuria (micción frecuente no asociada a aumento en el volumen de orina). En casos avanzados, a la polaquiuria puede añadirse el dolor óseo como síntoma propio de metástasis esqueléticas. En la exploración física que el médico realiza es fundamental el tacto rectal que puede demostrar la presencia de un nódulo duro en la pared anterior del recto. Debe realizarse el diagnóstico diferencial con la hiperplasia de próstata, que se trata de un agrandamiento benigno de este órgano y que suele ocasionar síntomas locales parecidos.

El urólogo es el especialista encargado del diagnóstico de esta enfermedad. La ecografía transrectal facilita la toma de múltiples biopsias. La determinación del antígeno prostático específico (PSA) es útil en el diagnóstico, debiéndose sospechar cáncer cuando es superior a 4 ng/ml. Para diagnosticar la afectación ganglionar y las metástasis óseas son precisas la TAC y la gammagrafía ósea. Hay algunos casos en los que podría prescindirse de estas dos exploraciones complementarias, ya que la TAC abdominal posee una sensibilidad baja y la gammagrafía ósea una especificidad también baja. De este modo, puede omitirse la TAC si el PSA es menor de 20, con tacto rectal que halla tumor limitado a la próstata y la puntuación de Gleason es de 7 o menor. Puede omitirse la gammagrafía ósea si el PSA es de 10 o menos y el tacto rectal revela tumor confinado a la próstata y la puntuación de Gleason es de 7 o menos y no hay dolores óseos sugestivos de metástasis óseas.

El doctor Mayordomo comparte también la idea de que ningún médico solo puede ofrecer el mejor diagnóstico y tratamiento a los pacientes con cáncer. Cree en el valor de los comités de tumores, donde múltiples especialistas actúan de forma coordinada. Las opciones de tratamiento para los pacientes con cáncer de próstata localizado de bajo riesgo (confinado a la próstata y PSA menor de 10 y puntuación de Gleason de 6 o menos) y con expectativas de vida de menos de 10 años son la observación o la radioterapia. Si estos pacientes tienen una expectativa de vida mayor de 10 años, la observación, la prostatectomía radical y la radioterapia son opciones a discutir con el paciente. En el caso de que el riesgo sea intermedio (confinado a la próstata en más de la mitad de un solo lóbulo o en los dos lóbulos, o PSA entre 10 y 20, o puntuación de Gleason 7), las opciones son la observación, la prostatectomía o la radioterapia si la expectativa de vida es menor de 10 años y prostatectomía o radioterapia si la expectativa de vida es mayor de 10 años. Estos pacientes de riesgo intermedio pueden ser valorados para recibir también irradiación ganglionar pélvica junto con supresión androgénica durante 6 meses. Los pacientes con riesgo alto (tumor con invasión extracapsular, o PSA mayor de 20 o puntuación de Gleason mayor de 8) deben ser sometidos a prostatectomía más hormonoterapia o solo prostatectomía en casos seleccionados con volumen tumoral bajo. Estos pacientes de riesgo alto pueden ser tratados además con irradiación ganglionar pélvica junto con supresión androgénica durante 2 años (o 6 meses si sólo tienen un único factor de riesgo). Ciertos beneficios como reducción de los valores de PSA, del tamaño del tumor y del estadio postquirúrgico, han sido observados con la hormonoterapia neoadyuvante. En algunos estudios ha podido apreciarse también una prolongación del tiempo hasta la progresión, pero ninguno de ellos ha podido demostrar un incremento de la supervivencia global de los pacientes así tratados. Su empleo generalizado no es recomendado. Tampoco se recomienda de manera rutinaria la administración de hormonoterapia adyuvante tras la prostatectomía radical en pacientes sin afectación ganglionar. En pacientes con tumores localmente avanzados o de alto riesgo, la administración de bicalutamida tras la cirugía o la radioterapia, produce un incremento significativo del tiempo hasta la progresión clínica de la enfermedad, aunque no de la supervivencia. En un ensayo aleatorizado de pacientes con afectación ganglionar demostrada en la prostatectomía radical, la administración de goserelina o la realización de una orquiectomía bilateral inmediata, ocasionó una reducción del riesgo de recaída y un incremento de la supervivencia global. En los pacientes sometidos a prostatectomía, donde se demuestra infiltración extracapsular, invasión de las vesículas seminales o márgenes quirúrgicos positivos, la radioterapia complementaria mejora la supervivencia libre de recaída bioquímica y clínica. Si en la prostatectomía se han dejado márgenes quirúrgicos positivos y el PSA no se normaliza en el postoperatorio, puede plantearse la radioterapia complementaria si el riesgo de metástasis a distancia es bajo (en caso contrario las opciones son la observación o el inicio de hormonoterapia).

Los pacientes con tumores que afectan a las glándulas seminales o que están fijos al cuello de la vejiga, al esfínter externo, al recto, a los músculos elevadores o a la pared pélvica o los que presentan afectación ganglionar son considerados localmente avanzados. La supervivencia global a los 5 años de estos pacientes es mejorada si en vez de administrar radioterapia, se administra un tratamiento combinado de radioterapia y supresión androgénica.

El seguimiento tras finalizar el tratamiento debe ser realizado exclusivamente con PSA y tacto rectal. Las pruebas de imagen sólo se realizarán cuando el PSA sea mayor de 30. Los pacientes con recaída bioquímica pueden beneficiarse del tratamiento radioterápico y existen también pruebas del beneficio de iniciar precozmente la supresión androgénica en el cáncer de próstata metastásico, pero tal aseveración no ha sido demostrada en casos de recaída bioquímica. Por este motivo se recomienda la supresión androgénica precoz en los pacientes con recaída bioquímica con riesgo alto de desarrollo de metástasis y de fallecer de dicha enfermedad.

La deprivación androgénica es la base del tratamiento del cáncer de próstata, al ser éste un tumor hormonosensible. En casos de enfermedad avanzada, el tratamiento tiene finalidad paliativa. En la mayoría de los pacientes se produce la progresión de la enfermedad al año o dos años del inicio del tratamiento. La eficacia de la castración quirúrgica mediante orquiectomía bilateral y de la castración química mediante agonistas de la LHRH es similar. La monoterapia con antiandrógenos es inferior a la castración y no es recomendable como tratamiento único. El bloqueo androgénico completo combina la castración con un antiandrógeno y puede suponer una pequeña mejora sobre la castración sola en pacientes de buen pronóstico y con baja carga tumoral. La respuesta al tratamiento se basa en la mejoría sintomática del paciente, e la reducción objetiva del tamaño de las lesiones metastásicas y en el descenso del PSA. El bloqueo intermitente puede ocasionar una reducción de la toxicidad y mejoría de la calidad de vida en aquellos pacientes cuyas cifras de PSA bajaron de 4 ng/ml. Cuando la enfermedad progresa y se ha hecho hormonorresistente, debe realizarse la maniobra de retirada del antiandrógeno durante 4 a 6 semanas y comprobar que sigue existiendo progresión de la enfermedad transcurrido ese tiempo. Es discutible mantener la supresión androgénica en pacientes en progresión. El beneficio de su mantenimiento podría ser sólo marginal. Existen opciones de segunda línea hormonal como las dosis altas de bicalutamida (15-200 mg al día), la propia retirada del antiandrógeno ya comentada, el ketoconazol y los esteroides, que ocasionan respuestas parciales de corta duración en un número reducido de pacientes. La quimioterapia tras diagnosticar la hormonorresistencia posee una finalidad paliativa. No existe una recomendación definitiva sobre cuando iniciar su administración, pero sería deseable que el paciente se halle sintomático, con alta carga tumoral y con una estimación de supervivencia adecuada para recibir quimioterapia, pero menor de 12 meses. La prednisona es una buena opción paliativa en pacientes con contraindicación para la quimioterapia. El mitoxantrone junto con la prednisona fue considerado el tratamiento estándar hasta que dos ensayos aleatorizados recientes demostraron la superioridad de la quimioterapia basada en el docetaxel. Los bifosfonatos mejoran el dolor óseo y reducen las frecuencia e intensidad de las complicaciones esqueléticas de estos pacientes.

7.2 Cáncer renal

Es importante saber que el tabaco explica hasta el 30% de los casos de carcinoma renal y que el riesgo aumenta en la enfermedad quística renal adquirida (frecuente en pacientes en diálisis). Hasta el 10% de los casos pueden ser formas hereditarias, de las cuales la más frecuentes es la enfermedad de von Hippel-Lindau. Cerca del 35% de los pacientes con esta enfermedad desarrollarán carcinoma renal. La incidencia está también aumentada en los casos de esclerosis tuberosa y de riñones poliquísticos. Aún en los casos esporádicos puede detectarse una anomalía cromosómica frecuente (afecta hasta el 60% de los casos), consistente en el reordenamiento o delección de 3p21-26. Precisamente en esta región se sitúa en gen de von Hippel-Lindau, aunque no está claro de qué manera estas lesiones genéticas derivan en la aparición de cáncer renal. El 85% de los tumores renales malignos son carcinomas de células claras, que derivan de las células del túbulo contorneado proximal.

La tríada clásica de hematuria, dolor en el flanco y masa en el mismo lugar sólo aparece en el 10-20% de los casos. La pérdida de peso y los síndrome paraneoplásicos son también frecuentes (eritrocitosis, hiperclacemia, disfunción hepática no metastásica conocida como síndrome de Stauffers). El proceso diagnóstico del carcinoma renal debe incluir una urografía intravenosa, ecografía renal, TAC abdominopélvico, radiografía de tórax, análisis de orina incluyendo estudio citológico urinario.

La nefrectomía radical (el riñón, la glándula suprarrenal, la grasa perirrenal y la fascia de Gerota, con disección de los ganglios linfáticos regionales o sin ella) es el tratamiento de elección en pacientes con el tumor limitado al riñón y contenido por la fascia de Gerota. La mayoría de los casos localmente invasores por invasión de los ganglios linfáticos o de la vena cava inferior, también pueden ser sometidos a nefrectomía radical. En casos de infiltración de órganos vecinos o de presencia de metástasis, también puede estar indicada la cirugía para controlar síntomas locales refractarios a otros tratamientos (dolor, hemorragia). Algunos pacientes seleccionados pueden sobrevivir tras una resección quirúrgica de todas las localizaciones tumorales conocidas. Otros enfermos presentan un curso indolente y pueden presentar supervivencias de varios años aún en presencia de metástasis. El carcinoma renal es uno de las neoplasias en las que ha sido documentada la regresión espontánea del tumor sin ningún tratamiento. Se trata de un fenómeno poco frecuente y probablemente no condiciones supervivencias prolongadas. La embolización del tumor, la radioterapia con haz externo y la nefrectomía pueden ayudar a paliar los síntomas causados por el tumor primario o relacionados con la producción ectópica de hormonas. Las respuestas a la quimioterapia generalmente no han pasado del 10% en ningún régimen que haya sido estudiado con un número adecuado de pacientes.

Hasta hace poco los enfermos con carcinoma renal metastásico podían beneficiarse sólo en un 10-15% de los casos de inmunoterapia con interferon, interleukina o ambos, apreciándose en casos aislados remisiones duraderas. En la actualidad hay pruebas de que la terapia antiangiogénica mejora los resultados de la inmunoterapia en los pacientes con carcinoma renal metastásico. El sorafenib es un inhibidor multiquinasa oral. Los receptores tirosina quinasa inhibidos por el sorafenib son el VEGFR (receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular), PDGFR (receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas), KIT, tirosina quinasa 3 del hígado fetal (FLT3) y P38 β . Además sorafenib inhibe las quinasa serina / treonina llamadas raf. Por tanto, sorafenib inhibe tanto la actividad quinasa asociada con varios receptores tirosina quinasa, como la vía raf/MAPK asociada a la activación de estos receptores. Es tanto un inhibidor tirosina quinasa como un inhibidor de la transducción de señales. El carcinoma renal es un tumor altamente vascularizado, relacionado con la pérdida de función del gen von Hippel-Lindau, que provoca una regulación al alza de VEGF y PDGFR. Cuando sorafenib ha sido comparado con placebo en pacientes con carcinoma renal metastásico se ha comprobado que este tratamiento alarga la supervivencia libre de progresión de estos pacientes. También bevacizumab (un anticuerpo monoclonal que actúa contra el factor de crecimiento del endotelio vascular) ha demostrado, cuando ha sido comparado con placebo, que retrasa la progresión de la enfermedad. El sunitinib es otro inhibidor tirosina quinasa multidiana oral con actividad antiangiogénica y antitumoral asociada a KIT, PDGFR, VEGFR, FLT3 y RET. En dos estudios secuenciales de fase II no aleatorizados se observó que, después del fracaso de las citoquinas, sunitinib produjo respuestas parciales y duración de las mismas significativas. En un ensayo de fase III comparativo con interferon en primera línea de carcinoma renal metastásico, sunitinib mostró un mayor beneficio en la supervivencia libre de progresión.

Temsirolimus es otra novedad terapéutica que actúa bloqueando una proteína conocida como «diana de la rapamicina en los mamíferos» o «mTOR» por sus siglas en inglés, que interviene en la división celular. En realidad se une a una proteína intracelular y forma un complejo que es el que bloquea a mTOR, inhibiendo de esta forma la división de las células tumorales renales. Un ensayo comparativo con interferon ha demostrado un pequeño beneficio en la supervivencia de pacientes con criterios de mal pronóstico.

7.3 Cáncer de vejiga

Entre el 90 y el 95% de los casos de carcinoma de vejiga son carcinomas de células transicionales. Los adenocarcinomas suponen el 2% y los microcíticos el 1%. Los tumores de histología escamosa son frecuentes en otras áreas geográficas, donde la infección por *Schistosoma haematobium* es también frecuente. De hecho, el descubrimiento de la relación entre la infección por este gusano y el cáncer de vejiga, indujo a Johannes Fibiger a formular su teoría de que el cáncer estaba causado por un proceso inflamatorio. Esta teoría le valió el premio Nóbel en 1926. Son frecuentes en el cáncer de vejiga las alteraciones genéticas y moleculares que se relacionan con el desarrollo de esta neoplasia. Un fenómeno inicial suele ser las alteraciones en el cromosoma 9q. Las lesiones invasivas suelen albergar deleciones de 17p (p53), 18q (locus DCC), 13q (RB), 3p y 5q. Es también habitual la sobreexpresión de receptores del factor de crecimiento epidérmico y del receptor HER-2. Los factores predisponentes a esta neoplasia ocasionan un riesgo para todo el epitelio de transición de la pelvis renal, ureter, vejiga y dos tercios proximales de la uretra. De este modo, el 90% de los tumores asientan en la vejiga, el 8% en la pelvis renal y el 2% en el ureter o la uretra. El patólogo debe informar sobre el grado histológico del tumor ya que éste influye definitivamente en la supervivencia. El riesgo de recidiva está también influenciado por el tamaño del tumor, el número y patrón de crecimiento del mismo.

La hematuria es el primer signo del cáncer de vejiga en el 80 a 90% de los casos, pero es preciso tener presente que las cistitis son las causas más frecuentes de hematuria (22% de todos los casos). La cistoscopia constituye la exploración que inicialmente proporcionará información a cerca del estadiaje y servirá de primer acto terapéutico. Aunque los tumores con invasión muscular precisan cirugía más amplia, los tumores superficiales pueden ser extirpados endoscópicamente. La citología de orina, la urografía intravenosa y la TAC son también exploraciones útiles en el diagnóstico del cáncer de vejiga.

El tratamiento se basa en la extensión del tumor (superficial, invasor o metastásico). El 75% de los cánceres de vejiga se presentan en fase superficial, el 20% son invasivos y el 5% son metastásicos. El tratamiento de las lesiones superficiales es la resección endoscópica transuretral, aunque entre un 30 y un 80% de los casos recidivan y en el 30% de los casos se produce una progresión del grado y del estadio. Tras la resección endoscópica, es necesario realizar una vigilancia de la aparición de recidiva cada tres meses y dicha recidiva puede ser prevenida con la instilación intravesical de BCG (bacilo de Calmette-Guérin). A veces, es necesario realizar una cistectomía radical en pacientes seleccionados con tumor superficial extenso o refractario. Los tumores que han desarrollado invasión muscular deben ser tratados con cistectomía radical (extirpación de la vejiga, tejidos perivesicales, próstata y vesículas seminales en los hombres y, el útero, trompas, ovarios, pared vaginal anterior y la uretra en las mujeres y puede o no ir acompañado de disección de los ganglios linfáticos pélvicos) y la supervivencia a los 5 años varía dependiendo de la extensión tumoral. Así, presentan una supervivencia del 70% aquellos pacientes que no presentan invasión de la grasa perivesical ni de los ganglios linfáticos regionales, del 50% aquéllos con invasión perivesical pero no ganglionar, del 35% cuando el paciente presente afectación de un solo ganglio y sólo del 10% cuando haya afectación de seis o más ganglios linfáticos. La radioterapia externa con dosis de 5000 a 7000 gGy puede constituir una alternativa para los pacientes que no sean subsidiarios a la cirugía, obteniendo una supervivencia a los 5 años de 30-35%. La quimioterapia neoadyuvante puede facilitar la reseccabilidad, actúa de forma precoz sobre las micrometástasis distantes y puede ser mejor tolerada que en el postoperatorio. Un metaanálisis de 10 ensayos aleatorios de quimioterapia neoadyuvante con 2688 pacientes ratifica su utilidad, ya que se demostró que la poliquimioterapia basada en platino redujo significativamente el riesgo de muerte en un 13% y mejoró la supervivencia a los 5 años desde un 45% a un 50% ($P = 0,016$). La quimio-radioterapia centra sus objetivos en la preservación de la vejiga. La comparación aleatoria de la radioterapia sola frente a la quimio-radioterapia con cisplatino, demostró una mejoría de la tasa de control local, aunque sin mejoría en la tasa de metástasis ni en la supervivencia global. Si se opta por el tratamiento concomitante, la quimioterapia neoadyuvante al mismo no ha demostrado ningún beneficio. Hasta el momento no hay ningún ensayo aleatorio que compare la quimio-

radioterapia con la cistectomía radical, por lo que no se puede proponer al primero como alternativa del segundo. Las condiciones médicas del paciente y su tolerancia a las complicaciones y toxicidades de los tratamientos condicionarán la elección del mismo. Los pacientes con cáncer de vejiga y extensión a órganos vecinos podrían ser tratados con cistectomía radical con resección de ganglios linfáticos pélvicos. La extensión de la resección de los ganglios linfáticos es un tema de controversia ya que no hay información con alto nivel de pruebas que justifique la magnitud de la linfadenectomía pélvica. La enfermedad metastásica tiene un pronóstico desfavorable y puede ser tratada con quimioterapia paliativa. Debe considerarse a la combinación de metotrexate, vinblastina, doxorubicina y cisplatino (M-VAC), el tratamiento estándar. La combinación de cisplatino y gemcitabina ocasiona tasas de respuestas similares, tiempo hasta progresión y supervivencia global equiparables en comparación con M-VAC, pero con un mejor perfil de toxicidad y tolerancia. Aún cuando este estudio no estuvo diseñado para mostrar la equivalencia de ambos regímenes, la similitud en eficacia y lo reducido de los efectos tóxicos de gemcitabina y cisplatino, lo convierten en una alternativa razonable para los pacientes que no tolerarían el régimen M-VAC.

7.4 Cáncer de testículo

Es un tumor que afecta sobre todo a hombres jóvenes de raza blanca entre 20 y 40 años. La criptorquidia (ausencia de descenso de los testículos) incrementa el riesgo de su aparición, pero la orquidopexia precoz puede proteger de este riesgo. Los síndromes de feminización testicular y el síndrome de Klinefelter predisponen a tumor de células germinales. No se conoce la causa de cáncer de testículo, pero la presencia de isocromosoma 12p es un trastorno citogenético característico de los tumores de células germinales. Hay dos tipos de tumores de células germinales, el seminoma y el tumor no seminomatoso, representando aproximadamente el 50% cada uno de ellos. Cuatro son los subtipos de tumores de células germinales no seminomatosos, el carcinoma embrionario, el teratoma, el coriocarcinoma y el tumor del seno endodérmico (tumor del saco vitelino). Muchos enfermos presentan tumores mixtos. Los tumores germinales pueden estar confinados al testículo, donde pueden invadir las estructuras adyacentes, pueden diseminarse a los ganglios linfáticos o pueden ocasionar metástasis en órganos distantes. El seminoma suele ser un tumor con mejor pronóstico y es muy sensible a la radioterapia. Los tumores no seminomatosos pueden ser asignados a riesgo alto si localizan de forma primaria en el mediastino, si presentan metástasis viscerales extrapulmonares y si se detectan marcadores tumorales muy elevados (alfa-fetoproteína mayor de 10.000 ng/ml, beta-gonadotropina coriónica mayor de 50.000 IU/ml y láctico deshidrogenasa 10 veces superior al límite normal). La masa testicular indolora suele ser el signo típico de presentación del cáncer de testículo. La epididimitis y la orquitis deben ser descartadas si el paciente se queja de dolor. El tratamiento con antibióticos durante unos días puede servir de ensayo terapéutico para aclarar el origen del cuadro. La ecografía testicular es muy útil para aclarar el diagnóstico diferencial de las lesiones testiculares. La determinación de la alfa-fetoproteína y la beta-gonadotropina coriónica son de utilidad, ya que la primera es un marcador que se encuentra elevado en los tumores no seminomatosos con componente de tumor del seno endodérmico y la segunda en el coriocarcinoma (aunque pueden observarse elevaciones leves o moderadas en el seminoma). Si existe sospecha de tumor testicular, el diagnóstico definitivo se realizará mediante una orquiectomía por vía inguinal. La TAC de tórax y abdomen completarán el diagnóstico de extensión.

La orquiectomía inguinal es el tratamiento de elección de una masa testicular tumoral. La vía transescrotal puede favorecer la diseminación del tumor hacia el mismo escroto o hacia los ganglios inguinales. En los tumores germinales no seminomatosos localizados en el testículo puede plantearse una linfadenectomía retroperitoneal para detectar o descartar la presencia de metástasis ganglionares, ya que la TAC y la linfangiografía son pruebas inexactas en este tipo de tumor. El seminoma localizado en el testículo tiene un pronóstico muy favorable, ya que el 95% de ellos quedan curados aún sin tratamiento adyuvante a la orquiectomía. Las opciones de tratamiento adyuvante para este grupo de pacientes son la quimioterapia adyuvante con un ciclo de carboplatino (área bajo la curva 7) y la radioterapia de los ganglios retroperitoneales. Los pacientes con invasión vascular en el tumor parecen ser los que tienen más riesgo de desarrollar metástasis ganglionares, por lo que puede elegirse esta información para decidir no hacer ningún

tratamiento adyuvante, quimioterapia o radioterapia. Los pacientes con tumores no seminomatosos confinados al testículo tienen también un pronóstico excelente. Las opciones de tratamiento posterior son la linfadenectomía retroperitoneal selectiva (evitando la lesión de las cadenas y ganglios simpáticos para preservar la eyaculación), el seguimiento estrecho y la quimioterapia adyuvante con tres ciclos de bleomicina, etopósido y cisplatino (BEP). También la invasión vascular tumoral puede ser considerada como factor pronóstico adverso para la decisión de tratamiento tras la orquiectomía.

Los pacientes con seminoma que se ha diseminado a los ganglios retroperitoneales deben diferenciarse en afectación no voluminosa y voluminosa según sea menor o mayor de 5 cm. La opción de tratamiento para los primeros pasa por la radioterapia pélvica y retroperitoneal y para los segundos pasa por la quimioterapia con un régimen que contenga cisplatino y etopósido. No está clara la utilidad de la radioterapia o la cirugía de las masas residuales. En el caso de los tumores germinales no seminomatosos con afectación ganglionar retroperitoneal las opciones de tratamiento tras la orquiectomía son la linfadenectomía retroperitoneal (pero los pacientes que no normalizan los marcadores tumorales tras esto, deben ser tratados con quimioterapia), la linfadenectomía retroperitoneal seguida de quimioterapia y la quimioterapia sola. Tres ciclos de BEP o cuatro de EP son tratamientos adecuados cuando se elige la quimioterapia. La resección de las masas residuales a la quimioterapia debe indicarse forma juiciosa, no existiendo indicaciones plenamente establecidas.

En casos de seminomas con metástasis distantes la quimioterapia con el esquema BEP o con 4 ciclos de EP puede curar un porcentaje significativo de pacientes. Es frecuente la persistencia de anomalías residuales que pueden seguirse evolutivamente o researse en el caso de que persistan mayores de 3 cm. En tumores no seminomatosos con metástasis a distancia la quimioterapia estándar BEP o 4 ciclos de EP curan al 70% de los pacientes. En casos seleccionados, la cirugía después de la quimioterapia para resear las masas residuales tiene la finalidad de determinar si todavía quedan células tumorales, ya que dicho resultado indica la necesidad de quimioterapia adicional, de prevenir el crecimiento de teratomas y de elementos de células no germinales presentes en algunas de estas masas.

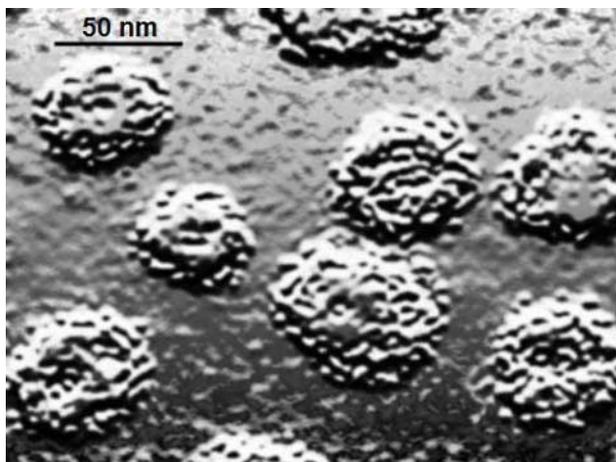
7.5 Cáncer de cérvix

Es una causa muy frecuente de enfermar en países subdesarrollados, en poblaciones con nivel socioeconómico bajo, en mujeres con actividad sexual temprana, con múltiples parejas sexuales y fumadoras. El virus del papiloma humano y, en concreto, los serotipos 16 y 18, están implicados en la patogenia de esta enfermedad. Este virus actúa sobre la fase G1 del ciclo celular. La proteína E7 del mismo se liga e inactiva a la proteína Rb de la célula y la proteína E6 ocasiona la degradación de p53. El cribado poblacional de esta enfermedad debe ser realizada en todas las mujeres cuando inician su actividad sexual o a los 20 años de edad. Cuando dos citologías anuales consecutivas hayan sido normales, deben espaciarse a cada tres años. Las citologías anormales obligan a biopsiar el cérvix, normalmente mediante colposcopia y pintando el cérvix con ácido acético al 3% para poner de manifiesto las zonas anormales en forma de manchas blancas. Estas medidas pueden prevenir el cáncer de cérvix y la mortalidad que ocasiona hasta en el 80%. Si se diagnostica un carcinoma in situ, debe realizarse una conización, que es curativa. Cuando existe un carcinoma de cérvix infiltrante, las pacientes suelen acudir al médico por hemorragia anormal o tras el coito. La secreción vaginal, los síntomas urinarios y la lumbalgia también son síntomas frecuentes.

Las medidas destinadas a prevenir la infección por el virus del papiloma humano han demostrado ser efectivas también para prevenir el cáncer de cérvix. Estudios de casos-control han demostrado que la abstinencia sexual y el empleo de anticoncepción de barrera y de cremas espermicidas previene la aparición de esta neoplasia. La vacunación contra el virus del papiloma humano previene en gran medida la infección persistente y secundariamente el carcinoma de cérvix. No se conoce la duración de esta protección. El cese del hábito tabáquico también previene contra esta neoplasia.

El pronóstico de esta enfermedad depende fundamentalmente de lo avanzada que se encuentre en el momento del diagnóstico. La determinación del estadio es clínica y consiste en una exploración de la pelvis bajo anestesia con cistoscopia y rectoscopia. Para la detección de metástasis se emplean la radiografía de tórax, la urografía intravenosa y la TAC abdominal. El estadio, volumen y grado del tumor, tipo histológico, propagación linfática e invasión vascular son los factores principales que influyen en el pronóstico. El estado de los ganglios pélvicos y periaórticos es también importante a la hora de determinar el pronóstico. La mayoría de los carcinomas de cérvix son carcinomas epidermoides y existe controversia a cerca de si el adenocarcinoma posee peor pronóstico. Suele originarse en la unión escamosa columnar del canal endocervical o en la zona cérvico-uterina. La displasia cervical y la neoplasia intraepitelial de cérvix son lesiones precursoras. El proceso de transformación es variable y lento (entre el 30 y el 70% de pacientes con carcinoma in situ progresan a carcinoma infiltrante en el plazo de 10 años, pero el 10% de las lesiones intraepiteliales progresan en menos de un año). La apariencia del tumor infiltrante puede ser una úlcera, una tumoración excrecente o la infiltración extensa de los tejidos, incluyendo el recto y la vejiga. La diseminación a distancia acontece a través de los vasos linfáticos hasta las estaciones ganglionares regionales y por vía hematológica hasta otros órganos.

La neoplasia intraepitelial de cérvix debe ser tratada mediante conización (extirpación de una porción del cérvix en forma cónica, que contiene la lesión). La conización puede ser también adecuada para pacientes con deseo de preservar su fertilidad y si el tumor infiltrante no invade en profundidad más de 3 mm, no hay invasión vascular o linfática y los márgenes de la conización son negativos. La alternativa de este tratamiento es la histerectomía total o la radioterapia intracavitaria sola en mujeres no candidatas a la cirugía. Si la invasión es de 3 a 5 mm, está indicado realizar una histerectomía radical con disección de ganglios linfáticos pélvicos. Las opciones de tratamiento para las pacientes con lesiones macroscópicas menores de 4 cm confinadas al cérvix, son la radioterapia externa con dos o más aplicaciones de braquiterapia intracavitaria, la histerectomía radical más linfadenectomía pélvica bilateral seguida o no de radioterapia externa con quimioterapia (cisplatino con o sin 5-fluoruracilo) en caso de ganglios positivos o márgenes quirúrgicos afectados.



Virus del papiloma humano al microscopio electrónico.

En casos de afectación extracervical, sin infiltración del parametrio, las opciones de tratamiento son la radioterapia intracavitaria combinada con la radioterapia externa, la histerectomía radical con linfadenectomía pélvica seguida o no de radio-quimioterapia. Si el parametrio está afectado, el tratamiento de la paciente debe consistir en radioterapia más quimioterapia (radioterapia intracavitaria y externa sobre la pelvis junto con cisplatino o cisplatino y 5-fluoruracilo). Las pacientes con tumores más avanzados por extensión a la pared pélvica o al tercio inferior de la vagina o con hidronefrosis o disfunción renal, así como las que presentan invasión de vejiga, recto o extrapélvica, deben ser tratadas también con radio-quimioterapia como se ha recogido antes. En caso de metástasis a distancia la radioterapia puede servir de paliación del tumor primario o de las metástasis. La quimioterapia paliativa más activa incluye el cisplatino, la ifosfamida, el paclitaxel, el irinotecan y la gemcitabina, bien en monoterapia o en combinación.

7.6 Cáncer de endometrio

Es la neoplasia ginecológica más frecuente y es una enfermedad casi exclusiva de mujeres postmenopáusicas. Factores predisponentes son la obesidad, los ciclos menstruales alterados, la infertilidad, la menopausia tardía y la hemorragia postmenopáusica. Existe un discreto aumento del riesgo de sufrir cáncer de endometrio en las mujeres que toman tamoxifeno para el cáncer de mama y en las que toman terapia hormonal sustitutiva. Los síntomas más frecuentes de esta enfermedad son la secreción vaginal anormal, la hemorragia vaginal anormal y la leucorrea. El 75-80% de los casos son adenocarcinomas y el carcinoma mucinoso, el carcinoma seroso papilar y las variedades secretora, ciliada y de células claras son menos frecuentes. El estadio, el grado histológico y la invasión del miometrio son los principales factores pronósticos. El diagnóstico se obtiene mediante legrado uterino. La realización de una TAC torácico abdominal puede ser de utilidad. La propia histerectomía abdominal total con salpingooforectomía bilateral es el procedimiento de estadificación. La biopsia intraoperatoria de los ganglios regionales puede ofrecer información sobre la diseminación linfática.

Las pacientes con carcinoma de endometrio localizado o con invasión endocervical pueden ser curadas mediante histerectomía y salpingooforectomía bilateral más muestreo de ganglios pélvicos y paraaórticos. La radioterapia externa adyuvante se indica cuando hay invasión miometrial profunda (50% de su profundidad) o cuando el tumor es de grado 3. Cuando el tumor está limitado al útero, la radioterapia adyuvante no ocasiona ninguna mejora de la supervivencia, aunque si reduce la tasa de recidivas locorregionales a costa de aumento de los efectos indeseables del tratamiento. Si la enfermedad invade el estroma del cérvix uterino, las opciones de tratamiento son la histerectomía, salpingooforectomía bilateral y muestreo de ganglios, seguidos de radioterapia postoperatoria; la radioterapia intracavitaria y externa preoperatorias, seguidas de histerectomía y salpingooforectomía bilateral con biopsia de ganglios paraaórticos y, en algunos casos, histerectomía radical y linfadenectomía pélvica. El carcinoma de endometrio que se extiende fuera del útero, pero limitado a la pelvis menor, se trata con cirugía y radioterapia. Las pacientes con enfermedad inoperable pueden tratarse con radioterapia. El abordaje usual es usar una combinación de radioterapia externa y radioterapia intracavitaria. Cuando hay metástasis a distancia, con frecuencia pulmonares, puede ser útil la hormonoterapia. Los progestágenos son los fármacos más empleados, obteniéndose respuestas entre el 15 y el 30% de las pacientes y mejora de la supervivencia. La quimioterapia con adriamicina y cisplatino es un tratamiento paliativo activo, con impacto en la tasa de respuesta y la supervivencia libre de progresión comparado con la adriamicina sola. Paclitaxel y adriamicina obtiene resultados similares a los de la anterior combinación. La combinación de adriamicina cisplatino y paclitaxel más factor estimulante de colonias granulocíticas es superior en tasa de respuestas, supervivencia libre de progresión y supervivencia global, a la adriamicina y cisplatino, aunque con mayor toxicidad, sobre todo neurológica.

7.7 Cáncer de ovario

La incidencia de cáncer de ovario empieza a ser significativa en la quinta década de la vida y alcanza el máximo en la octava. La nuliparidad aumenta el riesgo de padecerlo, mientras que las gestaciones y los anovulatorios lo reducen. Sobre el 5% de los cánceres de ovario son casos familiares. Las mutaciones de BRCA-1 predisponen a padecer tanto cáncer de mama como de ovario. En la mayoría de los casos las pacientes consultan al médico por signos y síntomas que indican la extensión de la enfermedad fuera de la pelvis: dolor y distensión abdominal, síntomas urinarios y aumento de peso. El cáncer de ovario localizado suele ser asintomático y es diagnosticado en una exploración pélvica como una masa anexial indolora a la palpación, aunque es preciso saber que la mayoría de las masas anexiales detectadas en mujeres que ovulan son quistes ováricos que desaparecen en el transcurso de uno a tres ciclos menstruales. Las masas anexiales en mujeres postmenopáusicas suelen ser patológicas con más frecuencia y deben, en general, ser extirpadas quirúrgicamente. En el 80-85% de las mujeres con cáncer de ovario se detecta elevación del

marcador tumoral CA 125, pero este marcador no tiene una especificidad perfecta, ya que otras alteraciones también pueden elevarlo. A excepción de familias con riesgo elevado, los programas de cribado resultan ineficaces. El cáncer epitelial de ovario pueden ser de varios tipos: serosos, mucinosos, endometrioides, de células claras y el tumor de Brenner (derivado del epitelio urotelial o transicional). El 4% de los tumores ováricos proceden del estroma o de células germinales (se tratan igual que los tumores germinales de testículo). Factores pronósticos importantes con influencia en la supervivencia son el grado histológico y el estadio tumoral.

El diagnóstico del cáncer epitelial de ovario se basa en la exploración ginecológica, la ecografía transvaginal, la TAC de tórax y abdomen, los niveles séricos de CA 125 y el estudio de la extensión de la enfermedad mediante procedimiento quirúrgico que permite la inspección visual y manual de toda la superficie peritoneal y del diafragma. Durante este procedimiento debe realizarse una histerectomía abdominal total, salpingooforectomía bilateral, omentectomía parcial, toma de muestras de ganglios pélvicos y paraaórticos y lavados peritoneales.

Los tumores bien o moderadamente diferenciados, confinados a uno o los dos ovarios, sin rotura capsular, ni tumor en la superficie ovárica, ni ascitis o lavado peritoneal positivo para células malignas, pueden ser tratados con cirugía solo. En las pacientes con deseo de descendencia puede realizarse una salpingooforectomía unilateral siempre que los tumores sean de bajo grado. Los tumores de grado 3, con rotura capsular, tumor en la superficie ovárica, ascitis o lavado peritoneal positivo para células malignas, con implantes pélvicos o extrapélvicos, deben ser tratados con algún tratamiento adyuvante (P-32 intraperitoneal o radioterapia, quimioterapia sistémica basada en platino solos o en combinación con alquilantes o quimioterapia sistémica basada en platino más paclitaxel). No está claro el papel de la cirugía cuando hay metástasis extraperitoneales, pero la citorreducción de la mayor cantidad posible de tumor puede ser beneficiosa en casos localmente avanzados, ya que existen pruebas de que el volumen de la enfermedad residual tras la cirugía se relaciona con la supervivencia de la paciente. En muy pocas ocasiones, generalmente debido a riesgo quirúrgico, es preferible tratar a las pacientes con varios ciclos de quimioterapia antes de la cirugía citoreductora de intervalo. En las pacientes con citorreducción óptima (enfermedad residual menor de 1 cm), la administración de quimioterapia intraperitoneal (cisplatino o paclitaxel) ha demostrado un beneficio para la supervivencia de estas pacientes, cuando se la compara con su administración sistémica, a pesar de los problemas de tolerancia y los relacionados con el catéter intraperitoneal. En las pacientes con cirugía subóptima y metástasis a distancia, la quimioterapia consigue respuestas superiores al 60% y con una duración mayor de un año. El cisplatino o el carboplatino junto con el paclitaxel han demostrado ser superiores a platino junto con ciclofosfamida, pero cuando la combinación ha sido comparada con los platinos en monoterapia, no ha podido demostrarse su superioridad. Para la enfermedad recurrente es importante diferenciar la recurrencia sensible al platino (aquellos pacientes cuya enfermedad recurre más de seis meses después de cesar la quimioterapia de inducción. El tratamiento se hace con platino y se cataloga como potencialmente sensible al platino. En las recurrencias con resistencia primaria o resistencia secundaria al platino (aquellos pacientes cuya enfermedad progresa antes de cesar la quimioterapia de inducción -resistencia primaria al platino- o en los seis meses después de cesar -resistencia secundaria al platino-) el uso del platino se considera inútil. En este caso fármacos como el paclitaxel, topotecán, adriamicina liposomal, docetaxel y gemcitabina pueden ser activos. Otros fármacos ha demostrado también actividad en ensayos de fase II: 5-fluoruracilo y ácido folínico, ifosfamida, capecitabina, etopósido, hexametilmelamina, tamoxifeno y bevacizumab.

8. Diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama >

Los factores que predisponen a la aparición de cáncer de mama son el sexo, la edad, los factores hormonales (historia menstrual y reproductiva, toma de dietilestilbestrol, de anovulatorios y de terapia hormonal sustitutiva), la densidad mamográfica, la hiperplasia atípica mamaria, la historia previa de cáncer y de cáncer de mama, la exposición a radiaciones ionizantes, el consumo de alcohol, la historia familiar y el cáncer de mama hereditario. Han sido identificados un buen número de genes de susceptibilidad: BRCA-1, BRCA-2, CHK2, p53 (síndrome de Li-Fraumeni), RB1, STK11/LKB1 (síndrome de Peutz-Jeghers), PTEN (síndrome de Cowden), MSH2, MLH1 (síndrome de Muir-Torres / síndrome de cáncer de colon no polipósico / síndrome de Lynch), ATM (síndrome de ataxia-telangiectasia) y CDH-1 (síndrome de cáncer gástrico difuso hereditario). Han sido descritos algunos modelos de predicción del riesgo de cáncer de mama, que pueden ser aplicados a las mujeres para conocer el riesgo de desarrollar esta enfermedad. También pueden ser sometidas a test genéticos, aunque si se decide su realización deben estar siempre asociados a un programa de consejo genético, deben interpretarse adecuadamente y su resultado deberá influir en el manejo de la paciente o de sus familiares. Deben reservarse para mujeres con historia personal o familiar sospechosa, con un 10% de probabilidad de que el test sea positivo. Las recomendaciones para mujeres de alto riesgo de sufrir cáncer de mama pasan por algunas de las siguientes medidas preventivas: seguimiento, cirugía profiláctica o quimioprevención. El seguimiento debería empezar 10 años antes de la edad a la que la mujer más joven de su familia fue diagnosticada de cáncer de mama. Se aconseja la autoexploración mamaria mensual y la exploración clínica anual desde los 20 años, la mamografía anual desde los 25-35 años y el examen pélvico, ecografía transvaginal y determinación de CA 125 sérico anuales. La Sociedad Americana de Cáncer propone la realización de resonancia magnética como prueba de imagen en el seguimiento de las mujeres con alto riesgo de cáncer de mama (las portadoras de mutaciones BRCA, las familiares de primer grado de mujeres portadoras de mutaciones BRCA, a las que se asigne un riesgo de 20-25% de sufrir cáncer de mama mediante el modelo BRCAPRO u otros dependientes de la historia familiar). El lavado y la endoscopia ductal son pruebas en estudio para el seguimiento de mujeres con alto riesgo de cáncer de mama. La primera droga con indicación aprobada para reducir la incidencia de cáncer de mama en mujeres con alto riesgo es el tamoxifeno, por lo que puede ser una opción preventiva, aunque lo más razonable es animar a las pacientes a participar en los ensayos clínicos de quimioprevención. La tercera opción preventiva es la cirugía profiláctica (mastectomía bilateral y/u ooforectomía profiláctica). Si se opta por ella, la mastectomía total es la técnica preferida, que puede reducir el riesgo de cáncer de mama en un 90%. La ooforectomía bilateral debe plantearse tras completar los deseos de descendencia o en la menopausia y reduce el riesgo de cáncer de ovario en un 96% a los 8 años y el riesgo de cáncer de mama en un 50%. Las recomendaciones quirúrgicas preventivas están basadas en estudios que no son considerados de alto nivel de pruebas y no se conoce en la actualidad su verdadero impacto en la supervivencia de estas mujeres. Tampoco han sido comparadas las diferentes modalidades preventivas en ensayos clínicos, por lo que la decisión de aplicar un método preventivo concreto deberá ser tomado tras proporcionar información y discutir los pros y contras con la mujer.

Las modalidades de cribado de cáncer de mama en la población general son la exploración física y la mamografía y ambas son complementarias. La mamografía puede detectar cánceres de pequeño tamaño, con un estadio claramente inferior a los cánceres detectados en la población general no sometida a cribado. Esto se relaciona con el descenso en la mortalidad por cáncer de mama observada a partir de la década de los 90. Salvo dos, todos los ensayos aleatorizados han confirmado que el cribado poblacional de mujeres asintomáticas con mamografía y exploración física reduce la tasa de mortalidad por cáncer de mama en un 20-30% en mujeres mayores de 50 años. En mujeres con edades comprendidas entre 40 y 49 años, los ensayos también demuestran una reducción del 18% en la mortalidad para las mujeres invitadas a someterse a mamografías de cribado. A pesar de las pruebas a favor del cribado poblacional con mamografías, existe aún controversia en su aplicación, sobre todo debido a la detección de problemas importantes en los principales ensayos clínicos realizados, como defectos significativos en los métodos de exclusión de participantes y de aleatorización, informes insuficientes en la causa de muerte en muchas mujeres y muy pocos datos de morbilidad asociado al cribado. Las recomendaciones oficiales de los diferentes Sistemas Públicos de Salud coinciden en aconsejar la realización periódica de mamografías bilaterales, iniciándolas a edad variable y cubriendo hasta edades también variables y con periodicidad también variable. La Sociedad Americana de Cáncer, el Colegio Americano de Radiología y el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos recomiendan la realización de una mamografía basal antes de los 40 años, mamografía anual junto con exploración física entre los 40 y 49 años y a partir de los 50 años, sin límite de

edad. En mujeres de alto riesgo, como las portadoras de genes de susceptibilidad, se aconseja empezar el programa de cribado a los 25 años o 5-10 años antes de que el miembro de la familia más joven sufriera cáncer de mama.

En los casos de diagnóstico de cáncer de mama en el programa de cribado, las lesiones son usualmente no palpables, por lo que el diagnóstico se completará con biopsia con aguja gruesa asistida por alguna técnica de imagen localizadora: ecografía en caso de lesiones detectables por ecografía, estereotaxia en caso de microcalcificaciones. En ocasiones es preferible la escisión de la lesión guiada por arpón localizador.

En el pasado, el diagnóstico de cáncer de mama se realizaba tras el estudio de una masa palpable. Aunque esto sigue ocurriendo, una gran mayoría de cánceres de mama es detectada mamográficamente. Una masa mamaria es sospechosa de cáncer si es dura e indolora, está fija a la pared torácica o a la piel, retrae la piel o el pezón o produce telorrea hemática. La valoración diagnóstica de estas pacientes se basa en la triple evaluación (exploración física, estudio de imagen y estudio cito o histopatológico). Todas las pacientes con una masa mamaria deben ser exploradas con inspección y palpación mamaria y de las cadenas de drenaje. Deben someterse también a una mamografía, aunque el diagnóstico de cáncer sea obvio, ya que se obtienen las características de la masa mamaria y pueden detectarse lesiones ocultas. La clasificación Bi-rads de los hallazgos mamográficos permite diferenciar cinco categorías: Bi-rads 1 o normal, Bi-rads 2 o imagen benigna, Bi-rads 3 o imagen de significado indeterminado, Bi-rads 4 o imagen sospechosa de malignidad y Bi-rads 5 o imagen maligna. La ecografía mamaria diferencia las lesiones sólidas de las quísticas y puede ser adecuada en mujeres jóvenes, gestantes o lactantes, con mamas mamográficamente densas, para la valoración de la región axilar y de tejido mamario accesorio. La TAC o la resonancia magnética mamaria no tienen un lugar plenamente establecido en el diagnóstico de una masa mamaria. La resonancia magnética tiene una alta sensibilidad en detectar cánceres infiltrantes, pero posee una especificidad pobre (captaciones frecuentes en lesiones benignas y en tejido mamario normal), no existen protocolos y criterios de interpretación estandarizados, es una prueba cara, con disponibilidad limitada y la mayoría de los centros carecen de sistemas de biopsia dirigidas por resonancia. Además, la resonancia magnética no predice con exactitud la extensión del cáncer in situ. En cualquier caso, se precisan estudios que demuestren un beneficio para la paciente con la inclusión de la resonancia magnética en la evaluación diagnóstica del cáncer de mama. La punción aspiración con aguja fina es una prueba simple, segura y barata, que distingue inmediatamente los quistes de las lesiones sólidas. Debe sospecharse un carcinoma intraquístico si el aspirado es hemático, si persiste la lesión palpable después del vaciado, si el quiste se llena repetidamente o si persiste la densidad mamaria después de la aspiración. Entre los inconvenientes del estudio citológico figura la imposibilidad de diferenciar el cáncer in situ del infiltrante y de proporcionar el status HER-2 del tumor. La biopsia con aguja gruesa es actualmente el estándar para obtener el diagnóstico histopatológico de una paciente con cáncer de mama.

En estadios iniciales de cáncer de mama, la rentabilidad de las exploraciones complementarias como la radiografía de tórax, ecografía abdominal y gammagrafía ósea es muy baja, por lo que no es recomendable su realización en la evaluación inicial de estas pacientes. La PET es una prueba actualmente en estudio, que puede proporcionar imágenes anatómicas y metabólicas. En algunos estudios, la captación por el tumor de fluorodeoxiglucosa se correlaciona con el grado histológico y la agresividad potencial del tumor. Puede ser útil en la evaluación de las metástasis ganglionares en la cadena mamaria interna, en la axila, en la detección de enfermedad multifocal, en las recurrencias, en las metástasis óseas y, en general, en la enfermedad metastásica. Un 20% de falsos negativos ha sido comunicado en la evaluación de metástasis ganglionares axilares.

En tumores mamaros localizados, la cirugía de la mama es el primer tratamiento de elección. Puede optarse por una tumorectomía, que consiste en la extirpación del tumor con márgenes libres (la extensión exacta de los márgenes quirúrgicos es motivo de controversia) o por una cuadrantectomía, que precisa un margen de tejido normal de aproximadamente 3 cm, extirpado en bloque con una porción de la piel supradyacente y de la fascia profunda. La mastectomía radical, que requiere la extirpación de la mama más el pectoral mayor y menor, raramente es indicada en la actualidad. La mastectomía radical modificada precisa la extirpación de la mama, pero preserva el músculo pectoral mayor y el nervio pectoral lateral +/- el músculo pectoral menor. Cualquiera de las técnicas debe ir acompañada del

estadiaje quirúrgico de los ganglios de la axila. Ha sido probado en siete ensayos clínicos aleatorizados que la escisión local completa del tumor más radioterapia consigue resultados equivalentes en términos de supervivencia que la mastectomía, por lo que la cirugía conservadora de la mama es el tratamiento local más apropiado para la mayoría de las mujeres con tumores localizados. Las contraindicaciones absolutas para el tratamiento conservador son la gestación, la irradiación mamaria previa, el cáncer difuso, la persistencia de márgenes afectados por el tumor después de intentos razonables de cirugía conservadora y el cáncer de mama inflamatorio. La sobreimpresión del lecho tumoral tras la cirugía conservadora con 10 Gy después de administrar 50 Gy a toda la mama, reduce significativamente el riesgo de recidiva local, sin demasiado deterioro en el resultado cosmético. La radioterapia postmastectomía está indicada en los casos con 4 o más ganglios axilares positivos y en los tumores mayores de 5 cm y ganglios positivos. El beneficio en tumores menores de 5 cm y con 1 a 3 ganglios es menos claro, por lo que deben barajarse otros factores como el estado de los márgenes quirúrgicos, la invasión vascular o la edad. La radioterapia postmastectomía reduce las recidivas locales y mejora la supervivencia libre de enfermedad y global.



Cáncer de mama localmente avanzado.

El estado ganglionar axilar continúa siendo la variable pronóstica más importante para la supervivencia global y libre de enfermedad de las mujeres con cáncer de mama. En pacientes con carcinoma infiltrante de mama, la linfadenectomía axilar continúa siendo el tratamiento estándar. Muchas linfadenectomías se realizan innecesariamente porque los ganglios axilares serán negativos y, además, la linfadenectomía axilar es la principal causa de morbilidad en estas pacientes. Han sido reconocidos tres grupos de pacientes en los que el riesgo de metástasis ganglionares es muy bajo: carcinoma ductal in situ, carcinoma microinfiltrante y carcinoma tubular o mucinoso puro menor de 1 cm. La biopsia selectiva del ganglio centinela analiza el ganglio axilar con mayor probabilidad de contener metástasis si ya se ha producido la diseminación del tumor y este ganglio puede ser detectado tras la inyección de un radiotrazador y/o un colorante. Si es negativo puede evitarse la linfadenectomía y si es positivo deberá realizarse. La biopsia selectiva del ganglio centinela ha demostrado que reduce la morbilidad postquirúrgica comparado con la linfadenectomía axilar y, probablemente, llegará un día en que será considerada la técnica de estadiaje axilar estándar, ya que las recidivas regionales son equivalentes y los datos de supervivencia a largo plazo están aún pendientes (pendientes de conocer el impacto que los casos falsos negativos –entre el 5 y 10%- y que serán infratratados, tendrán en los resultados de supervivencia).

Los deseos y motivaciones de las pacientes constituyen las principales indicaciones de la reconstrucción mamaria después de una mastectomía. La reconstrucción inmediata puede, en general, ser ofrecida a mujeres con estadios precoces. La inserción de implantes o el trasplante de tejidos autólogos suelen ser las técnicas más empleadas de reconstrucción mamaria.

Tras completar el tratamiento quirúrgico, el clínico debe disponer de la siguiente información proporcionada por el estudio patológico: tamaño tumoral, márgenes quirúrgicos, tipo histológico, grado histológico, grado nuclear, invasión vascular peritumoral, infiltración de la piel, infiltración vascular dérmica, infiltración de la pared torácica, componente in situ (extensión, grado nuclear, patrón arquitectural, necrosis), ganglios axilares (número, número con metástasis, tamaño y tipo de la metástasis) y estudio inmunohistoquímico de receptores de estrógenos, de progesterona y HER-2. En caso de dudas sobre la positividad de la sobreexpresión de HER-2, debe analizarse la amplificación del gen HER-2 mediante hibridación in situ fluorescente. Con esta información y con los datos clínicos de la paciente (edad, estado menopáusico, comorbilidad) es posible establecer un riesgo de recurrencia y de muerte por cáncer de mama, así como proponer la terapia sistémica adyuvante más adecuada. Según la Reunión de Consenso de St. Gallen de 2007, una paciente es considerada de bajo riesgo si los ganglios axilares son negativos, el tumor mide menos de 2 cm, el grado histológico y nuclear es 1, no hay invasión vascular peritumoral, los receptores de estrógenos y/o progesterona son positivos, HER-2 es negativo y tiene más de 35 años. Será considerada de riesgo intermedio cuando los ganglios axilares sean negativos, pero posea al menos uno de los factores anteriormente citados o bien cuando los ganglios axilares sean positivos, pero con un número entre 1 y 3 y los receptores hormonales sean positivos y HER-2 negativo. Para ser catalogada de alto riesgo, los ganglios axilares deben ser positivos entre 1 y 3 con receptores hormonales negativos o HER-2 positivo o bien 4 o más ganglios axilares positivos. Es importante también catalogar el grado de hormonosensibilidad de un caso concreto. El Consenso de St. Gallen clasifica la hormonosensibilidad en alta, incompleta u hormonorresistencia. Si los receptores hormonales son negativos nos encontramos ante un caso de hormonorresistencia. Si son positivos pero con niveles bajos o el receptor de estrógenos es positivo y el de progesterona negativo o HER-2 es positivo o hay un número elevado de ganglios axilares positivos o existen marcadores proliferativos altos o existen niveles altos de activador del plasminógeno tipo urokinasa o de su inhibidor tipo 1, se considera el caso como de hormonosensibilidad incompleta. Las pacientes con HER-2 negativo de riesgo bajo deben ser tratadas con hormonoterapia, ya tengan hormonosensibilidad alta o incompleta; la primera opción para las pacientes de riesgo intermedio con hormonosensibilidad alta es también la hormonoterapia y la segunda opción quimioterapia seguida de hormonoterapia; las enfermas con riesgo intermedio y hormonosensibilidad incompleta deben tratarse con quimioterapia seguida de hormonoterapia y como segunda opción sólo hormonoterapia; en caso de hormonorresistencia el tratamiento adyuvante será sólo quimioterapia; las pacientes con alto riesgo y hormonosensibilidad alta o incompleta deben tratarse con quimioterapia seguido de hormonoterapia y las hormonorresistentes sólo con quimioterapia. En caso de sobreexpresión o amplificación de HER-2, debe añadirse al tratamiento trastuzumab. La quimioterapia es aplicada en un intento de eliminar las micrometástasis. La reducción del riesgo absoluto de recidiva o muerte gracias a la quimioterapia es mayor en las mujeres con receptores hormonales negativos que en aquéllas con receptores positivos. El beneficio absoluto que la quimioterapia adyuvante ocasiona en mujeres con ganglios positivos es mayor que en mujeres con ganglios negativos, aunque la reducción del riesgo relativo es idéntica. Disponemos de información de metaanálisis sobre la eficacia de la quimioterapia adyuvante. La quimioterapia administrada durante más de 6 meses no es más beneficiosa. Aunque el beneficio es para las mujeres de todas las edades, las que más se benefician son las menores de 50 años. Este beneficio y, en general el de cualquier tipo de tratamiento sistémico, persiste durante al menos 15 años. Con poliquimioterapia, la probabilidad de sobrevivir a los 15 años es mayor, aunque el impacto es modesto. Las combinaciones con antraciclinas son las preferibles si no hay contraindicaciones. Para pacientes mayores de 70 años, los datos son insuficientes como para generalizar su indicación en este subgrupo de pacientes. En general, los ensayos clínicos individuales que investigan el beneficio de incluir taxanos en la adyuvancia, han demostrado un beneficio en la supervivencia libre de enfermedad y global. De esta forma, los regímenes que combinan las antraciclinas y los taxanos son el actual estándar en las mujeres con axila positiva. También se empieza a obtener resultados de ensayos clínicos que prueban su beneficio también en pacientes con axila negativa. La adición de trastuzumab (anticuerpo dirigido contra HER-2) ha demostrado en los ensayos clínicos, aún con corto seguimiento, que aumenta la supervivencia libre de enfermedad, sin conocerse con seguridad si es mejor su administración concomitante o secuencial con la quimioterapia. Debido a su cardiotoxicidad y la potencial cardiotoxicidad de las antraciclinas, es muy aconsejable una monitorización estrecha de función cardíaca (fracción de eyección ventricular) como se realizó en los ensayos clínicos.

Existe también información procedente de metaanálisis sobre el beneficio de la hormonoterapia adyuvante. Tamoxifeno es un modulador selectivo de los receptores de estrógenos que mejora sustancialmente la supervivencia los 10 años de las mujeres con receptores hormonales positivos. Tamoxifeno beneficia a todas las mujeres con cáncer de mama hormonosensible independientemente de la edad, del estado ganglionar y del estado menopáusico. Es un tratamiento seguro y tomarlo durante 5 años es mejor que durante 1 ó 2 años. Tamoxifeno también reduce la incidencia de cáncer de mama contralateral al 50% si se toma durante 5 años y este beneficio se mantiene al menos durante 5 años después de que haya sido suspendido. La ablación o la supresión ovárica en mujeres premenopáusicas también ocasiona una ganancia en las tasas de recidiva y en la mortalidad. El efecto es menor cuando se administra quimioterapia simultánea. En mujeres postmenopáusicas, los inhibidores de la aromatasas durante 5 años o secuenciales después de 2 ó 3 años de tamoxifeno han demostrado una pequeña reducción en la tasa de recidivas, cuando se les compara con el tamoxifeno durante 5 años. El mismo beneficio se observa con el tratamiento extendido (administrar un inhibidor de la aromatasas tras 5 años de tamoxifeno).

Los avances tecnológicos en biología molecular han hecho posible nuevas clasificaciones del cáncer de mama basados precisamente en características genéticas y moleculares específicas de esta enfermedad. Los subtipos genéticos *normal breast like*, luminal, basal y HER-2 han sido descritos tras estudios de agrupaciones de genes mediante tecnología de análisis de *microarrays*. Existe mucho interés en poder establecer un pronóstico y poder tomar decisiones de tratamiento basados en esta tecnología. Hoy no se considera un proceder estándar, ya que son necesarios ensayos clínicos diseñados para demostrar que la pronosticación mediante información molecular y genética es válida y es superior a la basada en los parámetros clínicos e histopatológicos que hoy manejamos. Sin embargo, probablemente será una forma pronosticar y de tomar decisiones de tratamiento en un futuro próximo. Por ello, esta tecnología deberá estar asequible en las unidades de Oncología Médica de los centros asistenciales y, en la actualidad, los oncólogos deberíamos estar dando ya los primeros pasos para que esto sea así. Algo parecido ocurre con la pronosticación y decisiones de tratamiento basadas en la detección de células tumorales circulantes y en médula ósea. En tumores mamarios operables, pero de tamaño grande, donde el cirujano puede tener dificultades para realizar una cirugía conservadora, es posible ofrecer a la paciente la opción de quimioterapia neoadyuvante. Este tratamiento consigue los mismos resultados en cuanto a supervivencia que la quimioterapia adyuvante, con la ventaja de que la reducción tumoral puede aumentar las posibilidades de un tratamiento conservador. El tratamiento estándar es una combinación que contenga antraciclinas y taxanos, generalmente administrados de forma secuencial y si hay sobreexpresión o amplificación de HER-2 debe añadirse trastuzumab. Con antraciclinas sólo la tasa de remisiones completas patológicas se sitúa en torno al 10%. Se doblan si se añaden los taxanos y la adición de trastuzumab ocasiona que dicha tasa se sitúe entre el 60 y 70%. Obtener una remisión completa patológica es un factor de buen pronóstico, ya que predice una supervivencia libre de enfermedad más prolongada. Son factores predictivos de buena respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, el grado histológico alto y la negatividad de receptores hormonales. El tipo histológico lobulillar predice una respuesta pobre a la quimioterapia neoadyuvante. En mujeres con tumores con receptores hormonales positivos, de edad avanzada o con comorbilidades que supongan un impedimento para la quimioterapia, puede plantearse un tratamiento de hormonoterapia neoadyuvante. Letrozol y exemestano pueden suponer una ventaja sobre tamoxifeno en el contexto neoadyuvante, aunque la tasa de remisiones completas patológicas con cualquiera de ellos es baja.

Los programas de cribado poblacional del cáncer de mama han ocasionado, entre otros efectos, el incremento de mujeres diagnosticadas de carcinoma in situ. El diagnóstico de carcinoma ductal in situ se basa en la proliferación de células cancerosas dentro del ducto mamario, sin infiltración a través de la membrana basal, que permanece preservada. El tamaño, el grado nuclear, la presencia de necrosis y el estado de los márgenes quirúrgicos tras la escisión son factores pronósticos en el carcinoma intraductal. El tratamiento clásico era la mastectomía sin linfadenectomía axilar, pero, al igual que con los tumores infiltrantes, la escisión local completa más radioterapia constituye hoy el procedimiento terapéutico estándar. La quimioprevención con tamoxifeno en carcinomas ductales in situ con receptores hormonales positivos, ocasiona una reducción en la aparición de nuevos carcinomas ipsi o contralaterales. La enfermedad de Paget del pezón se caracteriza por la aparición de una lesión eczematosa del pezón / areola, cuyo sustrato histopatológico es un carcinoma intraductal. Puede o no estar asociado a la presencia de un tumor infiltrante en la mama. La mastectomía constituyó el proceder quirúrgico más empleado, pero hoy es posible seleccionar los casos

y ofrecer tratamiento conservador (exéresis del complejo areola / pezón más una porción de parénquima mamario retroareolar más radioterapia). El carcinoma lobulillar in situ suele ser un hallazgo incidental en mujeres entre 35 y 55 años con mastopatía fibroquística. Suele ser multifocal o difuso y no se le considera cáncer o precursor de cáncer, sino un indicador de riesgo de padecer cáncer de mama (1-1,5 por año). La media de tiempo hasta la aparición de un cáncer infiltrante en la misma mama o en la mama contralateral es de 15-20 años. Es una entidad microscópica y nunca se presenta como una masa palpable. Las opciones de tratamiento de esta entidad son la observación, la mastectomía profiláctica y la quimioprevención con tamoxifeno.

El cáncer de mama localmente avanzado e inflamatorio reúne a un grupo heterogéneo de mujeres con pronóstico variable. Incluye casos con tumores grandes pero operables y casos con tumores inoperables pero sin metástasis a distancia, como los tumores mayores de 5 cm, de cualquier tamaño pero con invasión directa de la piel de la mama o de la pared torácica, cualquier tumor con metástasis en ganglios axilares fijos o en ganglios infra o supraclaviculares. El carcinoma inflamatorio es una entidad clínica agresiva, de evolución rápida, caracterizada por la aparición de eritema e induración de la piel de la mama y a veces edema (piel de naranja) y la biopsia revela invasión de los vasos linfáticos de la dermis. En general, el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado se inicia con tratamiento sistémico neoadyuvante (quimioterapia con antraciclinas y taxanos o, en algunos casos hormonoterapia neoadyuvante), seguido del tratamiento local (cirugía y radioterapia). Se administrará hormonoterapia adyuvante si los receptores hormonales son positivos. Igual que en el cáncer de mama precoz, si hay sobreexpresión de HER-2, deberá administrarse trastuzumab.

Más del 75% de las recurrencias del cáncer de mama es detectado por las propias pacientes y comentado con el médico en la visita programada o antes. El 15% de las recidivas es detectado en el examen físico por el médico. El 60-80% de las mismas ocurren en los tres primeros años. Es aconsejable someter a las pacientes a una anamnesis guiada hacia la detección de síntomas sospechosos de recidiva (dolor óseo, dolor torácico, disnea, tos, dolor abdominal, náuseas, astenia, anorexia, lesiones cutáneas y pérdida de peso) y a una exploración física global pero dirigida especialmente a las zonas problemáticas identificadas en la anamnesis y haciendo hincapié en el área locorregional del tumor primitivo (mama, pared torácica y ganglios linfáticos). No existen estudios aleatorizados que investiguen de forma directa si la autoexploración mamaria y la detección con mamografía tienen impacto en el estadio de presentación de segundos primarios de mama o en la supervivencia tras su tratamiento. Parece prudente incluir estas medidas en el seguimiento de supervivientes a un cáncer de mama (riesgo 3-6 veces mayor de padecer un segundo cáncer de mama en comparación con la población general y las mamografías sistemáticas rutinarias reducen la mortalidad por cáncer de mama en mujeres mayores de 50 años). No existen pruebas de la utilidad del hemograma o de la bioquímica sérica en el seguimiento postterapéutico. Tampoco de la monitorización de marcadores tumorales. Los datos actuales no apoyan tampoco el uso de la radiografía de tórax, ecografía abdominal y gammagrafía ósea en el seguimiento rutinario de las pacientes asintomáticas tratadas de cáncer de mama. No se han realizado estudios prospectivos dirigidos a evaluar el uso de la TAC, resonancia magnética o PET en la detección de la recurrencia en pacientes asintomáticas tratadas de cáncer de mama. Dos ensayos aleatorizados y un metaanálisis del grupo Cochrane concluyen que no es posible recomendar un seguimiento intensivo para detectar las recidivas del cáncer de mama. El impacto de un programa de seguimiento dependerá de la sensibilidad y especificidad de las pruebas empleadas y de la eficacia de los tratamientos disponibles para tratar la recidiva. Los ensayos comentados tienen la limitación de que no han incorporado marcadores tumorales con potencialidad para detectar precozmente la recidiva, no incorporaron técnicas de imagen sofisticadas (TAC, resonancia magnética, PET) y fueron realizados antes de disponer de nuevos tratamientos para el cáncer de mama metastásico (taxanos, inhibidores de la aromatasa, trastuzumab). Es desconocido si habría un beneficio en la supervivencia aplicando nuevos tratamientos de forma precoz tras la detección de la recidiva mediante nuevas modalidades de seguimiento. Está justificado el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis de mujeres con menopausia precoz o en tratamiento con inhibidores de la aromatasa. No está justificado el seguimiento endometrial de mujeres bajo tratamiento con tamoxifeno. Deberían someterse a exploración ginecológica anual, reservando la ecografía transvaginal y/o la biopsia endometrial para aquéllas que desarrollen metrorragia. Es deseable evitar el seguimiento redundante por múltiples especialistas. Dos pequeños ensayos aleatorizados han sugerido que

un seguimiento menos intensivo realizado por generalistas puede ser una alternativa al seguimiento por especialistas y con mejor relación coste-efectividad.

El cáncer de mama metastásico es fundamentalmente una enfermedad incurable. Los objetivos del tratamiento serán la paliación de los síntomas y el aumento de la calidad de vida de la paciente. Adicionalmente puede conseguirse un incremento de las respuestas, del periodo libre de progresión y de la supervivencia. La mediana de supervivencia de una paciente con cáncer de mama metastásico se sitúa alrededor de 24 meses. Entre el 3 y 12% sobreviven a los 5 años. Algunas pacientes alcanzan remisiones clínicas completas con quimioterapia, pero en muy pocas se mantiene a largo plazo (2% de supervivencia libre de progresión a los 15 años tras ser tratadas con fluoruracilo, adriamicina y ciclofosfamida en una serie del MD Anderson). En las pacientes con múltiples localizaciones metastásicas y en aquéllas con afectación visceral, es prioritario el tratamiento sistémico (quimioterapia, hormonoterapia, trastuzumab, bifosfonatos). Las pacientes con localizaciones únicas, con síntomas focales o con crisis focales como fractura patológica, compresión medular o metástasis cerebrales, deben ser sometidas, además, a tratamiento local con cirugía y/o radioterapia. El tratamiento sistémico paliativo a aplicar a una paciente con cáncer de mama metastásico dependerá de diversos factores. Si la enfermedad es hormonosensible, el intervalo libre de enfermedad previo ha sido largo, las localizaciones metastásicas no son amenazantes de la vida y la enfermedad presenta un curso indolente, debe iniciarse un tratamiento de tipo hormonal. Sin embargo, si la enfermedad es hormonorresistente, con intervalo libre de enfermedad previo corto, con afectación visceral rápidamente progresiva, debe empezarse tratamiento quimioterápico. En las pacientes con sobreexpresión o amplificación de HER-2 debe añadirse tratamiento con trastuzumab y si hay metástasis óseas debe plantearse añadir tratamiento con bifosfonatos. La hormonoterapia de primera línea en mujeres premenopáusicas es el tamoxifeno o bien la combinación de supresión ovárica (suelen usarse los agonistas de la LHRH) más tamoxifeno. Si se usó tamoxifeno sólo, la segunda línea de hormonoterapia en caso de respuesta y posterior progresión será la supresión ovárica. En mujeres postmenopáusicas el tratamiento de elección en primera línea suele ser un inhibidor de la aromatasas (anastrozol, letrozol o exemestano). La segunda línea hormonal debe implicar a un antiestrógeno (tamoxifeno o fulvestrant). Los progestágenos han quedado postergados al tratamiento de tercera línea. Exemestano puede mostrar cierta actividad en mujeres que se han hecho resistentes a letrozol o anastrozol. En caso de elección de quimioterapia, debe ser administrada hasta nueva progresión de la enfermedad o hasta toxicidad limitante, en caso de respuesta parcial o estabilización. Si se ha conseguido una remisión completa deben administrarse 4 ciclos adicionales del mismo esquema como consolidación. Fuera de ensayos clínicos, el tratamiento secuencial con agentes en monoterapia es mejor tolerado y no hay diferencias en la supervivencia de las pacientes cuando se le compara con la poliquimioterapia. Los fármacos más activos son las antracilinas y los taxanos. La capecitabina, vinorelbina, gemcitabina, 5-fluoruracilo, mitomicina y las sales de platino tienen también actividad en el cáncer de mama metastásico. Recientemente ha sido demostrada una mejora preliminar de la supervivencia en las mujeres que fueron tratadas con paclitaxel semanal en primera línea y a las que se añadió tratamiento con el agente antiangiogénico bevacizumab. Las mujeres con sobreexpresión o amplificación de HER-2 se benefician de tratamiento con trastuzumab, bien en monoterapia o bien en asociación con quimioterapia (paclitaxel o docetaxel) en primera línea de la enfermedad metastásica. La duración óptima del tratamiento con trastuzumab es desconocida.

Existen multitud de agentes en distintas fases de investigación. Entre ellos son destacables los antimetabolitos pemetrexed, eniluracil administrado junto con 5-fluoruracilo, los agentes antimicrotúbulos ixabepilona y vinflunina y el inhibidor de la topoisomerasa rebeccamicina. Los agentes dirigidos contra dianas moleculares más interesantes actualmente en investigación son los inhibidores de la ciclooxygenasa-2, los inhibidores de la farnesiltransferasa como tipifarnib, los inhibidores de tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico como gefitinib y erlotinib, los inhibidores duales del receptor del factor de crecimiento epidérmico y HER-2 como lapatinib, los inhibidores de m-TOR como temsirolimus, los inhibidores de metaloproteinasas de matriz como marimastat, los inhibidores de histona deacetilasa como azacitidina, decitabina, LAQ 824 y LBM 589 y los inhibidores del proteasoma como bortezomib.

9. Diagnóstico y tratamiento del melanoma >

Se expone en este capítulo el diagnóstico y tratamiento del melanoma, que la doctora Esperanza Arriola describe como paradigma de neoplasia poco sensible al tratamiento quimioterápico. La doctora Arriola apunta que, aunque en los últimos años la incidencia de melanoma ha aumentado en la población caucásica (actualmente aproximadamente 15 casos / 100.000 habitantes), la mortalidad por esta causa ha disminuido. Esto es sobre todo debido a que, cada vez con más frecuencia, el melanoma es diagnosticado en estadio precoz. Entre los factores de riesgo para desarrollar esta neoplasia destaca la exposición a la luz ultravioleta. Fundamentalmente las exposiciones producidas en la infancia, y las exposiciones intensas (que provocan quemaduras solares) e intermitentes. El número de nevus melanocíticos en la superficie cutánea es proporcional al riesgo de desarrollar un melanoma. Es conocido que dicho número aumenta con la exposición solar y no es útil para prevenir dicha aparición el empleo de filtros solares. Lo realmente útil es evitar la exposición o cubrirse la superficie corporal con ropa. Dentro de los nevus melanocíticos malignos, los de más riesgo son los llamados «atípicos» que presentan al menos 3 de estas características: borde asimétrico o irregular, combinación de varios colores en la misma lesión, y tamaño mayor de 5-6 mm. Finalmente las personas con fototipo de piel, cabello y ojos claros son las más predispuestas a padecer esta enfermedad, mientras que es más raro el diagnóstico en personas de raza negra.

En el campo del diagnóstico es destacable el papel de la educación del paciente, que en muchos casos es el primero en advertir las características anómalas en los nevus melanocíticos, lo que le lleva a acudir al médico. En cuanto al diagnóstico por parte del dermatólogo interesa decir que la dermoscopia ha sido el método clásicamente utilizado. Se trata de un microscopio de epiluminiscencia con lente de aumento que visualiza la piel tras aplicar sobre ella un aceite especial, permitiendo detectar las lesiones que pueden corresponder a melanomas. Sin embargo esta técnica ha sido superada por la dermoscopia computarizada. Esta permite el análisis digital de las imágenes, lo cual es especialmente interesante en el cribado y seguimiento evolutivo de pacientes de riesgo. Esta técnica permite el diagnóstico automático con una exactitud muy similar a la de un dermatólogo especializado.



Melanoma.

Tras la sospecha clínica, la confirmación diagnóstica se realiza a través de la exéresisbiopsia, que debe ser completa con margen de 1 a 3 mm y llegando a tejido celular subcutáneo. Si hay ganglios regionales palpables debe realizarse punción-aspiración con aguja fina de los mismos y researlos posteriormente si están afectados por el tumor. La mayoría de los melanomas no requieren un amplio estudio de extensión. Según los datos de la exploración y los síntomas que presente el paciente, puede estar indicado realizar una analítica que incluya determinación de enzima láctico-deshidrogenasa (LDH), una radiografía de tórax, una TAC, una resonancia magnética nuclear (RMN) e incluso una PET, sobre todo en los casos en los que las pruebas antes citadas susciten dudas. La PET ha demostrado su utilidad especialmente en el diagnóstico de extensión tras la aparición de una recidiva de melanoma. Sus hallazgos permiten tomar la decisión de tratamiento en estos casos. Por ejemplo, una PET compatible con enfermedad diseminada nos hará inclinarnos por un tratamiento paliativo; mientras que, si la prueba descarta dicha diseminación, realizaremos un

tratamiento con intención curativa de dicha recidiva (habitualmente quirúrgico).

Una vez diagnosticado, el tratamiento del melanoma es quirúrgico. Los márgenes de seguridad recomendados son: 0,5 cm para el melanoma «in situ», 1 cm para melanomas con invasión en profundidad menor o igual a 2 mm y 2 cm para el resto.

Los factores pronósticos más importantes en el melanoma son la invasión en profundidad de la neoplasia medida en milímetros (llamado índice de Breslow) y la existencia o ausencia de afectación ganglionar locorregional. Para la valoración de esta última se ha desarrollado una técnica llamada «ganglio centinela». Al igual que en otras neoplasias (como el cáncer de mama), la técnica del ganglio centinela permite detectar, mediante la inyección de un trazador en el área donde se localiza el tumor primario, aquel (o aquellos) ganglio (o ganglios) que reciben el drenaje linfático de dicha área en primer lugar. Es conocido que, de existir una afectación metastásica a ganglios linfáticos, éstos serán en la mayoría de los casos los primeros en ser afectados. Al ser resecados, el patólogo inspecciona los cortes. Si el resultado es que están libres de tumor, nos permite predecir que muy probablemente el resto de los ganglios de esa misma región tampoco estarán afectados, por lo que no se completará la linfadenectomía, evitando así importantes morbilidades al paciente. En cambio, si el informe patológico nos dice que hay metástasis en el ganglio centinela, el cirujano realizará una linfadenectomía completa de dicha región, dado que existirá un riesgo elevado de que existan más ganglios afectados en esa localización. El linfedema crónico de miembro afecto es de las secuelas más temidas tras la realización de una linfadenectomía. El problema es que la realización de una linfadenectomía completa en estos casos, no ha demostrado que aumente de forma significativa la supervivencia de los pacientes, por lo que actualmente no se considera una técnica estándar. Lo que sí se consigue es disminuir la tasa de recidiva locorregionales y aumentar el periodo hasta que el paciente vuelve a recaer de su enfermedad, lo cual conlleva en la mayoría de los casos una mejoría en la calidad de vida de los pacientes. Por ello la mayoría de los centros están haciendo esfuerzos para implantar la técnica del ganglio centinela en el proceso diagnóstico-terapéutico de los pacientes con melanoma cuyo índice de Breslow sea mayor de 1 mm.

Una vez intervenidos, aquellos pacientes con Breslow mayor de 4 mm o afectación linfática locorregional (que como ya hemos apuntado tendrán un peor pronóstico), pueden beneficiarse del tratamiento complementario con interferón alfa. Dicho tratamiento administrado durante un año aumenta el tiempo hasta la aparición de la recidiva de la enfermedad, pero no ha demostrado que aumente la supervivencia global de los pacientes con melanoma. Este dato, unido al hecho de que el tratamiento con interferón tiene una toxicidad considerable (síndrome pseudogripal, toxicidad hepática, cuadros depresivos, mielosupresión), hace que en algunos casos los enfermos opten por realizar únicamente una vigilancia tras el tratamiento quirúrgico de su enfermedad.

Cuando se produce una recaída de la enfermedad, se intentará realizar un rescate quirúrgico si ésta es única y reseccable (como hemos comentado antes, la PET puede ser muy útil en el diagnóstico de estos casos). Cuando la afectación es diseminada o irreseccable, los tratamientos paliativos con la quimioterapia y/o la radioterapia pueden ayudar al control de los síntomas. Habitualmente se empleará monoterapia con fármacos que han demostrado alguna actividad en el melanoma como la dacarbacina, la fotemustina o el cisplatino. Nuevamente nos encontramos con el difícil panorama de que ninguno de estos tratamientos aumenta la supervivencia de los pacientes, por lo que se debe seleccionar los individuos que van a beneficiarse de los mismos fundamentalmente según su estado general y la existencia o no de síntomas. Las causas de esta quimiorresistencia han sido y continúan siendo ampliamente estudiadas. Parece que las células del melanoma se «blindan» contra las drogas quimioterapéuticas ya que poseen una resistencia intrínseca a la apoptosis, reforzada por una reprogramación coordinada de sus vías de proliferación y supervivencia. El resultado final es la selección de células agresivas y autosuficientes capaces de ignorar estímulos inductores de la muerte celular, incluyendo la quimioterapia.

Multitud de ensayos clínicos se han realizado en intentos infructuosos de encontrar un tratamiento que pueda ocasionar mayor beneficio a los pacientes con melanoma metastásico o que aumente las posibilidades de curación

tras la cirugía. En el campo de la inmunoterapia, se observó que una droga como el interferón, cuyo mecanismo de acción está mediado inmunológicamente, tenía actividad en esta enfermedad. Actualmente hay diversas terapias en desarrollo. Destacaremos la investigación con ipilimumab y ticitimumab, anticuerpos con actividad anti-CTLA-4 (una molécula de superficie que inhibe los linfocitos T). El bloqueo de dicha molécula produce la activación de los linfocitos T con capacidad antitumoral. Otra importante línea de investigación son las células T «adoptivas». Consiste en la extracción y la multiplicación «in vitro» de linfocitos T antitumorales del paciente, con la posterior transferencia de los mismos al paciente del cual se extrajeron. Esperemos que estas otras muchas investigaciones en marcha den respuesta a una enfermedad que hasta la actualidad es un verdadero reto para la medicina.

10. Diagnóstico y tratamiento de los sarcomas

>

Se trata de neoplasias poco frecuentes. Ésta, entre otras razones, han derivado en que se hayan conseguido menos avances mediante la realización de ensayos clínicos en estos tipos de tumores, siendo además necesario, en general, más tiempo para alcanzar dichos logros que en otras neoplasias.

Los sarcomas de partes blandas son mucho más frecuentes en el adulto que los sarcomas óseos, por los que nos referiremos a ellos en este capítulo. Representan aproximadamente el 1% de todas las neoplasias. Se trata de un grupo heterogéneo que se origina en las células pluripotenciales que forman el tejido conectivo (hueso, cartílago, músculo, nervio, pared de los vasos, cápsula sinovial). Dependiendo de la diferenciación que adquieran serán más o menos parecidos a los tejidos normales, originando el leiomioma (tumor con células similares al músculo liso), rhabdomioma (músculo estriado), sarcoma sinovial, liposarcoma, etc. Las localizaciones más frecuentes de los SPB son las extremidades (59%), el tronco (19%) el retroperitoneo (15%), y la cabeza y el cuello (9%). Clínicamente suelen presentarse como una masa indolora que no suele afectar el estado general del paciente, por lo que, a menudo, son observadas durante largos periodos de tiempo y diagnosticadas de forma tardía. El método de imagen de elección para la valoración prequirúrgica de estos pacientes es la resonancia magnética nuclear. Se suele realizar también una tomografía axial computarizada de tórax y abdomen superior, ya que el pulmón es el órgano en el que con más frecuencia metastatizan la mayoría de los sarcoma. El diagnóstico de certeza se realizará tras el examen anatomopatológico del tejido obtenido por biopsia (con aguja o abierta) o por punción aspiración con aguja fina. La decisión de realizar una u otra depende del tamaño y la localización del tumor. En la mayoría de los casos es necesario disponer de tejido suficiente para realizar técnicas de inmunohistoquímica que ayuden a establecer un diagnóstico lo más exacto posible (esto no es siempre fácil, sobre todo en tumores indiferenciados).

En el momento de la cirugía definitiva, el cirujano deberá reseccionar, siempre que sea posible, el trayecto de la biopsia previa, para evitar siembras tumorales en esa localización que puedan originar recidivas precoces y comprometer la supervivencia del paciente. En los sarcomas de bajo grado localizados el tratamiento de elección es la resección quirúrgica (con técnicas que preserven el miembro afecto en el caso de los sarcomas de extremidades). Sin embargo, los de alto grado suelen requerir un tratamiento pre o postoperatorio con quimioterapia y radioterapia. Dado que se trata de una enfermedad poco frecuente en la que son posibles múltiples abordajes, tanto el diagnóstico como el tratamiento de estas neoplasias debe realizarse por un equipo multidisciplinar con experiencia (que incluya traumatólogos, cirujanos generales, radiólogos, especialista en patología, así como oncólogos médicos y radioterapeutas) para garantizar los mejores resultados. Desafortunadamente el 50% de los pacientes afectados de sarcoma fallecerán debido al desarrollo de una enfermedad metastásica o localmente avanzada. En casos seleccionados de enfermedad metastásica pulmonar aislada con enfermedad primaria controlada se puede realizar la resección quirúrgica de las metástasis pulmonares, consiguiéndose con ello largas supervivencias. Sin embargo, la mayoría de las veces los pacientes serán subsidiarios únicamente de quimioterapia paliativa, que logra un control transitorio de la enfermedad entre el 20 y el 40% de los casos. Los tratamientos más usados son la adriamicina y la ifosfamida. Aunque la quimioterapia empleada en combinación obtiene tasas de respuesta algo superior a la monoquimioterapia, la supervivencia de los pacientes no varía sustancialmente entre las dos opciones, mientras que el tratamiento combinado es más tóxico. Recientemente la Agencia Europea del Medicamento ha aprobado el fármaco trabectedina para el tratamiento de los sarcomas refractarios a adriamicina e ifosfamida o para pacientes que tienen alguna contraindicación para recibir estos tratamientos. Este fármaco, producido a partir de compuestos derivados de las algas, ha demostrado beneficiar a un grupo de pacientes pretratados en el que las alternativas de tratamiento son muy escasas.

Mención especial dentro de este capítulo requieren los tumores del estroma gastrointestinal («gastrointestinal stromal tumor» o GIST). Este tipo de tumores del estroma se diferencia sustancialmente del resto de los sarcomas tanto en su comportamiento clínico como en las terapias que podemos emplear para combatirlo. Se originan en las células intersticiales de Cajal del plexo mientérico que se encuentran entre las fibras de músculo liso del tubo digestivo. Las localizaciones más frecuentes son el estómago y el intestino delgado. Más del 90% de estos tumores codifican una proteína transmembrana con actividad tirosín quinasa denominada KIT. Esto es importante dado que,

aunque el tratamiento de elección es quirúrgico, cuando la cirugía no es posible, podemos emplear en estos tumores el tratamiento con imatinib mesilato y sunitinib. Ambos fármacos son orales y tienen una actividad antiproliferativa derivada del bloqueo de la mencionada proteína transmembrana, induciendo, en el caso de imatinib, respuestas duraderas en el 82% de los pacientes.

11. Tumores del sistema nervioso central



Las neoplasias del sistema nervioso central conforman un amplio abanico de tumores poco frecuentes en el adulto. Lo que sí es habitual en la practica diaria son metástasis cerebrales de tumores originados en otros órganos (fundamentalmente mama y pulmón), pero no hablaremos de ellas en este capítulo. Dentro de las neoplasias primarias del sistema nervioso central las más frecuentes son los gliomas. Éstos se clasifican a su vez en gliomas astrocíticos, oligodendrocíticos y mixtos, siendo los primeros los que presentan mayor incidencia. Finalmente, dentro de los gliomas astrocíticos nos centraremos en los de alto grado, concretamente el glioblastoma multiforme que es el más frecuente de todos. Se trata de una neoplasia muy agresiva, observándose una mediana de supervivencia de doce meses en los pacientes afectados. El diagnóstico de sospecha de esta neoplasia se efectúa habitualmente tras realizar una resonancia magnética craneal ante la aparición de síntomas como cefalea, nauseas, vómitos, crisis comiciales o alteraciones del nivel de conciencia. Suele observarse una lesión con realce periférico y efecto masa. Sin embargo, el diagnóstico de certeza de malignidad, debe realizarse siempre que sea posible a través de una biopsia estereotáxica. Cuando hay dificultades para realizar dicha biopsia (ya sea por la localización del tumor o por las características del paciente), la PET puede ayudarnos en el diagnóstico diferencial entre una lesión neoplásica o no, así como permitir aproximarnos el grado de malignidad y la delimitación del volumen tumoral con mayor fiabilidad que la resonancia y la TAC. Como en el caso de otras neoplasias, la PET ha mostrado ser una técnica muy útil en el diagnóstico diferencial entre recidiva y necrosis en las lesiones observadas una vez realizado el tratamiento. La superposición de imágenes anatómicas (TAC / resonancia) y funcionales (PET) puede aumentar la especificidad del diagnóstico.

El tratamiento inicial consiste en la resección quirúrgica de la masa tumoral. En la actualidad, los modernos sistemas de neuronavegación y la aplicación de técnicas microquirúrgicas permiten reducir el número de cirugías parciales y de morbimortalidad relacionado con el acto quirúrgico. A pesar de ello, el glioblastoma multiforme suele recidivar de forma precoz y la supervivencia de los pacientes intervenidos con intención radical es escasamente mayor de la de aquéllos en que sólo se realizan biopsia y tratamiento conservador (13 meses vs 8,8 meses de mediana). Por este motivo, se tiende a seleccionar según determinados factores pronósticos a aquellos pacientes que más se van a beneficiar de la cirugía. Hasta hace poco la radioterapia aislada era el tratamiento adyuvante más eficaz tras la cirugía, doblando la supervivencia esperada en estos pacientes y también el de elección en los pacientes no operados. Las técnicas de radioterapia tridimensional conformada y el colimador multiláminas hacen posible la aplicación de dosis más homogéneas en el tumor y mayor preservación de los tejidos sanos, lo que conlleva menor toxicidad, como la aparición de cataratas, retinopatía, radionecrosis o leucoencefalopatía. La radiocirugía estereotáxica es una técnica más novedosa que consiste en la administración de dosis elevadas de radioterapia en un volumen no mayor de 4 centímetros, por lo que sólo las lesiones más pequeñas son subsidiarias de este tratamiento. La braquiterapia se considera un tratamiento muy prometedor en estas neoplasias, pero aún está en desarrollo.

Dentro del tratamiento sistémico nos hallamos nuevamente ante una neoplasia con escasa quimiosensibilidad. Han sido empleados fármacos alquilantes como las nitrosoureas (carmustina y lomustina), compuestos de platino (cisplatino) y tiazidas (dacarbacina), con resultados más o menos desalentadores, tanto con intención paliativa como adyuvante (escasa eficacia a costa de toxicidad importante). Las dificultades para obtener fármacos realmente eficaces contra estos tumores son múltiples. Entre ellas están el impedimento que supone a la llegada de los fármacos, la barrera hematoencefálica y los mecanismos celulares de resistencia ya comentados en otro capítulo. Podemos concluir que las nitrosoureas tienen actividad contra los gliomas de alto grado, consiguiendo una tasa de respuesta entre el 20 y el 40% y que ninguna de ellas ha mostrado ser superior a la carmustina.

Un quimioterápico recientemente incorporado al tratamiento de los gliomas de alto grado es la temozolamida. Se trata de un fármaco alquilante oral de segunda generación, que atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica y tiene un perfil de toxicidad muy tolerable. Tiene indicación aprobada en la recurrencias de gliomas de alto grado (con una tasa de respuestas del 46%). Más recientemente ha obtenido también la aprobación para su utilización en combinación con radioterapia y de forma adyuvante tras la misma, ya sea esta radioterapia realizada aisladamente o tras la cirugía. El mayor beneficio del tratamiento combinado se observa en los pacientes más jóvenes y que han sido intervenidos previamente. Es importante seleccionar a los mejores candidatos a dicho tratamiento, dado el

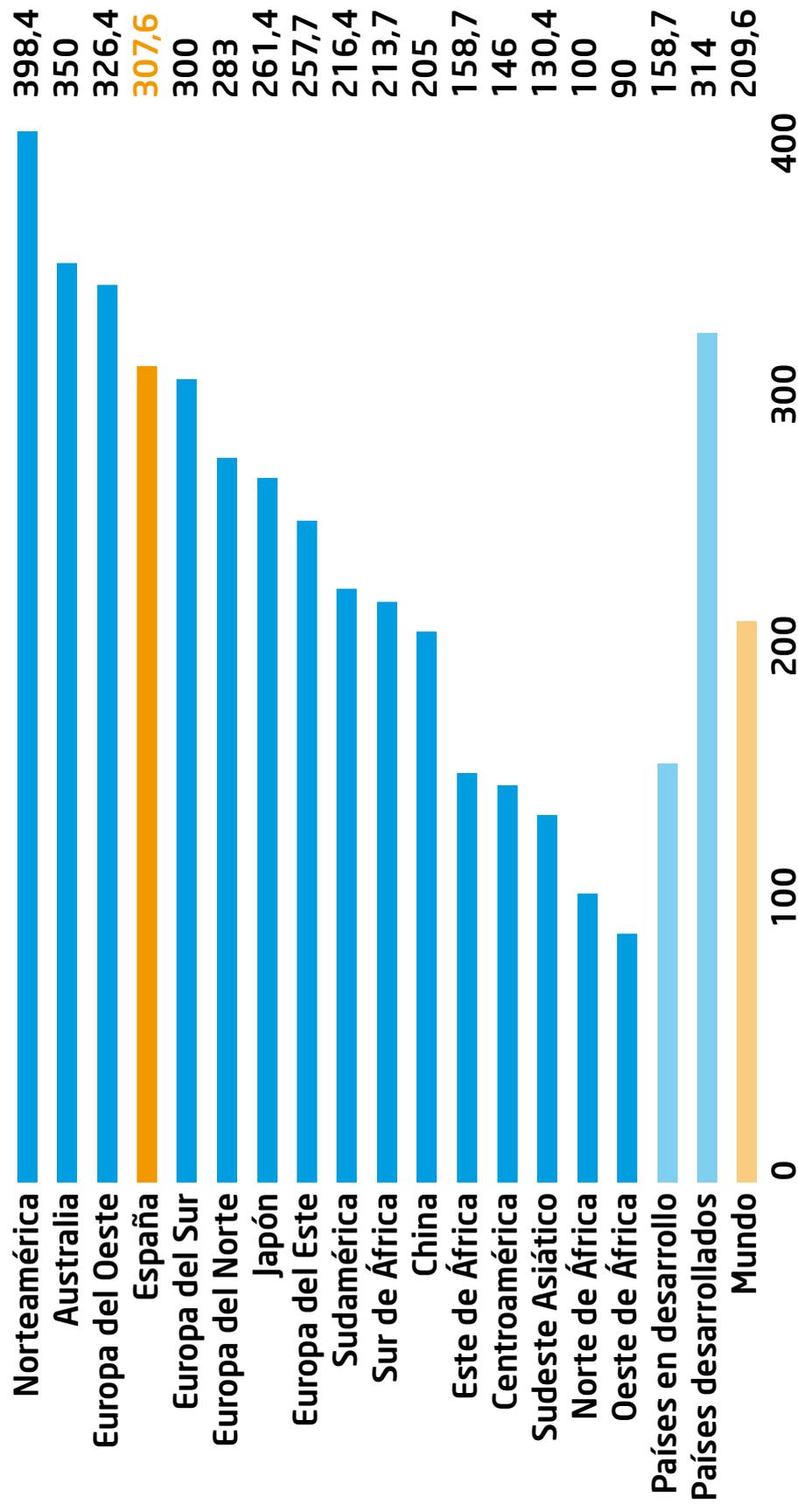
elevado coste de la temozolamida y el beneficio aportado (aumento de supervivencia de sólo 2 meses y medio respecto de la radioterapia aislada). Actualmente, existen multitud de investigaciones en marcha en el campo de los tumores del sistema nervioso central, tanto con temozolamida y otros quimioterápicos clásicos, como con nuevas dianas terapéuticas (gefitinib, lapatinib, bortezomid). Otra línea de investigación está constituida por los tratamientos «intersticiales» con polímeros biocompatibles de liberación sostenida de carmustina, que se colocan en el lecho tumoral tras la resección quirúrgica.

Tablas



TABLA 1

Incidencia estimada de cáncer en España comparada con otras áreas del mundo. Año 2002. Hombres (tasas ajustadas a la población mundial).



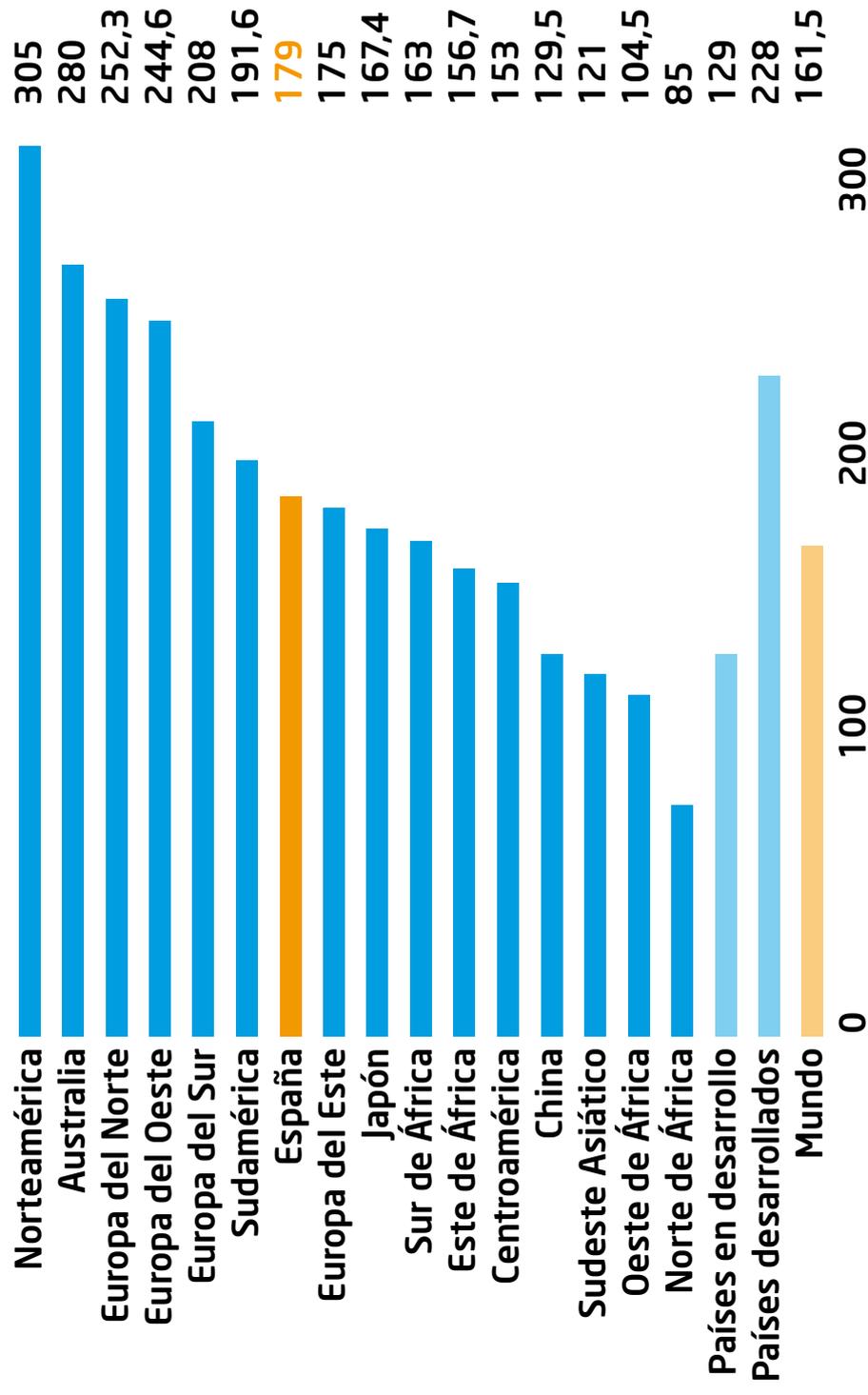
Tasas ajustadas a la población mundial (casos / 100.000 habitantes/año).

Fuente: Globocan 2002 (2005).

Elaboración: FCAECC.

TABLA 2

Incidencia estimada de cáncer en España comparada con otras áreas del mundo. Año 2002. Mujeres (tasas ajustadas a la población mundial).



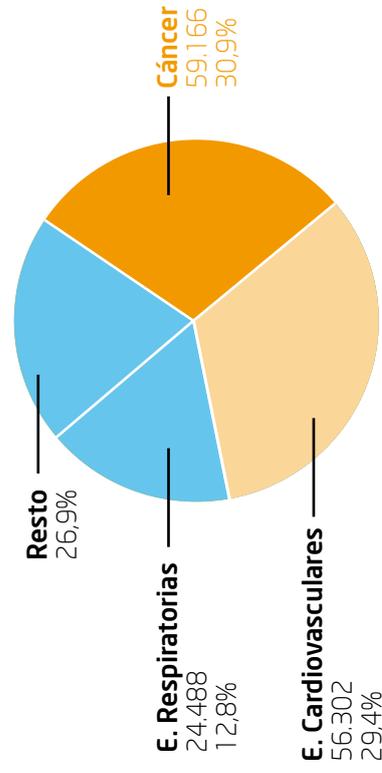
Tasas ajustadas a la población mundial (casos / 100.000 habitantes/año).

Fuente: Globocan 2002 (2005).

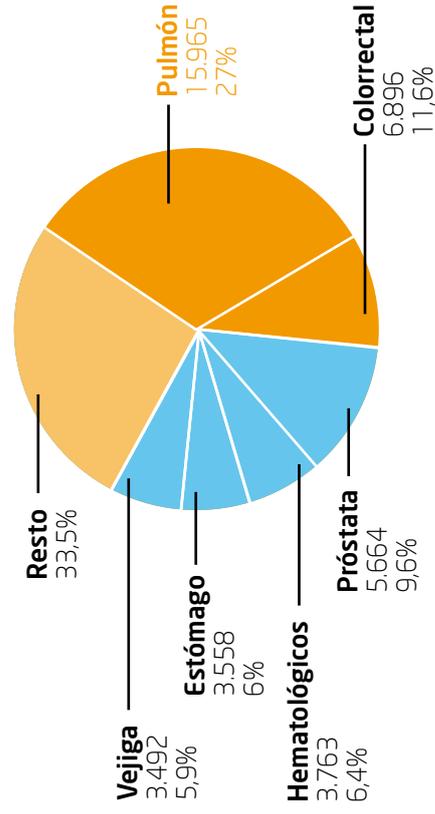
Elaboración: FCAECC.

TABLA 3
Mortalidad en España. Año 2002. Sexo masculino.

MORTALIDAD TOTAL
191.510



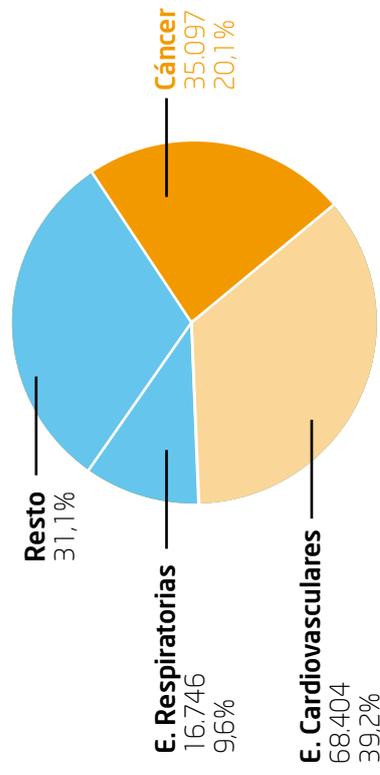
MORTALIDAD POR CÁNCER
59.166



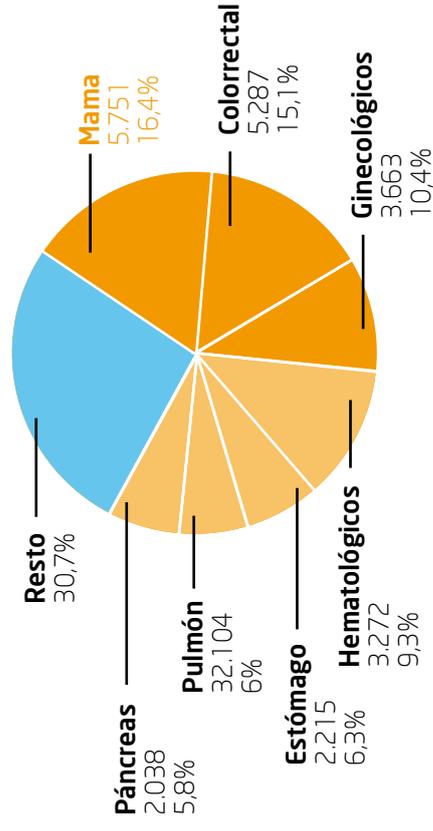
Fuente: CNE. Mortalidad por cáncer y otras causas en España. Año 2002.
 Elaboración: FCAECC.

TABLA 4
Mortalidad en España. Año 2002. Sexo femenino.

MORTALIDAD TOTAL
174.536



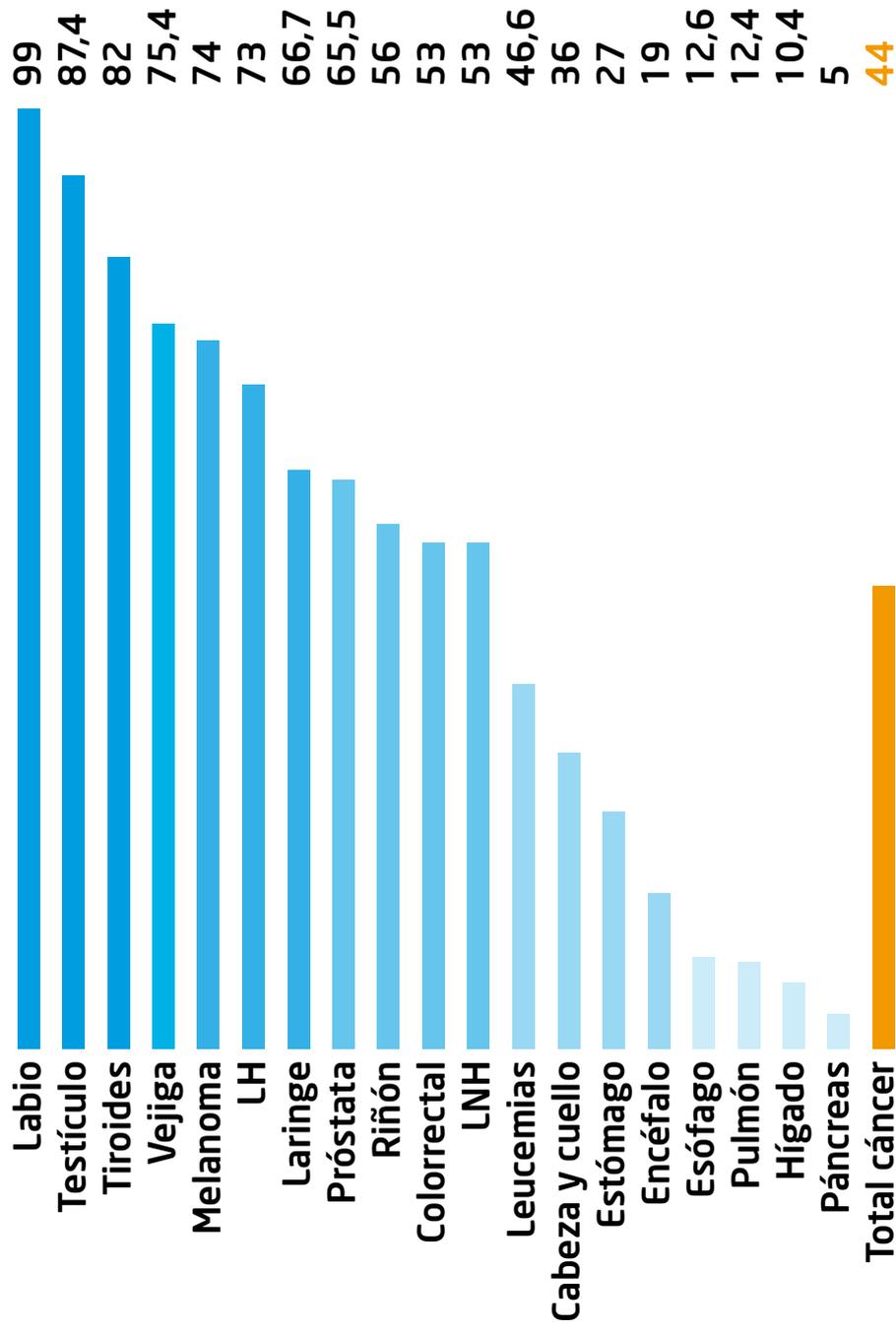
MORTALIDAD POR CÁNCER
35.097



Fuente: CNE. Mortalidad por cáncer y otras causas en España. Año 2002.
 Elaboración: FCAECC.

TABLA 5

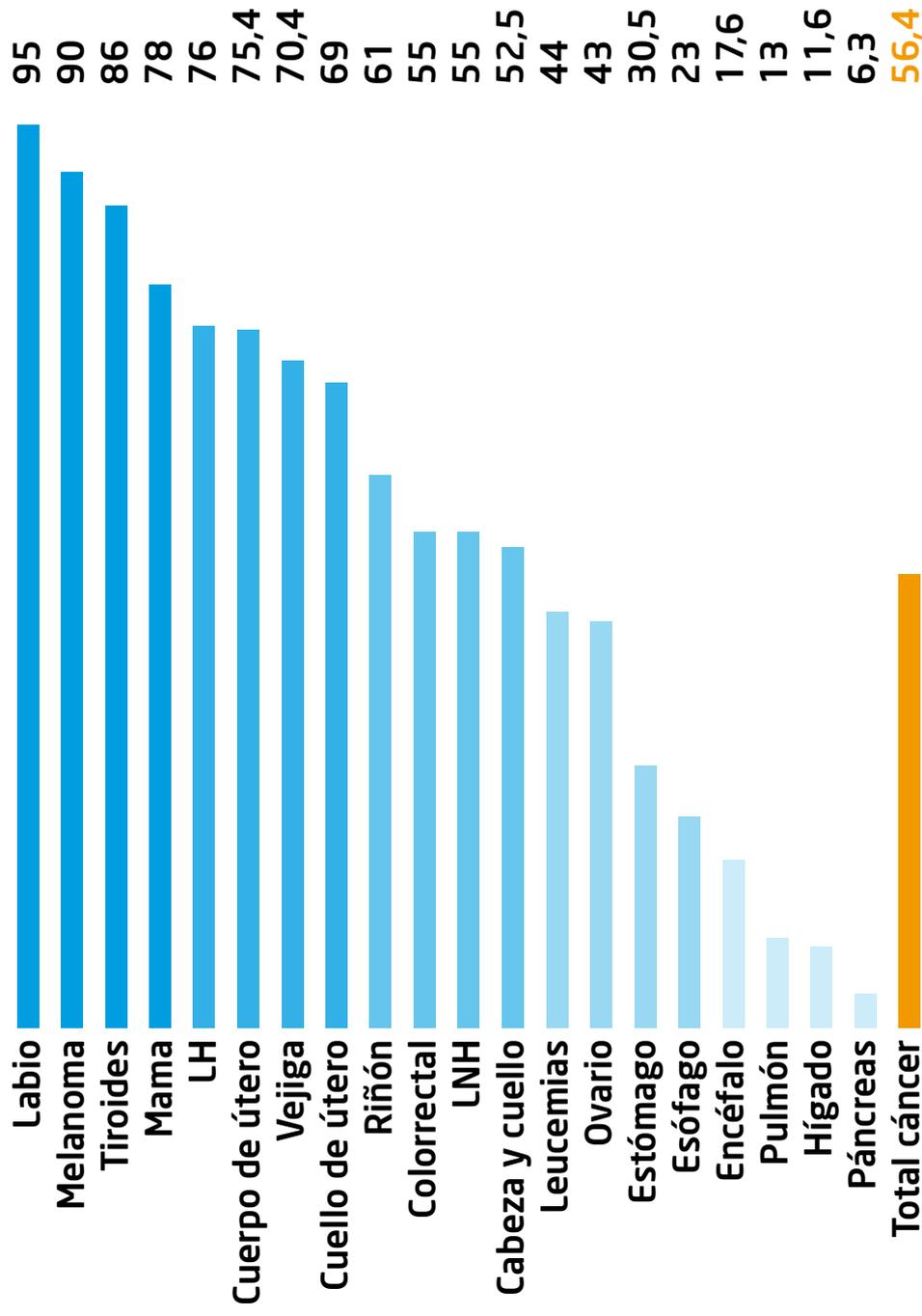
**Supervivencia del cáncer en España (% a los 5 años).
Principales localizaciones. Hombres.**



Fuente: estudio EUROCARE-3 (2003). Casos diagnosticados entre 1990-1994.
Elaboración: FCAECC.

TABLA 6

**Supervivencia del cáncer en España (% a los 5 años).
Principales localizaciones. Mujeres.**



Fuente: estudio EUROCARE-3 (2003). Casos diagnosticados entre 1990-1994.
Elaboración: FCAECC.

TABLA 7

Estimaciones de la incidencia del total del cáncer (excepto piel no melanoma) en las provincias de Andalucía en el año 2002 y proyecciones a 2007. Hombres de 0-84 años, según provincias.

	2002			2007		
	INCIDENCIAS			INCIDENCIAS		
	Nº de casos	Tasa bruta	Tasa estand. (pobl. europea)	Nº de casos	Tasa bruta	Tasa estand. (pobl. europea)
Almería	1.024	376	382	1.160	418	399
Cádiz	2.261	412	440	2.483	445	439
Córdoba	1.573	428	364	1.691	460	374
Granada	1.605	406	351	1.734	437	358
Huelva	1.028	455	430	1.131	498	451
Jaén	1.416	449	370	1.635	520	405
Málaga	2.607	406	384	2.951	455	398
Sevilla	3.595	428	435	3.992	470	448
TOTAL	15.095	418	400	16.729	460	412

TABLA 8

Estimaciones de la incidencia del total del cáncer (excepto piel no melanoma) en las provincias de Andalucía en el año 2002 y proyecciones a 2007. Mujeres de 0-84 años, según provincias.

	2002			2007		
	INCIDENCIAS			INCIDENCIAS		
	Nº de casos	Tasa bruta	Tasa estand. (pobl. europea)	Nº de casos	Tasa bruta	Tasa estand. (pobl. europea)
Almería	653	250	218	746	279	229
Cádiz	1.440	259	233	1.613	285	239
Córdoba	978	257	195	1.058	278	201
Granada	1.103	268	209	1.213	293	216
Huelva	633	277	227	689	300	236
Jaén	774	242	182	846	265	188
Málaga	1.741	265	221	1.962	295	229
Sevilla	2.404	277	240	2.659	303	248
TOTAL	10.045	273	234	11.426	307	248

TABLA 9

Mortalidad por cáncer en Andalucía, 1999 - 2003.

HOMBRES

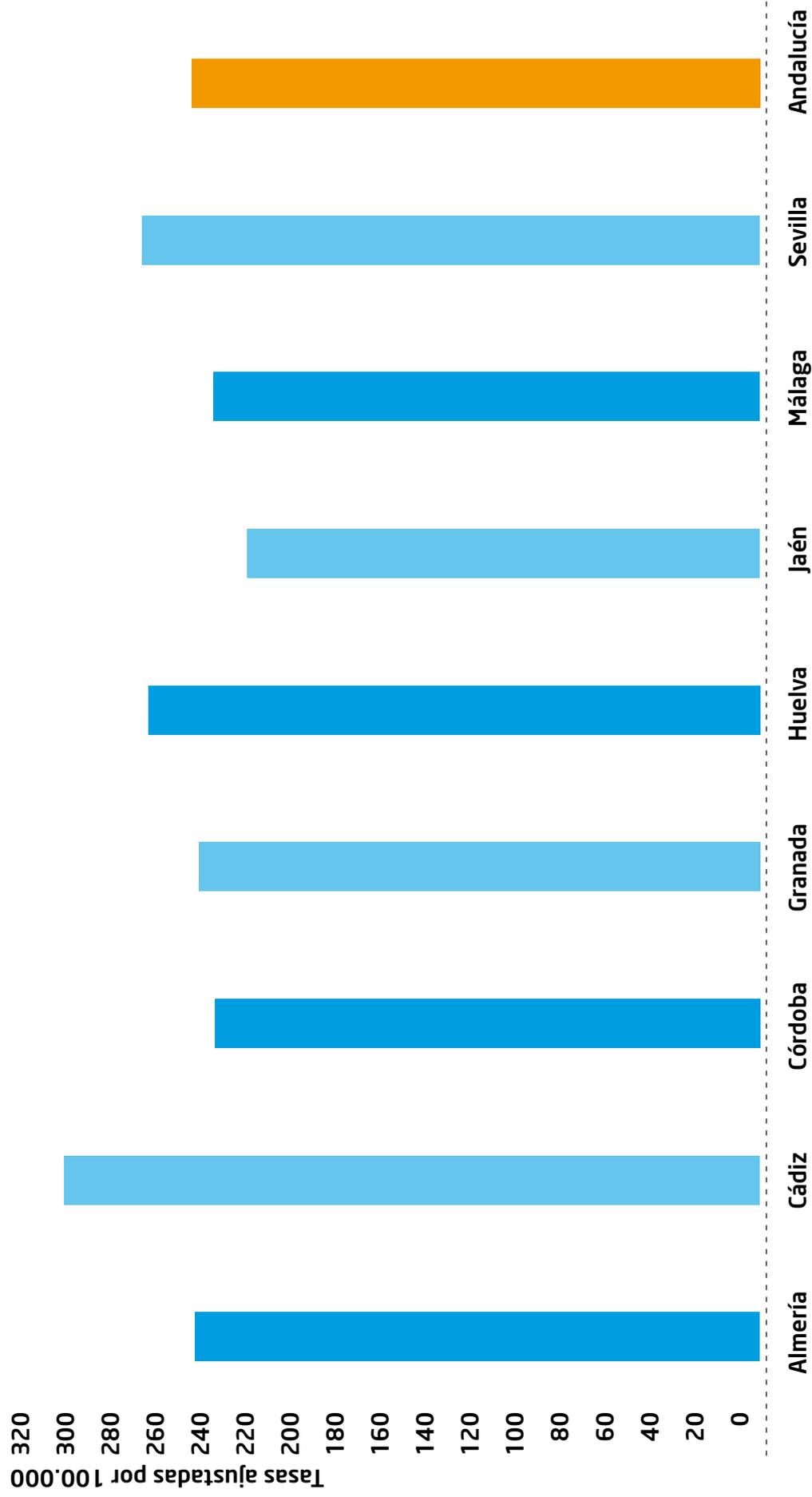
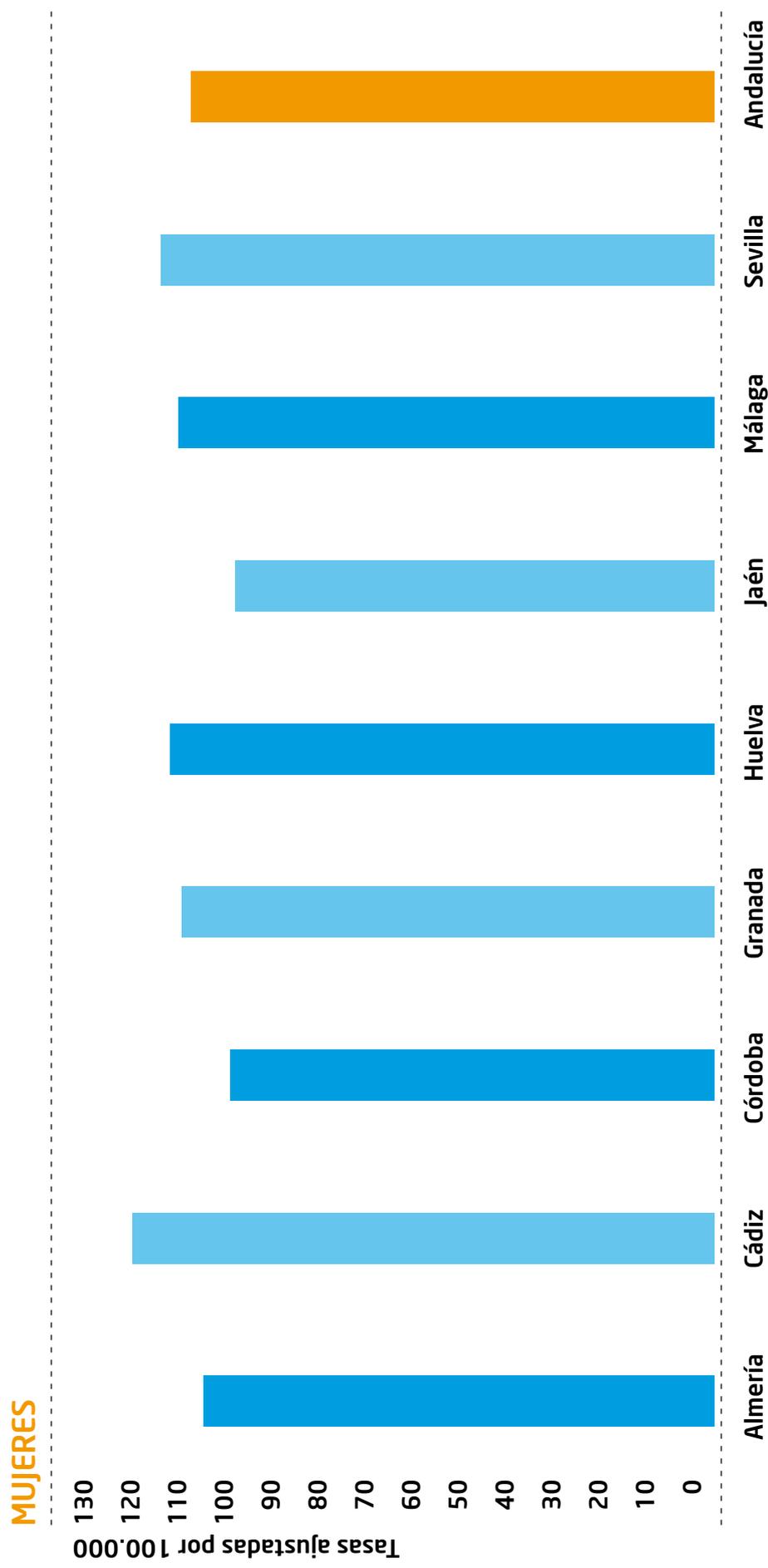


TABLA 9
Mortalidad por cáncer en Andalucía, 1999 - 2003.



Bibliografía



GUPTA, G.P., et al. (2006), «Cancer metastasis: building a framework», *Cell* 127, pp. 679-695. NGUYEN, N., et al. (2007), «Genetic determinant of cancer metastasis», *Nature Rev Genetic* 8, pp. 341-352. BENÍTEZ, E., (2007), «Prevención del Cáncer». Il Plan Integral de Oncología de Andalucía. Junta de Andalucía, Consejería de Salud. Sevilla. SHEINBERG, D.A. (2005), «Acute leukemias», en V.T. DeVita (ed.), *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, Philadelphia, 2005, pp 2088-2116. KURZROCK, R., (2003), «Philadelphia chromosome-positive leukemias: from basic mechanisms to molecular therapeutics», *Ann Intern Med* 138 (10), pp. 819-830. RAJKUMAR, S.V. et al. (2005), « Multiple myeloma: diagnosis and treatment», *Mayo Clin Proc* 80, pp. 1371-1382. BONNER, J.A., et al. (2006), «Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck», *N Engl J Med* 354, pp. 567-578. HARARI, P., et al. (2006), «Radiation combined with EGFR signal inhibitors: Head and neck cancer focus», *Semin Radiat Oncol* 16, pp. 38-44. JEONG, Y.J., et al. (2007), «Solitary pulmonary nodules: detection, characterization, and guidance for further diagnostic workup and treatment», *Am J Roentgenol* 188 (1), pp. 57-68. PÉREZ-SOLER, R., et al. (2004), «Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non--small-cell lung cancer», *J Clin Oncol* 22 (16), pp. 3238.

47. PFISTER, D., et al. (2004), «American Society of Clinical Oncology Treatment of unresectable non-small cell lung cancer guideline: update 2003», *J Clin Oncol* 22, pp. 330-353. RIBIC, C.M., et al. (2003), «Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer», *N Engl J Med* 349, pp. 247-57. CUNNINGHAM, D., et al. (2005), «ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of gastric cancer», *Ann Oncol* 16 (suppl 1), pp. 22.

23. NELSON, H., et al. (2001), «Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery», *J Natl Cancer Inst* 93 (8), pp. 583-96.

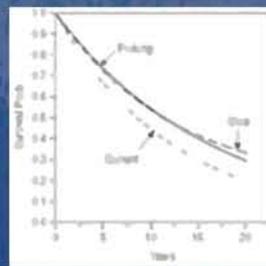
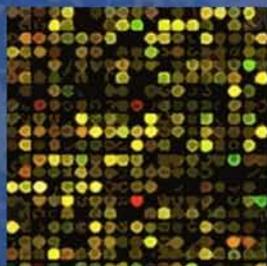
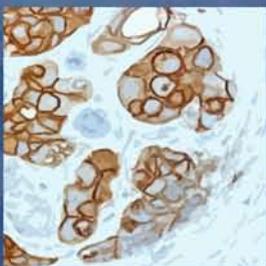
SMITH, R.A., et al. (2001), «American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometrial cancers. Also: update 2001--testing for early lung cancer detection», *CA Cancer J Clin* 51 (1), pp. 38-75. DESCH, C.E., et al. (1999), «Recommended colorectal cancer surveillance guidelines by the American Society of Clinical Oncology», *J Clin Oncol* 17 (4), pp. 1312. «Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer». Adopted on May 17, 1996 by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 14 (10), pp. 2843-77. SPANKNEBEL, K., et al. (2001), «Advances in the surgical management of pancreatic cancer», *Cancer J* 7 (4), pp. 312-23. VAN DEN BOSCH, R.P., et al. (1994), «Guidelines for the application of surgery and endoprotheses in the palliation of obstructive jaundice in advanced cancer of the pancreas», *Ann Surg* 219 (1), pp. 18-24. ROSENBERG, J., et al. (2003), «Prostate cancer update», *Curr Opin Oncol* 15, pp 217.

226. BELLDEGRUN, A., et al. (2003), «Renal and adrenal tumors: biology and management», Oxford, UK: Oxford University Press. BORDEN, L.S., et al. (2003), «Bladder cancer», *Curr Opin Oncol* 15, pp 226-235. BOSL, G.J., et al., (1997). «Testicular germ cell cancer», *N Engl J Med* 337, pp 242.

245. MONIE, A., et al. (2007), «Preventive and therapeutic HPV vaccines», *Curr Opin Investig Drugs* 8 (12), pp 1038-1050. AMANT, F., et al. (2007), «Treatment modalities in endometrial cancer», *Curr Opin Oncol* 19 (5), pp 479-485. VAN CALSTER, B., et al. (2007), «Discrimination between benign and malignant adnexal masses by specialist ultrasound examination versus serum CA-125», *J Natl Cancer Inst* 99 (22), pp 1706-1714. BRANDY, A., et al. (2004), «Breast cancer», en D.A. Casciato (ed.), *Manual of clinical oncology*, Philadelphia, 2004, pp. 233-253. GARBE, C., et al. (2007), «Diagnosis and Treatment of Cutaneous Melanoma: State of the Art 2006», *Melanoma Res* 17(2), pp 117-127. GOLDBERG, BR., et al. (2007), «Soft tissue Sarcoma: An Overview», *Orthop Nurs* 26 (1), pp 4-11.

PILO DE LA FUENTE, B., et al. (2007), «Actualización en Tratamiento de los Gliomas», *Neurología* 22 (3), pp159-169.





un
i Universidad
Internacional
de Andalucía
A